

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

**KOAH AKUT ALEVLENME İLE BAŞVURAN HASTALARDA  
SERUM REZİSTİN DÜZEYLERİ VE HAVAYOLU  
OBSTRÜKSİYONU İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Funda YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr.Teyfik TURGUT**

**ELAZIĞ  
2012**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Mehmet Hamdi MUZ

**Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr.Teyfik TURGUT

\_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eđitimim ve tez çalıőmam sűresince verdiđi destek, gűsterdiđi yakın ilgi ve katkılarından dolayı tez danıőmanım Doç. Dr. Teyfik TURGUT'a uzmanlık eđitimim boyunca bilgi ve tecrűbeleriyle bűyűk emekleri geçen baőtta Prof. Dr. M. Hamdi MUZ olmak űzere, Doç. Dr. Gamze KIRKIL ve Prof. Dr. Figen DEVECİ'ye beraber çalıőtıđımız tűm mesai arkadaőlarımın her tűrlű manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve her zaman anlayıő ve desteđini gűrdűđűm Dr. Mehmet KALKAN'a, ablam Rojda ARSLAN, eniőttem Dr.Yılmaz ARSLAN, arkadaőlarımın Bahar ŐZER, Fatma GűR, Esra ABDİK ve Ayőe ŐZDEMİR'e teőekkűr ederim.

## ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Bu hava akımı kısıtlaması genellikle, akciğerlerin zararlı partikül veya gazlara anormal bir inflamatuvar cevabı ile birlikte ve sıklıkla ilerleyicidir. KOAH'lı hastaların yaklaşık olarak üçte birinde, bozulmuş gastrointestinal sistem fonksiyonu, besin alımı, besinlerin oksidasyonundaki yetersizlik ve hipermetabolik durum sonucu malnütrisyon gelişmekte ve bu durum hastalığın ileri evrelerinde daha da kötüleşebilmektedir.

Bu çalışmada KOAH akut alevlenme ile başvuran hastalarda plazma rezistin, leptin ve inflamatuvar sitokin seviyelerini ölçerek havayolu obstrüksiyon derecesi ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya 35 KOAH akut ataktaki hasta ve 20 sağlıklı kontrol olgusu alındı. KOAH'lı hastalardan atağın 1. ve 15. günü, sağlıklı kontrol olgularından ise bir kez venöz kan örneği alınarak, serum inflamatuvar sitokin (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), leptin ve rezistin düzeyleri ölçüldü.

Çalışmanın sonunda çalışmaya alınan KOAH olgularında atak başlangıcında inflamatuvar sitokin, leptin ve rezistin düzeylerinin belirgin yüksek olduğu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Tedavi sonrası 15. gündeki KOAH olgularında inflamatuvar sitokin, leptin ve rezistin düzeylerinde belirgin düşme olduğu hatta sağlıklı kontrol grubu seviyesine düştüğü ve atak döneminde ölçülen istatistiksel farkın ortadan kalktığı gözlemlendi. Ayrıca atak başlangıcında ölçülen leptin ve rezistin düzeyleri ile solunum fonksiyon parametreleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak leptin ve rezistin KOAH atak döneminde arttığı, atak tedavisi ile bu düzeylerin diğer inflamatuvar sitokinler gibi normale döndüğü, bu özellikleri nedeni ile her iki maddenin de birer inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceği ancak solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkileri olmadığı için fonksiyonel bir belirteç olarak kullanılamayacağı düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** KOAH, İnflamatuvar sitokinler (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), Leptin, Rezistin

**ABSTRACT**  
**SERUM RESISTIN LEVELS IN PATIENTS PRESENTING WITH ACUTE**  
**EXACERBATION OF COPD AND IT'S RELATIONSHIP WITH AIRWAY**  
**OBSTRUCTION**

Chronic Obstructive Pulmonary Disease is characterized by not fully reversible airflow limitation. This airflow limitation is usually associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to harmful particles or gases and it is often progressive.

At approximately one third of patients with COPD, as a result of impaired gastrointestinal function, lack of nutritional intake, lack of nutrient's oxidation and the hypermetabolic state, malnutrition is developing and the situation may further worsen in advanced stages of the disease

In this study we aimed to investigate the relationship between plasma resistin, leptin, inflammatory cytokine levels and the degree of airway obstruction in patients presenting with acute exacerbation of COPD. 35 COPD patients with acute exacerbation and 20 healthy control subjects were enrolled to study.

Venous blood samples were taken at 1. and 15. day of exacerbation from COPD patients, once from healthy control subjects. Inflammatory cytokine (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) leptin and resistin levels were measured at these serum.

In COPD patients at the beginning of exacerbation inflammatory cytokines, leptin and resistin levels were significantly higher and when compared with the control group, a statistically significant difference was observed ( $p < 0.05$ ). After the treatment's 15. day a significant decrease with inflammatory cytokines, leptin and resistin levels were detected even as the healthy control group at COPD patients. Also the statistical difference measured during the exacerbation was resolved. In addition, there was no relationship between leptin, resistin levels measured at the beginning of attack and pulmonary function parameters.

As a result, it is considered that leptin and resistin levels increase in COPD exacerbation and return to normal with treatment such as the other inflammatory cytokines. As a result of these properties both of the substances can be used as a inflammatory marker but having no relationship with lung function parameters they can't be used as a functional marker.

**Key Words:** COPD, Inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), Leptin, Resistin

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>vii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>vii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Kronik Obstrüktif Akciger Hastalığı (KOAH)	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Epidemiyoloji	3
1.1.1.2.1. Mortalite	3
1.1.1.2.2. Morbidite-Prevalans	3
1.1.1.3. Risk Faktörleri	4
1.1.1.3.1. Konakçı ile İlgili Faktörler	5
1.1.1.3.1.1. Ailevi ve Genetik Faktörler	5
1.1.1.3.1.2. $\alpha$ -1 Antitripsin Eksikliği	5
1.1.1.3.1.3. Atopi, Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı	6
1.1.1.3.1.4. Akciğer gelişimi	6
1.1.1.3.1.5. Solunum Sistemi Enfeksiyonları	7
1.1.1.3.2. Çevresel Maruziyet	7
1.1.1.3.2.1. Sigara	7
1.1.1.3.2.2. Mesleki Tozlar ve Kimyasallar	8
1.1.1.3.2.3. Hava Kirliliği	8
1.1.1.4. Patoloji	8
1.1.1.5. Patogenez	10
1.1.1.5.1 İnflamasyon	10
1.1.1.5.2. Patogenezde Rolü Olan İnflamatuvar Hücreler	12

1.1.1.5.2.1. Nötrofiller	12
1.1.1.5.2.2. Makrofajlar	12
1.1.1.5.2.3. T Lenfositler	12
1.1.1.5.2.4. Eozinofiller	13
1.1.1.5.2.5. Epitelyal Hücreler	13
1.1.1.5.2.6. Dendritik Hücreler	14
1.1.1.5.3. İnflamatuvar Mediyatörler	14
1.1.1.5.3.1. Lökotrien B4	14
1.1.1.5.3.2. İnterlökin 8	15
1.1.1.5.3.3. Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$	15
1.1.1.5.3.4. İnterlökin 6	15
1.1.1.6. Rezistin	16
1.1.1.6.1. Rezistinin yapısı	16
1.1.1.6.2. Rezistinin fizyolojik etkileri	17
1.1.1.7. Leptin	17
1.1.1.7.1. Leptinin Salınımı	17
1.1.1.7.2. Leptin Sekresyonunun Regülasyonu	18
1.1.1.7.3. Leptinin Fonksiyonları	18
1.1.1.7.4. Leptin Reseptörleri (OB-R)	18
1.1.1.7.5. Leptinin Etki Mekanizması	18
1.1.1.8. KOAH'da Klinik Bulgular	19
1.1.1.9. KOAH'da Tanı Yöntemleri	20
1.1.1.9.1. Solunum Fonksiyon Testleri	20
1.1.1.9.1.1. Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm	20
1.1.1.9.1.2. Zorlu Vital Kapasite (FVC)	20
1.1.1.9.1.3. Maksimum Ekspiryum Ortası Akım Hızı	20
1.1.1.9.1.4. Vital Kapasite (VC)	21
1.1.1.9.1.5. Tidal Volüm (VT)	21
1.1.1.9.1.6. Statik Akciğer Volümleri ve Komplians	21
1.1.1.9.1.7. Reversibilite Testi	22
1.1.1.9.2. Arter Kan Gazları (AKG)	22
1.1.1.9.3. Yaşam Kalitesi Anketi	23

1.1.1.9.4. Egzersiz Testleri	23
1.1.1.9.5. Postero-Anterior Akciğer Grafisi	23
1.1.1.9.6. Elektrokardiyografi (EKG) ve Ekokardiyografi (EKO)	24
1.1.1.10. KOAH'ın Evrelendirilmesi	25
1.1.1.11. KOAH'da Tedavi	25
1.1.1.11.1. Sigaranın Bıraktırılması	26
1.1.1.11.2. Çevresel ve Mesleki Maruziyetin Önlenmesi	26
1.1.1.11.3. Uzun Süreli Tedavi	26
1.1.1.11.3.1. Farmakolojik Tedavi	26
1.1.1.11.3.2. Pulmoner Rehabilitasyon	30
1.1.1.11.4. KOAH Atağının Tanımı ve Sınıflandırılması	32
1.1.1.11.4.1. KOAH'ta Atakların Önemi	33
1.1.1.11.4.2. KOAH Alevlenme Sebepleri	33
1.1.1.11.4.3. KOAH Atağında Tanısal Testler	35
1.1.1.11.4.4. Hastanede Atak Tedavisi	37
1.1.1.11.5. KOAH'da Cerrahi Tedavi	38
1.1.1.11.5.1. Büllektomi	38
1.1.1.11.5.2. Akciğer Hacim Küçültme Cerrahisi (AHKC)	38
1.1.1.11.5.3. Akciğer Transplantasyonu	39
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>40</b>
2.1. Hasta Seçimi	40
2.2. Solunum Fonksiyon Testlerinin Ölçümü	41
2.3. Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) Hesaplanması	41
2.4. İstatistiksel Değerlendirme	41
<b>3. BULGULAR</b>	<b>42</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>45</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>51</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>64</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Şiddetine göre KOAH evrelemesi	25
<b>Tablo 2.</b> Çalışma gruplarının demografik özellikleri	42
<b>Tablo 3.</b> Çalışma gruplarının solunum fonksiyon testi parametreleri ile serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri	43
<b>Tablo 4.</b> KOAH hastalarının çalışmanın 1. ve 15 günündeki solunum fonksiyon testi parametreleri ile serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri	43
<b>Tablo 5.</b> KOAH'lı hastaların çalışmanın 15. günündeki solunum fonksiyon testi parametreleri ile serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri	44

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> KOAH'da hücresele mekanizmalar	11
<b>Şekil 2.</b> KOAH'da volüm-zaman eğrisi	21
<b>Şekil 3.</b> KOAH'da akım volüm halkasının ekspirasyon kısmı, akım hızı sınırlanması nedeniyle iç bükey hale gelir	21
<b>Şekil 4.</b> GOLD evrelendirmesine göre KOAH'da tedavi	26

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b><math>\alpha</math>1-AT</b>	: Alfa 1 Antitripsin
<b>AHKC</b>	: Akciğer Hacim Küçültme Cerrahisi
<b>AKG</b>	: Arteryel kan gazı
<b>ATS</b>	: American Thoracic Society
<b>BAL</b>	: Bronkoalveoler lavaj
<b>BHR</b>	: Bronşial Hiperreaktivite
<b>CD4</b>	: Cluster of differentiation 4
<b>CD8</b>	: Cluster of differentiation 8
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DALY</b>	: Disability- Adjusted Life Year
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>EDTA</b>	: Etilendiamid tetra asetik asit
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>FEF25</b>	: Zorlu expiratuvar volümün %25'indeki akım hızı
<b>FEF25-75</b>	: Zorlu expiratuvar volümün %25-75'indeki akım hızı
<b>FEF50</b>	: Zorlu expiratuvar volümün %50'sindeki akım hızı
<b>FEF75</b>	: Zorlu expiratuvar volümün %75'indeki akım hızı
<b>FEV1</b>	: 1. saniye zorlu expirasyon volümü
<b>FRC</b>	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
<b>FVC</b>	: Zorlu vital kapasite
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
<b>GOLD</b>	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: Interferon-gamma
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin-1 beta
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>IL-8</b>	: İnterlökin-8
<b>kDa</b>	: Kilodalton
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>kPa</b>	: Kilo Pascal

<b>LPL</b>	: Lipoprotein lipaz
<b>LTB4</b>	: Lökotrien B4
<b>mcg</b>	: Microgram
<b>mmHg</b>	: Milimetre cıva
<b>NF-Kb</b>	: Nuclear factor kappa-light
<b>NİMV</b>	: Noninvazif mekanik ventilasyon
<b>PA</b>	: Postero-Anterior
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
<b>PEFR</b>	: Tepe expiratuvar akım hızı
<b>RELM</b>	: Rezistin benzeri moleküller
<b>RV</b>	: Residual volüm
<b>SaO<sub>2</sub></b>	: Arteriyel oksijen saturasyon değeri
<b>SFT</b>	: Solunum fonksiyon testi
<b>sTNF-R55</b>	: Soluble tumor necrosis factor receptor 55
<b>sTNF-R75</b>	: Soluble tumor necrosis factor receptor 75
<b>TGF- β</b>	: Transforming growth factor beta
<b>TLC</b>	: Total akciğer kapasitesi
<b>TNF-α</b>	: Tümör nekroze edici faktör alfa
<b>USA</b>	: United States of America
<b>VC</b>	: Vital Kapasite
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi

## 1. GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlamasıyla karakterize önlenebilir, tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bu hava akımı kısıtlaması genellikle, akciğerlerin zararlı partikül veya gazlara anormal bir inflamatuvar cevabı ile birlikte ve sıklıkla ilerleyicidir. Semptom, fonksiyonel bozukluk ve komplikasyonların tümü hava akımının sınırlandırılmasına (küçük hava yolu hastalığı ve parankim yıkımı) ve hava yolu daralmasına (kronik inflamasyon ve yeniden yapılanma) bağlıdır (1).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında hava yolu obstrüksiyon patogenezi multifaktöryeldir. Bu faktörlerin başında inflamasyon, proteaz-antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stres sayılabilir. Hava yolu epiteli ve makrofajlardan salınan mediatörler sonucu hastalığın karakteristik bulgusu olan mukus hipersekresyonu, elastin kollajen çatisının proteolitik yıkımı, hava yolu düz kaslarında fibrozise yol açan irreverzibl ve reverzibl olaylar oluşmaktadır (2). KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü olan sigaranın etkisi ile inflamasyon, periferik solunum yollarında başlamakta ve santral solunum yollarında devam etmektedir (3). Sigaranın etkisi ile bronş epitel hücreleri uyarılmakta ve bu hücrelerden interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, tümör nekroze edici faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi çok sayıda mediatör sentezlenmektedir (4).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı solunum yolları açısından değerlendirildiğinde akciğer ile sınırlı bir hastalık gibi görünmekle birlikte, kronik hipoksinin ortaya çıktığı dönemden başlayarak sistemik bir hastalık halini almaktadır (5, 6). KOAH'lı hastaların yaklaşık olarak üçte birinde, bozulmuş gastrointestinal sistem fonksiyonu, besin alımı, besinlerin oksidasyonundaki yetersizlik ve hipermetabolik durum sonucu malnütrisyon gelişmekte ve bu durum hastalığın ileri evrelerinde daha da kötüleşebilmektedir (7). KOAH'lı hastaların büyük kısmında protein-kalori malnütrisyonu ile buna bağlı değişikliklerin bulunduğu belirlenmiştir (8). KOAH'da kilo kaybının insidansı hava yolu obstrüksiyonunun ve hipokseminin derecesi ile ilişkili olarak değişmektedir (9). Solunum fonksiyon testleri ve kan gazlarının değerlendirildiği bir çalışmada, orta derecede obstrüksiyonu olan olguların %25'inde, kronik hipoksemi ve ciddi obstrüksiyonu olan olguların da %48'inde beslenme yetersizliği olduğu saptanmıştır (10). Sitokin aracılı metabolik

düzensizliklerin özellikle de TNF- $\alpha$ 'nın hastalarda kilo kaybından sorumlu olduğu belirtilmiştir (11, 12). Leptin, adipoz dokuda sentezlenen ve “ob” geni ile kodlanan, enerji dengesinde önemli bir rol oynayan ve dolaşım konsantrasyonları vücut yağ kitlesiyle orantılı olan bir proteindir. Yükselmiş leptin seviyeleri KOAH’da kilo kaybının altta yatan metabolik nedeni olarak düşünülmüştür (13, 14).

Rezistin, son yıllarda keşfedilen yağ hücresinden salgılanan bir hormondur. *Invivo* ve *invitro* uygulanması ile insülin direnci oluşmaktadır. Obezite ve tip 2 diabet ile bağlantılı bir hormondur. Negatif feedback etki ile vücut yağ kitlesini düzenlediği düşünülmektedir (15). Stabil KOAH’lı hastalarda yapılan bir çalışmada serum rezistin ve leptin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edilmiştir (16).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı akut alevlenmeleri sırasında ortaya çıkan sistemik inflamatuvar yanıtın kilo kaybı ile ilişkisi olabileceği bilinmektedir (17). Bu çalışmanın amacı; KOAH akut alevlenme ile başvuran hastalarda plazma rezistin, leptin ve inflamatuvar sitokin seviyelerini ölçerek havayolu obstrüksiyon derecesi ile ilişkisini araştırmaktır.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)**

#### **1.1.1.1. Tanım**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam reverzibilite göstermeyen hava akımı kısıtlamasıyla karakterize bir hastalıktır. Bu kısıtlanma genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı geliştirdiği anormal inflamatuvar cevapla ilişkilidir. Kronik inflamasyon hava yollarında “remodelling” ve daralmaya yol açar. İnflamatuvar süreç sonunda gelişen akciğer parankim harabiyeti, küçük hava yolları ve alveollerde yıkıma yol açarak akciğerin “elastik recoil”ini azaltır. KOAH’daki kronik hava akımı kısıtlamasının sebebi, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ile parankim yıkımının (amfizem) bir karışımı olup hangisinin daha baskın olduğu kişiden kişiye değişmektedir (1).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan olgularda kronik bronşit ve amfizemden biri veya çoğunlukla ikisi bir arada yer alır. Kronik bronşit klinik bir tanımlama olarak karsımızda yer alırken amfizem tanımı ise anatomo-patolojik bir

tanımlamadır (18). Kronik bronşit birbirini izleyen iki yıl ve her yıl en az üç ay süre ile öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır. Bu yakınmalara sebep olacak başka bir hastalık bulunmaması gerekir. Buradaki hava akım kısıtlılığının temel nedeni çapları 3 mm'den küçük olan hava yollarının hastalığıdır. ATS küçük hava yolu hastalığını; terminal ve respiratuar bronşiolde, hava yolu çapında daralma ile birlikte fibrozis ve bronşial epitelde goblet hücre metaplazisinin mevcudiyeti olarak tanımlamıştır (19). Amfizem ise terminal bronşiollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (19).

### **1.1.1.2. Epidemiyoloji**

#### **1.1.1.2.1. Mortalite**

1991 yılında Amerika'da KOAH nedeniyle 85544 ölüm görülmüş ve ölüm nedenleri arasında 4. sırayı almıştır (20). Avrupa ülkelerinde astım ve pnömoni ile birlikte 3.ölüm nedenidir (21). KOAH tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre, KOAH Dünyada 5. ölüm nedenidir; her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir ve hastalığın prevalansı ve mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli artışlar beklenmektedir (22).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 1990'da tüm dünyada en sık görülen 6. ölüm nedeniyken, 2020'de 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir. DSÖ verilerine göre KOAH' ta mortalite hızı erkeklerde binde 4,55, kadınlarda binde 4,19'dur (23).

#### **1.1.1.2.2. Morbidite-Prevalans**

Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası'nın desteği ile yapılan Küresel Hastalık Yüklü Çalışmasında 1990 yılında tüm dünyada KOAH prevalansı erkeklerde binde 9.34, kadınlarda da binde 7,33 olarak bildirilmiştir (24). ABD' de KOAH tanısı konan hastalarda prevalansın yetişkin beyaz erkeklerde %4–6, beyaz kadınlarda ise %1–3 olduğu bildirilmiştir. 65–74 yaş grubundaki erkeklerin % 13,6, kadınların %11,8'inde KOAH saptanmıştır. Hastalık erkekler arasında yaygındır ve yaşla artmaktadır. Bu cinsiyet farklılığı, erkeklerin daha fazla sigara içmesi ve meslek nedeniyle toksik maddelerle daha çok karşılaşması ile açıklanmaktadır.

Sigara içme alışkanlığının kadınlarda giderek yaygınlaşması ile bu farkın yakın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülmektedir (23).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997’de 203/100000’dir. 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan çalışmada, 40 yaş üstü kişilerde KOAH prevalansının %13,6 (erkeklerde %20,1, kadınlarda %8,2) olduğu bildirilmiştir (25). Türkiye’de 2,5–3 milyon KOAH’lı hastanın olduğu tahmin edilmektedir. Aralık 2003-Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışması, bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansının % 20 olduğunu göstermektedir. KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmede sıklıkla DALY (Disability- Adjusted Life Year = hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı) parametresi kullanılmaktadır (26). DSÖ verilerine göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde 12. sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen 5. DALY nedeni olması beklenmektedir.

#### **1.1.1.3. Risk Faktörleri**

Sigara içimi tüm dünya genelinde KOAH için en sık rastlanan risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (1)

- Genler
- Partiküllere maruziyet
  - Tütün kullanımı
  - Organik ve inorganik mesleksi tozlar
  - Havalandırması kötü olan iç ortamlarda biomassın ısınma ve yakıt amaçlı kullanılması
  - Hava kirliliği
- Düşük doğum ağırlığı
- Oksidatif stres
- Cinsiyet
- Yaş
- Tüberküloz öyküsü
- Solunum yolu enfeksiyonları
- Sosyoekonomik durum

- Beslenme
- Komorbiditeler

### **1.1.1.3.1. Konakçı İle İlgili Faktörler**

#### **1.1.1.3.1.1. Ailevi ve Genetik Faktörler**

Genetik duyarlılığın KOAH'ta önemli bir risk faktörü olduğunu düşündüren kanıtlar şunlardır:

- KOAH'lı hastaların akrabalarında kontrol grubuna göre KOAH ve Kronik Bronşit insidansı yüksektir.
- Akciğer fonksiyonları yönünden anne-babalarla çocukları ve kardeşler arasında anlamlı ilişki vardır.
- Genetik yatkınlık azaldıkça hastalık prevalansı ve akciğer fonksiyonları arasındaki korelasyon azalmaktadır.
- Dizigot ikizlere göre monozigot ikizlerde hastalık ve akciğer fonksiyonları yönünden daha büyük benzerlik vardır.
- Monozigot ve dizigot ikizlerin aile bireylerinde yapılan çalışmalarda kişisel veya ailenin sigara içme özelliğinden ve diğer iç ortam hava kirliliğinden bağımsız olarak kronik bronşit gelişimi için genetik eğilimin bulunduğu ileri sürülmüştür. Yayımlanan bir çalışmada, erken başlangıçlı KOAH'a sahip hastaların birinci derecede akrabalarında akciğer fonksiyonlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (27).  $\alpha$ -1 Antitripsin yetersizliğinden başka genetik faktörlerin de bulunabileceği, sigaradan bağımsız olarak bazı ailelerde KOAH'ın daha fazla olduğunu gösteren gözlemler vardır (28).
- Genetik yapıya dahil edilebilecek diğer bir bulgu KOAH'lı hastalardaki hava yolu aşırı duyarlılığıdır. Sigara içenlerden, KOAH olanlarda hava yolu aşırı duyarlılığı sabit bir bulgudur (29). Hollanda'dan bildirilen 25 yıllık izlem çalışması, hava yolu aşırı duyarlılığındaki artmanın FEV1 de gözlenen hızlı düşüşte bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (30).

#### **1.1.1.3.1.2. $\alpha$ -1 Antitripsin Eksikliği**

Sigara içen kişilerin %15-20'sinde KOAH gelişmesi nedeniyle genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde önemli bir rolü olduğu öngörülmektedir. Sadece  $\alpha$ -1

Antitripsin (AAT) eksikliği kanıtlanmış bir genetik etyolojik faktördür. Konjenital AAT enzim eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30–40 yaşlarında amfizem gelişme riski ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (31).

$\alpha$ -1 Antitripsin eksikliği otozomal dominant geçişli bir hastalıktır, genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetler arasında etkileşme sonucunda ortaya çıkar. Proteolitik enzimlerin majör inhibitörü olan AAT, karaciğer tarafından yapılan bir serum proteindir. Normalde akciğerlerde bulunur ve başlıca etkisi nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir (32).

Gelişen amfizem panasiner özellikte olup genellikle akciğer tabanlarından başlar. Normal AAT düzeyi 150–350 mg/dl ve normal alleli, toplumun % 90–95’inde bulunan homozigot Pi MM allelidir. Ciddi AAT eksikliğinin % 95’inde homozigot PiZZ alleli mevcuttur ve amfizem gelişiminde halen bilinen tek genetik risk faktörüdür. Ara grupları oluşturan PİSE heterozigotlarda ise orta derecede risk söz konusudur (32).

#### **1.1.1.3.1.3. Atopi, Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı (Bronşial Hiperreaktivite BHR)**

Atopi ve BHR’nin KOAH gelişimindeki rolü tartışmalıdır. Atopi ve yüksek IgE varlığı KOAH gelişiminde başlıca neden olarak ileri sürülmekle birlikte bu görüşü destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Yüksek düzeydeki IgE ile FEV1 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuşken, atopi ile FEV1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. BHR’nin, KOAH gelişiminde gerçek bir risk faktörümü olduğu, yoksa sigara içimi ile ilgili hava yolu hastalığı ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın bir sonucu olarak mı geliştiğini belirlemek güçtür (33).

Yapılan birçok çalışmada BHR varlığı ile FEV1’deki yıllık azalma hızı arasında güçlü bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir (33). Mevcut kanıtlar, BHR ile KOAH gelişimi arasında temeli henüz bilinmeyen bir ilişkinin bulunduğunu düşündürmektedir (33).

#### **1.1.1.3.1.4. Akciğer gelişimi**

Doğum ağırlığı ve çocukluk döneminde karşılaşılan maruziyetle ilişkilidir (34-35). Özellikle intrauterin dönemde maruz kalınan sigara, malnütrisyon gibi

olumsuz etkenler ve düşük doğum ağırlığı, ileri yaşta kişinin ulaşacağı maksimum akciğer fonksiyonlarının normalden az olmasına yol açar (32). Yapılan çalışmalarda, antioksidan (A,C,E) vitaminlerin ve doymamış yağ asitlerinin yetersiz alımı ve tuzun fazla tüketiminin KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Balık yağından zengin diyetin ise KOAH gelişimini önlediğine dair kanıtlar bulunmaktadır (36).

#### **1.1.1.3.1.5. Solunum Sistemi Enfeksiyonları:**

Özellikle çocukluk çağında geçirilen solunum yolu enfeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk faktörü oluştururlar. Başta respiratuar sinsityal virus olmak üzere viral enfeksiyonlarda zemin oluşturarak ileri dönemlerde solunum semptomlarında artışa ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir (32).

Adenovirüs gibi latent viral enfeksiyonların da KOAH'a predispozisyon oluşturabileceğine dair bazı bulgular vardır. İleri yaşlarda ataklara neden olan solunum enfeksiyonları da fonksiyonel bozulmayı hızlandırabilmektedir (32).

Bakteriyel etkenlerle oluşan solunum yolu enfeksiyonları nötrofillerin birikimine, dolayısı ile proteaz ve oksidan etkinin artmasına yol açabilmektedir. Sigara içen kişilerde bu etkilenmeler daha belirgin olmaktadır (32).

#### **1.1.1.3.2. Çevresel Maruziyet**

##### **1.1.1.3.2.1. Sigara**

Sigara KOAH için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir. KOAH prevalansı ve mortalitesi özellikle kadınlarda ve adölesan yaş grubunda sigara bağımlılığına paralel olarak artmaktadır. Sigara içicilerinde kronik bronşit ve amfizemden ölüm hızları, solunum semptomları prevalansı, akciğer fonksiyon testlerinde anormallik ve yıllık FEV1'deki azalma hızı daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden % 80–90 oranında sigara içiminin sorumlu olduğu, sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin 9,7 – 30 kat arttığı, KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde % 85'inden, kadınlarda ise % 69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir (32).

İçilen sigara miktarı ile FEV1'deki yıllık azalmanın büyüklüğü arasında çok güçlü bir doz cevap ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Sigara içiminin etkileri,

sigara içiminin yoğunluğu ile [Günde içilen sigara miktarı (Paket) x sigara içme süresi/yıl] yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü saptanır. Sigara içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, FEV1'deki yıllık azalmada küçülme solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir. Sigara içenlerin % 50'sinde kronik bronşit gelişirken ancak % 15-20'sinde klinik olarak anlamlı boyutta KOAH gelişmektedir (22).

#### **1.1.1.3.2.2. Mesleki Tozlar ve Kimyasallar**

Organik-inorganik tozlar ile duman ve gaz inhalasyonuna maruz kalan kişilerde KOAH daha sık görülmektedir. Madenlerde, metal işleri/fırınlarda, ulaşımda, odun / kâğıt işleri ile uğraşanlarda, inşaat / beton işlerinde, tahıl ve pamuk işlerinde, hayvan yemi ile ilgili işlerde çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir (37).

#### **1.1.1.3.2.3. Hava Kirliliği**

Kirli hava KOAH morbiditesini artıran risk faktörleri arasındadır. 10 µm'den küçük partiküllere yoğun maruz kalma KOAH gelişiminden sorumlu olabilir.

“Biomass” yakıtlar olarak adlandırılan ısınma ve yemek pişirme amacı ile kullanılan bitkisel ve hayvansal yakıtlar akciğerler için irritan özelliktedir. Nitrik oksit, karbonmonoksit, kükürt dioksit, azot dioksit, polisiklik organik maddeler, benzpiren, karbon bileşikleri vs. üreterek KOAH gelişimine katkıda bulunurlar (32).

#### **1.1.1.4. Patoloji**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile ilgili patolojik değişiklikler, büyük hava yollarında, küçük hava yollarında ve akciğer parankiminde görülür. Buna ek olarak, ağır KOAH'da pulmoner dolaşım, sağ ventrikül, diyafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir (23).

**Büyük hava yolları:** Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı ve diğer irritanlara kronik olarak maruz kalma, submukozal bez kütlelerinde (bez hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde) ve yüzey epitelindeki mukus salgılayan hücrelerin (goblet hücreleri) sayısında artışa yol açmaktadır. Buna ek olarak, epitel hücrelerinde atrofi, yerel skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta

azalma görülür. Son yapılan çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfosit ve makrofajların egemen olduğu bir inflamasyon bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, CD8+ T lenfositlerin egemen T lenfosit alt grubu olarak inflamasyonda rol oynadığı, hava yolu inflamasyonu ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. İnflamasyon, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümeninde ilerleyici daralmaya yol açabilmektedir (23).

**Küçük hava yolları:** İç çapı 2 mm'den küçük bronş ve bronşiolardan oluşur. Solunum fonksiyonlarındaki erken bozulmalardan küçük hava yollarındaki patolojik değişiklikler sorumludur. Bu bölgede müköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşial fibrozis ve düz kas hipertrofisi ortaya çıkar. Böylece hava yollarında daralma görülür.

Sigara dumanı ve zararlı gazlar akciğerde hasara neden olup yeniden tamir mekanizmaları devreye girerek oluşan hasar-tamir siklusları nedeniyle ortaya çıkan fibrozis kalıcı havayolu obstrüksiyonunun en önemli nedenidir (38).

**Akciğer parankimi:** Gaz değişiminin neden olduğu respiratuar bronşioler alveoller ve pulmoner kapiller sistemden oluşur. Bu bölgedeki en önemli değişiklik amfizemdir. Genellikle sentrilobüler tipte görülür. Hafif ve orta ağırlıktaki olgularda genellikle akciğerin üst bölgelerinde görülürken, ilerlemiş olgularda pulmoner kapiller yatağı da bozacak şekilde yaygındır. Panasiner amfizem ise alfa-1 antiripsin eksikliğinde karakteristik olarak görülmektedir. Bu olgularda özellikle akciğerin alt kısımları daha çok etkilenir. Amfizem gelişmesinde temel mekanizma proteinaz-antiproteinaz dengenin bozulmasıdır. Ayrıca oksidatif stres ve inflamasyon da olaya katkıda bulunur (38).

**Pulmoner vasküler yapı:** Temel bozukluk damar duvarında kalınlaşmadır. Bu kalınlaşma intimada kalınlaşma ve media tabakasındaki düz kasların distal damarlara doğru ilerlemesi ile olur. Ayrıca pulmoner arterlerde endotelial disfonksiyon hem sigara içimine bağlı olarak hem de KOAH'daki inflamatuvar mediatörlere bağlı olarak gelişir (39). Bu yapısal değişiklikler nedeniyle pulmoner basınç artar. Sonuçta sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu ile birlikte kor pulmonale gelişir. Ayrıca alveoler hipoksi gelişimi ile pulmoner arteriollerin media tabakasındaki düz kasları, normalde kas içermeyen distaldeki damarlara doğru yayılır.

Amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağındaki kayıp da pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine yol açabilir (23).

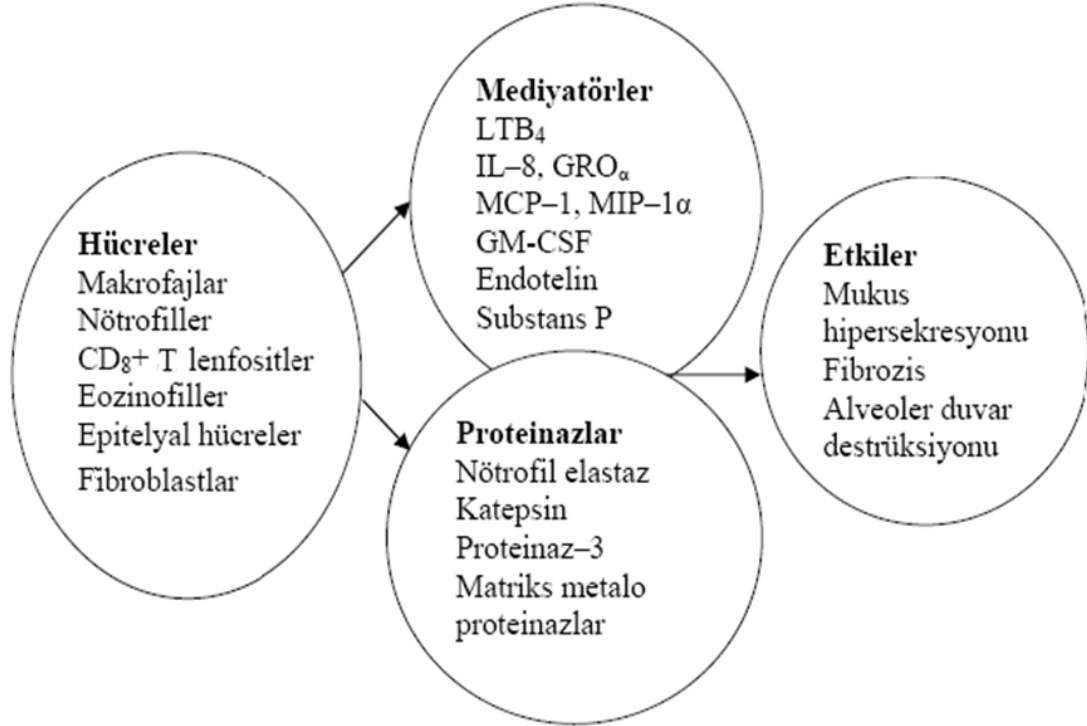
#### **1.1.1.5. Patogenez**

- İnflamatuar mediyatörler:
  - TNF- $\alpha$
  - IL-8
  - LTB4
  - Vitamin D bağlayan protein
- Proteaz-proteaz inhibitörleri:
  - $\alpha$  1-antitripsin
  - $\alpha$  2- makroglobulin
  - $\alpha$  1- antikimotripsin
- Antioksidanlar:
  - Hem oksijenaz-1
- Ksenobiyotik metabolize edici enzimler:
  - Mikrozomal epoksit hidrolaz
- Glutasyon S-transferaz
  - Sitokrom p-450
- Moksilyer klirens:
  - Kistik fibroz transmembran düzenleyici genler (40).

#### **1.1.1.5.1 İnflamasyon**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişimine yol açan inhale edilen zararlı partiküller ve gazlar akciğerde kronik değişikliklere neden olur, doku destrüksiyonunu indükler, normal koşullarda destrüksiyonun sınırlanmasını sağlayan savunma mekanizmalarına zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar (41). KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOAH'da kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler, santral hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi (41, 42) ve pulmoner vasküler yapılarda (43) meydana gelir. İnflamasyonun yoğunluğu, hücresel ve moleküler özellikleri hastalık ilerledikçe değişiklik göstermektedir (41).

- En önemli etyolojik ajan olan kronik sigara dumanı maruziyeti ile birlikte;
1. Akciğerlerin terminal hava yollarına inflamatuvar hücre göçü olmakta,
  2. İnflamatuvar hücrelerden akciğer ekstraselüler matriksini (ECM) parçalayan elastolitik proteinaz ve ECM hasarı ortaya çıkmakta,
  3. Elastik lif ve diğer ECM komponentlerinde efektif olmayan onarım görülmektedir (41).



**Şekil 1.** KOAH’da hücresel mekanizmalar (41).

İnflamasyon sadece KOAH’lı hastalarda değil, kronik hava akımı kısıtlanması olmayan sigara içicilerinde de ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen, toplumda ağır sigara içicilerinin sadece % 15’inde kronik hava akımı kısıtlanması gelişmektedir. Sigara içen ve KOAH’ı olan hastalardan alınan cerrahi doku örneklerinde hava yolu “remodelling”ini destekleyen, küçük hava yollarında düz kas kitlesinde ve CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T-Lenfosit infiltrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir (44-45). Bu infiltrasyon yoğunluğu ile hava akımı kısıtlanması arasında da bir korelasyon saptanmıştır. Bunun dışında ortaya çıkan proteinaz/antiproteinaz dengesizliği ile oksidatif stresin de KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. KOAH’lı hastaların hava yolunda, farklı inflamatuvar hücrelerin sayısında artış bulunmaktadır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda inflamatuvar hücreler (Şekil 1) arasında belirgin bir etkileşim bulunduğu bilinmektedir (41).

#### **1.1.1.5.2. Patogeneizde Rolü Olan İnflamatuvar Hücreler**

##### **1.1.1.5.2.1. Nötrofiller**

Nötrofiller kronik bronşit ve amfizemin patogenezinde önemli rol oynamakta ve birçok enziminin de sigara ile ilişkili KOAH'ın pek çok özelliğini doğrudan ortaya çıkarabildiği gösterilmiştir. Bunlardan özellikle nötrofil elastaz önemlidir. 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 (46).

Nötrofil sayısı ile FEV1'deki düşüş arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızı ile korelasyon göstermektedir. Çeşitli çalışmalara göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronşial inflamasyonun paterni değişmekte ve nötrofillerin daha baskın olduğu bir görünüm kazanmaktadır (41).

##### **1.1.1.5.2.2. Makrofajlar**

Temel savunma hücreleridir. KOAH'ın patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'lı hastalarda büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında artış (5–10 kat fazla) bulunduğu gösterilmiştir. Temel olarak makrofajlar da alveoler destrüksiyonun geliştiği yer olan respiratuvar bronşiolde bulunmaktadır. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan TNF- $\alpha$ , IL-8 ve LTB4 gibi çeşitli inflamatuvar medyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Aynı zamanda elastolitik enzimler de salgılamaktadırlar. Sonuçta hastalığın yavaş progresyonu ve kronik seyri de makrofajların kronik artışı ile paralellik göstermektedir (41).

##### **1.1.1.5.2.3. T Lenfositler**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda, hatta havayolu kısıtlanmasız olmayan sigara içicilerde, trakeabronşiyal ağaç boyunca inflamasyon bulunmaktadır. Santral ve periferik havayolları duvarında ve akciğer parankiminde

CD8+ T (sitotoksik) hücreler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositler bulunur ve hastalık patogenezinde anahtar rol oynarlar. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler (47). T lenfosit sayısı alveoler yıkım miktarı ve havayolu inflamasyonunun derecesi ile iyi koreledir. CD8+ T hücreleri CXCL9, CXCL10, CXCL11 gibi kemokinler aracılığıyla akciğerde toplanırlar. Bu kemokinlerin salınımı IFN- $\gamma$  ile olur. CD8+ T lenfositler aynı zamanda IFN- $\gamma$ 'nın en önemli kaynağıdır ve bu inflamasyon döngüsünün artarak devamını sağlamada önemlidir. KOAH'lı hastaların periferik hava yollarındaki T hücrelerinde CXCR3 ekspresyonunda artış gösterilmiştir. Bronşiyolar epitel hücrelerde yüksek seviyelerde tesbit edilen interferon inducible protein 10 tarafından CXCR3 reseptörünün aktive edilerek, CD8+ T hücrelerin toplanmasına neden olduğu düşünülmektedir. CD8+ T hücreler perforin, granzyme-B, TNF- $\alpha$  salınımı ile alveoler epitel hücrelerinde sitoliz ve apoptozise neden olur. B lenfositler ise küçük hava yollarında ve lenfoid folliküllerde bulunurlar. Bu hücrelerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir (47).

#### **1.1.1.5.2.4. Eozinofiller**

Eozinofillerin KOAH'da ki rolü tam olarak bilinmemektedir. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi artış olmadığı yönünde de çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde, eozinofil sayısında artış gösterilemese de eozinofil katyonik protein, eozinofil peroksidaz düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak, ışık mikroskopisinde görülmemeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir (48).

#### **1.1.1.5.2.5. Epitelyal Hücreler**

Hava yolunda silyalı kolumnar epitel hücreleri ve goblet hücreleri başta olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. Bu epitelyal hücreler hava yollarında konak savunmasını, defensin, anti-oksidanlar ve anti-proteazlar üreterek sağlarlar. Hava yolu epitel hücreleri ve alveoler epitel hücreleri, KOAH'da oluşan inflamatuvar medyatörlerin ve proteazların önemli bir kaynağıdır. Sigara dumanı ile

aktive olmuş epitelyal hücrelerden sentez ve sekrete edilen TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , GM-CSF ve IL-8 gibi medyatörler, inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir medyatör olan TGF-  $\beta$  'nın önemli bir kaynağıdır (45, 49).

#### **1.1.1.5.2.6. Dendritik Hücreler**

Hava yolları ve akciğerler yaygın dendritik hücre ağına sahiptir ve bu ağ yüzeye yakın yerlerde olup inhale edilen yabancı maddelere karşı sinyal görevini görmektedir. Dendritik hücreler makrofaj, nötrofil, T ve B lenfosit gibi çeşitli inflamatuvar ve immün sistem hücrelerini aktive edebilir. Dendritik hücrelerin, immün yanıtın başlamasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Sigara içiciliği ile alt solunum yollarındaki dendritik hücre artışı arasında ilişki olduğu ve sigara içicilerin alveoler duvar ve hava yollarında matür olan dendritik hücre sayısında artış olduğu gösterilmiştir (50).

#### **1.1.1.5.3. İnflamatuvar Mediyatörler**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında inflamasyonun olduğu dokularda inflamatuvar mediyatörler artmıştır. Bu mediyatörler makrofaj, nötrofil, lenfosit, eozinofil, mast hücresi, epitel, endotel, düz kas hücresi ve fibroblast kaynaklıdır (51). Bu mediyatörler arasında LTB<sub>4</sub>, IL-8, TNF- $\alpha$  ve IL-6 özellikle önemlidir.

#### **1.1.1.5.3.1. Lökotrien B<sub>4</sub>**

Lökotrien B<sub>4</sub> nötrofillerin akciğere toplanmasından sorumlu temel kemoatraktandır. Hastaların BAL ve balgam örneklerinde LTB<sub>4</sub>'ün düzeyinde artış bulunmakta olup, LTB<sub>4</sub>'ün büyük oranda alveoler makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ortama çağrılan nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, alfa-1 antripsin eksikliğinde yetersiz miktarda inhibe olmaktadır. Elastaz, makrofajları daha fazla LTB<sub>4</sub> sekrete etmesi için stimüle etmekte ve sonuçta akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelmektedir. Böylece akciğerlerde nötrofil aracılıklı hasarlaşma artmaktadır (41).

#### **1.1.1.5.3.2. İnterlökin 8**

İnterlökin-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. IL-8 makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitelinden salınmaktadır. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. IL-8 aynı zamanda nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda da temel rol almakta ve hava yolundaki irflamasyonun ciddiyetinin belirleyicisi olarak kullanılabilir. Özellikle de ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (41).

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

Tümör nekroz faktör- $\alpha$  farklı hücrelerden sentez edilen bir proinflamatuvar sitokindir. İki farklı hücresele reseptöre bağlanır (sTNF-R55, sTNF-R75) ve farklı genlerin ekspresyonunu düzenleyerek, NF- $\kappa$ B gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder (52, 53). KOAH'da nötrofil, makrofaj, monosit ve epitel hücrelerinin uyarılması, proteinazların salınımı ile akciğer parankim harabiyeti gibi inflamatuvar birçok etkileri vardır. TNF- $\alpha$  inflamasyonu, lökositlerin ve endotel hücrelerinin üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak yönetir (IL-1 ve IL-6 üretiminin artırılması) (54). KOAH'lı hastaların plazmalarında TNF- $\alpha$  ve çözünür reseptörlerinin (sTNF-R55 ve sTNF-R75) konsantrasyonları artmıştır ve hastalık evresi, hipoksemi, kas güçsüzlüğü ve kaşeksi gibi sistemik belirtilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (52, 53).

#### **1.1.1.5.3.4. İnterlökin 6**

İnterlökin 6 yaklaşık 26 kDa'luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentezlenir. IL-6'nın reseptörü 60 kDa'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kDa'luk sinyal ileten alt birimden oluşur. IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur. IL-6 yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler. Visceral yağ hücrelerinde deri altı yağ hücrelerine göre üretimi 3 kat daha fazladır. Visceral yağ hücresinden salgılanan

IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak hepatik trigliserit oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagulan madde sentezini artırır, hipertrigliseridemiye neden olur. IL-6, yağ dokusunun lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini, enerji depolanmasını azaltır, akut faz protein sentezini uyarır, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini ve termogeneizde kortikotropin salıncı hormon sekresyonunu artırır (55).

İnterlökin-6 yapımı obez bireylerde daha yüksektir (56). Obezlerde IL-6 düzeylerinin artmış olmasını açıklayabilecek muhtemel mekanizma yağ dokusunun IL-6 üretip salgılayabilme özelliğidir (57, 58). IL-6 düzeylerinin, TNF- $\alpha$  ve leptine göre obeziteye bağılı insülin direnciyle daha sıkı ilişkili olduğı düşünölmüştür (59).

#### **1.1.1.6. Rezistin**

Rezistin yeni bulunan bir adiposit hormondur. Yapı ve fonksiyon olarak rezistin benzeri moleküller (RELM)  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ile ilişkilidir. Rezistin beyaz ve kahverengi yağ dokusu tarafından üretilir, ancak hipotalamus, hipofiz, adrenal bezler, pankreas, gastrointestinal sistem, kas hücreleri, dalak, lökositler ve plazma gibi birçok farklı dokuda da saptanmıştır. Rezistin doku düzeyi insülinle ve TNF- $\alpha$ , endotelin-1 gibi sitokinlerle azalırken; büyüme hormonu, gonadal hormonlar, hiperglisemi, erkek cinsiyet, IL-6 ve lipopolisakkaritler gibi bazı proinflatuar sitokinlerle artar (60).

##### **1.1.1.6.1. Rezistinin yapısı**

Rezistin 12,5 kDa ağırlığında, sisteinden zengin, 108 aminoasitli bir peptid hormondur. Rezistin hepatik insülin direncinin adiposit kaynaklı mediatörü kabul edilmiştir. Rezistin kolayca bir monomere dönüşebilecek disülfid bağılı bir homodimerdir. Sistein rezistin aminoasit zincirinin yaklaşık %12'sini oluşturur ve en yaygın görölen aminoasittir. Rezistin sisteinden zengin N-terminal ucundan disülfid bağı ile bağılanarak dimerize olabilir (Cys26). Rezistinin yapısı yeni bir sitokin ailesine ait olabileceğini göstermektedir. Her ne kadar Cys26 homodimer oluşumu için gerekli ve yeterli olsa da, rezistin, RELM- $\alpha$  ve RELM- $\beta$  Cys26'nın pozisyonundan bağımsız kovalent bağılar aracılığıyla birbirleriyle etkileşebilirler. Ancak Cys26 residüsü mutasyonla alanine dönüşürse, monomer olarak salınır; bu da hormonun dimerizasyonunda Cys26'nın önemini göstermektedir (61).

#### **1.1.1.6.2. Rezistinin fizyolojik etkileri**

Rezistin insülin etkisini antagonize eder. Rezistinin etkisi birçok yönden TNF- $\alpha$  ile benzerlik gösterir. Salınımları obeziteyle artar, her ikisi de insülinin indüklediği glukoz salınımını antagonize etmek için direkt yağ hücresi üzerine etki eder. Rezistin beslenme aktivitesinin bir algılayıcısıdır ve ratlarda yapılan çalışmalarda adiposit farklılaşması üzerine inhibitör etkisi olduğu görülmüştür. Rezistin insanlarda vücut yağ kitlesiyle pozitif, bel-kalça oranı ile negatif korelasyon gösterir (61).

#### **1.1.1.7. Leptin**

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığı 16 kDa'dur ve vücutta birçok alanda fonksiyon gördüğü tespit edilmiştir. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob genişinde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (62-64). Dolaşımdaki leptin konsantrasyonu vücut kitle indeksi ve vücut total yağ oranı ile sıkı ilişkilidir. Kan dolaşımındaki leptinin ana üretim ve salgılanma kaynağı beyaz yağ dokusu olmakla beraber bir miktar gastrik mukoza, kemik iliği, iskelet kası, hipofiz, hipotalamus ve plasenta tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (62, 63). Leptin kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptin'in aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptin'in büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir (63, 64).

##### **1.1.1.7.1. Leptinin Salınımı**

Leptin diurnal ve pulsatil olarak salınır. Serum leptininin en yüksek düzeyi sabah erken saatlerde (04:00) olurken, en düşük düzeyi ise öğleden sonradır (63, 64). Obezlerde leptinin diurnal sıklığı bozulmamıştır; sadece leptinin pulsatilite sıklığı normal kişilerden fazladır. İnsanda leptinin vücut yağ hücresinin bir sinyali olmasından başka açlık sinyali olarak da görev yaptığı bilinmektedir (65). Serum

düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (63).

#### **1.1.1.7.2. Leptin Sekresyonunun Regülasyonu**

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da, bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (62, 63).

#### **1.1.1.7.3. Leptinin Fonksiyonları**

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif “feedback” etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Leptinin insan ve memelilerdeki başlıca fonksiyonları şunlardır: 1) Beslenme davranışının düzenlenmesi, 2) Metabolizma hızının ayarlanması, 3) Sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi, 4) Anjiyogenezin uyarılması, 5) Termoregülasyon, 6) Büyüme ve gelişmeye etki (63, 64, 66, 67).

#### **1.1.1.7.4. Leptin Reseptörleri (OB-R)**

Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği nedeniyle klas 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 reseptörleri ile homoloji göstermektedir. Leptin reseptörleri OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Leptin reseptörleri başta hipotalamus olmak üzere serebellum, beyin korteksi, hipokampus, talamus, koroid pleksus, leptomeninkste bulunur ki, bu alanların beslenme alışkanlığı üzerine önemli görevleri vardır (62, 63).

#### **1.1.1.7.5. Leptinin Etki Mekanizması**

Leptin hormonunun yağ dokusundan sekresyonunu dolaşımdaki hormon düzeyi belirler. Bu hormon primer olarak hipotalamik reseptörler üzerinden gıda alımını azaltır ve metabolik hızı artırır. Leptin büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan, besin alımını azaltan ve enerji harcanmasını artıran bir hormondur (64, 68).

Leptin vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur (63). Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu plazma leptin konsantrasyonuna göre vücut kitle indeksi (VKİ) ile uyumludur. Obezlerde zayıf bireylere oranla serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyi kilo ile orantılı olarak %30 daha fazladır. Ancak obezlerde serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyinin dolaşımdaki leptin düzeyi ile orantılı olarak yüksek olmaması, obezlerde leptinin kan beyin bariyerini geçmesini sağlayan taşıyıcı sistemde bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir. Diğer bir olasılık da merkezi sinir sisteminde leptin reseptörlerine karşı direnç gelişmesidir. Serum leptin seviyesi yağ kitlesinin artmasıyla artar. Leptin üretimi subkutan yağ deposunda, visseral yağ dokusundan daha fazladır (64).

Leptin'in ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir (63, 64).

#### **1.1.1.8. KOAH'da Klinik Bulgular**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların en yoğun olarak şikâyet ettikleri ve hastalık sürecinde genellikle ilk başlayan semptom öksürüktür. Öksürük refleksine yol açan değişikliklerin başında havayollarındaki mukus bezlerinin KOAH'ta sayıca artış göstermeleri ve hipertrofiye uğramaları sonucunda aşırı mukus salgılaması bulunur. Bunlara ek olarak bronş epitelyumunda meydana gelen kronik hasar ile afferent sinir uçlarının ortaya çıkışı da öksürük refleks döngüsünü kolaylaştırır. Sigara dumanı ve iritan gaz ve tozların mukus bezleri üzerinde uyarıcı etki yapması sonucunda KOAH'lı hastalarda aşırı balgam çıkarma durumu gözlenir (69). Bu durum amfizemden ziyade kronik bronşit komponentinin daha belirgin olduğu KOAH'lılarda ön plandadır. KOAH ataklarının bakteriyel kökenli olanlarında balgam miktarı viral kökenlilere göre artarken mukoid karakteri yerini pürülan balgama bırakır (70). KOAH'lı hastalarda başlangıçta ağır eforla daha sonraları günlük hayatta nefes darlığı vardır ve 50 yaş üzerinde belirginleşir. Akut alevlenme döneminde sigara dumanı, soğuk hava, mesleki gazlar ve tozlara maruziyet sonrası dispne gelişmektedir (71).

### **1.1.1.9. KOAH'da Tanı Yöntemleri**

Kronik öksürük, balgam çıkarma ve dispne hastada KOAH'ı düşündürmeli, tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Spirometrenin olmadığı yerlerde nefes darlığı, öksürük, balgam ve ekspiryumda uzama bulguları gibi klinik özellikler önem kazanmaktadır (6).

#### **1.1.1.9.1. Solunum Fonksiyon Testleri**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı expiratuvar akımı kısıtlandırıcı bir hastalıktır. Bu nedenle spirometri ile zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniye zorlu expirasyon volümü (FEV1) zorlu expiratuvar akım hızlarında (PEFR, FEF25, FEF50, FEF25-75, FEF75) azalmalar saptanır (72).

##### **1.1.1.9.1.1. Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm (FEV1)**

Yukarıdaki ölçümler içinde en sık kullanılan ve en güvenilir parametre FEV1'dir (73). Zorlu expirasyonun birinci saniyesi içinde akciğerlerden atılan gaz hacmidir. Hava yolu obstrüksiyonunun derecesi FEV1 ile belirlenir. FEV1 ölçümü hastalık gelişiminin izlenmesini sağlar. Yılda 50 ml'den fazla azalması, akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir. FEV1'in yıllık azalma hızını saptamak için en az 4 yıllık seri ölçümlere gerek vardır (72).

##### **1.1.1.9.1.2. Zorlu Vital Kapasite (FVC)**

Efor kullanılarak derin ve zorlu bir inspirasyonu takiben zorlu, hızlı ve derin bir expiryumla akciğerlerden çıkartılabilen gaz hacmidir. Vital kapasiteden farkı kişinin en kısa sürede en fazla volümü atmaya zorlanmasıdır. Sağlıklı kişiler FVC'yi 4-6 saniyede expire ederken, bu süre ağır derecede bronş obstrüksiyonu olan hastalarda 20 saniyeye kadar uzayabilir. Bu nedenle FVC ölçümü esnasında expirasyonun 6 saniyeden daha uzun olması ve plato oluşturması gerekmektedir (74).

##### **1.1.1.9.1.3. Maksimum Ekspiryum Ortası Akım Hızı (FEF%25-75)**

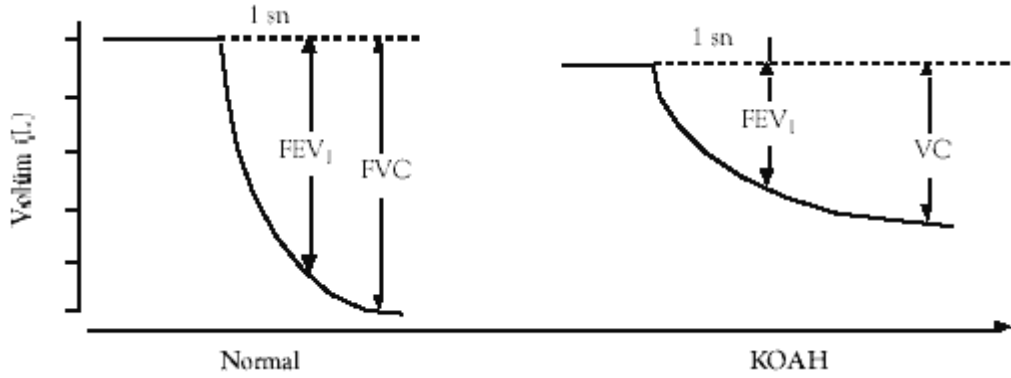
Zorlu expiryum manevrasının ortasındaki (FVC'nin %25 ile %75'i arasındaki) ortalama akım hızıdır. Orta ve küçük havayollarının göstergesi olduğu kabul edilir. Obstrüktif akciğer hastalıklarının erken dönemlerinde bu parametre azalır (74).

#### 1.1.1.9.1.4. Vital Kapasite (VC)

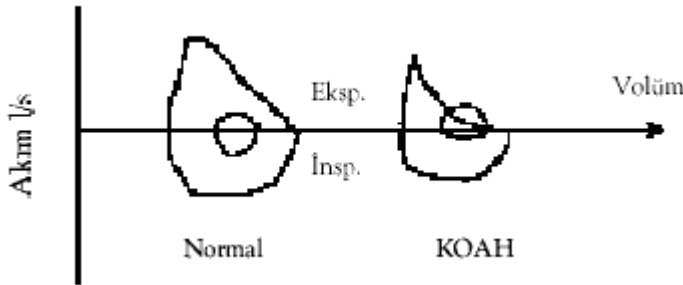
Derin bir inspiyum sonrasında derin ve yavaş bir ekspirasyonla dışarı atılan gaz hacmidir. İspiratuar kapasite ile ekspiratuar rezerv volümünün toplamıdır (74).

#### 1.1.1.9.1.5. Tidal Volüm (VT)

Sakin solunum sırasında akciğerlere giren ve çıkan gaz hacmidir. Normalde 400-500 ml'dir (74).



Şekil 2. KOAH'da volüm-zaman eğrisi (KOAH'ta ekspirasyon akım hızı azalır, normale göre daha uzun bir sürede tamamlanır) (75).



Şekil 3. KOAH'da akım volüm halkasının ekspirasyon kısmı, akım hızı sınırlanması nedeniyle iç bükey hale gelir (75).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı düşünülen olgularda FEV<sub>1</sub>/FVC mutlaka hesaplanmalıdır. Genç sağlıklı kişilerde bu oran %75'in üzerindedir. Ayrıca akciğerlerin elastik yapısındaki değişikliklerden ötürü yaşlılarda bu oran %65-70'e kadar düşebilir. FEV<sub>1</sub>/FVC obstrüktif akciğer hastalıklarında düşer. Ancak erken dönemde küçük havayollarındaki obstrüksiyonu yansıtmaz (74).

#### 1.1.1.9.1.6. Statik Akciğer Volümleri ve Komplians

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), rezidüel volüm (RV) ve rezidüel volümün total akciğer kapasitesine

oranı (RV/TLC) karakteristik olarak artmıştır. RV artışına bağlı olarak VC azalmış olabilir. Ağır amfizemde elastik recoil gücünün ön plana çıkması ile TLC'de belirgin artış saptanır. Statik akciğer kompliansında artma, akciğerin elastik geri çekilme basıncında azalma ve statik basınç-volüm eğrisinin şeklinde değişiklik amfizemin karakteristik özellikleridir. Erken evrede RV ve FRC artar, ileri vakalarda bunu TLC de artma izler (76).

#### **1.1.1.9.1.7. Reversibilite Testi**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanımından da anlaşılacağı gibi, hava akımı obstrüksiyonu kısmen reversibldir. Bu nedenle reversibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmekte, reversibilitenin derecesini saptamakta, hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görüp görmeyeceklerini tahmin etmekte ve prognoz tayininde kullanılır (77).

Reversibilite testi, semptomimetik veya antikolinerjik ilaçların inhalasyonundan sonra FEV<sub>1</sub>'deki değişikliği saptar. Bu amaçla bazal FEV<sub>1</sub> ölçümünden sonra hastaya kısa etkili β<sub>2</sub> agonist (örneğin; 2 püskürtme [puf] =200 µg salbutamol) inhale ettirilir. 15-20 dakika sonra FEV<sub>1</sub>'de bazal değere göre %12 ve mutlak değer olarak 200 ml artış pozitif kabul edilir. KOAH hastalarının %10-30'unda reversibilite testi pozitif bulunmaktadır. Bir tek testle bronkodilatör yanıtın elde edilememiş olması, bronkodilatör tedavisinin yararlı olmayacağı anlamına gelmediği gibi, FEV<sub>1</sub>'de önemli artış olmaksızın da semptomatik düzelme görülebilir (23).

Stabil KOAH'ta 2-4 haftalık oral (0.4–0.8 mg/kg prednizolon) veya 6-8 haftalık inhaler (1000 µg veya daha fazla) kortikosteroid tedavisinden sonra FEV<sub>1</sub>'de bazal değere göre %12'lik ve mutlak değer olarak 200 ml'lik artış pozitif steroid yanıtı olarak kabul edilir. İnhaler steroid deneme tedavisine pozitif yanıt, bu ilacın uzun süre kullanımı için endikasyon oluşturmaktadır (23).

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

Hafif KOAH'ta pulse oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>) oksijenasyon konusunda yeterli bilgi verir. Ancak SaO<sub>2</sub> ≤ %92 olduğunda arteryel kan gazı (AKG) ölçümüne başvurulur. AKG orta şiddette ve ağır KOAH hastalarının değerlendirilmesinde gereklidir. KOAH'ta başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif

veya orta şiddette bir hipoksemi vardır. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir. Kan gazı anormalliği akut ataklarda, efor ve uyku sırasında daha da ağırlaşır (78). Arter kanındaki karbondioksit düzeyi doğrudan alveoler ventilasyonla ilişkilidir. KOAH'lı hastalarda alveoler ventilasyonun metabolizma sonucu meydana gelen karbondioksit üretimini karşılayamayacak şekilde azaldığı durumlarda ve V/Q oranında bozulmayla hiperkapni ve ileri dönemde respiratuar asidozis gelişmektedir. Bu da prognozu etkilemektedir (79).

#### **1.1.1.9.3. Yaşam Kalitesi Anketi**

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, kişinin sağlık açısından, özgül fiziksel, psikolojik ve sosyal durumunu ifade eder. Yaşam kalitesi anketleri hastalığın günlük yaşam ve iyilik hali üzerindeki etkilerini belirlemekte yardımcıdır. Bu amaçla geliştirilmiş birçok anket vardır. KOAH'da kullanılan en ayrıntılı ve standardizasyonu sağlanmış anket St. George Solunum Anketi'dir (80). Yetmiş altı sorudan oluşan anket aynı doktor tarafından karşılıklı görüşme yoluyla uygulanır, 0-100 arasında puanlandırılarak değerlendirilir (81).

#### **1.1.1.9.4. Egzersiz Testleri**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında egzersiz testleri egzersiz; kapasitesinin belirlenmesi, egzersiz kısıtlanmasına yol açan patolojilerin ortaya konulması, pulmoner rehabilitasyon çerçevesi içinde egzersiz eğitiminin planlanması, egzersiz toleransını artırmaya yönelik spesifik tedavilerin belirlenmesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi gibi amaçlarla yapılabilir (82).

Koridor yürüme testleri kolay testlerdir. Günlük aktivitenin değerlendirilmesinde yararlı bilgiler verebilir. 6 dakika yürüme testinin (6dyt) daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle bu test tercih edilmektedir. Yürüme mesafeleri ile sağ kalım arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır. Özellikle pulmoner rehabilitasyonun etkilerinin değerlendirilmesinde 6dyt yaygın olarak kullanılmaktadır (83).

#### **1.1.1.9.5. Postero-Anterior Akciğer Grafisi**

Postero-Anterior (PA) akciğer grafisi KOAH tanısı için duyarlı olmasa da ilk değerlendirmede yararlıdır. Amfizem anatomik bir tanı olduğu için tanıda radyolojik bulgular önemlidir. Kronik bronşit tanısı radyolojik olarak konulamaz. PA akciğer

grafisinde diyafragmaların aşağıda ve düzleşmiş olması, kalp gölgesinin uzun ve dar olması, her iki akciğerde havalanma artışı ile birlikte vasküler gölgelerin azalması, özellikle apekslerde büllerin varlığı ve lateral grafide retrosternal hava bülgenin artmış olması aşırı havalanma bulguları olup amfizeme özgüdür. Amfizemli hastaların radyografilerinde akciğerlerin periferinde damar gölgelerinin azalması ile oligemi görülür. Kronik bronşit hastalarının çoğunda akciğer grafisi normaldir. Lineer ve nodüler dansitelerde artma peribronşial kalınlaşma görülebilir. Bronşların kalınlaşması ve pulmoner damarların belirginleşmesi bronkovasküler izlerin artışına neden olur. Bu görünüme kirli akciğer adı verilir (84).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında göğüs radyografileri pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile ilgili bilgiler de verir. Pulmoner hipertansiyon hilus damar gölgelerinin belirginleşmesine yol açar. Sağ desenden pulmoner arterin maksimum çapının 18 mm'den fazla olması pulmoner hipertansiyonun işareti kabul edilir. Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur. KOAH'ta göğüs radyografileri akciğer kanseri gibi birlikte olabilecek diğer hastalıkların ve akut ataklarda pnömoni ve pnömotoraks gibi komplikasyonların tanısında yararlıdır (85).

#### **1.1.1.9.6. Elektrokardiyografi (EKG) ve Ekokardiyografi (EKO)**

Özellikle ileri evre KOAH'lı olgularda değerli tetkik metodları olup, kor pulmonaleli veya sağ kalp yetmezlikli hastaların saptanmasında ve takibinde önemlidir. Bu tip hastaların EKG'lerinde yüksek P dalgaları, sağ aks deviasyonu ve sağ dal bloğu bulguları saptanabilir. Özellikle kor pulmonaleli olgularda V1'de S dalgasından daha yüksek amplitüdü R dalgaları ile V6'da R dalgasından daha yüksek amplitüdü S dalgası saptanması tipiktir. Ekokardiyografi teknikleri ise indirekt ve noninvaziv olarak sistolik pulmoner arter basıncının ölçülmesi ile sağ kalp fonksiyonları hakkında detaylı bilgi edinmemizi sağlar. Stabil dönemde iken sağ ventrikül iç çapı 4 cm'nin üzerinde olan ve ejeksiyon sonundan itibaren gecikmiş sağ ventrikül dolum paterni (>80 ms) saptanan KOAH'lılar ile sistolik pulmoner arter basıncı istirahat halinde iken 35 mmHg'nin üzerinde ölçülen hastalar kor pulmonaleli kabul edilerek gerekli tedavi düzenlemeleri yapılmalıdır (86).

### 1.1.1.10. KOAH'ın Evrelendirilmesi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar birbirlerinden farklı özellikler gösterirler. Bu nedenle hastaları standart bir şekilde sınıflandıracak bir evreleme sisteminin kullanılması hastalığın izlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır (23).

Aşağıdaki tabloda GOLD'a göre KOAH'ın evrelendirilmesi gösterilmektedir (1).

**Tablo 1.** Şiddetine göre KOAH evrelemesi

Evre	Özellikleri
Evre 1:Hafif KOAH	·FEV <sub>1</sub> /FVC< %70, ·FEV <sub>1</sub> ≥ %80 ( beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 2:Orta KOAH	·FEV <sub>1</sub> /FVC< %70, ·%50≤ FEV <sub>1</sub> < %80 (beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 3:Ağır KOAH	·FEV <sub>1</sub> /FVC< %70, ·%30≤ FEV <sub>1</sub> < %50 (beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 4:Çok Ağır KOAH	·FEV <sub>1</sub> /FVC< %70, ·FEV <sub>1</sub> <%30 (% beklenen değer) veya FEV <sub>1</sub> <%50 (% beklenen ) olması+sağ kalp ve/veya solunum yetmezliği varlığı

### 1.1.1.11. KOAH'da Tedavi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, büyük oranda geri dönüşsüz ve ilerleyici özellikte bir hastalıktır. KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli; tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir. Aşağıda KOAH tedavisinin amaçları ve tedavi programı maddeler halinde belirtilmiştir (23).

#### **KOAH Tedavisinin Amaçları**

- Hastalığın ilerlemesini önlemek
- Semptomları iyileştirmek
- Egzersiz toleransını artırmak
- Akut atakları önlemek ve tedavi etmek
- Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek
- Yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini yükseltmek

### **Tedavi Programı**

- Sigaranın Bıraktırılması
- Çevresel ve Mesleksi Maruziyetin Önlenmesi
- Uzun Süreli Tedavi
- Akut Atakların Tedavisi

#### **1.1.1.11.1. Sigaranın Bıraktırılması**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının doğal seyrini belirleyen en önemli faktör sigara kullanımudur. Bu nedenle, tedavide ilk ve en önemli adım sigaranın bıraktırılmasını sağlamaktır. Bu sayede KOAH'da sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV<sub>1</sub> kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine düşmektedir. KOAH'da sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir (23).

#### **1.1.1.11.2. Çevresel ve Mesleki Maruziyetin Önlenmesi**

İş yerlerinde çeşitli maddelere maruz kalmanın azaltılması veya ortadan kaldırılması önemlidir. Hava kirliliği, iritan toz ve gazlarla karşılaşma KOAH semptomlarını artırmakta ve alevlenmeye yol açabilmektedir (1).

#### **1.1.1.11.3. Uzun Süreli Tedavi**

##### **1.1.1.11.3.1. Farmakolojik Tedavi**

Farmakolojik tedavi semptomları önlemek ve kontrol altına almak, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, sağlık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını artırmak amacıyla uygulanır. Aşağıda ki tabloda KOAH'da evreye göre tedavi basamakları gösterilmiştir (1).

<b>Evre 1</b>	<b>Evre 2</b>	<b>Evre 3</b>	<b>Evre 4</b>
Gerektiği zaman kısa etkili $\beta_2$ agonist inhalasyonu Risk faktörlerinden kaçınılması, İnfluenza aşısı			
Düzenli uzun etkili bir yada birden çok bronkodilatör tedavi (öncelikle inhaler) Pulmoner rehabilitasyon			
		Tekrarlanan alevlenmeler varsa inhale glukokortikosteroid	
			Kronik solunum yetmezliği geliştirse uzun süreli oksijen tedavisi

**Şekil 4.** GOLD evrelendirmesine göre KOAH'da tedavi.

## A. Antikolinergik İlaçlar

Büyük havayollarında küçük havayollarından daha fazla sayıda bulunan muskarinik reseptörler M1, M2, M3 olmak üzere 3 tiptir. M1 reseptörler, peribronşial parasempatik gangliyonlarda bulunur ve bronkokonstrüksiyona sebep olur. Havayolu düz kası ve submukozal bezlerde lokalize olan M3 reseptörleri bronkokonstrüksiyon ve hipersekresyona neden olur. M2 otoreseptördür; asetilkolin salınımının feedback inhibisyonu ile sınırlanmasını sağlar (87).

**Tiotropium bromid:** Uzamış M3 reseptör blokajı ile etkisini gösteren quarterner amonyum bileşenidir. Etkisi birkaç saatte başlar; maksimal bronkodilatör etki ilk hafta içinde gerçekleşir. Günlük doz 18 µg'dır, günde 1 kez kullanılır. Kalp atım sayısını ve kan basıncını etkilemez. İpratropiumdan daha fazla ağız kuruluğuna sebep olur. Plasebo ve ipratropiumla karşılaştırıldığında tiotropium atakları azaltarak yaşam kalitesini artırmaktadır (88, 89).

**İpratropium Bromür:** Ülkemizde ilk kullanılan inhale antikolinergik ajan kısa etkili ipratropiyum bromürdür. Önerilen günlük doz 4x2 püskürtme olup gerektiğinde ilave doz alınabilir. Etkisi 5-30 dakikada başlar, 60-120 dakikada en yüksek düzeye ulaşır, 4-8 saat sürer. Etkisi, kısa etkili β2-agonistlere göre daha yavaş başlayıp daha uzun sürdüğünden, düzenli kullanılması önerilmektedir. Antikolinergik tedavinin KOAH'da bronkodilatör etkisi kısa etkili β2-agonistlerinki kadar veya biraz daha fazladır (23).

**Oksitropium Bromür:** Farmakolojik etkileri ve kullanılışı bakımından ipratropiuma benzer. Aerosolü günde 2-3 kez 200 µg uygulanır (90).

## B. β<sub>2</sub> Agonistler

Hava yollarındaki β<sub>2</sub> adrenerjik reseptörleri uyararak cAMP sentezini artırır ve miyozin kinaz zincirinde inaktivasyona ve havayolu düz kasında gevşemeye neden olur (1).

β<sub>2</sub> reseptörlerin uyarılması istirahatte sinüs taşikardisine ve şüpheli hastalarda kardiyak ritim bozukluklarına sebep olabilir. Yüksek doz β<sub>2</sub> ile tedavi edilen yaşlı hastalarda somatik tremor gelişebilir. PaO<sub>2</sub> düzeylerinde hafif düşme hem kısa hem uzun etkili β<sub>2</sub> agonistlerin uygulanmasından sonra gelişebilir (1).

### **Kısa Etkili $\beta_2$ Agonistler**

**Terbutalin:** Farmakolojik profili bakımından salbutamola benzer. İnhalasyon için ölçülü inhalatör içindeki basınçlı aerosolü kullanılır veya %1'lik solüsyonu nebulizör içinde uygulanabilir. Oral yolla 2.5 mg dozunda günde 3 kez (yaklaşık 8 saat arayla) verilir. Bir kerelik doz giderek 5 mg'a kadar çıkartılabilir. Oral yoldan alındığında 8 saate kadar süren bir bronkodilatör etki yapar. İnhalasyon yoluyla uygulandığında ise etkisi 4-8 saat kadar devam eder (90).

**Salbutamol (Albuterol):** Dispne yakınmasını azaltan etkili bir kısa etkili bronkodilatördür ve bu etkisi hiperinflasyonu azaltmasına bağlıdır. Ortalama etki süresi 4-6 saattir (91).

### **Uzun Etkili $\beta_2$ Agonistler**

**Formoterol:** Hızlı başlangıçlı (ortalama 5 dakika) ve bronkodilatör etkisi en az 12 saat süren bronkodilatör ajandır. Dinamik hiperinflasyonu daha iyi azalttığı gösterilmiştir. Sonuçta formoterolün alevlenmeleri azalttığı, kurtarıcı ilaç kullanımı gerekmeyen gün sayısında artmaya ve yaşam kalitesi ve hastalık semptomlarında düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (92).

**Salmeterol:** Günlük önerilen doz ölçülü doz ile günde 2 kez 50 $\mu$ g olup akciğer fonksiyonları üzerindeki pik etkisi ortalama 2 saattir ve etki süresi 12 saatten daha uzundur. Dispne indeksinde azalmaya neden olduğu, FRC ve RV' de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (91).

### **C. İnhaler Kortikosteroidler**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda inhaler kortikosteroidlerle düzenli tedavinin FEV<sub>1</sub> kaybını değiştirmediği ancak düzenli tedavinin atak sıklığını azalttığı ve FEV<sub>1</sub> değeri %50'den düşük olan, tekrarlayan alevlenmelerle seyreden KOAH'lı hastalarda sağlık durumunda düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (1). Yüksek dozlarda kullanıldığında osteoporoz, adrenal supresyon, katarakt ve glokom gibi önemli klinik yan etkilerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (93).

### **D. Metilksantinler**

Fosfodiesteraz izoenzimlerinde nonselektif inhibisyon ve adenosin reseptörlerinde nonselektif antagonizme neden olarak farmakolojik etkilerini gösterirler. Teofilinin başlangıç dozu düşük olmalıdır ve 10-20  $\mu$ g/ml'lik plazma

düzeyleri sağlanmalıdır. Teofilinin dispne yakınmasında azalmaya, egzersiz kapasitesinde artma ve sağlık durumunda düzelmeye neden olduğu aynı zamanda respiratuar kas gücünü artırdığı, mukosilyer klirensi artırdığı, pulmoner arter basıncını azalttığı bilinmektedir (94).

### **E. Diğer Farmakolojik Tedaviler**

**Antibiyotikler:** Birçok etken KOAH atağına yol açmakla birlikte, atakların yaklaşık olarak %80'inden enfeksiyonların sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Akut ataklarda en az iki semptom (dispnede artış, balgam miktarında artış, balgam pürülansında artış) varlığında ampirik antibiyotik tedavisi düşünülebilir.

Ampirik antibiyotik tedavisinde seçilebilecek antibiyotikler amoksisilin, koamoksilav, tetrasiklin ve makrolidlerdir. Ancak, ek risk faktörlerine (60 yaş üstü, son bir yılda 4'ten fazla atak, ek hastalık [örneğin, konjestif kalp yetmezliği], ileri derecede obstrüksiyona ( $FEV_1 < \text{beklenenin } \%50\text{'si}$ ) sahip KOAH hastalarında Gram-negatif mikroorganizmalar, stafilokok, dirençli H. influenzae ve dirençli streptokok enfeksiyonları daha sık görülmektedir. Bu durumda ko-amoksiklav, 2. kuşak makrolidler, 2.-3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar kullanılabilir (23).

**Aşılar:** Akut atak oluşmasını önlemek veya atağın şiddetini azaltmak amacıyla influenza aşısı uygulanabilmektedir.

Her yıl Eylül ve Kasım ayları arasında parenteral ölü influenza aşısı uygulanmalıdır. Aşının başlıca kontrendikasyonu yumurta alerjisidir. Ciddi yan etkileri oldukça nadirdir.

Enfeksiyonların sıklığı ve ağırlığına göre, seçilmiş olgularda pnömokok aşısı uygulanması düşünülebilir (23).

**Mukolitik ve Ekspektoranlar:** KOAH'da kullanımıyla ilgili sonuçlar tam açık değildir. Ancak asetilsisteinin balgam yapımı ve vizkozitesi üzerine etkisi var gibi görünmektedir. Balgamın kolay çıkması gibi öksürük paterninde değişiklik, balgam miktarının artması, balgam vizkozite ve pürülansında azalma gibi semptomatik düzelmeler ve uzun süreli kullanımda atak sayısını azalttığı bilinmektedir (95).

### 1.1.1.11.3.2. Pulmoner Rehabilitasyon

Akciğer rehabilitasyonu, hastaların yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla multidisipliner tedavi olanaklarının planlanıp uygulanması demektir. Rehabilitasyon programlarına başlamadan önce kalp hastalıkları dışlanmalıdır. KOAH tedavisindeki amaçlardan biri de semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir (23).

İdeal koşullarda, KOAH hakkında bilgili ve deneyimli profesyonel sağlık görevlileri tarafından uygulanır. Rehabilitasyon programlarını uygulayacak ekipte hekim, diyetisyen, yoğun bakım elemanı, hemşire, fizyoterapist, kardiyorespiratuar teknisyen, meslek terapisti, eczacı, egzersiz terapisti, psikososyal eleman vb. görevliler bulunur. Seçilen programa göre bu görevlilerden biri veya birkaçı programda yer alır (23).

Akciğer rehabilitasyonu genellikle ayaktan izlenebilen hastalara uygulanır. Uygulama yeri hastanelerdeki rehabilitasyon birimleridir. Rehabilitasyon merkezlerine gidemeyecek derecede fiziksel etkinlik kapasiteleri çok düşük olan hastalar bu tür programlardan yararlanamazlar. Ancak bu hastalara ev ortamında uygulanabilecek bazı programlar vardır (23).

**Eğitim:** Rehabilitasyon programlarının temel ögesidir. Yazılı ve sözlü rehberler eşliğinde verilmelidir. Hastalar özellikle ilaç ve oksijen tedavisi konusunda düzenli olarak eğitilmelidir. Tedavide kullanılan araçlar (inhalasyon veya egzersiz araçları) konusunda hasta ayrıntılı şekilde eğitilmelidir. KOAH'ın alevlenme nedenleri, beslenme şekli, hava yolu hijyeni gibi birçok konu eğitim programında yer almalıdır. Ailenin eğitimi de hastalığın seyrini, prognozunu, hastaya nasıl yardımcı olunacağını öğretmek açısından önemlidir (23).

**Fizyoterapi:** Akciğer rehabilitasyonunun bir diğer temel ögesidir. Nefes darlığı, artmış solunum işi ve artmış oksijen tüketiminin fizyoterapi yöntemleriyle düzeltildiği saptanmıştır (23).

Solunum egzersizleri; gevşeme egzersizleri, solunumun kontrolü, sekresyonların mobilizasyonu gibi yöntemleri içerir. Nefes darlığının azaltılması, iyi ventile olmayan akciğer ünitelerinin ventilasyona katılmasının sağlanması ve solunum kaslarının daha etkin bir biçimde kullanılmasını sağlamakta yararlıdır. Solunum kaslarının gevşetilmesi için hastanın baş, boyun, gövde ve ekstremitelerinin fleksiyon durumunda bulunmasını sağlayan pozisyonlar öğretilir (23).

Kontrollü solunum teknikleri (büyük dudak solunumu ve diyafragma solunumu) ile derin ve düşük frekanslı bir solunum yapmayı amaçlar. Büyük dudak solunumu için, burundan derin bir soluk alınır ve daha uzun bir sürede, ısıklı çalar gibi verilir. Diyafragma solunumunun amacı ise ventilasyonu daha etkin kılmaktır. Balgamın mobilizasyonu vibrasyon, perküsyon, postüral drenaj gibi tekniklerle sağlanır ve genellikle bir fizyoterapistin yardımına gerek vardır (23).

Öksürme veya zorlu ekspirasyon teknikleri, balgam çıkarma semptomu fazla olan hastalarda bronş drenajını kolaylaştırmak için önemlidir. Hasta oturur durumda önce derin bir nefes alır, tercihen hafif öne eğilmiş durumda, karın kaslarını kasarak, 2-3 kez kısa ancak güçlü bir şekilde veya bir borunun içine öksürür (23).

**Egzersiz eğitimi:** KOAH rehabilitasyon programlarında yer alması gereken yöntemlerden biri de egzersiz yöntemleridir. Hastalar ileri evrelerde, dispne-hareketsizlik-depresyon-sosyal izolasyon kısır döngüsüne girerler. Hastanın durumuna göre seçilen ve düzenli yapılan egzersizler hastanın fiziksel dayanıklılığını ve kas kondüsyonunu artırır, aerobik kapasiteyi (VO<sub>2</sub>max ) iyileştirir. Egzersiz programlarının ağırlık derecesi ve sıklığı değişken olabilir, ancak devamlı yapılması yarar açısından çok önemlidir. Egzersiz programları inspirasyon kası egzersizleri, alt ve üst ekstremitte egzersizleri olmak üzere üç gruptur (23).

**Beslenme desteği:** KOAH rehabilitasyon programlarında yer alması gereken bir yaklaşımdır. KOAH'da kötü beslenme ve kilo kaybı sık rastlanan bir durumdur. Kötü beslenmenin nedenlerinden biri de yemekle oluşan nefes darlığı hissidir. Özellikle ağır obstrüksiyonu bulunan amfizemli hastalarda bu durum belirgindir. Kilo kaybı kas erimesine ve solunum kası güçsüzlüğüne yol açar. Bu da hiperkapnik solunum yetmezliğine neden olmaktadır. Bu nedenlerle hastaların beslenme şekilleri incelenmeli ve gerekirse bir diyetisyen tarafından düzenlenmelidir. Hastalar ideal kiloları civarında tutulmalıdır. İdeal kiloya göre %10'dan fazla kayıp malnütrisyon olarak değerlendirilmelidir. KOAH hastalarının protein gereksinimi herhangi bir erişkininki kadardır; yüksek lipid ve düşük karbonhidrat içeren beslenme şekli uygundur. Fazla karbonhidrat veya metabolik gereksinimden fazla kalori alınırsa, lipogenezise ve RQ'da (Respiratory Quotient: belirli bir süreçte vücudun belli bir dokusu tarafından salınan karbondioksit volümünün tüketilen oksijen volümüne oranı) artışa ve dolayısıyla CO<sub>2</sub> yapımının artmasına yol açılmış olur (23).

**Psikososyal destek:** KOAH kronik, ilerleyici ve iş görmezliğe yol açan bir hastalık olduğundan anksiyete, depresyon, sosyal ve cinsel yaşamın bozulması gibi sorunlar sık görülür. Diğer tedavi yaklaşımları ile birlikte hastanın bu sorunlarına da eğilmek ve yardımcı olmak gerekir (23).

#### **1.1.1.11.4. KOAH Atağının Tanımı ve Sınıflandırılması**

“Exacerbate”, Latince ‘exacerbare’ kelimesinden köken alır, “Exacerbation”, hastalığın şiddetinde veya hastalığa bağlı semptomlardan birinde artış anlamına gelir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı atağında hastalığın normal seyrinde değişiklik, dispne, balgam ve/veya öksürük şikayetlerinde artış olup tedavide yeterli değişiklik yapılmasını gerektirir. Atakların sınıflandırmasında bir görüş birliği yoktur. Atağın ağırlığının ve sonuçlarının değerlendirildiği bir sınıflama şöyledir:

- Evre I: evde tedavi
- Evre II: hospitalizasyon gereksinimi
- Evre III: solunum yetmezliği oluşması

Atak hastaları değerlendirileceği zaman birkaç özellik dikkate alınmalıdır. Bunlar; KOAH ağırlığı, eşlik eden hastalıkların varlığı ve önceki ataklara ilişkin öyküdür. Fizik muayenede hemodinamiye ve solunum sistemine atağın etkisi değerlendirilmelidir (96, 97).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut atağı, medikal literatürde çok çeşitli şekillerde tanımlanmıştır, Ancak kesin tanı hala tartışılan bir sorundur. Ancak geçtiğimiz 10 yılda medikal literatürde yayımlanan çalışmaların çoğunda Anthonisen ve arkadaşlarının tanımladığı kriterler kullanılmıştır (98). Anthonisen’in tanımlamasına göre aşağıdaki bulgulardan birisinin veya daha fazlasının bulunması gerekir: balgam pürülansında artış, balgam volümünde artış ve dispnede kötüleşme (98). Atağın ağırlığı ise şu şekilde değerlendirilir:

- Tip I (ağır) üç semptomun hepsini,
- Tip II (orta) üç semptomun ikisini,
- Tip III (hafif) semptomlardan sadece birini ve aşağıdakilerden en az birini

içerir: Son 5 gün içinde üst solunum yolu infeksiyonu, başka bir nedeni olmayan ateş, hışıltıda artış, artmış öksürük, solunum hızında veya kalp hızında bazale göre %20 artış.

#### **1.1.1.11.4.1. KOAH'ta Atakların Önemi**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında mortalite ve morbiditenin çoğu ataklara bağlanabilir. Ataklara bağlı mortalite giderek artmaktadır (99). İngiltere'de tüm akut medikal başvuruların %10'unu oluşturur (100). Hastane mortalitesi %10'dur ve atağın ağırlığıyla ilişkilidir; özellikle, dirençli hipoksi, ileri yaş, malnütrisyon ve eşlik eden hastalıklarla ilişkilidir. Ek olarak yaşam kalitesinin kötü olduğu bilinen sık atak geçiren hastalarda mortalite önemlidir (101). Atak sıklığı son zamanlarda akciğer fonksiyonlarında hızlı azalmayla ilişkili bulunmuştur (102, 103). Sonuç olarak, ataklar ve çok ağır altta yatan hastalığı olan hastaların hastanede yatışları KOAH'ın doğrudan medikal maliyetinin %70'ini oluşturur (104). Bu yüzden KOAH atakları morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetinin önemli bir sebebidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda akut atak yılda 1-3 kez görülür (105, 106). Bununla birlikte, atakların %50'si doktora bildirilir (106, 107). Bildirilen atakların %3-16'sı hastane başvurusu gerektirir (107, 108). Ağır KOAH'lı hastaların bu başvurulardaki hastane mortalitesi %3-10'dur (109, 110). Yüz seksen gün, 1 yıl ve 2 yıllık mortalite hastane başvurusundan sonra sırasıyla %13.4, %22 ve %35.6'dır (111). Yoğun bakım başvurusu olduktan sonra 65 yaşın üzerindeki hastalarda mortalite hızı %15 ile %30 arasında değişmektedir (111, 113). Ataktan sonra fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde geçici bir bozulma beklenmektedir (101).

#### **1.1.1.11.4.2. KOAH Alevlenme Sebepleri**

En yaygın alevlenme nedenleri trakeobronşial sistem enfeksiyonları ve hava kirliliğidir; ancak şiddetli alevlenmelerin üçte birinde neden saptanamamaktadır (1). Alevlenmeye neden olan diğer faktörler aşağıda belirtilmiştir (23).

Akut atak nedenleri

- Trakeobronşiyal sistem enfeksiyonu (genellikle viral)
- Pnömoni
- Sağ veya sol kalp yetmezliği veya aritmiler
- Pulmoner emboli
- Spontan pnömotoraks

- Oksijenin uygunsuz kullanılması
- İlaçlar (hipnotikler, trankilizanlar, diüretikler, vb)
- Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu, vb)
- Beslenme bozukluğu
- Son dönem (end-stage) solunum hastalığı (solunum kasları yorgunluğu, vb)
- Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama, vb)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde ölüm riski respiratuar asidoz gelişmesiyle, ek hastalıkların bulunmasıyla ve ventilasyon desteği gereksinimiyle yakından ilişkilidir. Bu özelliklerin bulunmadığı hastalarda ölüm riski yüksek değildir, ancak genellikle ağır KOAH hastalarının alevlenmeler sırasında zaten hastaneye yatırılması gerekmektedir. ATS'nin belirlediği KOAH'ta hastaneye yatış ölçütleri aşağıda belirtilmiştir (6).

1) Hasta akut atakta ve aşağıdakilerden bir veya daha fazla durumun bulunması halinde:

- Hastane dışı tedavide semptomlara yanıtın yetersiz olması
- Daha önce hareket kısıtlılığı olmayan hastanın odalar arasında yürümede zorlanması
- Nefes darlığına bağlı olarak yemek yerken ve uykuda sıkıntı olması
- Evde bakım olanağı verecek ilave kaynakların hemen sağlanamayacağı bir hastada, ailenin veya doktorun, evinde tedavi edilemeyeceğini kararlaştırması
- Akciğerde veya akciğer dışında, riskin yüksek olduğu başka hastalıkların da bulunması (örneğin pnömoni)
- Acile gelmeden önce uzun süre devam eden, ilerleyici semptomların varlığı
- Mental durum değişiklikleri
- Kötüleşen hipoksemi
- Yeni gelişen veya kötüleşen hiperkarbi

2) Hastada ayaktan tedaviye cevap vermeyen kor pulmonale gelişmesi veya mevcut kor pulmonalenin şiddetlenmesi

3) Akciğer fonksiyonunun kötüleşmesine yol açacak analjeziklerin veya sedatiflerin kullanılmasını gerektiren, planlanmış invaziv cerrahi ve tanı girişimleri

4) Akciğer fonksiyonunun kötüleşmesine yol açan şiddetli steroid miyopatisi veya akut vertebra kompresyon kırığı gibi başka sağlık sorunlarının bulunması

#### **1.1.1.11.4.3. KOAH Atağında Tanısal Testler**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı atağının tanısı klinik bir tanıdır, atağın varlığını gösteren tanısal test yoktur. Olası ataklı hastanın değerlendirilmesi, epizodun ağırlığının değerlendirilmesine ve semptomlardaki kötüleşmenin diğer nedenlerinin dışlanmasına dayanır. Öykü ve fizik muayene şarttır. Özellikle solunumun değerlendirilmesi önemlidir; solunum hızı, yardımcı kasların kullanımı ve siyanoz, flepping tremor, konfüzyon gibi solunum yetmezliğini gösteren bulgular araştırılmalıdır.

Anamnez, muayene, akciğer grafisi, EKG gibi basit testlerle çoğu ayırıcı tanı elenebilir. Çoğu rehberlere göre hastalarda tam kan sayımı, elektrolit düzeyleri, EKG, akciğer grafisi ve arter kan gazı analizi tavsiye edilir (114, 115).

Teofilin seviyeleri bu ilacı kullanan hastalarda istenebilir, balgam pürülansı olanlarda ise balgam kültürü ve antibiyotik duyarlılık testleri faydalıdır. Spirometri ve tepe akımı, akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde genellikle yardımcı değildir (116).

Ağır KOAH atağını gösteren fizik bulgular şunlardır:

- Torakoabdominal solunum
- Yardımcı solunum kaslarının kullanımı
- Mental durumda bozulma
- Hipotansiyon
- Sağ kalp yetmezliği bulguları (117).

#### **A. Akciğer Grafisi**

Rutin akciğer grafisi akut KOAH atağı olan hastaların başlangıç değerlendirmesinde yardımcı olmaktadır. Gözlemsel çalışmalar akut KOAH atağı olan hastaların göğüs filmlerinin %16-21'inde tedavi ile önemli değişiklikler olduğunu göstermektedir (96, 118, 119). Akciğer grafisi, KOAH atağı semptomları gösteren hastaların yaklaşık 1/5'inde önemli anormallikleri açığa çıkarır (118).

#### **B. Arter Kan Gazı Analizi**

Atağın ağırlığının değerlendirilmesinde yardımcıdır. Hipoksemi ve hiperkapninin derecesini değerlendirmede uygundur. Puls oksimetreyle ölçülen

oksijen saturasyonuna kıyasla hipoksemi ve hiperkapni derecesini belirleme fırsatı sağladığından atak hastalarının değerlendirilmesinde arter kan gazı analizi tercih edilmelidir. Bu analiz, ek mekanik ventilasyon desteği gerekip gerekmeyeceğini gösteren değerli bilgiler de sağlar (120). KOAH atağındaki hastaların %20-47'si hiperkapni ile başvurur (121, 122). Örneğin, pH <7.30-7.35 veya PaO<sub>2</sub> <50 mmHg olması yoğun bakım gerektirir ve invazif olmayan veya invazif ventilatör desteği gerekebilir (123). Aksine, pH >7.35 olduğu zaman noninvazif mekanik ventilasyon (NİMV), hafif ataklı hastalarda prognozun iyi olması nedeniyle ek düzelme yapmaz (124). Diğer yandan çok ağır solunumsal asidozu olan hastalar, NİMV'den fayda görmezler ve invazif ventilasyon gerektirirler (125).

### **C. Spirometrik Testler**

Akut atak hastalarında, spirometrinin tedavi yaklaşımını etkilemediğinin gösterilmesinden bu yana, bu hastalarda akciğer fonksiyonlarının (ya spirometri ya da tepe akım hızı) rutin ölçümleri önerilmemektedir (126).

### **D. Evde Atak Tedavisi**

#### **a) İlaç Tedavisi**

1. Antibiyotik tedavisi (dispne, balgam miktarı ve/veya pürülansı artmışsa)
2. Bronkodilatör tedavi: Bir bronkodilatör ilaçla (inhale  $\beta_2$  agonist veya antikolinerjik) tedaviye başlanılır. Daha önce kullanıyorsa dozu ve sıklığı artırılır. Tedaviye yeterince yanıt alınmadığında iki bronkodilatör ilaç kombine edilir.
3. Kortikosteroid tedavi: Hastada belirgin wheezing varsa veya tedaviye yeterince yanıt alınmadığında kısa süreli (1-2 hafta) 0.4 - 0.6 mg/kg/gün prednizolon tedavisi verilebilir.
4. Sedatif ve hipnotiklerden kaçınılır.

#### **b) Destek Tedavisi**

1. Hastalara balgam çıkarmaları önerilir. Bu amaçla etkin öksürmeye teşvik edilir. Yeterli sıvı almaları tavsiye edilir.
2. Yukarıda uygulanan tedaviden 48 saat sonunda yanıt alınmazsa veya hasta bu süre içinde kötüleşirse hastanın bir hekime veya sağlık kuruluşuna başvurması gerekir.
3. Semptom ve bulgular iyileşirse tedaviye aynen veya dozu azaltılarak devam edilir (23).

#### 1.1.1.11.4.4. Hastanede Atak Tedavisi

**Oksijen Tedavisi:** Oksijen tedavisi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Hipoksemiye giderecek şekilde oksijen desteği ayarlanmalıdır. Yeterli oksijenasyon düzeyine [ $PaO_2 > 8.0$  kPa, (60 mmHg) ya da  $SaO_2 > \%90$ ] ulaşmak amaçlanmalıdır. Oksijen tedavisi başlatıldıktan 30-60 dakika sonra AKG ölçülerek  $CO_2$  retansiyonu ya da asidoz gelişmeksizin yeterli oksijenasyon sağlandığından emin olmak gerekir (6).

**Bronkodilatörler:** Atak sırasında bronkodilatör ilaçların dozu ve/veya sıklığı artırılmalıdır. İnhaler kısa etkili  $\beta_2$  agonistler ile antikolinerjikler KOAH ataklarında birbirine eşit düzeyde bronkodilatasyon sağlar ve bu ilaçlar metilksantinlerden ve eski sempatomimetiklerden çok daha kuvvetlidir (127).

Yüksek doz inhaler  $\beta_2$  agonist ve antikolinerjik tedavisinden yanıt alınamayan hastalarda ise teofilin tedaviye eklenebilir. Ancak ciddi yan etkilerden kaçınmak için dozu dikkatli bir şekilde ayarlanmalı ve serum teofilin seviyesi monitörize edilmelidir.

Uzun etkili  $\beta_2$  agonistler günde iki kez kullanımları nedeniyle tercih edilebilir. Uzun etkili  $\beta_2$  agonist kullanan bir hastada, kısa etkili  $\beta_2$  agonistler akut bronkospazmı çözmek amacıyla tedaviye eklenebilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı atak tedavisinde bronkospazmı çözmek için, ölçülü doz inhalatörler ile nebulizatör kullanımı arasında etkinlik açısından bir fark yoktur. Ölçülü doz inhalatör ve “spacer” kullanamayacak kadar dispneik olan hastalarda nebulizatör kullanımı daha yararlı olmaktadır (126).

**Kortikosteroidler:** KOAH ataklarında steroid tedavisinin etkinliğini araştıran yeterli çalışma olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda genellikle olumlu etkiler bildirilmiştir. KOAH ataklarında oral veya intravenöz kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesi ile  $FEV_1$  değerinde hızla düzelme, semptomlarda hızla azalma, hastanede daha az yatma ve tedavi yetersizlik riskinde azalma elde edilebilir (128). Ağır atakta 0.5-1 mg/kg/gün dozunda prednizon (veya eş değeri) uygulanır. 1-2 haftada azaltılarak kesilir (23).

**Antibiyotik tedavisi:** KOAH alevlenmesinde enfeksiyon etkenleri viral ya da bakteriyel olabilir ve alevlenmelerde alt hava yollarında en çok rastlanan bakteriler *H.*

*Influenza, S. Pneumoniae ve M. Catarhalis*'tir. Aşağıda belirtilen hastalara antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (1).

- KOAH alevlenmesinde şu üç kardinal semptomu olan hastalarda: dispne artışı, balgam hacminde artışı ve balgam pürülansında artışı
- KOAH alevlenmesinde iki kardinal semptomu olan hastalarda; bu semptomlardan biri balgam pürülansında artışı ise
- Mekanik ventilasyon (invaziv ya da noninvaziv) gerektiren ağır KOAH alevlenmesi olan hastalarda

**Ventilasyon Tedavisi:** Ventilasyon desteği hem negatif ya da pozitif basınçlı cihazlarla invaziv olmayan aralıklı ventilasyonu, hem de orotrakeal tüp ya da trakeostomi yoluyla uygulanan invaziv mekanik ventilasyonu kapsar. Noninvaziv mekanik ventilasyonun akut solunum yetersizliğinde respiratuar asidozu giderdiği, solunum hızını yavaşlattığı, nefes darlığının şiddetini azalttığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı gözlenmiştir. Bu tedavinin başarısız olduğu olgularda invaziv mekanik ventilasyon denenmelidir (1).

#### **1.1.1.11.5. KOAH'da Cerrahi Tedavi**

##### **1.1.1.11.5.1. Büllektomi**

Büller genellikle 2 cm'den büyük, normal akciğer dokusu komşuluğunda ya da yaygın amfizemle görülen lezyonlardır. Büyüdüklerinde çevredeki normal akciğer dokusuna baskı yapabilirler. Büllerin ameliyat endikasyonları, non dispneik hastalarda; pnömotoraks, hemoptizi, bülün enfekte olması, göğüs ağrısı ve malignite kuşkusudur. Dispneik hastalarda büllektomi yapılarak yer kaplayan ve sağlam akciğeri komprese eden lezyonun çıkarılması, ekspiratuvar havayolu basıncının ve ölü boşluk ventilasyonunun azaltılması amaçlanır. Bir hemitoraksın 1/3'ünden fazlasını dolduran, normal akciğeri komprese eden, zaman içinde büyüme gösteren tüm büllerin semptomatik olsun ya da olmasın çıkarılması gerektiği bildirilmektedir (129).

##### **1.1.1.11.5.2. Akciğer Hacim Küçültme Cerrahisi (AHKC)**

Akciğerdeki hiperinflasyonu azaltmak amacıyla, bası yapan amfizemli alanların rezeksiyonunu sağlayan cerrahi işlemdir. AHKC ile VC, FEV<sub>1</sub> ve akciğerlerin elastik recoil gücü artmakta, solunum kas fonksiyonları düzelmekte, gaz değişimi, V/Q dengesizliği ve hemodinamik bozukluklar düzelmektedir (130).

### **1.1.1.11.5.3. Akciğer Transplantasyonu**

Uygun şekilde seçilmiş bazı çok ileri KOAH hastalarında akciğer transplantasyonunun yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir. FEV<sub>1</sub> değeri <35, PaO<sub>2</sub> < 7.3-8.0 kPa (55-60 mmHg), PaCO<sub>2</sub> > 6.7 kPa (50 mmHg) ve sekonder pulmoner hipertansiyon gelişmesi transplantasyon kriterleridir. Ancak verici sorunu nedeniyle çok sınırlı uygulanan bir yöntemdir (1).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Hasta Seçimi

Şubat 2009-Ağustos 2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine akut atak tanısı ile yatırılan 35 hasta çalışmaya alındı. Tüm çalışma olgularına gerekli bilgiler verilerek, yazılı izinleri alındı. Çalışma için Üniversitemiz Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındı. KOAH tanısı; GOLD kılavuzuna göre semptomlar, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve solunum fonksiyon testi parametreleri göz önüne alınarak konuldu. Sistemik, allerjik, neoplastik veya immunolojik hastalık varlığı, solunum fonksiyonlarında reverzibilite saptanması, eşlik eden diğer akciğer hastalığı varlığı çalışmaya alınmama kriterleri olarak belirlendi. KOAH'lı olgular ile benzer yaş grubunda ve cinsiyette, herhangi bir akciğer ve sistemik hastalığı bulunmayan, akciğer fonksiyonu spirometrik olarak normal olan, son 1 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon öyküsü ve düzenli ilaç kullanma öyküsü olmayan 20 olgu rastgele seçilerek kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm çalışma olgularından serum sitokin, leptin ve rezistin seviyelerinin ölçümü için 5 ml venöz kan alındı. Ayrıca KOAH'lı olgulardan atak şiddetini belirlemek için 5 ml arteriyel kan örneği alınarak, solunum fonksiyon testleri uygulandı. KOAH'lı olgulardan atak sonrası 15. günde tekrar venöz ve arteriyel kan örnekleri alınarak, solunum fonksiyon testi yapıldı.

Başlangıçta hastaların demografik verileri, sigara öyküleri, hastalık süreleri ve daha önceden kullandığı ilaçlar not edildi.

Venöz kan örnekleri 8:30-9:30 arasında sabahleyin 10 saat açlığı takiben KOAH'lı hastalardan iki defa (1. gün ve 15. gün), sağlıklı kontrol grubundan bir defa alındı. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin ve rezistin ölçümleri için kan etilendiamid tetra asetik asit (EDTA) içeren plastik tüplerde toplandı ve bir saat santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. (1000x9'da 10 dakika). Çalışma zamanına kadar örnekler -70°C'de saklandı. Örnekler derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda ısısına getirilerek çalışıldı. Rezistin için "Millipore Corporation Missouri USA", leptin için "DIAsource ImmunoAssays SA. - Rue de l'Industrie, 8-B-1400 Nivelles - Belgium", IL-8 için "Invitrogen Corporation", TNF- $\alpha$  için "Invitrogen Corporation", IL-6 için "Invitrogen Corporation", IL-1 $\beta$  için "Invitrogen Corporation" kitleri kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı.

## **2.2. Solunum Fonksiyon Testlerinin Ölçümü**

Solunum Fonksiyon Testi kliniğimizde bulunan Medgraphics “Ultima series CPX 790705-209” cihazı ile oda ısısında, oturur pozisyonda, burun mandalı kullanılarak yapıldı. Rutin testlerden FEV<sub>1</sub>, FVC değerleri ve FEV<sub>1</sub>/FVC oranı, ölçülerek kaydedildi. En az üç ölçüm yapılarak en iyi sonuçlar değerlendirilmeye alındı. Veriler Avrupa Solunum Derneği'nin tahmini değerlerine göre yorumlandı.

## **2.3. Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) Hesaplanması**

Vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlık (kg)/Boy (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı.

## **2.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Verileri değerlendirmede SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon şeklinde sunuldu. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. KOAH'lı hastaların atak ve stabil dönemde elde edilen verilerinin karşılaştırılmasında paired t-testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyon Pearson's testi ile araştırıldı.

### 3. BULGULAR

Çalışma grubunun tümü 38 KOAH alevlenmesi döneminde olan hasta ve 21 sağlıklı bireyden oluşturuldu. KOAH grubunun % 53'ü (n=20) erkek, % 47'si (n=18) kadın, kontrol grubunun % 57'si (n=12) erkek, % 43'ü (n=9) kadındı. KOAH grubundaki hastaların yaş ortalaması 61.50±9.03 yıl, kontrol grubunun ise 56.52 ± 9.90 yıl idi. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel bir fark yoktu (p>0.05). Yine her iki grubun VKİ değerleri arasında da istatistiksel fark olmadığı (p>0.05) görüldü. Sadece KOAH grubundaki olguların ortalama sigara içme miktarları kontrol grubundan fazlaydı (p<0.001). Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	KOAH grubu	Kontrol grubu	P değeri
Olgu	38	21	
Yaş (yıl)	61.50±9.03	56,52±9,90	p>0,05
Cinsiyet (E/K)	20/18	12/9	p>0,05
Sigara (Paket/yıl)	48.23±40.33	15,38±11,13	p<0,001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24,49±4,35	25,57±3,02	p>0,05

Her iki grubun solunum fonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında beklendiği gibi KOAH grubunun ortalama FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerleri kontrol grubundan oldukça düşüktü (üç parametre için de p<0.001). Her iki grubun serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri karşılaştırıldığında serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, rezistin ve leptin düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8, rezistin için p<0.001, leptin için p<0.005). Çalışma grubunun solunum fonksiyon testi parametreleri ile serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Çalışma gruplarının solunum fonksiyon testi parametreleri ile serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri

	<b>KOAH Grubu (1. gün)</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p değeri</b>
FEV1 (%pred)	37.13 $\pm$ 14.43	97.04 $\pm$ 9.28	<0.001
FVC (%pred)	50.71 $\pm$ 17.59	91.61 $\pm$ 7.62	<0.001
FEV1/FVC	52.84 $\pm$ 10.91	85.19 $\pm$ 4.37	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	18.95 $\pm$ 10.48	11.17 $\pm$ 6.49	<0.001
IL1- $\beta$ (pg/ml)	6.17 $\pm$ 4.84	3.34 $\pm$ 2.04	<0.001
IL6 (pg/ml)	9.15 $\pm$ 6.54	2.78 $\pm$ 1.60	<0.001
IL8 (pg/ml)	9.24 $\pm$ 5.77	3.46 $\pm$ 1.08	<0.001
Leptin (ng/ml)	4.49 $\pm$ 3.26	2.56 $\pm$ 1.14	<0.05
Rezistin (ng/ml)	5.68 $\pm$ 1.43	4.28 $\pm$ 1.36	0.001

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı grubundaki hastalara 15 gün süreyle atak tedavisi uygulandı. Bu hastalara 15. günde tekrar SFT yapıp, serumda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyine bakıldı. Hastaların 1. ve 15. gündeki FEV1, FVC, FEV1\FVC, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında inflamatuvar sitokinlerden olan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeylerinde belirgin düşüş olduğu görüldü (tüm parametreler için p<0.001). FEV1 ve FVC değerlerinde ise anlamlı yüksek farklılık saptanırken, FEV1\FVC değerinde anlamlı farklılık saptanmadı (FEV1 için p<0.001, FVC için p<0.05, FEV1\FVC için p>0.05) (Tablo 4).

**Tablo 4.** KOAH hastalarının çalışmanın 1. ve 15 günündeki solunum fonksiyon testi parametreleri ile serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri

	<b>KOAH (1.gün)</b>	<b>KOAH (15.gün)</b>	<b>p değeri</b>
FEV1 (%ped)	37,13 $\pm$ 14,43	42,63 $\pm$ 14,52	<0.001
FVC (%pred)	50.71 $\pm$ 17.59	54.18 $\pm$ 15.88	<0.05
FEV1\FVC	52.84 $\pm$ 10.91	55.00 $\pm$ 10.98	>0.05
TNF- $\alpha$ (pg (ml)	18.95 $\pm$ 10.48	10.20 $\pm$ 5.38	<0.001
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	6.17 $\pm$ 4.84	2.92 $\pm$ 1.61	<0.001
IL-6 (pg/ml)	9.15 $\pm$ 6.54	3.64 $\pm$ 2.82	<0.001
IL-8 (pg/ml)	9.24 $\pm$ 5.77	3.73 $\pm$ 1.80	<0.001
Leptin (ng/ml)	4.49 $\pm$ 3.26	2.04 $\pm$ 1.54	<0.001
Rezistin (ng/ml)	5.68 $\pm$ 143	4.31 $\pm$ 1.37	<0.001

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hasta grubunun 15. günündeki serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri ile kontrol grubunun serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tüm parametreler için  $p>0.05$ ). Ancak solunum fonksiyon testi parametreleri kıyaslandığında gruplar arasında FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (üç parametre için de  $p<0.001$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** KOAH'lı hastaların çalışmanın 15. günündeki solunum fonksiyon testi parametreleri ile serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, leptin, rezistin düzeyleri

	KOAH grubu (15.gün)	Kontrol grubu	P değeri
FEVI (%pred)	42,63 $\pm$ 14,52	97,04 $\pm$ 9,28	<0,001
FVC (%pred)	54,18 $\pm$ 15,88	91,61 $\pm$ 7,62	<0,001
FEVI/FVC (%)	55,00 $\pm$ 10,98	85,19 $\pm$ 4,37	<0,001
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	10,20 $\pm$ 5,38	11,17 $\pm$ 6,49	>0.05
ILI- $\beta$ (pg/ml)	2,92 $\pm$ 1,61	3,34 $\pm$ 2,04	>0.05
IL 6 (pg/ml)	3,64 $\pm$ 2,82	2,78 $\pm$ 1,60	>0.05
IL 8 (pg/ml)	3,73 $\pm$ 1,80	3,46 $\pm$ 1,08	>0.05
Leptin (ng/ml)	2,04 $\pm$ 1.54	2.56 $\pm$ 1,14	>0.05
Rezistin (ng/ml)	4,31 $\pm$ 1,37	4,28 $\pm$ 1,36	>0.05

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların solunum fonksiyon testi parametre değerleri ile inflamatuvar sitokin ve leptin, rezistin değerleri arasında ilişki incelendiğinde; çalışmanın 1. gününde sadece FEV1 değerleri ile serum TNF- $\alpha$  değerleri arasında zayıf bir korelasyon olduğu ( $p<0.05$ ,  $r=0.364$ ), diğer parametreler arasında ise korelasyon olmadığı gözlemlendi (Tüm parametreler için  $p>0.05$ ).

Çalışmanın 15. gününde KOAH'lı hastaların solunum fonksiyon testi parametreleri ile inflamatuvar sitokinler, leptin ve rezistin arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ile FEV1 arasında bir ilişki olduğu ( $p<0.05$ ,  $r=0.447$ ) diğer parametreler arasında ise herhangi bir ilişki olmadığı görüldü ( tüm parametreler için  $p>0.05$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenme dönemindeki inflamasyon süreci ile leptin, rezistin düzeylerindeki değişiklikleri araştırmak ve bu değerlerin solunum fonksiyon parametreleri ile olan ilişkisini belirlemek için yaptığımız çalışmada; KOAH alevlenme ile başvuran hasta grubundaki serum sitokin düzeylerinin stabil dönem ve sağlıklı kontrol grubu olgularına göre belirgin yüksek olduğunu bulduk. Serum leptin ve rezistin düzeylerinin de inflamatuvar sitokinlere benzer şekilde KOAH alevlenme ile başvuran hasta grubunda stabil dönem ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptadık. Ancak solunum fonksiyon parametreleri ile serum leptin ve rezistin düzeyleri arasında hem atak hem de stabil dönemde anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların büyük kısmında protein-kalori malnütrisyonu ile buna bağlı değişikliklerin bulunduğu belirlenmiştir (8). KOAH'da kilo kaybının varlığı hava yolu obstrüksiyonunun ve hipokseminin derecesi ile değişmektedir (9). Vücut yağ oranının KOAH patogenezinde önemli olduğu vurgulanmaktadır. Gerçekten de adipokinlerin inflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri adipoz dokunun sadece bir enerji depolama organı olmadığını göstermektedir. KOAH'da malnütrisyon gelişiminin kesin mekanizması henüz açıklık kazanmış değildir. Yapılan bir çalışmada bir anti-obezite adipokini olan adiponektinin normal VKİ'li KOAH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç adiponektin düzeyinin sistemik inflamatuvar yanıt sonucu hastalığın erken dönemlerinde yükseldiğini göstermekte ve hastalık ilerledikçe malnütrisyon gelişimi için zemin oluşturduğunu düşündürmektedir (131).

Leptin esas olarak adipositler tarafından salgılanan bir protein olup temel fonksiyonu vücut ağırlığının düzenlenmesidir. Leptin düzeylerinin yükselmesinin, KOAH gibi hastalıklarda anoreksi ve kilo kaybına neden olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte farelerde leptin üretiminden sorumlu olan ob/ob genindeki bozukluk sonucu leptin üretiminde defekt olduğu ve bu genetik bozukluk sonucu gıda alımında azalma ile birlikte, enerji harcamasında artış ve vücut ağırlığında azalma olduğu bilinmektedir. Aslında KOAH'lı hastalarda leptin ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Örneğin Çalikoğlu ve ark. (132)

yaptığı bir çalışmada KOAH atak esnasında leptin ve TNF- $\alpha$  değerlerinin yüksek izlendiği, ancak stabil dönem KOAH'lılarda bu düzeyin belirgin düştüğü ve kontrol grubu ile aynı seviyeye geldiği gözlenmiştir. Benzer sonuç bizim çalışmamızda da izlendi; atak dönemi KOAH hastalarında leptin ve TNF- $\alpha$  değerleri yüksek iken, stabil dönem KOAH' lılarda belirgin olarak düşük tespit edildi. Sağlıklı kontrol grubu ile stabil dönem KOAH grubunun leptin ve TNF- $\alpha$  değerleri arasında fark tespit edilmedi.

Yuan ve ark. (133) tarafından yapılan çalışmada malnütrisyon olan KOAH hasta grubunda leptin düzeyinin düşük olduğu, ancak malnütrisyonu olmayan KOAH hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunda leptin düzeyinin benzer olduğu ve VKİ ile arasında korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir. Bu durum KOAH hastalarında leptin regülasyon mekanizmalarının bozulmadığını, bu nedenle KOAH'da kilo kaybının nedeninin direkt olarak leptin seviyesindeki değişikliğe bağlı olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda KOAH'lı hastalarımızın VKİ normal sınırlarda olduğundan böyle bir karşılaştırma yapamadık. Tomoda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; normal ve düşük kilolu KOAH hastaları ile normal kilolu sağlıklı kontrol grubu arasında VKİ ile plazma adiponektin düzeyleri arasında ilişki araştırılmış, KOAH'lı hastalarda adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ve VKİ ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (134). Plazma adiponektin düzeyleri ise düşük ve normal kilolu hastalarda daha yüksek izlenmiştir. Vücut ağırlığı kaybının hiperinflasyon ve sistemik inflamasyon ile korele olduğu görülmüştür. Bu da plazma adiponektin düzeyinin yükselmesinin vücut ağırlığı kaybı ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca normal kilolu KOAH'lı hastalar ile normal kilolu sağlıklı grup karşılaştırıldığında KOAH'lı hastalarda adiponektin düzeyi 2 kat daha yüksek belirlenmiştir. Adiponektin düzeyindeki artışın TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisi sonucu olabileceği bildirilmiştir. Tomoda ve arkadaşları rezidüel volüm (RV) ile adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlar ve hiperinflasyonun KOAH'da adiponektin düzeyini yükseltebileceğini düşünmüşlerdir.

Hiperinflasyonun, respiratuvar işi artıran diyafragma disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir. Respiratuvar işteki artış sonucu respiratuvar kaslarda yüklenme ve yorgunluk meydana gelmektedir. Önceki çalışmalar aşırı egzersiz

sonucu plazma adiponektin düzeylerinin arttığını ve iskelet kaslarında adiponektin-1 reseptör düzeyinde artışın uyarıldığını göstermektedir. Adiponektin-1 reseptörlerinin uyarılması kas dokusunda glukoz geri alımında ve lipid oksidasyonunda artışa neden olmaktadır. Yazarlar hiperinflasyon sonucu yapılan sürekli ve aşırı solunum işi nedeniyle, adiponektin düzeylerindeki artışın kilo kaybından önce geliştiğini düşünmektedir. Bu da göstermektedir ki plazma adiponektin yüksekliği vücut ağırlığı yanında diğer patofizyolojik faktörlerle de ilişkili olabilmektedir (134). Bizim çalışmamızda da KOAH'lı hasta grubu ile kontrol grubunun VKİ'si normal sınırlarda idi, sadece atak döneminde adiponektin düzeyi belirgin yüksek izlendi. Bu sonuç adiponektin düzeyinin sadece VKİ'ye bağlı olamayacağını, sistemik inflamasyonda adiponektin düzeyi üzerinde etkili olabileceğini düşündürdü.

Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak Karakaş ve ark. (135) çalışmasında stabil KOAH'lı hastaların leptin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. VKİ'si normal olan stabil dönem KOAH'lı hastaların leptin düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubunun leptin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, VKİ düşük olan stabil dönemdeki KOAH'lı hastalarda leptin seviyesinin anlamlı düşük olduğu tespit edilmiştir. Takabatake ve ark. (136) yaptığı bir çalışmada ise, stabil dönem KOAH hastalarının leptin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaya alınan KOAH hastalarının VKİ'si sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğundan böyle bir sonuç alınmış olabilir. Wang ve ark. (137) yaptığı bir çalışmada; stabil dönemde olan KOAH'lı hastaların serum rezistin ve leptin düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubu rezistin ve leptin düzeylerine göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca malnutrisyonu olan hasta grubunda leptin ve rezistin düzeyinin, malnutrisyonu olmayan hasta grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Serum rezistin ve leptin düzeylerinin FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise akut alevlenme döneminde serum leptin ve rezistin düzeyinin belirgin olarak yüksek olduğu ancak stabil dönemde belirgin düştüğü ve hatta sağlıklı kontrol grubu ile benzer düzeyde olduğu görüldü. Ayrıca leptin ve rezistin düzeyleri ile FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC parametreleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi. Çalışmamızda KOAH'lı hasta grubu VKİ'si normal olgulardan oluştuğu

için SFT parametreleri ile leptin ve rezistin düzeyleri arasında bir korelasyon saptamamış olabiliriz.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesinin altta yatan hücrel ve moleküler mekanizmaları halen yeterince anlayamamakla birlikte mevcut veriler bakteriyel veya viral enfeksiyonların uyarısı ile gelişen artmış inflamatuvar yanıt sonucu geliştiğini işaret etmektedir (138). Yapılan çalışmalar leptinin KOAH'lı hastaların hava yollarındaki lokal inflamatuvar yanıtta sorumlu olabileceğini, teorik olarak da, KOAH hastalarının submukozasında bulunan inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu ve yaşam süresini regüle ettiğini düşündürmektedir. Ek olarak KOAH atak esnasında alınan balgam örneklerinde leptin düzeylerinin CRP ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar belirteçlerle pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (139). Ayrıca hayvan modellerinde bakteriyel enfeksiyon sonucu gelişen inflamatuvar yanıt sürecinde leptinin TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimini artırdığı görülmüştür. Diğer bir çalışmada ise inflamatuvar sitokinlerin leptin üretimi ve indirekt olarak da dolaşımdaki leptin düzeylerini regüle ettiği bildirilmiştir (138). Bizim olgularımızda atak döneminde leptin seviyesinde belirgin artış olmasına rağmen, diğer proinflamatuvar sitokinler ile korelasyon saptamadık. Bu sonuç leptinin de inflamatuvar bir sitokin gibi davrandığı bulgusunu desteklemektedir.

Kythreotis ve ark. (140) KOAH ataklı hastalarda yaptıkları çalışmada atağın birinci gününde leptin ve proinflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8) düzeylerinde artış izlemişlerdir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında atağın 1. gününde yüksek olan leptin düzeylerinin 15. güne kadar yüksek seyrettiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise KOAH atağının 1. gününde leptin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin yüksek olduğu ancak atağın 15. gününde bu yüksekliğin devam etmediği ve hatta normal sağlıklı kontrol grubu ile aynı seviyeye geldiği görülmüştür. KOAH atak esnasında saptanan yüksek leptin düzeyleri muhtemelen çeşitli faktörlerin uyardığı leptin mRNA düzeyindeki artış ve buna paralel olarak aşırı leptin üretimi sonucu meydana gelmektedir (14). Atağın 1. gününde saptanan leptin ve TNF- $\alpha$  arasındaki pozitif korelasyonunun KOAH'lı hastaların leptin metabolizmasında inflamatuvar ilişkili bir bozukluğa neden olduğu düşünülmüştür. Yapılan hamster ve insan çalışmalarında deneklere endotoksin veya TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi sitokinlerin uygulanması sonucunda leptin düzeylerinde artış olmaktadır (141,

142). Ayrıca Creutzberg ve ark. (14) KOAH atak esnasında leptin ve çözünebilir TNF- $\alpha$  reseptör (sTNF-R55) sayısı arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Çalıkoğlu ve ark. (132) serum leptin ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin KOAH atağı esnasında, stabil dönemdeki KOAH'lılar ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda sadece stabil dönem KOAH hastalarında leptin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca leptin düzeyleri ile hastalık yaşı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Hastalık süresi uzadıkça respiratuvar kaslardaki güçsüzlük ile kilo kaybının artması ve muhtemelen vücut yağ kitlesini korumak için gelişen kompansatuvar mekanizmalar sonucu leptin düzeylerinin daha da düşmesi söz konusu olabilir.

Rezistin bir adiposit hormonudur. Rezistin doku düzeyi insülin, TNF- $\alpha$ , endotelin-1 seviyelerinin artışı ile azalır; büyüme hormonu, gonadal hormonlar, hiperglisemi, erkek cinsiyet, IL-6 ve lipopolisakkaritler gibi bazı proinflatuar sitokinlerin artışı ile artar (60). Rezistinin etkisi birçok yönden TNF- $\alpha$  ile benzerlik gösterir. Salınımları obeziteyle artar, her ikisi de insülinin indüklediği glikoz salınımını antagonize etmek için direkt yağ hücresi üzerine etki eder (61).

Mutairi ve ark. (143) KOAH, stabil astım ve astım ataklı hastalar ile sağlıklı gönüllüleri karşılaştırdıkları bir çalışmada her üç grupta da serum rezistin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada sigara içenlerde, astım ve KOAH'lı hastalarda serum rezistin seviyesi ile %FEV<sub>1</sub>, %FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri arasında negatif korelasyon, rezistin ve insülin düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon saptamışlardır. Yazarlar bu çalışma ile rezistin bir hastalık aktivite belirteci olabileceğini, sigara içen bireyler ile astım ve KOAH tanılı hastalarda insülin direncinden sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir. Breyer ve ark. (144) 91 stabil KOAH'lı hasta ve 35 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada serum adiponektin ve rezistin düzeylerinin stabil KOAH ve kontrol grubunda benzer düzeylerde olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Krommidas ve ark. (145) stabil KOAH, KOAH atak ve KOAH atak rezolüsyon dönemindeki hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların serum leptin, adiponektin, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP düzeylerini karşılaştırmışlar, tüm inflamasyon markerlerinin ve leptin

düzeylerinin atak esnasında, rezolüsyon dönemine göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca KOAH atak esnasında serum leptin düzeyleri ile IL-6 ve TNF- $\alpha$  arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da KOAH atak esnasında serum leptin, rezistin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinin anlamlı derecede arttığını, stabil KOAH'lı hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, rezistin ve inflamatuvar sitokin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadığını gördük. Bizim sonuçlarımız ile zıt olarak, Al mutaini ve ark. (143) 26 stabil KOAH hastası, 81 sigara tiryakisi ve 42 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları bir çalışmada rezistin düzeylerinin stabil KOAH'lı hastalarda daha yüksek olduğunu ve rezistin düzeyleri ile %FEV<sub>1</sub>, %FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamız sonucunda leptin ve rezistin KOAH atak döneminde arttığı, atak tedavisi ile bu düzeylerin diğer inflamatuvar sitokinler gibi normale döndüğü, bu özellikleri nedeni ile her ikisinin maddenin de birer inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceği ancak solunum fonksiyon parametreleri ile ilişkileri olmadığı, için fonksiyonel bir belirteç olarak kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart Lung and Blood Institute/World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 2008: 1-68.
2. Özol D, Aysan T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında inhale kortikosteroid tedavinin yeri. Akciğer Arşivi 2001; 1: 32-39.
3. Bohadana H, Teculesku D, Martinet Y. Mechanisms of chronic airway obstruction in smokers. Respir Med 2004; 98: 139-151.
4. Polito AJ, Proud D. Epithelial cells as regulators of airway inflammation. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 714-718.
5. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi: sistemik hastalık olarak KOAH. Solunum Dergisi 2002; 4: 56-65.
6. Celli BR, MacNee W, Agusti AG, Anzueto A, Berg BR, Buist AS, et al. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-946.
7. Ferraire IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD. A meta-analysis. Chest 2000; 117: 672-678.
8. Donahoe M. Nutritional support in advanced lung disease; the pulmonary cachexia syndrome. Clin Chest Med 1997; 18: 547-546.
9. Kelsen SG, Cordova FC. Nutritional support in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. Cherniack NS, Altose MD, Homma I (eds). Rehabilitation of the Patient with Respiratory Disease. New York: McGraw-Hill Companies, 1999; 401-415.
10. Wouters EF, Schols AM. Nutritional depletion in COPD. Eur Respir J 1997; 112: 1630-1656.

11. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1453–1455.
12. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF- $\alpha$  production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 633–637.
13. Schols AMWJ, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WHM, Wouters EFM. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1220–1226.
14. Creutzberg EC, Wouters EFM, Vanderhoven-Augustin IML, Dentener MA, Schols AMWJ. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1239–1245.
15. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13: 18-23.
16. Wang QY, Zhang H, Yan X, Kang J, Yu RJ. Serum resistin and leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional state. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2005; 28: 445-447.
17. Schols AMWJ, Soeters PB, Mostert R, Saris WHM, Wouters EFM. Energy balance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1248–1252.
18. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; 97: 6-10.
19. Mullen JBM, Wright JL, Wiggs BR. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucos hypersecretion. *Thorax* 1987; 42: 843–846.
20. Snider GL, Faling J, Rennard SL. Chronic bronchitis and emphyseme. Murray JF, Nadel JA (Ed). *Textbook of respiratory medical*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 1331–1397.
21. Wollmer WM. Epidemiology of COPD: overview and the US perspective. *Eur Respir J* 2003; 22: 15–35.

22. Pavwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613-620.
23. Toraks Dernegi Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi Ağustos 2000; 1: 1-8.
24. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
25. Baykal Y. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24: 3-18.
26. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1436-1442.
27. Molfino N. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929-1940.
28. Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin Nort AM* 1996; 80: 501-522.
29. Anthonisen N. Epidemiology the lung health study. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 202-205.
30. Rijcken B, Schonten J, Xux. Airway hyperresponsivness to histamine associated. With accelerated decline in FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1377-1382.
31. Wiedemann HP, Stoller JK. Lung disease due to  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 155-160.
32. Saryal SB, Acıcan T (Ed). Güncel bilgiler ışığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 9-20.
33. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 301-310.
34. Hagstrom B, Nyberg P, Nilsson PM. Asthma in adult life is there an association with birth weight? *Scand J Prim Health Care* 1998; 16: 117-120.
35. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997; 52: 895-899.

36. Massaro GDC, Massaro D. Retinoic asit treatment abrogates elastase induced pulmonary emphysema in rates. *Nature Medicine* 1997; 3: 675-677.
37. Umut S, Erdinç E (Ed). *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2000: 11-18.
38. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. The oxidative stres study group. Oxidative stres in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.
39. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 813-816.
40. Sema U, Nurhayat Y. *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul: Kitap Dizisi, 2005; 41-42.
41. Kaya A, Kaya S, Gülbay BE, Saryal SB. KOAH atağında tedavi. Saryal SB, Acıcan T (Ed). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*, Ankara: Bilimsel Tıp, 2003: 21-33.
42. Fishman AP, Elias JA. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd. (Ed), Newyork: McGraw-Hill, 1998: 901-914.
43. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for 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: 1256-1276.
44. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-688.
45. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 515-518.
46. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 49-52.

47. Barnes PJ. The cytokine network in COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41: 631-638.
48. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646-1652.
49. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 515-548.
50. Soler P, Moreau A, Basset F, Hance AJ. Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic cells/langerhans cells. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1112-1117.
51. Tudor RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. Voelkel NF, MacNee W (Eds), *Chronic Obstructive Lung Disease*. London: BC Decker Inc, 2002; 90-113.
52. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, 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: 1179-1184.
53. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1453-1455.
54. Wouters EF. Local and systemic inflammation in COPD. *Pro Am Thorac Soc* 2005; 2: 26-33.
55. Ergün A. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003; 56: 179-188.
56. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-4200.
57. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847-850.

58. Orban Z, Remaley AT, Sampson M, Trajanoski Z, Chrousos GP. The differential effect of food intake and adrenergic stimulation on adipose derived hormones and cytokines in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2126-2133.
59. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3338-3342.
60. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
61. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2485-2496.
62. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem Sci* 2006; 393: 7-20.
63. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30: 113-118.
64. Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve diyabet. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 29: 35-40.
65. Pilten GS. Patolojik ve Normal Gebeliklerde Yenidoğanların Umbilikal Arter, Venlerinde Leptin ve Çinko Düzeylerinin Arastırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, 2004.
66. Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33: 259- 267.
67. Halifeoğlu İ, Üstündağ B, Canatan H. Multiple fonksiyonlu bir adipoz doku hormonu: leptin. *Fırat Tıp Dergisi* 2000; 2: 67-75.
68. Bilyard T, Mc Ternan P, Kumar S. Potential therapies based on antidiabetic peptides. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; 21: 641-655.
69. Shapiro SD, Snider GL, Rennard SI. Obstructive diseases. Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA (Eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 4. Baskı, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1115-1167.

70. Hansel TT, Barnes PJ. Clinical aspects of COPD. Hansel TT, Barnes PJ (Eds). An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 1. Baskı, London: The Patrhennon Publishing Group, 2004: 77-115.
71. Calverley PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. Eur Respir Mon 1998; 8: 6-24.
72. American Thoracic Society. Standarts of the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120.
73. Amerikan thoracic society. Lung function testing: selection reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1201-1218.
74. Erturan S. Spirometrik İnceleme. N Yıldırım (Ed). Akciğer Fonksiyon Testleri İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2004: 35-40.
75. Erk M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yapısal değişikliklerin akciğer fonksiyonları ile ilişkisi. Türk Toraks Dergisi 2000; 3: 71-82.
76. Saryal S. KOAH'da tanı yöntemleri. Umut S, Erdinç E (Eds). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. 1. Baskı, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2000: 63-83.
77. BTS guidelines for the management of COPD. The COPD guidelines group of standarts of care committee of BTS. Thorax 1997; 52: 1-26.
78. Wagner PD. Effects of COPD on gas exchange. Cherniack NS (Ed). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2. Baskı, Philedelphia: WB Saunders Co, 1991: 73-79.
79. Saryal S, Çelik G, Karabıyıkoglu G. Distinctive features and long term survival of reversible and chronic hypercapnic patients with COPD. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54: 212-216.
80. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The quality of life of chronic obstructive pulmonary disease study group. Ann Intern Med 1997; 127: 1072-1079.

81. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-1327.
82. Saryal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyon Testleri Umut S, Erdiñç E (Eds). Tanımdan Tedaviye KOAH. İstanbul: Galenos Yayıncılık, 2008: 93-106.
83. Calverley PMA, Pearson MG. Clinical and laboratory assesment. Calverley PMA, Mac nee W, Pride NB, Rennard SI (Eds). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2nd. Ed. London: Arnold, 2003: 282-309.
84. Koçyiğit E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Arseven O (Ed). *Akciğer Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 145-158.
85. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 635-642.
86. Günen H. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında klinik bulgular ve tanısal yaklaşım. Umut S, Ertürk E (Eds). *Tanımdan Tedaviye KOAH*. 1. Baskı, İstanbul: Galenos Yayıncılık, 2008: 83-92.
87. Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc of ATS* 2005; 2: 297-304.
88. Van Noord JA, Bantje TA. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 289-294.
89. Abramson MJ, Crocket AJ. COPDX: An update of guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease with a review of recent evidence. *Med J Aust* 2006; 184: 342-345.
90. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık, 2002: 699-719.
91. Mahler DA The effect of inhaled beta2-agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 298-303.

92. Steiropoulos P, Tzouvelekis A, Bouros D. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 205-215.
93. Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, Mortimer K. Safety of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 171-175.
94. ZuWallack A, Zu Wallack R. Theophylline and phosphodiesterase inhibitors Celli B (Ed). *Pharmacotherapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New York: Merkel Dekker, 2004: 240-258.
95. Özesmi M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tedavi ve korunma. *Türkiye klinikleri kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Özel Sayısı* 2003; 1: 25-30
96. Emerman CL, Cydulka RK. Evaluation of high-yield criteria for chest radiography in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 680–684.
97. O'Brien C, Guest PF. Physiological and radiological characterization of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 631–632.
98. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
99. Lung and Asthma Information Agency. Trends in emergency hospital admissions for lung disease. Fact sheet 2001/4. London: Lancet 2003; 362: 1053-1061.
100. Ashton CM, Ferguson JA, Goldacre MJ. In-patient workload in medical specialities-2. Profiles of individual diagnoses from linked statistics. *Q J Med* 1995; 88: 661–672.
101. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418–1422.
102. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, for the Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. Results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358–64.

103. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.
104. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117: 5–9.
105. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608–1613.
106. Miravitles M, Mayordomo C, Artes M. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93: 173–179.
107. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1608–1613.
108. Miravitles M, Murio C, Guerrero T. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
109. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991; 266: 80–83.
110. Connors AF, Dawson NV, Thomas C. Outcomes of acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 959–967.
111. Almagro P, Calbo E, de Echaguen AO. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441–1448.
112. Afessa B, Morales IJ, Scanlon PD. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for respiratory failure. *Crit Care Med* 2002; 30: 1610–1615.
113. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274: 1852–1857.

114. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380–385.
115. Pauwels R. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD): time to act (editorial). *Eur Respir J* 2001; 18: 901–902.
116. Hurst JR, Wedzicha JA. Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation. *Postgrad Med J* 2004; 80: 497-505.
117. Schumaker GL and Epstein SK. Managing acute respiratory failure during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2004; 49: 766–782.
118. Sherman S, Skoney JA, Raviskrishnan KP. Routine chest radiographs in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic value. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2493-2496.
119. Tsai TW, Gallagher EJ, Lombardi G. Guidelines for the selective ordering of admission chest radiography in adult obstructive airway disease. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1854–1858.
120. Ferrer M, Alonso J, Morera J. Chronic obstructive pulmonary disease and health related quality of life. *Ann Int Med* 1997; 127: 1072–1079.
121. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998; 18: 125–133.
122. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000; 55: 550–554.
123. Emerman CL, Cydulka RK. Factors associated with relapse after emergency department treatment for acute asthma. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 6-11.
124. Barbe F, Togores B, Rubi M, Pons S, Maimo A, Agusti AG. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1240-1245.

125. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994; 22: 1253–1261.
126. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119: 1190-1209.
127. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence bas efor management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 595-599.
128. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407-412.
129. Deslauriers J, Gregoire J, LeBlanc, P. Bullous and bleb diseases of the lung. Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, Rusch VW (Ed). *General Thoracic Surgery*. Philedelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 1168-1186.
130. Tatlıcıoğlu T. Tanım. Tatlıcıoğlu T (Ed). *Türkiye Klinikleri KOAH Özel sayısı*. Ankara: 2005; 1: 1-23.
131. Wouters E, Groenewegen K, Dentener M, Vernooy JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 626–34.
132. Calıkoglu M, Sahin G, Unlu A, Ozturk C, Tamer L, Ercan B, et al. Leptin and TNF-alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters. *Respiration* 2004; 71: 45-50.
133. Yuan Y, Wanq Z, Liu C. Preliminary investigation of effect of serum leptin on nutritional state of COPD patients. *Zhonqhua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2000; 23: 292-295.
134. Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest* 2007; 132: 135-140.
135. Karakas S, Karadag F, Karul AB. Circulating leptin and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1167-1170.

136. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H, et al. Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1215-1219.
137. Wang QY, Zhang H, Yan X, Kang J, Yu RJ. Serum resistin and leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional state. *Zhonghua Jie He He HU Xi Za Zhi*, 2005; 28: 447-449.
138. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185: 171-175.
139. Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulialis KI, Daniil Z. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respir Res* 2010; 31: 152-153.
140. Kythreotis P, Kokkini A, Avgeropoulou S. Plasma leptin and insulin-like growth factor I levels during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 11-15.
141. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollock A, Moser A, Friedman J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters: a role for leptin in the anorexia of infection. *J Clin Invest* 1996; 97: 2152-2157.
142. Zumbach MS, Boehme MWJ, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4080-4082.
143. Al Mutairi SS, Mojiminiyi OA, Shihab-Eldeen A, Al Rammah T, Abdella N. Putative roles of circulating resistin in patients with asthma, COPD and cigarette smokers. *Dis Markers* 2011; 31: 1-7.
144. Breyer MK, Rutten EP, Vernooij JH, Spruit MA. Gender differences in the adipose secretome system in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pivotal role of leptin. *Respir Med* 2011; 105: 1046-1053.
145. Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir Med* 2010; 104: 40-46.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

23.05.1982 tarihinde Elazığ'ın Maden ilçesinde doğdum. İlkokulu Atatürk İlköğretim Okulu, ortaokulu Mezre Ortaokulu ve liseyi Mehmet Akif Ersoy Lisesinde okudum. 1998'de Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine girdim ve 2005 yılında mezun oldum.

2005-2006 yılları arasında pratisyen hekimlik yaptım. 08.12.2006 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen devam etmekteyim.