

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLANLARDA ANEMİNİN PROGNOZA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ZÜHAL ÖZER ŞİMŞEK

KAYSERİ
EKİM–2013



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLANLARDA ANEMİNİN PROGNOZA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. ZÜHAL ÖZER ŞİMŞEK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İNCİ GÜLMEZ

Bu tez TSA-09-971 proje kodu ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

KAYSERİ
EKİM–2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen çok değerli hocalarım Prof. Dr. Ramazan DEMİR' e, Prof. Dr. İnci GÜLMEZ' e, Prof. Dr.Fatma Sema OYMAK' a, Doç.Dr.Hakan BÜYÜKOĞLAN' a, Yrd. Doç. Dr. Nuri TUTAR' a ve Yrd. Doç. Dr. İnsu YILMAZ' a,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını ve fikirlerini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. İnci GÜLMEZ'e,

Tez hastalarımın toplanmasına yardımcı olan Biyolog Saadet KOÇ ENGİN'e,

Asistanlık süresince iyi bir çalışma ortamı sağlayan çok değerli servis ve yoğun bakım hemşirelerimiz Özlem TAKCI ve Emine GÜLER' e,

Destek ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim aileme,

Beni her zaman sabırla bekleyen biricik kızım Fatma Zehra' ya teşekkürlerimi sunarım…

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **v**

TABLO LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. KOAH **2**

2.1.1.Tanım **3**

2.1.2. KOAH Yükü **3**

2.1.2.1. Prevalans 4

2.1.2.2. Morbidite 4

2.1.2.3. Mortalite 4

2.1.2.4. Ekonomik Yük 4

2.1.3.Risk Faktörleri **4**

2.1.3.1. Çevresel Faktörler 5

2.1.3.1.1. Sigara 5

2.1.3.1.2. Çevresel Mesleki Maruziyet 5

2.1.3.1.3. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği 6

2.1.3.1.4. Akciğer Gelişimine Etkili Faktörler 6

2.1.3.1.5. Sosyoekonomik Durum ve Beslenme 7

2.1.3.2. Konakçıya Ait Faktörler 7

2.1.3.2.1. Cinsiyet 7

2.1.3.2.2. Genetik Faktörler 7

2.1.4. Patoloji 8

2.1.5. Fizyopatoloji 9

2.1.5.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve Silier Fonksiyon Bozukluğu 9

2.1.5.2. Hava Akımı Kısıtlanması 10

2.1.5.3.Pulmoner Hiperinflasyon 10

2.1.5.4. Gaz Alışverişinde Bozulma 10

2.1.5.5. Pulmoner Hipertansiyon 11

2.1.6. Patogenez 11

2.1.6.1. İnflamatuar Hücreler ve Etkileri 11

2.1.6.2. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği 12

2.1.6.3. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği 13

2.1.7. Tanı 13

2.1.7.1. Semptomlar 13

2.1.7.2. Tıbbi Öykü 14

2.1.7.3 Fizik Muayene 14

2.1.7.4. Spirometri 14

2.1.8. Hastalığın Değerlendirilmesi. 15

2.1.8.1. Semptomların Değerlendirilmesi- 15

2.1.8.2. Spirometrik Değerlendirme 16

2.1.8.3. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi 17

2.1.8.4.Komorbiditelerin Değerlendirilmesi 17

2.1.8.5. Bileşik KOAH Değerlendirmesi 19

2.1.9. KOAH'da Prognoza Etki Eden Faktörler 20

3. MATERYAL VE METOD 22

3.1. Hastaların Seçilmesi **22**

3.2. Antropometrik Ölçümler **23**

3.2.1. Boy-Ağırlık Ölçümleri 23

3.2.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 23

3.2.3. Dispne düzeyleri 23

3.2.4. Altı dakika yürüme testi(6DYT)…… 23

3.2.5. BODE skoru… 23

3.3. İstatistiksel Analiz **25**

4.BULGULAR **26**

5.TARTIŞMA **39**

6.SONUÇLAR **48**

7.KAYNAKLAR **49**

8.EKLER **65**

9.ONAY SAYFASI **67**

KISALTMALAR

AAT : Alfa-1 antitripsin

6DYT : Altı dakika yürüme testi

ATS : American Thoracic Society

BODE : Body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity

BOLD : Burden of Obstructive Lung Disease

CAT : KOAH Değerlendirme Testi

CD4 : Cluster of differentiation 4

CD8 : Cluster of differentiation 8

CRP : C-reaktif protein

ECHRS : European Community Respiratory Health Study

EDTA : Etilen diamin tetra asetik asit

EGF : Epidermal growth factor

ET-1 : Endothelin-1

FEV1 : Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava volümü

FVC : Zorlu vital kapasite

FRC : Fonksiyonel rezidüel kapasite

GOLD : Global Initative for Obstructive Lung Disease

Hb : Hemoglobin

IFN-γ : İnterferon-gama

IL-1 : İnterlökin-1

IL-6 : İnterlökin-6

IL-8 : İnterlökin-8

KHA	: Kronik hastalık anemisi
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LTB4	: Lökotrien B4
mMRC	: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi
NO	: Nitrik Oksit
PCR	: Polymerase Chain Reaction
Raw	: Resistance of airway (hava yolu direnci)
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü,WHO

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: mMRC Dispne Skoru 15
Tablo 2: KOAH Değerlendirme Testi… 16
Tablo 3: Bronkodilatör sonrası FEV1'e göre KOAH şiddetinin spirometrik sınıflandırması…….....17
Tablo 4: Bileşik KOAH değerlendirmesi… 20
Tablo 5 : BODE skoru hesaplanması…… 24
Tablo 6: Demografik veriler…….. 26
Tablo 7: Komorbit hastalıkların dağılımı…….....27
Tablo 8: Anemik hasta grubundaki anemi parametreleri……27
Tablo 9: Anemik ve normostemik hastaların yaş, VKİ, FEV1, sigara ve 6DYT' ye göre karşılaştırılması 27
Tablo 10 : Anemik ve polistemik hastaların yaş, VKİ, FEV1, sigara ve 6DYT' ye göre karşılaştırılması 28
Tablo 11: Normostemik ve polistemik hastaların yaş, VKİ, FEV1, sigara ve 6DYT' ye göre karşılaştırılması.....28
Tablo 12: Anemik ve non-anemiklerde mMRC ve BODE karşılaştırması 29
Tablo 13: Erkek ve kadında mMRC skorunun dağılımı.....30
Tablo 14: Anemik, normostemik ve polistemik hastaların kilo dağılımı 31
Tablo 15: GOLD gruplara göre ortalama VKİ değerlerinin karşılaştırılması 32
Tablo 16: VKİ grupları ile atak sıklığı arasındaki korelasyon 32
Tablo 17: Anemik, normostemik ve polistemik hastaların ortalama VKİ'ye göre karşılaştırılması 33
Tablo 18: Hastaların GOLD 2011 evresine göre dağılım yüzdesi 33
Tablo 19: USOT alan ve almayan grupların karşılaştırılması 34
Tablo 20: Atak sıklığı açısından anemik ve normostemik hastaların Karşılaştırılması 35
Tablo 21 : Atak sıklığı açısından anemik ve polistemik hastaların Karşılaştırılması 35
Tablo 22: Atak sıklığı açısından normostemik ve polistemik hastaların Karşılaştırılması 36
Tablo 23: GOLD 2006 evresine göre atak sıklığının karşılaştırılması.....37

Tablo 24: GOLD 2011 gruplarına göre atak sıklığının karşılaştırılması.....38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Anemik ve non-anemik hastaların mMRC dispne skorlarının grafiksel dökümü.....29
Şekil 2: Anemik, normostemik ve polistemik hastalarda BODE skorunun grafiksel dökümü.....30
Şekil 3: Olguların dispne algılamasının cinsiyete göre dağılımının grafiksel dökümü 31
Şekil 4: Anemik, normostemik ve polistemik hastaların VKİ' ye göre grafiksel dağılımı.....31
Şekil 5: Hastaların GOLD 2011 evrelerine göre dağılım yüzdesi.....34
Şekil 6: Tüm hasta gruplarının atak sıklığı açısından karşılaştırılması.....36
Şekil 7: GOLD 2006 evresine göre atak sıklığının grafiksel dökümü 37

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izlenen Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olanlarda aneminin prognoz üzerindeki etkisinin belirlenmesidir.

Hastalar ve yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, solunum fonksiyon testi (SFT) bulguları ile Global Initative for Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011 kriterlerine göre KOAH tanısı doğrulanan 29 anemik, 30 normostemik, 28 polistemik hasta çalışmaya alındı. Her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu sonrası, ayrıntılı anamnez alındı. Fizik muayene yapılıp, anemik grupta anemi nedenine yönelik ek testler istendi. Hastaların bir yıllık takipte acil, poliklinik başvurusu, yoğun bakım gerektiren yatış öyküsü, uzun süreli oksijen gereksinimi sorgulandı.

Bulgular: KOAH'ta anemiyi konu alan çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da anemi en sık kronik hastalık anemisi (KHA) ile uyumlu bulunmuştur. Anemisi olan KOAH'lı hastalarda non-anemiklere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek hastane başvurusu bulunurken, mortalite artışına katkısı gösterilememiştir.

Sonuç: Çıkan sonuçlar; KOAH' ta aneminin morbiditeyi arttıran önemli komorbit durumlardan biri olduğunu düşündürmektedir. KOAH'lı hastalar anemi açısından da değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: KOAH, anemi, prognoz

ABSTRACT

Aim: This study was performed in order to determine the effect of anemia on the prognosis of the patients with COPD.

Patients and method: Eighty-seven patients with COPD were included in the study. 29 had anemic, 30 had normostemik, and 28 had polycythemia. The diagnosis of COPD was confirmed by using spirometry and GOLD 2011 criterias. The patients were evaluated in terms of emergency, and outpatient applications, requiring intensive care unit admission history, long-term oxygen requirement.

Results: The most common cause of anemia in patients was anemia of chronic disease. The patients with anemia had higher hospital admission than the patients without anemia. It was statistically significant however, there was no statistically difference between the patients with/without anemia in terms of the increasing of the mortality .

Conclusion: Anemia may increase morbidity in patients with COPD therefore the patients with COPD should be considered in terms of anemia.

.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, anemia, prognose

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere ve özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuar bir süreç sonucu gelişir. Dünyada başta gelen dördüncü ölüm nedenidir [1]. Birçok kişi hastalık veya komplikasyonları nedeniyle erken yaşta hayatını kaybetmektedir. Tüm dünyada giderek artan boyutlarda ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır [2-4].

KOAH'ta anemi, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili komorbit durumlardan biridir. Çalışmalar göstermiştir ki; KOAH'ta anemi sanılanın aksine polistemiden daha fazla görülmektedir. Belki de gelecekteki yeni tedavi yaklaşımlarında, KOAH'a özgül mortalite ve morbiditeyi azaltabilmek için aneminin düzeltilmesi gündeme gelebilecektir.

Bu çalışmada; KOAH'ı olan anemik, normostemik, polistemik hastalar bir yıllık takibe alınarak, aneminin prognoz üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

KOAH dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Küresel Hastalık Yükü Çalışması'nda [5] 1990'da 6. ölüm nedeni olan KOAH'ın 2020 yılında 3. ölüm nedeni, 2030 yılında 4. Ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle birlikte, yaklaşık üç milyon KOAH hastasının olduğu tahmin edilmektedir [6]. Böylesine büyük bir toplumsal sağlık sorunu oluşturan KOAH, genellikle birden çok risk faktörünün etkileşimi ile ortaya çıkar. Bugünün epidemiyolojik verilerini gelecekte çok aşağı değerlere çekebilmek için hastalığın tedavisi kadar, sorumlu risk faktörlerinin de bilinerek engellenmesi önemlidir. Sigara içiciliğinin KOAH gelişiminde majör risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, KOAH'a yatkınlıkta başka faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir [7-9]. Bu nedenle pek çok risk faktöründen hangisinin ne derece sorumlu olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu risk faktörleri arasındaki etkileşimleri araştırmak, KOAH' ta halen devam eden araştırmalar için önemli bir alan oluşturmaktadır. Sigara

öyküsü benzer olan kişiler arasında genetik yatkınlığa ve/veya yaşam tarzlarına bağlı olarak KOAH gelişme riski farklı olabilir.

2001' de ilk GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) raporu olan KOAH' ın tanı, tedavi ve önlenmesi için küresel strateji (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD)'den sonra GOLD 2013' e gelindiğinde tedavi hedefleri konusunda ciddi değişiklikler olmuştur. Tedavide esas hedef semptomların hızla azaltılması, alevlenmelerin azaltılması ve gelecekte istenmeyen sağlık olaylarına ilişkin riskin azaltılması olmuştur. Tedavi; stabil KOAH tedavisi, alevlenmelerin ve komorbiditelerin tedavisi olarak sınıflandırılmıştır. Güncel stratejide hastaların nefes darlığının derecesi, egzersiz kısıtlanması, sağlık durumunun bozulması açısından yalnızca FEV1 ile değerlendirmenin doğru olmayacağı görüşüne varılarak bileşik KOAH değerlendirmesi sunulmuştur [10]. Mesleki ortamda organik-inorganik toz ve kimyasallara maruziyet, KOAH gelişimi açısından üzerinde durulmayan risk faktörlerindendir [11]**.** Bu nedenle güncel rehberde risk faktörü olarak sadece sigaranın değil, mesleki toz ve kimyasalların da azaltılması gerektiğine dikkat çekilmiştir.

2.1.1.Tanım

KOAH; tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici nitelikte kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan kronik inflamatuar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir [12]. Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH'ın şiddeti, alevlenmeler ve komorbit durumlar ile artar.

2.1.2. KOAH Yükü

KOAH dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Giderek artan sosyoekonomik yüke neden olmaktadır [2, 5]. KOAH gelişiminde sigara içiminin direkt etkisi olmakla beraber, dış ortam kirleri, mesleki maruziyetler, yakıt olarak kullanılan odun ve diğer biyomasların kullanılması da etkilidir [13]. Yaşlanma da KOAH gelişimi için başlı başlına bir risk faktörüdür [3]. Dünya nüfus ortalamasının artması ve bu risk faktörlerine uzun süre maruziyet nedeniyle gelecek dekadlarda KOAH prevalansı ve yükünün artmasından endişe duyulmaktadır [5].

2.1.2.1. Prevalans

1990-2004 yılları arasında 28 ülkede yürütülen çalışmaların metaanalizinde ve Japonya'da yapılan bir çalışmada, KOAH prevalansının geçmişte veya halen sigara içmekte olanlarda, 40 yaşın üzerindekilerde ve erkeklerde daha yüksek olduğunu göstermiştir [4].

2.1.2.2. Morbidite

KOAH'ta morbidite; hekim başvuruları, acil servis başvuruları ve hastaneye yatışlarını kapsar. Hastanın ileri yaşta olması, komorbit durumlar morbiditeyi arttırır [14, 15]**.**

2.1.2.3. Mortalite

KOAH'ın yeterince tanı almaması ve eksik tanılar nedeniyle mortalite verileri tam olarak gerçeği yansıtmamaktadır [16, 17]. KOAH Avrupa'da ölümlerin üçüncü en sık sebebi, Amerika'da dördüncü en sık sebebidir [18]. DSÖ Küresel Hastalık Yükü Çalışması'nda 1990' da altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın 2020 yılında üçüncü en sık ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir [5].

2.1.2.4. Ekonomik Yük

KOAH'ta tanı ve tedavi harcamaları gibi doğrudan ve sakatlığın ekonomik sonuçları, kaybedilen iş gücü, erken ölüm, hastalık nedeni ile yapılan harcamalar gibi dolaylı maliyetler, oldukça yüksek düzeylerdedir. Gelişmiş ülkelerde KOAH alevlenmelerinin maliyeti, sağlık bütçesi içinde önemli bir yere sahiptir. ABD'de doğrudan KOAH maliyetinin 29,5 milyar dolar, dolaylı maliyetinin ise 20.4 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir [19]. Sağlık sisteminde KOAH' la ilişkili toplam yükün en büyük bölümünü alevlenmeler tutar. Hastalık şiddeti arttıkça, neden olduğu maliyetler de artmaktadır [20].

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH gelişimi ve ilerlemesine etkili risk faktörleri, çevresel ve kişisel faktörler olarak ayrılır. KOAH genellikle sigara dumanı ve genetik faktörlerle, çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır.

2.1.3.1. Çevresel Faktörler

2.1.3.1.1. Sigara

Sigara bilinen en önemli ve en sık KOAH nedenidir. Genel anlamda sigara içenlerde KOAH gelişme riski % 20 civarında olup, sigara içicilerde içmeyenlere göre solunumsal semptomlar ve solunum fonksiyon anormallikleri daha yaygındır. FEV1 'deki yıllık azalma hızı daha büyüktür ve KOAH mortalite hızı daha fazladır [21]. Otuzlu yaşlardan sonra sağlıklı kişilerde, FEV_1 değerlerinde yıllık 20-40 ml arasında bir düşüş meydana gelmesi beklenen bir durumdur [22]. Sigara içen ve sigara dumanının zararlı etkilerine karşı duyarlı olan kişilerde ise bu düşüş daha hızlı olacağından, ilerleyen yaşla birlikte klinik olarak belirgin KOAH gelişme riski daha yüksek olacaktır [23]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadın cinsiyetin sigara dumanına erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir [24, 25]. Pasif olarak sigara dumanına maruziyetin de KOAH gelişme riskini, hiç sigara dumanına maruz kalmamış kişilere oranla belirgin olarak arttırdığı bilinmektedir. Haftada 40 saatten fazla ve beş yıldan uzun süreli sigara dumanı maruziyetinin KOAH gelişme riskini %50 oranında arttırdığı saptanmış olduğundan, bireyler aktif olarak sigara içmeseler dahi yoğun sigara dumanı maruziyetinden kaçınmaları KOAH'ın önlenebilir bir hastalık olması yönünden önemlidir [26].

2.1.3.1.2. Çevresel ve Mesleki Maruziyet

Her türlü iş ortamında (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler gibi) akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu KOAH gelişebilir. Her işyeri maruziyetinin KOAH'la sonuçlanmıyor olması, saptanabilen veya saptanamayan eşlik eden diğer risk faktörlerinin varlığı ve/veya bu kişilerde KOAH gelişmesi yönünde yatkınlığa yol açan genetik bozuklukların olabileceği ihtimallerini akla getirmektedir. İlk bakışta daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunu gibi görünmekle birlikte, NHANES III çalışmasının sonuçları ABD'deki KOAH olgularının %19.2'sinin iş ortamı kaynaklı olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmanın verilerine göre mesleki maruziyet, yaşam boyu hiç sigara içmemiş olanlarda görülen KOAH olgularının %31.1'inden sorumlu bulunmuştur [27].

2.1.3.1.3. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

İç ortam havasının kirli olması diğer önemli bir KOAH nedeni olup, iş ortamı maruziyetinin aksine özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunudur. İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni biyomas maruziyetidir. Biyomas maruziyeti; ısınma veya yemek pişirmek maksadı ile her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere soluma yolu ile maruz kalınmasıdır. Biyomas yakıtları içine genel anlamda odun, odun kömürü, çalı, çırpı ve tezek gibi ürünler girmekle birlikte, bölgelere ve ülkelere göre biyomas yakıt türleri çeşitlilik gösterebilir. Biyomas maruziyetinin özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH'tan büyük oranda sorumlu olduğu çalışmalarla gösterilmiştir [28]**.**

Ülkemizin bazı kırsal kesimlerinde özellikle kadınlar arasında yoğun biyomas maruziyetinin halen devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [29, 30]. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biyomas maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiş olup, ülkemizde yapılan çalışmaların verileri de benzer niteliktedir [30-32]. Dış ortam hava kirliliği, potansiyel KOAH nedenlerinden birisi olarak birçok çalışmaya konu edilmekle birlikte, tek başına KOAH'a neden olduğu yönünde yeterli veri elde edilememiştir. Bununla birlikte dış ortam hava kirliliğinin KOAH dahil solunum ve kalp hastalıklarını alevlendirdiği ve alevlenmelerin kötü seyretmesine yol açtığı bilinmektedir. Yoğun hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz yönde etkiler, ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarını da arttırarak ilerleyen yaşlarda KOAH gelişim riskini arttırır [33].

2.1.3.1.4. Akciğer Gelişimine Etkili Faktörler:

Gebelik sırasında sigara içmenin fetusta akciğer büyüme ve gelişmesini olumsuz etkileyerek ve belki de erken antijenik karşılaşma ile KOAH için risk oluşturacağı düşünülmektedir [34, 35]. Akciğerin gelişme sürecinde karşılaşılan tüm bu olumsuz faktörler KOAH gelişimine yol açabilir. Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum daha sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlığı, akciğerlerin gelişimini de olumsuz etkiler. Sigara içimine bağlı olsun veya olmasın bu şekilde doğan çocuklar daha sık ve ağır bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonu

geçireceklerinden, erişkin yaşlar için beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları zorlaşacaktır. Düşük solunum fonksiyonlarına sahip bireylerde KOAH gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir [36].

Aynı şekilde erken doğum ve düşük doğum ağırlığından bağımsız olarak, çocukluk çağlarında ağır ve sık solunum yolu enfeksiyonu (bakteriyel veya viral) geçirilmesi de benzer mekanizmalarla akciğer fonksiyonlarını etkileyerek KOAH gelişimine zemin hazırlamaktadır. Ayrıca geçmişinde akciğer tüberkülozu öyküsü olan bireylerde KOAH'ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur [15, 37].

2.1.3.1.5. Sosyoekonomik Durum ve Beslenme

Kesin mekanizması bilinmese de; sosyoekonomik düzeyi düşük kişilerde KOAH gelişme riski artmıştır [38]. Beslenme ile KOAH gelişimi arasındaki nedensel ilişki tam olarak bilinmemektedir. Fakat malnütrisyon ve kilo kaybının, solunum kas kitlesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Yine KOAH'lı hastaların yaşam beklentisinde, vücut kitle indeksi (VKİ)'nin bir kriter olduğu da bilinmektedir [39].

2.1.3.2. Konakçıya Ait Faktörler

2.1.3.2.1. Cinsiyet

Geçmiş yıllarda, KOAH prevalansının erkeklerde yüksek olduğu bildirilmesine rağmen; gelişmiş ülkelerde yapılan son çalışmalarda, tütün kullanımının yaygınlaşmasına bağlı, kadın ve erkeklerde KOAH prevalansının eşitlendiği görülmektedir [19, 40]. Bazı çalışmalarda, kadınların tütüne karşı daha duyarlı oldukları bildirilmiştir, fakat bu konuda yapılan çalışmalar yeterli değildir [25, 41, 42].

2.1.3.2.2. Genetik Faktörler

Sigaranın KOAH gelişimindeki rolü yaklaşık 50 yıldır bilinmesine rağmen, toplumlar arasındaki KOAH prevalansı sigara içme oranlarından bağımsız olarak büyük değişiklikler göstermektedir. Diğer taraftan inhalasyon yolu ile alınan ve hava yollarına zarar verme olasılığı yüksek olan gaz, toz ve partiküllere ne oranda maruz kalınırsa kalınsın risk altındaki her bireyde KOAH gelişmediği de bir gerçektir [15, 29, 43].

Akciğer fonksiyonu hem KOAH için ailesel bir yatkınlık olduğu bilinir [44, 45]. Sigara bağımlısı olan ya da aynı çevresel karşılaşmanın söz konusu olduğu kişilerin bazılarında KOAH gelişmesi ve bazı ailelerde KOAH'ın sık görülmesi, patogenezde genetik faktörlerin çok önemli bir yerinin olduğuna işaret eder [46, 47]. Alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği KOAH için en iyi bilinen genetik risk faktörüdür, vakaların yalnızca %1-2'sinde olduğu tahmin edilmektedir [48]. KOAH'lı hastalarda oldukça nadir olarak saptanan AAT eksikliği dışında, henüz tam olarak belirlenememiş genetik birçok faktör rol oynar. Bir çalışmada, KOAH hastalarının kardeşlerinde kontrole göre KOAH gelişme riski 2-3 kat daha fazla ve özellikle erkek kardeşlerde risk artışının daha belirgin olduğu saptanmıştır [49]. Prevalanstaki bu artış yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve AAT geni ile ilgili değildir.

KOAH patogenezinde, çok sayıda hücre tipi, enzimler ve inflamatuar mediyatörler kompleks bir etkileşimle hava yolu inflamasyonu ve akciğer parankim harabiyetine neden olur. Bu nedenle KOAH'tan sorumlu olabilecek tek bir majör genin bulunması söz konusu değildir. Yapılan çalışmalarda KOAH etiyopatogenezinde 25'ten fazla farklı gen tespit edilmiştir [50]. Halen KOAH'ın genetik temeli tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen farklı gen kombinasyonları çevresel faktörlere karşı duyarlılığı artırmaktadır. KOAH patogenezinde yer alan genler; antiproteoliz, toksik maddelerin metabolizması, antioksidan, oluşan inflamatuvar yanıt ve mukosilyer klirensle ilgili genlerdir. Bu nedenle KOAH, karmaşık bir genetik hastalık olarak tanımlanabilir [51].

2.1.4. Patoloji

KOAH'taki patolojik değişiklikler; proksimal hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda görülür. Bunların sonucunda iki temel olay gelişir. Biri, havayollarını etkiler ve fibrozis, lümende daralma ile bronşit olarak; diğeri, parankimi etkiler ve amfizem olarak sonuçlanır. Patolojik değişiklikler; inflamatuar hücre infiltrasyonuna, bu infiltrasyonun neden olduğu kronik inflamasyona ve tamir mekanizmalarının uygunsuz çalışması sonucu gelişen yapısal değişikliklere bağlıdır [52, 53].

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Böylece KOAH atak ve stabil dönemlerinde

farklılıklar gösterir. Mukus sekresyonunun artışının ana nedeni, epitel altındaki serömüköz bezlerdeki hiperplazidir. Bu bezlerdeki hiperplazi bronş duvarında kalınlaşmaya neden olur. Diğer histopatolojik bulgular ise; sigara ve diğer irritanlara kronik olarak maruziyet sonucu, yüzey epitelindeki mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış, epitel hücrelerinde atrofi, skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayı ve fonksiyonunda azalma, submukozal mukus salgılayan bezlerde artış ve genişleme, bronş duvarında kalınlaşma ve inflamasyondur. Bu değişiklikler, hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olarak lümeni daraltmakta ve hava yolu obstrüksiyonu gelişimine katkıda bulunmaktadır.

KOAH'ta akciğer parankiminde görülen temel değişiklik amfizemdir. KOAH'a özgü patolojik değişiklikler sadece hava yolları ve parankimle sınırlı değildir. Hastalığın erken dönemlerinde intima kalınlaşması ile başlayan yapısal değişiklikler, KOAH ağırlaştıkça damar duvarı kalınlaşmasına kadar ilerleme gösterir [51, 54]. İntima tabakasında kalınlaşma, düz kas hiperplazisi ve damar duvarının inflamatuar hücreler tarafından infiltrasyonu damar duvarında görülen yapısal değişikliklerdir [55].

2.1.5. Fizyopatoloji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, akciğer hiperinflasyonu, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir.

2.1.5.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Fonksiyon Bozukluğu

Kronik prodüktif öksürüğe yol açan aşırı mukus salgılanması, kronik bronşitin bir özelliğidir ve mutlaka hava akım kısıtlanması ile bağlantılı değildir. Ayrıca KOAH'lı bütün hastalarda semptomatik aşırı mukus salgılanması yoktur. Sigara dumanı ve diğer zararlı maddelerle kronik hava yolu irritasyonuna yanıt olarak, goblet hücre sayısındaki artış ve submukozal bezlerdeki genişleme mukus salgısında artışa yol açar. Aşırı mukus salgılanmasını, birkaç mediyatör ve proteaz epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin(EGFR) aktivasyonu yoluyla uyarır [56]. KOAH'lı hastalarda mukosilier fonksiyon bozukluğunun sebepleri; mukus hipersekresyonu, artmış mukus viskozitesi, silialardaki fonksiyon kaybı ve silia sayısındaki azalmadır. Mukosilier disfonksiyon tekrarlayıcı ve kalıcı enfeksiyonlara neden olmaktadır [57].

2.1.5.2. Hava Akımı Kısıtlanması

KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu eforla daha da belirginleşen ekspiratuar hava akımı kısıtlanmasıdır [56, 58]. Ekspiratuar hava akım kısıtlılığı; mukoza inflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma (remodeling), peribronşioler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda hava yollarını açık tutan alveoler tutamakların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar [56]. KOAH'ta hava yolu obstrüksiyonu genellikle geri dönüşümsüz olup, elastin-kollagen ağının parçalanması sonucunda gelişen elastik 'recoil' (geri çekim basıncı) kaybı ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon ve obliterasyona bağlıdır. Obstrüksiyonun geri dönüşümlü bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve inflamasyona bağlıdır[59-61]. KOAH'ta erken dönemde periferik hava yollarında obstrüksiyon vardır ve maksimum akım volüm eğrisinin ekspiratuar kolunda konkavlaşma gözlenir. Orta-ileri KOAH'ta ise başta FEV_1 olmak üzere tüm hava akım hızlarında azalma, hava yolu direncinde (Raw) artma, akciğer volümlerinde ve statik akciğer kompliyansında artma, geri çekim basıncında azalma gözlenir.

2.1.5.3. Pulmoner Hiperinflasyon

Ekspiratuar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ileri dönemde buna total akciğer kapasitesinde (TLC) artma da eklenir [52].

2.1.5.4. Gaz Alış-Verişinde Bozulma

KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeyel solunum biçimi gaz alış verişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir [59]. KOAH'da hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. Ventilasyon/ perfüzyon oranı yüksek ve düşük alveoler birimler bulunabilir ve gaz alışverişini etkiler. Fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk oranları da normal

kişilere göre belirgin olarak artar. FEV_1'in %50'nin üzerinde olduğu hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği kısmen vardır ve hafif dereceli bir hipoksemiye neden olur. Bundan periferik hava yollarında ortaya çıkan yapısal değişmeler sorumludur. Hastalığın ağır, çok-ağır evrelerinde ise ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ve ölü boşluk oranı çok daha belirgin bulunmuştur [55, 62]. Alevlenmeler sırasında ventilasyon/perfüzyon dengesizliği daha da artar, ancak birkaç haftalık tedavi sonrasında düzelir.

2.1.5.5. Pulmoner Hipertansiyon

KOAH'ta hastalığın ileri evrelerinde hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir. KOAH'ta pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptedir ve pulmoner vasküler direnç artışıyla ilişkilidir. Esas olarak küçük pulmoner arterlerde hipoksik vazokonstrüksiyon sonucunda intimal hiperplazi, daha sonra düz kas hipertrofisi-hiperplazisi gibi yapısal değişiklikler gelişmesine bağlıdır [55]. Akut hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyona neden olurken, kronik hipoksi vasküler yatakta remodellinge yol açar [63].

2.1.6. Patogenez

KOAH; sigara dumanı, toksik gaz ve partiküllere maruziyet sonucu akciğerde inflamasyon, doku hasarı, tamir ve savunma mekanizmalarında hasarlanma ile oluşan bir hastalıktır (58). KOAH'taki inflamatuar yanıt aşırı mukus üretimi, hava yollarında fibrozis ve daralma, parankimal yapılarda ve damarlarda hasarlanmaya neden olur. Bunun sonucu olarak hava hapsi ve hava akımı kısıtlanması ortaya çıkar. Sigarayı bırakmış kişilerde inflamatuar değişikliklerin devam ettiği gözlenmektedir. Bu nedenle olayda inflamatuar sürecin devamlılığını sağlayan endojen mekanizmalar, örneğin otoimmunite veya persistan enfeksiyonlardan şüphe edilmektedir [64]. Hücresel inflamasyon; oksidatif stres ve proteaz–antiproteaz dengesizliğinin yarattığı etkiler nedeniyle artar [65].

2.1.6.1. İnflamatuar Hücreler ve Etkileri

KOAH'taki kronik inflamasyonun başlıca sorumlusu olan inflamatuar hücreler, salgıladıkları mediatörler aracılığı ile birbirleriyle ve yapısal hücrelerle etkileşime geçerek hastalığın oluşmasına neden olurlar. Makrofajlar KOAH inflamasyonunun

temel hücrelerinden biri konumundadır. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) primer olarak makrofajlardan salınan ve KOAH progresyonunda kritik rol oynayan bir sitokindir. Proinflamatuar bir sitokin olan TNF-α KOAH patogenezinde önemli bir rol alır. TNF-α gen bölgesinin -308 pozisyonundaki polimorfizmde (TNF-α -308*2), TNF-α sentezi artar [66, 67].

KOAH'lılar sağlıklı sigara içicileri ile karşılaştırıldığında, KOAH'lı hastalardan alınan indüklenmiş balgam, bronkoalveolar lavaj ve bronşial biopsilerde TNF-α konsantrasyonunun artmış olduğu bulunmuştur [68-70].

Salgıladıkları TNF-α, interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik inflamasyonu artırmaktadır [53, 71]. Nötrofiller, nötrofil elastaz gibi serin proteazlar salgılayarak mukus hipersekresyonunda ve alveol destrüksiyonunda rol oynar [71]. KOAH'ta total T lenfosit sayısı akciğer parankiminde, periferik ve santral hava yollarında artmıştır. T lenfositlerin çoğunluğu CD8+ sitotoksik (Tc1) T lenfositlerden oluşur. CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF-α salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olur [71]. İnhale edilen sigara dumanı ve diğer irritanlar, epitel hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Bu uyarım sonrası makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgılarlar. Kemotaktik faktörler monositler, nötrofiller ile Th1 ve Tc1 hücrelerini ortama çeker. Ortama toplanan inflamatuar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matriks metalloproteaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden salgılanan büyüme hormanları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur [72].

2.1.6.2. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği

KOAH'ta oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Oksidanlar; Akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak, mukus hipersekresyonu yaparak, antiproteazları inaktive ederek, direkt proteazların etkinliğini arttırarak, plazma eksudasyonuna neden olarak, redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden

akciğer inflamasyonunu arttırarak, KOAH patogenezine katkıda bulunurlar. Oksidadif stres alevlenmeler sırasında daha da artar. Birçok antioksidan geni düzenleyen Nrf2 adlı transkripsiyon faktöründeki azalma sonucunda KOAH'lı hastalarda endojen antioksidanlarda azalma olabileceği tahmin edilmektedir [73]

2.1.6.3. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'ta proteaz-antiproteaz dengesizliğinin iki nedeni; antiproteaz aktivitenin azalması veya inaktivasyonu ve proteaz aşırı üretimi ya da aktivasyon artışıdır. KOAH'ta, nötrofilik elastaz dışında, nötrofil kaynaklı katepsin G, nötrofil proteinaz 3 ve makrofaj kaynaklı katepsinler gibi proteazlar ve çeşitli matriks metalloproteazlar (MMPs) da rol oynar. Bu proteazlar alveol duvarı elastinini ve kollageni yıkıma uğratır ve ayrıca mukus sekresyonunu arttırır. Dokulardaki başlıca antiproteaz proteinler; AAT, sekretuar lökoproteinaz inhibitörü (SLPI), doku MMP inhibitörü (TMIP)'dür [74].

2.1.7. Tanı

Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. Tanı için spirometri zorunludur, bronkodilatör sonrası FEV1/FVC' nin < 0,70 olması KOAH tanısını doğrular.

2.1.7.1. Semptomlar

Kronik ve ilerleyici dispne, öksürük ve balgam çıkarma KOAH'ın en karakteristik semptomlarıdır [75, 76]. Dispne KOAH'ta en önemli engellilik ve anksiyete nedenidir. Hastalar dispneyi zor nefes alma, hava açlığı olarak tanımlar [77]. Öksürük genellikle KOAH'ta ilk ortaya çıkan semptomdur. Sigara veya diğer çevresel etkenlere bağlı olarak ortaya çıkar, genellikle hastalar tarafından önemsenmez. Balgam çıkarma genellikle öksürük nöbetinden sonra az miktarda ve koyu kıvamdadır. Miktarında ve pürülansında artış alevlenme göstergesi olarak kabul edilir [78]. Hışıltı ve göğüste sıkışma hissi diğer nonspesifik semptomlardır. Ağır ve çok ağır KOAH'ta kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık sık karşılaşılan sorunlardır ve prognazda önemlidir [79].

KOAH, komorbiditelerle seyreden bir hastalıktır. Bu hastalıklara özgü semptomlar KOAH'ın tüm evrelerinde görülebilir ancak hastalık evrelerine paralel olarak artar. Eşlik eden hastalıkların semptomları, hastalığın doğal seyrini olumsuz etkiler.

2.1.7.2. Tıbbi Öykü

KOAH olduğu bilinen ya da düşünülen hastada; sigara içme durumu, çevresel ve mesleki maruziyetler, çocukluk çağında geçirilmiş enfeksiyonlar, diğer solunum yolu hastalıklarına ilişkin tıbbi öykü, aile öyküsü, alevlenmeler ya da solunumsal hastalıklara bağlı hastane yatış öyküsü, eşlik eden hastalıklar, hastalığın yaşam üzerine etkileri, sigara bırakma başta olmak üzere risk faktörlerini azaltma olanakları sorgulanmalıdır.

2.1.7.3 Fizik Muayene

Fizik muayenenin tanısal değeri düşüktür. Hava akımı kısıtlanmasına bağlı bulgular genellikle akciğer fonksiyonlarında belirgin bozulma olduğunda ortaya çıkar.

2.1.7.4. Spirometri

Hava akımı kısıtlanmasını göstermede objektif, tekrarlanabilir en önemli tanı yöntemidir. KOAH düşünülen her olguda kesin tanı için spirometrik inceleme yapılmalıdır. Spirometrik değerlendirme KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanıda ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Her sağlık biriminde yeterli kalitede spirometre yapılabilmeli ve değerlendirilebilmelidir. Ölçümler yaş, boy, cinsiyet ve ırka göre belirlenmiş referans ölçümler ile değerlendirilir.

KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur. Spirometri ile maksimal inspirasyon noktasından zorlu ekspirasyonla atılan hava hacmi (zorlu vital kapasite, FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde atılan hava hacmi (1 saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, FEV1) ölçülmeli ve bu iki değerin oranı (FEV1/FVC) 0,70 eşik değer olarak alınmalıdır.

Tanı için 400 mcg kısa etkili beta2 agonistten 10-15 dakika sonra veya 160 mcg antikolinerjik ya da ikisi birlikte uygulandıktan 30-45 dakika sonra ölçülen FEV_1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır [41]. KOAH'lı hastaların FEV1 değerleri

yıllık 30-180 ml arasında düşüş gösterirken, KOAH'ı olmayanlarda yıllık ortalama 30 ml düşüş beklenir [80].

2.1.8. Hastalığın değerlendirilmesi

KOAH'lı hastaların değerlendirilmesinde tedaviye yön vermek amacıyla hastaların mevcut semptom düzeyi, spirometrik anormalliğin şiddeti, alevlenme riski ve mevcut komorbiditeler değerlendirilir.

2.1.8.1 Semptomların değerlendirilmesi

GOLD'un önerisi ile Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi anketi (mMRC, modified Medical Research Council) ya da KOAH değerlendirme testi (CAT, COPD Assessment Test) kullanılmaktadır. mMRC anketinde (Tablo 1) nefes darlığına bağlı engellilik değerlendirilmektedir. mMRC dispne değerlendirmesinde hastalar 0-4 arasında 5 dereceye ayrılır [81].

Tablo 1:mMRC Dispne Skoru [81]

0	Aşırı eforla olan hariç nefes darlığı yoktur.
1	Acele yürüdüğü veya hafif yokuşta yürüdüğü zaman nefes darlığı hisseder.
2	Nefes daralması nedeniyle aynı yaştaki kişilerden daha yavaş yürür veya kendi yürüyüş hızı ile giderken dinlenmek zorunda kalır.
3	100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefeslenmek için durur.
4	Nefes darlığı nedeniyle evden dışarı çıkamaz veya elbisesini giyip çıkartırken daralır.

CAT skorunda sekiz parametre incelenir, 0-40 puan arasında ölçülür [82]. CAT skoru hastalığın semptomatik etkisini daha kapsamlı değerlendirir [83].

Tablo 2: KOAH Değerlendirme Testi [82]



KOAH Değerlendirme testi (CAT)

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

Skor = 0 - 40

*[82] no'lu kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır.

2.1.8.2 Spirometrik Değerlendirme

KOAH'ta solunum fonksiyon testleri; hastalığın tanısında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılır.

Hastalığın şiddeti, spirometri ile ölçülen hava akımı sınırlamasına göre ve postbronkodilatör FEV_1 dikkate alınarak saptanmaktadır. FEV_1 ölçümünün kolaylığı ve hava yolu dinamiğini yansıtan parametrelere oranla değişkenliğinin daha az olması nedeniyle havayolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir. Hem volüm-zaman, hem de akım-volüm eğrilerinden edinilebilir. FEV_1'in azalması havayolları obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük havayollarındaki değişmeleri yansıtması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Bu nedenle erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde FEV_1/FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Dolayısıyla GOLD, KOAH'ta havayolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV_1'in mutlak değeri ve FEV_1/FVC

oranının birlikte değerlendirilme zorunluluğunu getirmiştir. GOLD 2006 rehberi hastalık şiddetinin dört evreye ayrıldığı basit bir sınıflandırma önermektedir [41] (Tablo 3).

Tablo 3: Bronkodilatör sonrası FEV1'e göre KOAH şiddetinin spirometrik sınıflandırması

FEV_1/FVC<%70 olan hastalarda;		
Evre	**Şiddet**	**FEV1 (beklenenin)**
GOLD 1	Hafif	$FEV_1 \geq$ %80'i
GOLD 2	Orta	%50≤ FEV_1<%80
GOLD 3	Ağır	%30≤ FEV_1<%50
GOLD 4	Çok ağır	FEV_1 <%30

Hastaların sağlık durumu ile evreler arasında zayıf bir ilişki vardır. Her bir evredeki hastanın sağlık durumu çok iyi veya çok kötü olabilir [84]. Hava akımı kısıtlılığının artması, artmış alevlenme riski ve hastaneye yatış, mortalite ile ilişkilidir [85, 86].

2.1.8.3 Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi

Alevlenme, günlük solunumsal şikayetlerde değişiklik ve ilaç tedavisinde değişiklik gerektirecek akut olaya denir [87, 88]. Alevlenme sıklığı hastadan hastaya çok değişir [89, 90]. Sık alevlenme (yılda 2 veya daha fazla) açısından en iyi gösterge daha önce tedavi edilen alevlenme öyküsüdür [85]. Alevlenmeler akciğer fonksiyonlarındaki ve sağlık durumundaki bozulmayı hızlandırdığı, ölüm riskini artırdığı için önemlidir [91].

2.1.8.4 Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

KOAH' lı hastalarda sık görülen komorbiditeler kardiyovasküler hastalık, iskelet kası işlev bozukluğu, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon ve akciğer kanseridir [92-94]. Bu komorbit durumlar mortalite ve hastaneye yatış üzerinde

bağımsız risk faktörüdür. KOAH'a eşlik eden hastalıkların prognoz üzerinde çok önemli etkileri vardır [93, 95-97]. Bu nedenle rutin KOAH tedavisinde komorbit hastalıklar da araştırılmalı ve tedavisi yapılmalıdır.

KOAH'ta akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanısıra, düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır [98]. Sistemik inflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olmakta, komorbit durumları başlatmakta veya şiddetini arttırmaktadır.

Hastalığın ağırlık derecesi ne olursa olsun KOAH'ta komorbiditeler yaygındır [89]. Bunların başında kardiyovasküler hastalıklar gelir. KOAH' a eşlik eden en yaygın ve en önemli hastalık olduğu düşünülmektedir [93, 99]. Bu grupta iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve hipertansiyon vardır. Osteoporoz çoğu zaman gözden kaçan, başta gelen komorbit durumlardan biridir [100]. Vücut kitle indeksinde azalmayla ve yağsız vücut kitlesinin azalmasıyla bağlantılıdır [101, 102]. Sağlık durumunda bozulma ve kötü prognoz göstergesidir. Akciğer kanseri KOAH hastalarında sık görülür. KOAH akciğer kanseri riskini arttırır [103]. KOAH'ı olanlarda ciddi enfeksiyonlar özellikle de solunum yolu enfeksiyonları sık görülür [104]. Metabolik sendrom ve diabetes mellitus (DM) KOAH'ta sık görülür, prognozu kötüleştirir [95].

KOAH'ta diğer bir komorbit durum anemidir. KOAH' lı hastalarda polistemi yaklaşık % 6 hastada görülürken, anemi çok daha yaygın bir bulgu olup hastaların % 13-33' ünde görülür [105]. KOAH'ta uzamış hipoksemiye bağlı doku oksijen transportunu düzeltmek için kompansatris olarak sekonder eritrositoz olur. Beslenme bozukluklarına, özellikle sık sistemik steroit kullanımına bağlı stres ülserlerine, sigara içmeye devam edenlerde korboksihemoglobine ve kronik inflamasyona bağlı ortalama eritrosit ömrünün kısalmasına, eritropoetin rezistansına, demir homeostazisinin bozulmasına bağlı olarak anemi gelişir [106]. Anemi KOAH'ta dokularda bozulmuş oksijen transportu, egzersiz intoleransı ve artmış mortalite ile ilişkilidir [105, 107-109]. Yapılan çalışmalarda KOAH'ta aneminin KHA ile uyumlu olduğu görülmüştür [109-113].

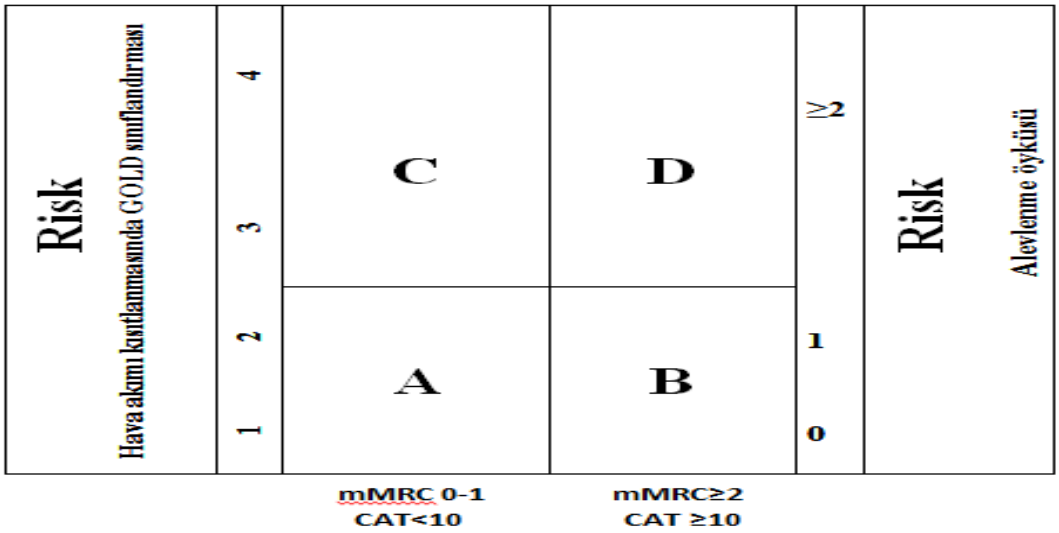
Kronik hastalık anemisi; enfeksiyon, inflamasyon, neoplastik hastalıklar, ağır travmalar, kalp yetersizliği, DM, akut veya kronik immun aktivasyon sırasında

görülen anemidir. Esas olarak normokrom, normositerdir. Hastalık uzadıkça hipokrom mikrositer anemi de görülebilir. Eritrosit yapımında azalma ve eritrosit yaşam süresindeki hafif kısalma aneminin gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır. Demirin barsaktan emiliminde azalma, metabolizmasında bozulma sonucu plazma demir seviyesinde düşmeye ve yeni hemoglobin (Hb) sentezi için demir eksikliğine neden olmaktadır [105]. Anemi ile beraber sitokinler (örn. IL-6) ve akut faz reaktanlarında (fibrinojen,eritrosit sedimentasyon hızı, CRP gibi) artma gözlenir. Kronik hastalık anemisi oluşumunda TNFα, IL6, CRP, IFNɣ artışı üzerinde durulmaktadır [96, 106, 114]. IL6 artışı "hepsidin" salınımında artışa, doudenumdan demir emiliminde azalmaya, makrofajlardan demir salınımında azalmaya yol açarak KHA gelişimine katkıda bulunur. Serum demir (SD) ve transferrin, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) seviyesi düşüktür. Transferrin satürasyonu(TS) normaldir. KHA'yı demir eksikliği anemisinden (DEA) ayırmak için transferrin reseptörü kullanılabilir. Demir eksikliğinde hücre membranında transferrin reseptörü (TfR), serumda da sTfR artar. KHA'yı demir eksikliğinden ayırmak için bir diğer yol da hastaya demir tedavisi verip yanıtı gözlemektir. Kemik iliği incelemesinde; eritroid öncüllerde azalma veya yokluk saptanırken demir boyası ile makrofajlarda demir miktarı normal veya artmış olarak gözlenir. Tedavide altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.

2.1.8.5 Bileşik KOAH Değerlendirmesi

KOAH'lı hastalarda GOLD 2011 güncellemesi ile semptomatik değerlendirme, spirometrik sınıflandırma ve/ veya alevlenme riski göz önünde bulundurularak bileşik değerlendirme yaklaşımı sunulmuştur (Tablo 4). Hastalar A, B, C, D olarak sınıflandırılmıştır. Bu yaklaşımla kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı rehberi oluşturulmuştur [10].

Tablo 4: Bileşik KOAH değerlendirmesi



Çok semptomatik hastalar mMRC' ye göre ≥2, CAT'e göre ≥10 olan hastalar kabul edilmektedir.

GOLD spirometri sınıflaması kullanılan hastalara ait çok sayıda veri birikmiştir. Bu verilere göre hava akımı kısıtlanması arttıkça; alevlenme, hastaneye yatırılma ve ölüm riskinde artış olduğu görülmüştür. Alevlenme riskinin değerlendirilmesinde iki yöntem vardır. GOLD spirometri sınıflandırmasına göre GOLD 3 ve 4 yüksek alevlenme riskini gösterir. Diğer yöntemde ise her bir hastanın önceki yıldaki iki veya daha fazla alevlenme öyküsünün olması yüksek risk olarak kabul edilmektedir [85]. Bu iki yönteme göre hangisinden en yüksek riski alıyorsa ona göre hasta değerlendirilmelidir. Yani hasta sık atak geçirmese dahi GOLD 3 ve 4 olması yüksek risk grubu yapar, bu da mortalitede artışla ilişkilidir. Alevlenme riskinin yüksek olması FEV1'de hızlı düşüş [115] ve sağlık durumunda daha fazla bozulma ile ilişkilidir [116]. Aynı şekilde CAT skorunun ≥10 olması sağlık durumunda ciddi bozulmayla bağlantılıdır [117].

2.1.9. KOAH'da Prognoza Etki Eden Faktörler

KOAH'ta hastalığın progresyonu, komplikasyonların gelişimi, farmakoterapi, alevlenmeler ve komobiditeler sürekli değerlendirilmeli ve izlenmelidir. Hastalık seyrini izlemede rutin olarak kullanılacak parametreler üzerinde kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. FEV_1 ölçümü hastalık progresyonunun izlenmesinde en sık kullanılan parametredir [41]. Fletcher ve arkadaşları [23], 35 yaşından sonra sigara

içmeyenlerin FEV_1 değerlerinde her yıl ortalama 30 ml'lik bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Sigara içicilerde FEV_1'deki yıllık azalma miktarı sigara içmeyenlerin yaklaşık iki katıdır ve bu kişilerde FEV_1'deki yıllık azalma hızı 120-150 ml'ye ulaşmaktadır. FEV_1'deki hızlı azalma; aktif olarak sigara içenlerde ve sık alevlenme geçiren hastalarda görülmektedir ve hızlı FEV_1 kaybı mortalitenin belirleyicisidir [91, 118].

Prognostik öneme sahip olduğu gösterilen diğer parametreler arasında alevlenme sayısı ve şiddeti, hastane yatış sıklığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) bulunur [119, 120]. Alevlenmelerin morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmakta ve alevlenmenin sıklığı, KOAH'lı hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesi ile sonuçlanmaktadır. KOAH'lı hastanın optimum düzeyde bakımının sağlanabilmesi için, alevlenmelerin önlenmesi ve tedavi edilmesi kritik öneme sahiptir [119]. Kilo kaybı KOAH'lı hastalarda sık görülen bir durumdur ve VKİ'nin azalması (< 21 kg/m^2) artmış mortalite için kendi başına önemli bir risk faktörüdür [79]. Kaşektik KOAH olgularında, TNF-α'nın dolaşımdaki hücreler tarafından da salındığı gösterilmiştir. Dolaşımda artan TNF-α; hipoksemi, kaşeksi, iskelet kas atrofisi, anemi ve halsizlik ile ilişkilidir [121]. Vücut kitle indeksi 20'nin altında olan ağır KOAH olgularında beş yıllık sağ kalımın %24 olduğu bildirilmiştir. Kaşektik hastaların yakından takip

edilmesi ve pulmoner rehabilitasyon programı kapsamında beslenmenin düzenlenmesi gerekir [120].

KOAH'ta komorbiditeler çok sık görülür. Tedavinin en önemli basamaklarından biri de komorbiditelerin tedavisi ve izlemidir.

3.MATERYAL-METOD

3.1. Hastaların Seçilmesi

Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran, SFT bulguları GOLD 2011 kriterlerine göre KOAH tanısı alan 30 anemik, 30 normostemik, 30 polistemik hasta çalışmaya alındı. Anemik grupta anemi etiyolojisinde rol alabilecek kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, akut ve kronik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, malignitesi olanlar, kalp yetmezliği öyküsü olanlar, hematolojik hastalığı olanlar ve gastrointestinal kanaması olanlar çalışmaya alınmadı. Takipte anemik grupta bir hastada, polistemik grupta da iki hastada malignite tespit edilmesi üzerine çalışmadan çıkarıldı. Toplamda 87 hasta bir yıllık takibe alındı. Kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi, vitamin B12, folik asit eksikliğine yönelik testler istendi. DSÖ' ye göre hematokrit değeri; erkekte % 39' un altı, kadınlarda % 36'ın altı anemik kabul edilirken, erkekte % 52'nin üstü, kadınlarda % 49'un üstü polistemik kabul edildi [122].

Kronik hastalık anemisi tanı kriterleri olarak; Hb seviyesi erkekte <13 g/dl, kadında <12 g/dl olanlar, anemiyi açıklayacak başka bir nedeni olmayanlar, normal ya da yüksek serum ferritin düzeyleri (>30 ng/ml), total demir bağlama kapasitesinin (TIBC) düşük olması (<250µg/dl), transferrin satürasyon oranının düşük olması (%15-50), vitamin B12 (214-900 pg/ml) ve folik asit (4,6-18,7 ng/ml) seviyelerinin normal olması kullanıldı. Transferrin satürasyon oranı; (serum demiri / TIBC) X100 formülü ile hesaplandı [123].

Hastalarımızın fonksiyonel kapasitesi mMRC dispne skoru (Tablo 1) kullanılarak, egzersiz kapasitesi 6DYT ile ölçüldü. Tüm gruplarda hastaların VKİ'leri, 6DYT, MRC dispne skoru ve BODE skoru hesaplandı. Hastaların bir yıl sonraki kontrollerinde yıl içindeki hastane acil, polikinik başvurusu, yoğun bakım ve solunum desteği gerektirecek yatış öyküsü, USOT gereksinimi sorgulandı.

Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı ve çalışma projelendirildi (proje no:2394). Çalışmaya alınmasına karar verilen her hastaya çalışma sırasında yapılacak işlemleri detaylı biçimde anlatan hasta bilgilendirme formu imzalatıldı.

3.2. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

3.2.1. Boy-Ağırlık Ölçümleri

Ölçümler oda giysileri içinde ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif kıyafetler ile terliksiz tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe ölçülerek yapıldı.

3.2.2. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Ağırlığın (kg), boyun karesine (m^2) oranı ile hesaplandı ve hastalar VKİ değerlerine göre; düşük kilolu (VKİ<18,5 kg/m^2), normal kilolu (VKİ 18,5-24,9 kg/m^2), fazla kilolu (VKİ 25-29,9 kg/m^2), obez (VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri) olmak üzere dört sınıfa ayrıldı [124].

3.3. Dispne Düzeyleri

Hastalarımızın fonksiyonel kapasitesi, dispne düzeyleri mMRC dispne skoru (Tablo 1) kullanılarak değerlendirildi.

3.4. Altı dakika yürüme testi

Hastaların egzersiz toleransını değerlendirmek için, ATS (American Thoracic Society) önerilerine göre altı dakika yürüme testi yapıldı [125]. Bunun için EÜTF göğüs hastalıkları kliniğinde, 30 metrelik hastane koridorunda, altı dakika boyunca, hastaların yapabilecekleri en hızlı tempoda mümkün olduğu kadar uzun mesafe yürümeleri istendi ve alınan mesafe metre cinsinden kaydedildi. Başlangıç satürasyonu % 88'in altında olan hastalar oksijen desteği ile yürütülürken, oksijen desteğine rağmen satürasyonu % 85' in altında olanlarda test yapılmadı.

3.5. BODE skoru

BODE skoru; FEV1(%), mMRC dispne skoru,VKİ ve 6 DYT'ye göre hesaplandı.

0-10 arasında puanlama yapıldı. BODE skoru Tablo 5'de gösterilmiştir [126]**.**

Tablo 5 : BODE skoru hesaplanması [126].

DEĞİŞKENLER	**0**	**1**	**2**	**3**
FEV1%	>65	50-65	35-49	<35
Dispne MRC	0-1	2	3	4
6DYT (metre)	>350	250-349	150-249	<149
VKİ	>21	<21	-	-

3.6. Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

Hastaların anamnezine, kullandıkları ilaçlara, dosya bilgilerine göre komorbit durumlar sorgulandı. Anemik hastalarda KHA yapabilecek komorbiditesi olanlar çalışmaya alınmadı.

3.7.Solunum fonksiyon testleri

Hastalara ATS kriterlerine uygun olarak Vmax 20c spirometre cihazı ile EÜTF Göğüs Hastalıkları polikliniğinde eğitimli ve deneyimli solunum fonksiyon testi teknisyeni tarafından hastalar dik oturur pozisyonda yapıldı. Solunum fonksiyon testi üç kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedildi. KOAH tanısı alan tüm hastalar GOLD 2011 kriterlerine uygun olarak FEV_1 değerlerine, semptomlara (mMRC dispne skoru kullanıldı) ve atak sayısına göre A, B, C, D olarak değerlendirildi (Tablo 4).

3.8.Periferik kan örnekleri

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarından gerekli testler istendi. EDTA'lı tüplerde Siemens ADVIA 2120i cihazı ile tam kan sayımı çalışıldı. Anemi tespit edilen hastalarda etiyolojiye yönelik ek testler istendi. Vitamin B12, folik asit, ferritin kemiluminesans yöntem ile Siemens ADVIA Centaur XP cihazında, serum demiri, demir bağlama kapasitesi Architect c16000 cihazı yöntemiyle çalışıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 (Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Nicel değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri ile ifade edilirken, nitel değişkenler ise toplam hasta sayısında görülme yüzdeleri ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametreler Student-T testi, göstermeyenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenlerin istatistiksel analizi χ^2 test ile değerlendirildi. Gruplara göre nicel değişkenlerin önceki ve sonraki değer ortalamaları Paired-Sample T testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma KOAH'lı hastalarda, aneminin prognoza etkisini araştırmaya yönelik planlanmıştır. Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran, SFT bulguları GOLD 2011 kriterlerine göre KOAH tanısı doğrulanan 29 anemik, 30 normostemik, 28 polistemik toplam 87 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların bir yıl sonraki kontrollerinde yıl içindeki acil, poliklinik başvurusu, yoğun bakım ve solunum desteği gerektirecek hastane yatış öyküsü, USOT gereksinimi sorgulandı.

4.1. Hasta gruplarının karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Demografik veriler

	Anemik	Normostemik	Polistemik
Erkek	24	26	24
Kadın	5	4	4
Yaş	67.1±1.6	60.5±2.5	63.0±1.8
VKİ (kg/m²)	25.7±0.8	26.3±0.7	29.2±1.3
Sigara (paket-yıl)	43.5±4.8	36.9±4.8	46.9±6.7
Sigara hiç içmemiş(n)	5	2	4
Sigara içmiş-bırakmış(n)	23	21	21
Halen sigara içiyor(n)	1	7	3
USOT var	10	24	12
USOT yok	19	6	14
6 dk yürüme (metre)	93.4± 25.6	388.0± 23.3	286.4± 32.4
Yıllık acil-polk başvuru sayısı(n)	5 (0-20)	0 (0-20)	1 (0-15)
Yıllık Yoğun bakım yatış sayısı(n)	1 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-2)
FEV1 (%)	45.1±4.1	59.6±4.1	47.7±3.5
FEV1 (ml)	112.7±10.1	175.9±11.4	126.9±10.3
Hemoglobin(g/dl)	11.7±0.1	14.6±0.1	17.8±0.2

Tablo 7: Komorbit hastalıkların dağılımı

	Anemik (n)	Normostemik (n)	Polistemik (n)	Toplam (n)
Ek hastalık yok	15	13	14	42
HT	6	4	4	14
DM	0	6	5	11
KAH	5	5	4	14
HT+ KAH	3	2	1	6
HT+DM	0	2	4	6
DM+ KAH	0	2	0	2
HT+ KAH+DM	0	2	1	3

Tablo 7' de hasta gruplarının, komorbit hastalık durumları gösterilmiştir.

Tablo 8: Anemik hasta grubundaki anemi parametreleri

	Hemoglobin (g/dl)	Hct (%)	Ferritin (ng/ml)	Folik asit (ng/ml)	B12 (pg/ml)
Anemik hastalar	11.7±0.1	37.0±0.5	157.0±29.2	9.7±0.9	530.8±69.8

Tablo 8' de anemik hastaların, anemi parametrelerinin ortalama değerleri gösterilmiştir.

Tablo 9: Anemik ve normostemik hastaların yaş, VKİ, FEV1, sigara ve 6DYT' ye göre karşılaştırılması

	Anemik	Normositemik	p
Yaş (yıl)	67.1± 1.6	60.5± 2.5	0.03
VKİ (kg/m²)	25.7± 0.8	26.3± 0.7	0.59
FEV1 (%)	45.1± 4.1	59.6± 4.1	0.02
Sigara (yıl/paket)	43.5± 4.8	36.9± 4.8	0.34
Altıdakika yürüme mesafesi (m)	93.4± 25.6	388.0± 23.3	<0.001

Anemik ve normostemik hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 9); anemik grup daha yaşlı (p:0.03), FEV1(%) değerleri daha düşüktü (p:0.02), altı dakika yürüme mesafesi daha kısaydı (p<0.001) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı, VKİ ve sigara (paket-yıl) açısından anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 10 : Anemik ve polistemik hastaların yaş, VKİ, FEV1, sigara ve 6DYT' ye göre karşılaştırılması

	Anemik	**Polistemik**	**p**
Yaş (yıl)	67.1± 1.6	63.0± 1.8	0.10
VKİ (kg/m²)	25.7± 0.8	29.2± 1.3	0.02
FEV1 (%)	45.1± 4.1	47.7± 3.5	0.64
Sigara (yıl/paket)	43.5± 4.8	46.9± 6.7	0.67
Altı dakikayürüme mesafesi (m)	93.4± 25.6	286.4± 32.4	<0.001

Anemik ve polistemik hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 10); her iki grup arasında yaş, FEV1(%) değeri ve sigara içme açısından anlamlı farklılık yokken, VKİ'ye göre karşılaştırıldığında anemik grupta VKİ daha düşüktü (p:0.02), altı dakika yürüme mesafesi daha kısaydı (p<0.001). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 11: Normostemik ve polistemik hastaların yaş, VKİ, FEV1, sigara ve 6DYT' ye göre karşılaştırılması

	Normostemik	**Polistemik**	**p**
Yaş (yıl)	60.5± 2.5	63.0± 1.8	0.42
VKİ (kg/m²)	26.3± 0.7	29.2± 1.3	0.05
FEV1 (%)	59.6± 4.1	47.7± 3.5	0.03
Sigara (yıl/paket)	36.9± 4.8	46.9± 6.7	0.23
Altıdakika yürüme mesafesi (m)	388.0± 23.3	286.4± 32.4	0.01

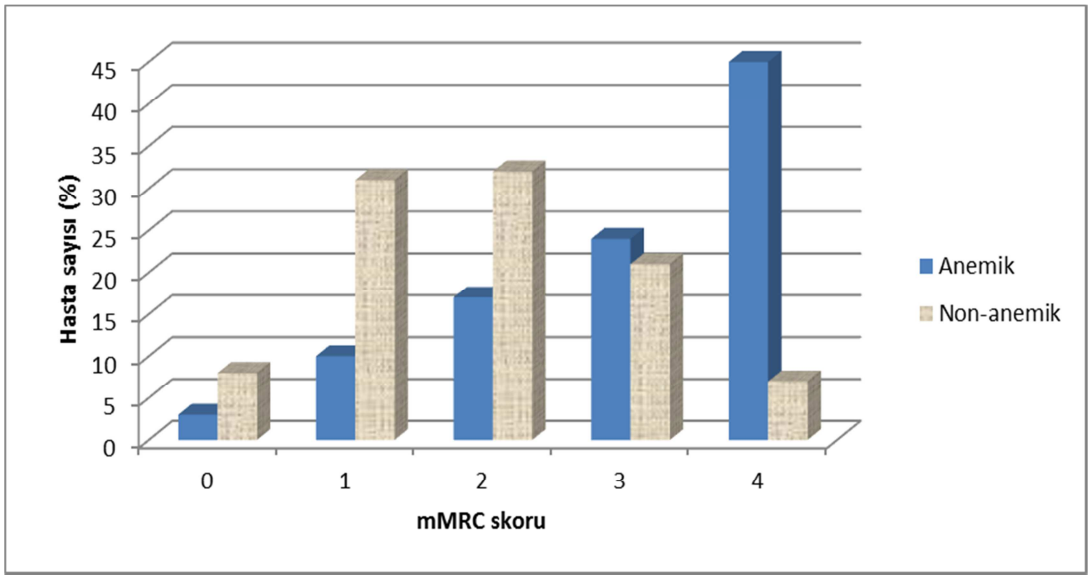
Normostemik ve polistemik hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 11); her iki grup arasında yaş, sigara içme açısından anlamlı farklılık yokken, polistemik hastaların VKİ' si daha yüksekti (p:0.05) ve altı dakika yürüme mesafesi daha kısaydı (p:0.01), normostemiklerin ise FEV1 (%) değeri daha yüksekti (p:0.03). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 12: Anemik ve non-anemiklerde mMRC ve BODE karşılaştırması

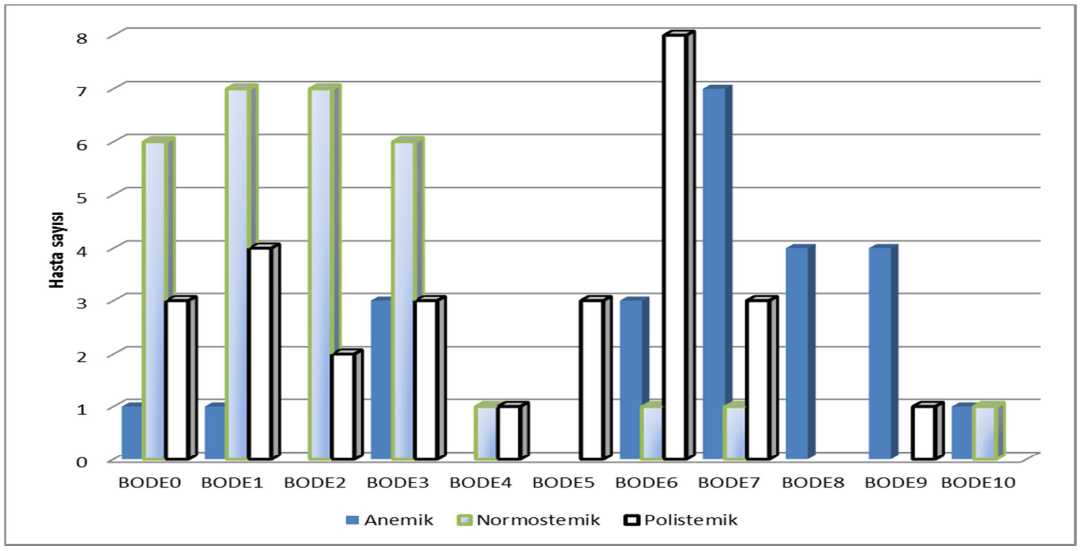
	Anemik (n:29)	Non-anemik(n:58)	p
mMRC	3 (0-4)	2 (0-4)	<0.001
BODE	7 (0-10)	3 (0-10)	<0.001

Anemik ve non-anemik grupta mMRC dispne skoru ve BODE skoru karşılaştırıldığında (Tablo 12); anemik grupta her iki skor daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Anemik ve non-anemik grupların mMRC ve BODE skorlarına göre grafiksel dökümü şekil-1 ve şekil-2'de gösterilmiştir. Anemik grupta her iki skorun da non-anemiklere göre daha yüksek olduğu izlendi.



Şekil 1: Anemik ve non-anemik hastaların mMRC dispne skorlarının grafiksel dökümü



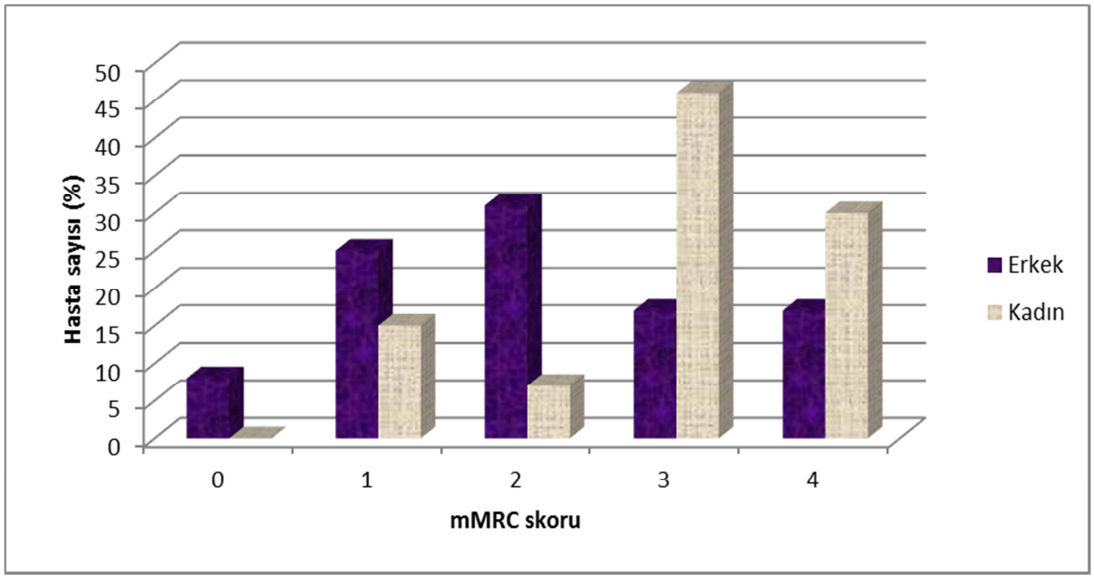
Şekil 2: Anemik, normostemik ve polistemik hastalarda BODE skorunun grafiksel dökümü

Tablo 13: Erkek ve kadın hastalarda mMRC skorunun dağılımı

mMRC skor	Erkek (%)	Kadın (%)	p
0	8.1	0	0.02
1	25.7	15.4	
2	31.1	7.7	
3	17.6	46.2	
4	1.6	30.8	

Hastaların cinsiyete göre dispne algılaması değerlendirildiğinde (Tablo 13); kadın hastalarda daha fazla dispne algılaması olduğu sonucuna varıldı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,02).

Olguların dispne algılamasının cinsiyete göre dağılımının grafiksel dökümü şekil-3'de gösterilmiştir.

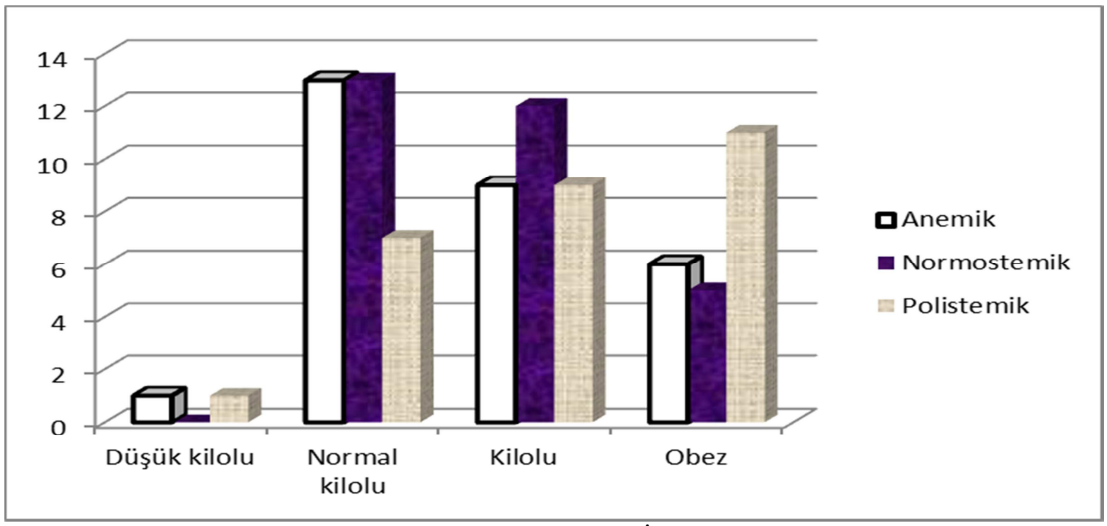


Şekil 3: Dispne algılamasının cinsiyete göre dağılımının grafiksel dökümü

Tablo 14: Anemik, normostemik ve polistemik hastaların kilo dağılımı

	Düşük kilolu	Normal kilolu	Kilolu	Obez
Anemik (n)	1	13	9	6
Normostemik (n)	0	13	12	5
Polistemik (n)	1	7	9	11
Toplam (%)	2.2	37.9	34.4	25.2

VKİ' ye göre tüm gruplar değerlendirildi (Tablo 14). Polistemiklerde obezitenin daha fazla olduğu gözlendi.



Şekil 4: Anemik, normostemik ve polistemik hastaların VKİ' ye göre grafiksel dağılımı

Tablo 15: GOLD gruplara göre ortalama VKİ değerlerinin karşılaştırılması

GOLD	n	VKİ	p
A	19	27.7±0.9	
B	11	25.8±1.5	0.83
C	12	26.7±1.6	
D	45	27.1±0.9	

GOLD 2011 evrelerine göre ortalama VKİ'leri değerlendirildiğinde (Tablo 15); istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 16: VKİ grupları ile atak sıklığı arasındaki korelasyon

	Yıllık acil -poliklinik başvuru		Yoğun bakım gerektiren yatış	
VKİ	**p**	**r**	**p**	**r**
Zayıf (n:2)	-	-	-	-
Normal (n:33)	0.14	0.26	0.29	0.18
Kilolu (n:30)	0.26	0.20	**0.05**	**0.35**
Obez (n:22)	0.85	0.04	0.47	0.17

VKİ grupları ile atak sıklığı arasındaki korelasyon incelendiğinde (Tablo 16); anlamlı korelasyon izlenmedi. Zayıf grupta iki hasta olduğu için korelasyon bakılamadı. Kilolu grupta yoğun bakım gerektiren yatış ile VKİ arasında anlamlıya yakın ilişki varken (p: 0.05) zayıf bir korelasyon bulundu (r: 0.35).

Tablo 17: Anemik, normostemik ve polistemik hastaların ortalama VKİ'ye göre karşılaştırılması

	VKİ (kg/m²)	p
Anemik	25.7±0.8	0.03
Normostemik	26.3±0.7	
Polistemik	29.2±1.3	

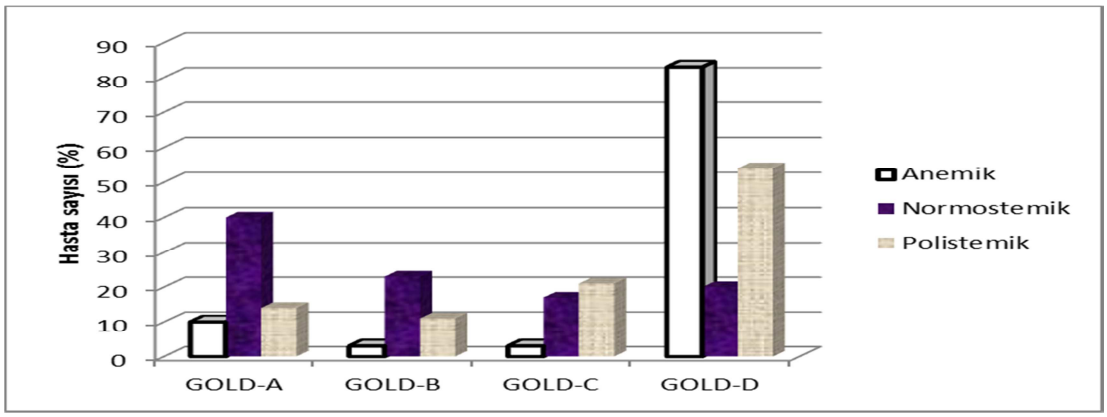
Anemik, normostemik ve polistemik hastalar ortalama VKİ açısından karşılaştırıldığında (Tablo 17); en düşük ortalama VKİ anemik grupta izlenirken, en yüksek ortalama VKİ polistemik grupta tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.03).

Tablo 18: Hastaların GOLD 2011 evresine göre dağılım yüzdesi

GOLD	A	B	C	D
Anemik (%)	10.3	3.4	3.4	82.8
Normostemik (%)	40.0	23.3	16.7	20.0
Polistemik (%)	14.3	10.7	21.4	53.6

Hastalar GOLD 2011 evresine göre değerlendirildiğinde (Tablo 18); anemik ve polistemiklerin çoğunun D grubu, normostemiklerin ise A grubu olduğu görüldü.

Hastaların GOLD 2011 evrelerine göre dağılım yüzdesi şekil-5'de gösterilmiştir.



Şekil 5: Hastaların GOLD 2011 evrelerine göre dağılım yüzdesi

Tablo 19: USOT alan ve almayan grupların karşılaştırılması

	USOT Alanlar (n:39)	USOT almayanlar (n:48)	p
Ortalama Hb (g/dl)	14.9± 0.3	14.3± 0.5	0.35
6 dakika yürüme mesafesi (m)	162.8± 27.9	333.7± 24,2	<0.001
FEV1 (%)	40.5± 2.4	60.1± 3.2	<0.001
FEV1 (ml)	104.0± 6.5	171.0± 9.0	<0.001
VKİ (kg/m²)	26.4± 0.8	27.5± 0.7	0.34
Yaş (yıl)	64.8± 2.1	62.4± 1.3	0.32

USOT alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 19); her iki grup arasında ortalama Hb değerleri, VKİ ve yaş açısından anlamlı farklılık izlenmezken, USOT alan grupta altı dakika yürüme mesafesi daha kısaydı ve FEV1 değeri daha düşüktü ($p<0.001$). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 20: Atak sıklığı açısından anemik ve normostemik hastaların karşılaştırılması

		Ortalama başvuru sayısı	p
Yıllık acil -poliklinik başvuru	Anemik	6.6±0.9	<0.001
	Normostemik	1.8±0.7	
Yoğun bakım gerektiren yatış	Anemik	0.8±0.1	<0.001
	Normostemik	0.1±0.0	

Tablo 21: Atak sıklığı açısından anemik ve polistemik hastaların karşılaştırılması

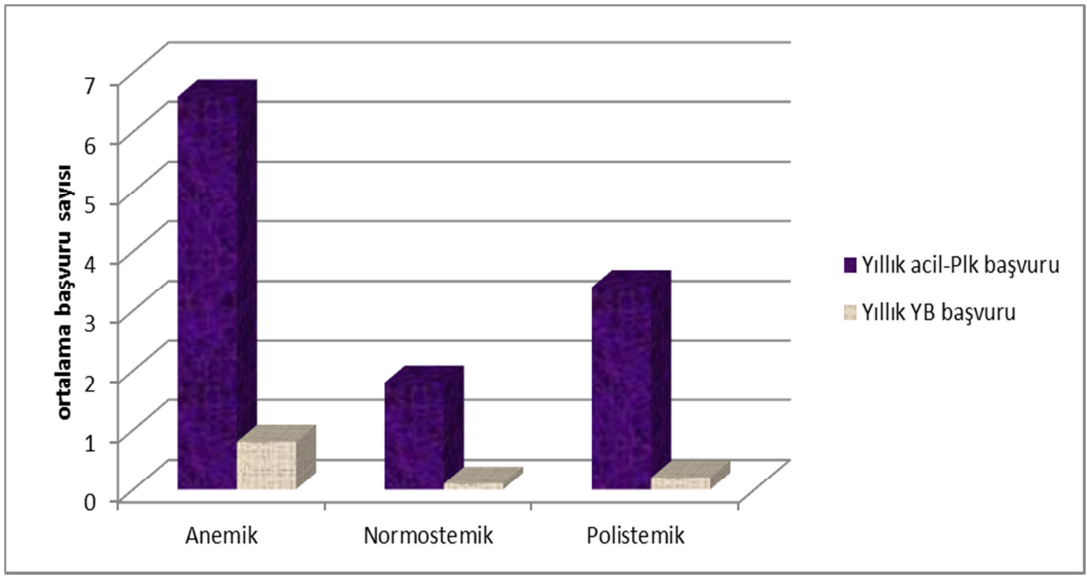
		Ortalama başvuru sayısı	p
Yıllık acil -poliklinik başvuru	Anemik	6.6±0.9	0.01
	Polistemik	3.4±0.9	
Yoğun bakım gerektiren yatış	Anemik	0.8±0.1	<0.001
	Polistemik	0.2±0.1	

Atak sıklığı açısından anemik grup normostemik ve polistemik grupla karşılaştırıldığında (Tablo 20-21); gerek acil-poliklinik başvurusunda gerekse yoğun bakım gerektiren yatış sayısında anlamlı farklılık izlendi.

Tablo 22: Atak sıklığı açısından normostemik ve polistemik hastaların karşılaştırılması

		Ortalama başvuru sayısı	p
Yıllık acil -poliklinik başvuru	Normostemik	1.8±0.7	0.16
	Polistemik	3.4±0.9	
Yoğun bakım gerektiren yatış	Normostemik	0.1±0.0	0.37
	Polistemik	0.2±0.1	

Atak sıklığı açısından normostemik ve polistemik grup karşılaştırıldığında (Tablo 22); atak sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu.

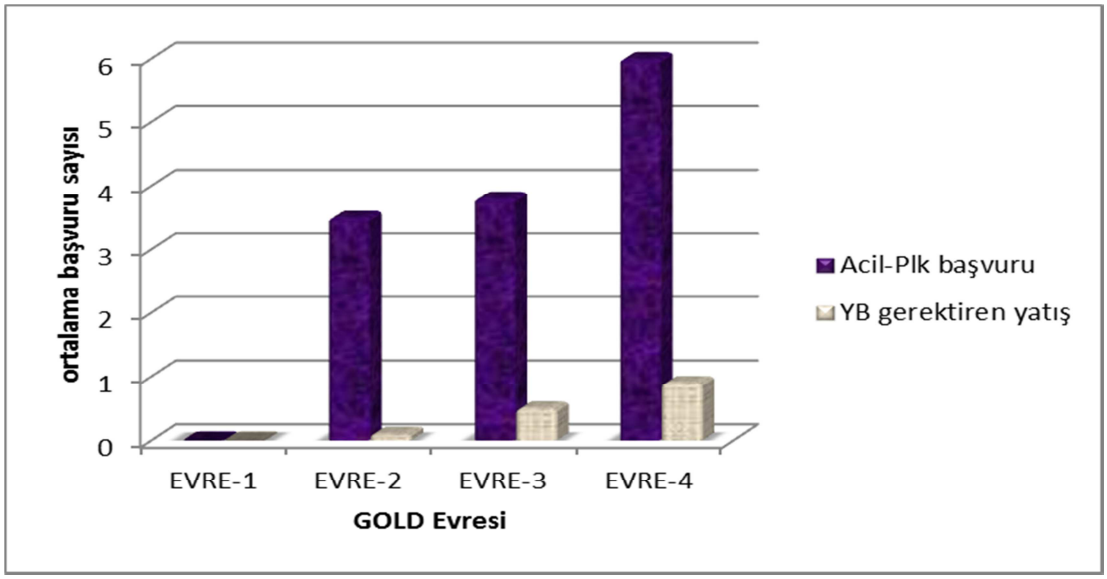


ŞŞekil 6: Tüm hasta gruplarının atak sıklığı açısından karşılaştırılması

Tablo 23: GOLD 2006 evresine göre atak sıklığının karşılaştırılması

GOLD	Acil-Poliklinik başvuru	Yoğun bakım gerektiren yatış
Evre 1 (n:7)	0,0	0,0
Evre 2 (n:31)	3.5±0.9	0.1±0.09
Evre 3 (n:33)	3.9±0.7	0.5±0.1
Evre 4 (n:16)	6.5±1.3	0.8±0.2
P	**0.03**	**0.02**

Hastaların GOLD 2006' ya göre evresi arttıkça acil-poliklinik başvurusu ve yoğun bakım gerektiren hastane yatış sayısı artmaktadır (Tablo 23). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



Şekil 7: GOLD 2006 evresine göre atak sıklığının grafiksel dökümü

Olguların GOLD 2006 evrelerine göre atak sıklığının grafiksel dökümü şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 24: GOLD 2011 gruplarına göre atak sıklığının karşılaştırılması

GOLD	Acil-Poliklinik başvuru	Yoğun bakım gerektiren yatış
A (n:19)	0.2± 0.1	0
B (n:11)	0.5±0.2	0
C (n:12)	1.0±0.3	0
D (n:45)	7.1±0.7	0.7±0.1
P	**<0.001**	**<0.001**

Hastalar GOLD 2011' e göre evrelendiğinde acil-poliklinik başvurusu ve yoğun bakım gerektiren hastane yatış sayısı A' dan D grubuna doğru gittikçe artmaktadır (Tablo 24). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tüm hastalar dikkate alındığında bir yıl sonra polistemik grupta iki hasta, anemik grupta bir hasta exitus ile sonuçlandı. Normostemik grupta bir yıl sonra bütün hastalar yaşıyordu. Toplamda 3 hasta exitus olduğu için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı.

Anemik KOAH'lı hastalar etiyolojiye yönelik değerlendirildiğinde; hastaların 21' i (%72.5) kronik hastalık anemisi ile uyumluydu. Sekiz hastada (%27.5) folik asit ya da vitamin B12 eksikliği tespit edilmedi, bir hastada demir eksikliği ile uyumlu olarak ferritin düzeyi düşüktü, diğer hastalar hakkında ileri test imkanı olmadığından aneminin nedenine yönelik yorum yapılamadı.

5. TARTIŞMA

KOAH prevalansını araştıran güncel çalışmalar; sigara içme öykülerine bakıldığında geçmişte ya da halen sigara içenlerde, 40 yaş altına göre 40 yaşın üstündekilerde, kadınlara nazaran erkeklerde daha fazla KOAH geliştiğini göstermektedir [4, 14]. PLATINO çalışmasında (Obstrüktif Akciğer Hastalığını Araştıran Latin Amerika Projesi) KOAH prevalansının yaşla hızla arttığı, en yüksek prevalansa 60 yaşın üzerinde ulaştığı görülmüştür [15]. Bizim çalışmamızda; literatürle uyumlu olarak tüm grupların yaş ortalaması 60'ın üzerindeydi, hastaların çoğu erkekti ve sigara öyküsü vardı.

KOAH gelişiminde en önemli, en sık risk faktörü sigaradır. Sigara içenlerde FEV1 değerindeki yıllık düşüş daha hızlıdır ve KOAH mortalitesi daha yüksektir [127]. Sigara dumanı ve akciğerde yapmış olduğu inflamasyon, oksidatif strese neden olarak, antioksidan üretiminde azalmaya yol açarak KOAH gelişimini hızlandırır [128]**.** Sunulan bu çalışmada da tüm hasta gruplarında ortalama 40 paket-yıl sigara öyküsü olması, sigaranın KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Çalışmaya alınan 87 hastanın %12'sinin (11 hasta) hiç sigara içmediği dikkate alındığında, KOAH gelişiminde sigara dışında başka risk faktörlerinin de olduğu açıktır.

KOAH ortaya çıktıktan sonra hastalar sigarayı bıraksalar dahi inflamasyonun devam ettiği bilinmektedir [129]**.** Bu çalışmada hastaların % 74'ü (65 hasta) sigarayı bırakmıştı, bu hastaların % 35'i (23 hasta) anemikti. Bu bulgular sigara içme öyküsü

olan KOAH hastalarında sigarayı bıraksalar bile inflamasyonun devam ettiği bilgisini desteklemektedir. Hastalarımızın % 12'sinin (11 hasta) KOAH'ı olmasına rağmen sigara içmeye devam etmeleri, tütün ve tütün ürünlerinin bağımlılık yapıcı olduğu bilgisini desteklemektedir [130]**.** Önemli bir halk sağlığı sorunu olan KOAH'ın gelişmesinde ve önlenmesinde tütünle mücadele çok önemlidir.

Giderek artan bulgular KOAH' ın hava akım kısıtlanmasından daha fazlasını içeren kompleks bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Benzer risk faktörlerine ve patogeneze sahip olma, fiziksel aktivite azlığı veya tamamen bağımsız olarak KOAH'a eşlik eden hastalıklar (komorbiditeler) sık görülür ve bunların prognoz üzerinde ciddi olumsuz etkileri vardır [93, 95-97]**.** Hastalığın ağırlık derecesi ne olursa olsun KOAH'ta komorbiditeler yaygındır [89]. Komorbit hastalıklar morbiditeyi, hastane yatışlarını, sağlık harcamalarını ve mortaliteyi arttırmaktadır. Komorbiditeler KOAH tedavisini zorlaştırır, bu nedenle bu hastalıklar ve tedavileri konusunda dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

KOAH'ta mortalite ile ilişkili faktörler; malnütrisyon, artmış dispne, azalmış egzersiz kapasitesi ve komorbit durumların varlığıdır [131, 132].

KOAH'ta ölümlerin % 60'dan fazlasının nedeni komorbiditelerdir [133, 134]. KOAH'ta komorbiditeler ve mortalite riskinin araştırıldığı bir çalışmada 1664 hasta ortalama 51 ay izlenmiş, hastaların mortalite riskini belirlemek için COTE indeksi (COPD specific comorbidity test) geliştirilmiş, COTE indeksi arttıkça mortalite riskinin arttığı bulunmuştur. COTE indeksi ile BODE indeksinin (Body mass indeks, FEV1, dyspnea and exercise capacity) karşılaştırıldığı bu çalışmada mortalite riskini belirlemede COTE indeksinin daha yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. COTE indeksi BODE'yi tamamlayıcı olarak önerilmektedir. Aynı çalışmada 51 aylık izlem periyodunda ortalama 36 ay sonra hastaların % 47'si ölmüş, ölüm sebebi olarak %49'unda respiratuar nedenler, %42'sinde nonrespiratuar nedenler bunların başımda da akciğer kanseri ve kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmada 12 komorbit durumun (akciğer kanseri, pankreas kanseri, özefagus kanseri, meme kanseri, pulmoner fibrozis, atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, gastrik- duodenal ülser, siroz, diyabet ve nöropati, anksiyete) KOAH'ta mortalite artışında bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur

[135]. Bizim çalışmamızda; malignitesi olanlar çalışmaya alınmamıştır. Anemik grupta, anemi gelişimine neden olabilecek komorbiditesi olanlar çalışmaya alınmamıştır. COTE indeksine bakılmadığı için, KOAH'ta prognoz üzerindeki önemi hakkında bir değerlendirme yapılamamıştır.

KOAH'ta mortalite riskini değerlendirmek için BODE, ADO (age, dyspnea and FEV1), DOSE (dyspnea, FEV1, smoking status and exacerbation frequency) gibi çok faktörlü indeksler kulanıldığı gibi tek başına FEV1 de kullanılmaktadır. Bu indeksler içinde komorbit durumlar ve bunların hastalığa etkisi sadece COTE indeksinde değerlendirilmektedir [126, 136, 137].

Kardiyovasküler hastalık KOAH'ta başta gelen komorbiditelerden biridir ve KOAH'a eşlik eden en yaygın ve en önemli hastalık olduğu düşünülmektedir [93, 99]. Sunulan çalışmada literatürle uyumlu olarak hipertansiyon ve koroner arter hastalığı en sık komorbit durum olarak gözlenmiştir (Tablo 7). Diyabeti olan anemik KOAH'lılar çalışmaya alınmamış, nonanemiklerin %19.6'sında (11 hastada) DM izlenmiştir. Bu sonuçlar; TURDEP 2 çalışmasının [138] verilerine göre ülkemizde DM prevalansının % 13.7 olduğu gözönüne alındığında ve literatürle de uyumlu olarak bizim çalışmamızda, KOAH'ta DM'nin daha sık görüldüğünü düşündürmektedir [95].

KOAH'ta anemi ile ilgili yapılan bir çalışmaya göre; KOAH'ta gerçek anemi prevalansını söylemek zordur [139]. KOAH'ta anemi prevalansı; bazı çalışmalarda hastaların komorbit durumlarının gözardı edilmesi, farklı hasta gruplarının alınması, akciğer hastalığının ciddiyetinin farklı olması, yaş dağılımının farklı olması, sosyoekonomik durum farklılıkları gibi anemi etiyolojisinde rol oynayabilecek birçok faktör nedeniyle değişkenlik göstermektedir.

Anemi prevalansı en yüksek % 21 olarak Halpern ve arkadaşlarının [107] yaptığı çalışmada bulunmuştur. Bu çalışmada anemiye sebep olacak kronik hastalıklar dışlanmadığından prevalans yüksek bulunmuş olabilir.

Casanova ve arkadaşlarının [110], KOAH'ta aneminin prevalansını saptamaya yönelik, 130 hastayı içeren iki yıllık prospektif çalışmasında; anemi prevalansı % 6.2 bulunmuş, bu çalışmada anemiye sebep olabilecek komorbiditesi olanlar çalışmaya

alınmamıştır. C.Cote ve arkadaşlarının [109]**.** 683 stabil KOAH'lı hastada yaptıkları prospektif çalışmada anemi prevalansı % 17, polistemi prevalansı % 6 bulunmuştur.

Hematokrit değerinin; yaşla birlikte ve KOAH'ta obstrüksiyon derecesi arttıkça azaldığı, VKİ arttıkça arttığı gösterilmiştir (102). Yapılan bir çalışmada, 65 yaş üzeri ortalama % 10 kadar anemi görülebileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada senil anemi gelişiminde; en sık nutrisyonel sebepler özellikle de demir eksikliği, kronik inflamasyon ve sebebi açıklanamayan nedenler olduğu öne sürülmüştür [140]. Bizim çalışmamızda anemik ve normostemik grup karşılaştırıldığında; anemik hastaların daha yaşlı ve daha düşük FEV1 değerine sahip olduğu görülürken, VKİ'leri benzerdi. Anemik ve polistemik hastalar karşılaştırıldığında ise; yaş ve FEV1 değerleri arasında fark yokken, anemiklerde istatistiksel olarak anlamlı olarak VKİ daha düşüktü. Ancak yine de anemik grubun ortalama VKİ'leri normal sınırlar içindeydi. Normostemik ve polistemik hastalar karşılaştırıldığında; yaş ortalaması benzer bulunurken, istatistiksel olarak anlamlı normostemiklerde daha düşük VKİ, polistemiklerde de daha düşük FEV1 olduğu görüldü. Çalışmamızda anemik hastaların daha yaşlı olduğu göz önüne alındığında bu hastalarda anemi gelişiminde, senilitenin de rolü olabileceğini düşündürmüştür.

KOAH için çok eski, tarihsel bir sınıflama olan, amfizemle seyreden A tipi ve kronik bronşitle seyreden B tipi KOAH hastaları vardır. B tipi KOAH'lılar daha kilolu, daha erken dönemde pulmoner hipertansiyon gelişen ve nispeten daha erken polisteminin görüldüğü hasta grubudur [141]. Bu çalışmada polistemik hastalarda ortalama VKİ daha yüksekti ve hastalar VKİ'ye göre kilolu-obez grubundaydı. Belki de polistemik hastaların daha kilolu olması literatürle uyumlu olarak KOAH'ın fenotipik özelliğine bağlı olabilir.

KOAH'ta mortalite ile ilişkili önemli faktörlerden biri, bronkodilatör sonrası ölçülen FEV1 değeridir [142]. Yapılan bir çalışmada KOAH'ta mortaliteyi belirlemede BODE indeksi FEV1'e göre daha iyi bir belirleyicidir [137]. Sunulan çalışmada exitus olan üç hastaya bakıldığında; tüm hastaların GOLD 2006'ya göre çok ağır obstrüksiyonu vardı, GOLD 2011'e göre ise olguların her üçü de D grubu idi, BODE skoru anemik hastada 10, polistemik hastalarda 6 idi. Bizim çalışmamız da FEV1 değerinin düşmesi ile anemi sıklığının daha fazla, hastane başvurusunun daha sık

olduğu ve her ne kadar istatistiksel bir değerlendirme yapılamamış olsa da anemiklerde non-anemiklere göre mortalitenin daha yüksek olabileceğini öngörmüştür.

KOAH'ta prognostik öneme sahip olduğu gösterilen bir parametre de VKİ'dir [120]. Yapılan çalışmalarda düşük VKİ ile kötü prognoz ve mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Wilson ve arkadaşlarının [143] KOAH'lı erkek hastalarda yaptığı bir çalışmada VKİ'nin FEV_1'den sonra prognozun önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Gray-Donald ve arkadaşları [39] ağır KOAH'lı hastalarda düşük VKİ'nin mortalite ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Beş Latin Amerika şehrinde yapılan çalışmada 759 KOAH'lı hasta grubu ve 4555 kontrol grubu oluşturulmuş, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında KOAH'lı hastaların büyük bir kısmının düşük ve normal kilolu olduğu gösterilmiştir [144]. Bizim çalışmamızda VKİ açısından bakıldığında; GOLD A,B,C,D grupları arasında anlamlı farklılık izlenmezken, Hb düzeyine göre VKİ açısından karşılaştırıldığında en düşük ortalama VKİ anemik grupta, en yüksek ortalama VKİ polistemik grupta tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

KOAH'lı hastalarda kilo kaybı TNF-α seviyeleri ile koreledir [145]. VKİ'nin KOAH prognozunda önemli bir belirleyici olduğu gösterilmesine rağmen ataklardaki rolü hakkında yeterli bilgiye sahip olunamamıştır. Amerika ve Kanada'da çok merkezli yapılan çalışmaya 395 hasta dahil edilmiş, düşük VKİ ile atak arasında bir ilişki gösterilememiştir [146]. Sunulan çalışmada, VKİ ile atak geçirme arasındaki ilişkiye bakılmış, literatürle uyumlu olarak korelasyon bulunamamıştır.

Slovenya'da 968 KOAH hastası ile yapılan çalışmada, atak nedeni ile hastaneye yatırılan KOAH hastalarında düşük VKİ ($< 21\ kg/m^2$)'nin sık olduğu ve yüksek VKİ'nin daha uzun survey için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir [147]. Spruit ve arkadaşlarının [148] Belçika'da yaptığı çalışmada; atak nedeni ile hastanede yatan 34 KOAH'lı hasta ve stabil 13 KOAH'lı hastanın VKİ'leri karşılaştırılmış, hastanede yatan KOAH'lı hastaların VKİ'leri stabil KOAH'lılara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Boutou AK ve arkadaşların [112], KOAH'ta aneminin prevalansı, aneminin egzersiz ve dispneye katkısını konu alan çalışmasında; anemik hastalar daha yaşlı, daha düşük

FEV1'e sahip, mMRC dispne skoru daha yüksek, GOLD kriterlerine göre daha ciddi hastalar iken yine aynı çalışmada anemik ve nonanemik grupta VKİ, sigara içiciliği (paket yıl olarak), USOT açısından fark gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da anemik ve normostemik grup karşılaştırıldığında benzer sonuçlar bulunurken, anemik ve polistemik grup karşılaştırıldığında; her iki grup arasında yaş, FEV1 değeri ve sigara içme açısından anlamlı farklılık yokken, anemiklerde VKİ anlamlı olarak daha düşük bulundu. C.Cote ve arkadaşlarının [109] çalışmasında da anemik grupta belirgin olarak mMRC dispne skoru daha yüksek, altı dakika yürüme mesafesi daha kısa bulunmuştur. Altı dakika yürüme mesafesinin azalması surveyde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Anemi, dispne ve egzersiz kapasitesinde azalma için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da anemik grup non-anemik grupla kıyaslandığında; mMRC ve BODE skoru anlamlı olarak daha yüksek (Tablo 10), altı dakika yürüme mesafesi daha kısa bulunmuştur. mMRC dispne skoru gelecekteki mortalite riskini değerlendirmektedir [149]. 6DYT fonksiyonel durum ve mortalite için belirleyici olduğu kabul edilmiş bir belirteçtir [150]. Bizim çalışmamızda; fonksiyonel bir belirteç olan 6DYT' nin anemiklerde non-anemiklere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir, ex olan üç hastaya bakıldığında literatürle uyumlu olarak her üç hastanın da mMRC dispne skoru yüksek, altı dakika yürüme mesafesi 250 metreden daha kısa bulunmuştur.

KOAH'ta anemi mortaliteyi etkiler [108, 114]. C.Cote ve arkadaşlarının [109] çalışmasında; KOAH'lı hastaların surveyi anemik grupta 49 ay, nonanemik grupta 74 ay bulunmuştur. Halpern ve arkadaşlarının [107] yaptığı çalışmada anemik KOAH' lı grupta ölüm oranının, anemik olmayan KOAH'lı gruba göre iki kat fazla olduğu görülmüştür. Düşük Hb seviyeleri ile KOAH' ta mortalite artışına ilişkin yapılan en geniş kapsamlı çalışma ANTADIR (Association Nationale pour le Traitement à Domicile de l'Insuffisance Respiratoire) çalışmasıdır [108]. 2524 KOAH' lı hastanın ortalama 10 yıllık retrospektif analizinde; anemi prevalansı erkeklerde %12.6, kadınlarda % 8.2 bulunmuş, 3 yıllık survey hematokrit değeri % 35'in altında olanlarda % 24, % 55' in üzerinde olanlarda % 70 bulunmuştur. Sunulan çalışmada bir yıllık takipte anemik hastaların biri, polistemik hastaların ikisi hayatını kaybetti. Normostemik grupta birinci yılın sonunda bütün hastalar yaşıyordu. Toplamda 3 hasta exitus olduğu için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı ancak bu

sonuçlar normostemik grupta prognozun daha iyi olduğunu düşündürdü. Belkide hastaların takip süresi bir yıldan daha uzun olsaydı ortalama Hb seviyesinin mortaliteye etkisi daha net değerlendirilebilecekti. Bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biriydi.

KOAH'ta oksijen desteği polistemi prevalansını azaltabilmektedir [151]. Bizim çalışmamızda USOT kullanımı anemiklerde % 34, normostemiklerde % 80, polistemiklerde % 42 bulunmuştur. USOT alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında; her iki grup arasında ortalama Hb değerleri, VKİ ve yaş açısından anlamlı farklılık izlenmezken, USOT alan grupta istatistiksel olarak anlamlı altı dakika yürüme mesafesi daha kısa ve FEV1 değeri daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda Hb değerleri ile USOT kullanımı açısından fark bulunmazken, altı dakika yürüme mesafesinin daha kısa olması USOT kullanan hastalarımızın FEV1 değeri daha düşük olması nedeniyle daha ağır hastalar olduğu şeklinde açıklanabilir. Yine normostemik hastalarımızın % 80'inin USOT kullanıyor olması, USOT kullanımının hematolojik parametrelerde kötüleşmeyi azalttığı yönündeki literatür bilgisini desteklemektedir. Çalışmada bir yılın sonunda ölen üç hastadan ikisi USOT alırken, polistemiklerden bir hasta USOT almıyordu. Bu sonuçlar, USOT alıyor olmanın bu hastaların daha ağır KOAH olduğu ve hastalık ağırlaştıkça mortalitenin artacağı yönündeki literatür bilgisini desteklemektedir.

KOAH alevlenmeleri; hastanın günlük solunumsal semptomlarında ve mevcut tedavisinde değişikliğe yol açan akut kötüleşme olarak tanımlanmaktadır [87, 88]. KOAH alevlenmelerinin; akciğer fonksiyonları ve semptomlar üzerindeki etkisi birkaç hafta sürer ve akciğer fonksiyonundaki azalmayı hızlandırır, özellikle hastane yatışı gereken hastalarda olmak üzere yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu olayların sosyoekonomik maliyeti yüksektir [91, 116, 152-154]. KOAH'lı hastalarda, atak sıklığındaki değişimle ilişkili faktörleri araştıran çalışmada; 1832 hasta iki yıl süresince belli periyotlarla izlenmiş, hastane yatışı olanlarda takipte atak sıklığında artma olduğu gözlenmiştir [155]. Aynı çalışmada FEV1'deki hızlı düşüşlerin ve altı dakika yürüme mesafesindeki kısalmanın ciddi KOAH göstergeleri olduğu ve sık atakla ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Ataklar hastane yatışlarınınn büyük bir kısmından sorumludur ve yaşam kalitesi ile prognozu olumsuz yönde etkiledikleri bilinmektedir [116]. Mortalite oranları hastane yatışı sırasında % 10 kadardır, mekanik ventilatör desteği gerekenlerde yıl boyu % 40'a kadar yükselebilmektedir [119]**.** Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmakta ve alevlenmenin sıklığı, KOAH'lı hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesi ile sonuçlanmaktadır [41]. Düşük hematokrit değerleri hastane başvuru sıklığını ve hastanede kalış süresini arttırarak artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [107, 108]. Bizim çalışmamızda atak sıklığı açısından anemik grup nonanemik grupla karşılaştırıldığında; gerek acil-poliklinik başvurusunda gerekse yoğun bakım gerektiren hastane yatış sayısında anlamlı farklılık izlendi. Bu sonuçlar KOAH'lı hastalarda aneminin morbiditeyi arttırdığını düşündürdü. Yine çalışmamızda; gerek GOLD 2006 evrelemesine göre, gerekse GOLD 2011 gruplarına göre evre arttıkça, acil-poliklinik başvurusu ve yoğun bakım gerektiren yatış sayısı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu bulgular KOAH'ın evresi ilerledikçe hem morbidite hem de mortalitenin arttığı ile ilgili literatür bilgisini desteklemektedir.

Anemik KOAH'lı grupta aneminin düzeltilmesi fonksiyonel ve egzersiz kapasitesinin düzelmesine, dispnenin azalmasına, yaşam kalitesinin artmasına yol açar [156]. Bizim çalışmamızda hastaların anemisi düzeltilmediği için bu konuda bir değerlendirme yapılamamıştır. Bu bulgu çalışmamızın sınırlamalarından biriydi.

KOAH'ta akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanısıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır [98]. KOAH'ta artmış proinflamatuar sitokinlere bağlı %7.5- %21 oranında anemi gelişir [111, 157]. Boutou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [98] 27 anemik, 27 anemik olmayan hastada proinflamatuar sitokinlerin düzeyine bakılmış, anemik olan grupta IL10, IFNɣ, kantitatif CRP istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Anemik grupta eritropoietin direncine bağlı olarak eritropoietin seviyeleri yüksek bulunmuştur.

TNF-α'nın KOAH patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmesine rağmen inflamatuar süreci değiştirecek etkili bir tedavinin yokluğu ve diğer inflamatuar hastalıklarda anti-TNF-α tedavisinin etkili olması KOAH'ta böyle bir tedavinin

gerekliliğini ortaya koymuştur [68]. Amerika'da bir anti-TNF-α ajanı olan infliximabın KOAH 'lı hastalarda güvenirliği ve etkinliğini araştıran çok merkezli, randomize ve çift kör yapılan çalışmada 78 orta ve ağır KOAH'lı hastaya infliximab, 77 hastaya plasebo verilmiştir. Kırkdört hafta sonra ilacın etkinlik ve güvenirliğine bakıldığında orta ve ağır KOAH'lı hastaların infliximab tedavisinden yarar görmediği, pnömoni ve olası malignensiler açısından yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir [158]. Bu sonuçlar doğrultusunda Türkiye gibi tüberküloz prevalansı yüksek ülkelerde KOAH tedavisinde anti-TNF-α ajanlarının kullanılması sakıncalı gözükmektedir.

N.Özdoğru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [159] TNF-alfa gen polimorfizminin solunum fonksiyonları ve prognoz üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla KOAH'lı hastalar gen polimorfizmlerine göre gruplandırılmış, bir yıllık takipte ortalama FEV1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda KOAH'ta Hb değerlerinin prognoza etkisi irdelenmiştir. Anemiyi açıklayabilecek nedenler araştırılmış, ancak inflamatuar mediyatörler çalışılamadığı için KOAH'ta sistemik inflamasyon açısından yorum yapılamamıştır. KOAH'ta sistemik inflamasyonun anemiye etkisinin değerlendirilememiş olması, çalışmamızın kısıtlamalarının bir başkasıdır. KOAH'ta anemi gelişiminde en çok öne sürülen mekanizma inflamatuar mediyatörler olduğundan gelecekte KOAH tedavisi immünomodülatör tedaviler üzerine kurulabilir.

Sonuç olarak; KOAH'ta anemi artmış hastane başvuruları, alevlenmede artış, azalmış fonksiyonel kapasite, artmış dispneye yol açarak morbidite artışına, her ne kadar bu çalışmada mortaliteye etkisi değerlendirilememiş olsa da indirek bir çıkarım olarak mortalite artışına yol açtığı düşünülmektedir. KOAH'ta anemi hastalığın prognozunu kötüleştiren, KOAH'lı hastayı değerlendirirken dikkat edilmesi gereken önemli komorbit durumlardan biridir.

6.SONUÇLAR

1. Demografik açıdan değerlendirildiğinde; tüm grupların yaş ortalaması 60'ın üzerindeydi, hastaların çoğu erkekti ve sigara öyküsü vardı.
2. Anemik hastalar, normostemiklere göre daha yaşlıydı, daha düşük FEV1 değerine sahipti ve altı dakika yürüme mesafesi daha kısaydı.
3. Anemik hastalar, polistemiklere göre daha düşük VKİ'ye sahipti, altı dakika yürüme mesafesi daha kısaydı.
4. Anemik grupta non-anemiklere göre mMRC dispne skoru ve BODE skoru daha yüksekti.
5. Anemiklerde, non-anemiklere göre altı dakika yürüme mesafesi daha kısa bulundu.
6. GOLD A,B,C,D grupları arasında VKİ' ye göre anlamlı farklılık izlenmedi.
7. En düşük ortalama VKİ anemik grupta, en yüksek ortalama VKİ polistemik grupta tespit edildi.
8. Atak sıklığı açısından anemik grup, normostemik ve polistemik grupla karşılaştırıldığında; gerek acil-poliklinik başvurusunda gerekse yoğun bakım gerektiren yatış sayısında anlamlı artış izlendi.
9. Atak sıklığı açısından normostemik ve polistemik grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
10. Hastaların GOLD 2006' ya göre şiddeti arttıkça ve GOLD 2011' e göre A'dan D grubuna doğru gidildikçe gerek acil-poliklinik başvurusunda gerekse yoğun bakım gerektiren yatış sayısında artış izlendi.
11. Komorbit hastalık durumları açısından değerlendirildiğinde, en sık kardiyovasküler hastalık KOAH' a eşlik ediyordu.
12. Anemik KOAH' lı hastalar anemi etiyolojisine göre değerlendirildiğinde, en sık kronik hastalık anemisi ile uyumlu bulundu.

KAYNAKLAR

1. Organization WH. The world health report 2000: health systems: improving performance. WHO 2000.

2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006; 27: 397-412.

3. Maciewicz RA, Warburton D, Rennard SI. Can increased understanding of the role of lung development and aging drive new advances in chronic obstructive pulmonary disease? Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 614-617.

4. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28: 523-532.

5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3: e442.

6. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Güncel Bilgiler Işığında KOAH. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. Sayfa 2003; 9-19.

7. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Med 2005; 118: 1364-1372.

8. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 693-718.

9. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest 2011; 139: 752-763.

10. Committee GE. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011). In Edition 2012.

11. Matheson MC, Benke G, Raven J et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 645-651.

12. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 418-424.

13. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet 2009; 374: 733-743.

14. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. Respirology 2004; 9: 458-465.

15. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366: 1875-1881.

16. Pena VS, Miravitlles M, Gabriel R et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest 2000; 118: 981-989.

17. Talamo C, de Oca MM, Halbert R et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. Chest 2007; 131: 60-67.

18. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. Respir Med 2008; 102 Suppl 1: S27-35.

19. National Heart L, Institute B. Morbidity and mortality: 2002 chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. Bethesda, MD: National Institutes of Health 2002.

20. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL et al. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. COPD 2010; 7: 214-228.

21. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. Indian J Chest Dis Allied Sci 2006; 48: 23-29.

22. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977; 1: 1645-1648.

23. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. Eur Respir J 1994; 7: 1056-1061.

24. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2152-2158.

25. Foreman MG, Zhang L, Murphy J et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPDGene Study. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 414-420.

26. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet 2007; 370: 751-757.

27. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. American journal of epidemiology 2002; 156: 738-746.

28. Murray CJ, Jamison DT, Lopez AD et al. Global burden of disease and risk factors. 2006.

29. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. Eur J Intern Med 2008; 19: 499-504.

30. Kiraz K, Kart L, Demir R et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. Clin Invest Med 2003; 26: 243-248.

31. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. Environ Res 2005; 99: 93-98.

32. COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. Respirology 2003; 8: 192-198.

33. Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 564-569.

34. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. Thorax 1987; 42: 241-249.

35. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 977-983.

36. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. BMJ 1991; 303: 671-675.

37. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. Eur Respir J 2007; 30: 1180-1185.

38. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. Eur Respir J 1999; 13: 1109-1114.

39. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH et al. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 961-966.

40. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ 2002; 51: 1-16.

41. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. American journal of respiratory and critical care medicine 2007; 176: 532-555.

42. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A et al. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? Thorax 2010; 65: 480-485.

43. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741-750.

44. Silverman EK. Genetic Epidemiology of COPD. Chest 2002; 121: 1S-6S.

45. Sandford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease. 1: Susceptibility factors for COPD the genotype-environment interaction. Thorax 2002; 57: 736-741.

46. Chen Y. Genetics and pulmonary medicine.10: Genetic epidemiology of pulmonary function. Thorax 1999; 54: 818-824.

47. Cohen BH, Diamond EL, Graves CG et al. A common familial component in lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1977; 2: 523-526.

48. Koyama H, Geddes DM. Genes, oxidative stress, and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998; 53 Suppl 2: S10-14.

49. Kueppers F, Miller RD, Gordon H et al. Familial prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a matched pair study. Am J Med 1977; 63: 336-342.

50. Molfino NA. Genetics of COPD. Chest 2004; 125: 1929-1940.

51. SÜERDEM M. Patogenez. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2005; 1: 15.

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

53. Kokturk N, Tatlicioglu T, Memis L, Turkkani G. The cellular inflammation of bronchial biopsies in chronic obstructive pulmonary diseases. Tuberk Toraks 2003; 51: 123-131.

54. Spurzem JR, Rennard SI. Pathogenesis of COPD. Semin Respir Crit Care Med 2005; 26: 142-153.

55. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. Chest 2008; 134: 808-814.

56. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. Thorax 2004; 59: 992-996.

57. Mehta H, Nazzal K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. Inflamm Res 2008; 57: 497-503.

58. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364: 709-721.

59. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. Med Sci Sports Exerc 2001; 33: S647-655.

60. Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Clinical reviews in allergy & immunology 2004; 27: 35-43.

61. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 770-777.

62. Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. Eur Respir J 1990; 3: 469-482.

63. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 219-224.

64. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Cell Mol Biol 2009; 41: 631-638.

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

66. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. Mol Immunol 1997; 34: 391-399.

67. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94: 3195-3199.

68. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 530-534.

69. Churg A, Wang RD, Tai H et al. Macrophage metalloelastase mediates acute cigarette smoke-induced inflammation via tumor necrosis factor-alpha release. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1083-1089.

70. Mueller R, Chanez P, Campbell AM et al. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. Respir Med 1996; 90: 79-85.

71. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. Respiration 2001; 68: 117-128.

72. Srivastava PK, Dastidar SG, Ray A. Chronic obstructive pulmonary disease: role of matrix metalloproteases and future challenges of drug therapy. Expert Opin Investig Drugs 2007; 16: 1069-1078.

73. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 592-604.

74. Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past 100 years. Am J Respir Cell Mol Biol 2005; 32: 367-372.

75. Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. Eur Respir J 2011; 37: 264-272.

76. Espinosa de los Monteros MJ, Pena C, Soto Hurtado EJ et al. Variability of respiratory symptoms in severe COPD. Arch Bronconeumol 2012; 48: 3-7.

77. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 1009-1014.

78. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. 2000. Chest 2009; 136: e30.

79. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1791-1797.

80. Omori H, Nonami Y, Morimoto Y. Effect of smoking on FEV decline in a cross-sectional and longitudinal study of a large cohort of Japanese males. Respirology 2005; 10: 464-469.

81. Bestall JC, Paul EA, Garrod R et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54: 581-586.

82. Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009; 34: 648-654.

83. Kim S, Oh J, Kim YI et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses. BMC Pulm Med 2013; 13: 35.

84. Jones PW. Health status and the spiral of decline. COPD 2009; 6: 59-63.

85. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010; 363: 1128-1138.

86. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. Respir Res 2009; 10: 59.

87. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117: 398S-401S.

88. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2007; 29: 1224-1238.

89. Agusti A, Calverley PM, Celli B et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res 2010; 11: 122.

90. Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. Thorax 2012; 67: 238-243.

91. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847-852.

92. Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2012; 379: 1341-1351.

93. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest 2005; 128: 2099-2107.

94. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. Chest 2008; 134: 43S-56S.

95. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008; 32: 962-969.

96. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33: 1165-1185.

97. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. Eur Respir J 2006; 28: 1245-1257.

98. Boutou AK, Pitsiou GG, Stanopoulos I et al. Levels of inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease patients with anemia of chronic disease: a case-control study. QJM 2012; 105: 657-663.

99. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur Respir J 2008; 31: 204-212.

100. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. Clin Respir J 2010; 4: 22-29.

101. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? Respir Med 2008; 102: 651-657.

102. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1286-1293.

103. Lange P, Nyboe J, Appleyard M et al. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 613-617.

104. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. Chest 2008; 134: 46-53.

105. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. Eur Respir J 2006; 27: 390-396.

106. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352: 1011-1023.

107. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Cost Eff Resour Alloc 2006; 4: 17.

108. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. Chest 2005; 128: 1201-1208.

109. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. Eur Respir J 2007; 29: 923-929.

110. Comeche Casanova L, Echave-Sustaeta JM, Garcia Lujan R et al. Prevalence of Anaemia Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Study of Associated Variables. Arch Bronconeumol 2013; 49: 383-387.

111. John M, Hoernig S, Doehner W et al. Anemia and inflammation in COPD. Chest 2005; 127: 825-829.

112. Boutou AK, Stanopoulos I, Pitsiou GG et al. Anemia of chronic disease in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study of cardiopulmonary exercise responses. Respiration 2011; 82: 237-245.

113. Tassiopoulos S, Kontos A, Konstantopoulos K et al. Erythropoietic response to hypoxaemia in diffuse idiopathic pulmonary fibrosis, as opposed to chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2001; 95: 471-475.

114. Crosato M, Steinborn W, Anker SD. Anemia in chronic congestive heart failure: frequency, prognosis, and treatment. Heart Fail Monit 2003; 4: 2-6.

115. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 332-338.

116. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. Eur Respir J 2004; 23: 698-702.

117. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. BMC Pulm Med 2011; 11: 42.

118. Wise RA. The value of forced expiratory volume in 1 second decline in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease progression. Am J Med 2006; 119: 4-11.

119. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 959-967.

120. Vestbo J, Prescott E, Almdal T et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 79-83.

121. Takabatake N, Nakamura H, Abe S et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1179-1184.

122. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser 1968; 405: 5-37.

123. Brittenham GM, Danish EH, Harris JW. Assessment of bone marrow and body iron stores: old techniques and new technologies. Semin Hematol 1981; 18: 194-221.

124. Kaya A, Gedik VT, Bayram F et al. HİPERTANSİYON, OBEZİTE ve LİPİD METABOLİZMASI HEKİM İÇİN TANI ve TEDAVİ REHBERİ. 2009.

125. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111-117.

126. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. Lancet 2009; 374: 704-711.

127. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham off spring cohort. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 3-10.

128. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. Cell Biochem Biophys 2005; 43: 167-188.

129. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2009; 360: 2445-2454.

130. Fiore MC. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report. JAMA: Journal of the American Medical Association 2000.

131. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A et al. Mortality after hospitalization for COPD. Chest 2002; 121: 1441-1448.

132. Landbo C, Prescott E, Lange P et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1856-1861.

133. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. COPD 2010; 7: 375-382.

134. McGarvey LP, John M, Anderson JA et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. Thorax 2007; 62: 411-415.

135. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 155-161.

136. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 1189-1195.

137. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-1012.

138. Satman İ, Alagöl F, Ömer B et al. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II. TURDEP II).

139. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. Respir Care 2011; 56: 644-652.

140. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood 2004; 104: 2263-2268.

141. Johnson MA, Woodcock AA, Rehahn M, Geddes DM. Are "pink puffers" more breathless than "blue bloaters"? Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 286: 179-182.

142. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 14-20.

143. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 1435-1438.

144. Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. Respir Med 2008; 102: 642-650.

145. 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.

146. Tsai CL, Camargo CA, Jr. The role of body mass index in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Emerg Med J 2009; 26: 701-705.

147. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2011; 2: 81-86.

148. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. Thorax 2003; 58: 752-756.

149. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest 2002; 121: 1434-1440.

150. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. Eur Respir J 2004; 23: 28-33.

151. Zielinski J. Effects of long-term oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 1999; 5: 81-87.

152. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1608-1613.

153. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. Chest 2006; 130: 133-142.

154. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. Respir Med 2003; 97 Suppl C: S51-59.

155. Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. Respiratory research 2013; 14: 79.

156. Scho¨nhofer B, Wenzel M, Geibel M et al. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med 1998; 26: 1824–1828.

157. Krishnan G, Grant BJ, Muti PC et al. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med 2006; 6: 23.

158. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 926-934.

159. Özdoğru N. KOAH'ı olanlarda TNF-α gen polimorfizminin solunum fonksiyonları ve prognoz üzerine etkisi. Erciyes Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi 2011.

EKLER

HASTA İZLEM FORMU

AD-SOYAD:
YAŞ:
CİNSİYET: MESLEK:
DOSYA NO:
BAŞVURU TARİHİ:
ADRES:
TEL:
TC KİMLİK NUMARASI:

FEV1:
FEV1/FVC:

ANEMİ :
POLİSTEMİ:
HEMOGLOBİN:
HEMATOKRİT:
MCV:
SERUM DEMİR:
SERUM DEMİR BAĞLAMA:
VİTAMİN B12:
FOLİK ASİT:

ANEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ MI?
TEDAVİ İÇİN VERİLEN AJAN VE SÜRESİ:

DİĞER KOMORBİT HASTALIKLARIN VARLIĞI:

- HİPERTANSİYON:
- DİABETES MELLİTUS:
- KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ:
- KORONER ARTER HASTALIĞI:
- KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ:
- SOLİD TÜMÖR:
- HEMATOLOJİK MALİGNİTE:
- KOLLAJEN DOKU HASTALIĞI:
- KARACİĞER SİROZU:
- 6 dakika yürüme testi (6 DYT)

  Hastaların 6 dakika boyunca aralıksız olarak yürüyebildiği mesafe ve yürüyüş başındaki ve sonundaki oksijen saturasyonu (parmak probu ile ölçülür)
- Vücut kitle İndeksi hesaplanması (VKI)

  Kg/m^2

- MRC dispne skoru

Bir anket skorlamasıdır. Aşağıdaki gibi puanlandırılır

0	Aşırı eforla olan hariç nefes darlığı yoktur
1	Acele yürüdüğü veya hafif yokuşta yürüdüğü zaman nefes darlığı hisseder
2	Nefes daralması nedeniyle aynı yaşataki kişilerden daha yavaş yürür veya kendi yürüyüş hızı ile giderken dinlenmek zorunda kalır
3	100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefeslenmek için durur
4	Nefes darlığından dolayı evden dışarı çıkamaz veya elbisesini giyip çıkartırken daralır

- BODE skoru hesaplanması

Değişkenler	**0**	**1**	**2**	**3**
FEV1 %	>65	50-65	35-49	<35
Dispne MRC	0-1	2	3	4
6 DYT (metre)	>350	250-349	150-249	<149
BMI	>21	<21	-	-

PROGNOZ:

- HAYATTA:
- ÖLÜM
  - TARİHİ: NEDENİ:

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Zühal ÖZER ŞİMŞEK'e ait "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olanlarda Aneminin Prognoza Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan..Prof.Dr.İnci GÜLMEZ.....İmza

Üye..Prof.Dr. Ramazan DEMİR.....İmza

Üye..Prof.Dr.F.Sema OYMAK.....İmza