



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

**KOAH'LI HASTALARDA KOMORBİDİTE VE
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

Dr. Yasemin SOYDAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali KOCABAŞ

ADANA-2009

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında bilgisi ve hoşgörüsü ile yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ali KOCABAŞ'a, asistanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Serap HASTÜRK, Doç. Dr. İsmail HANTA, Yard. Doç. Dr. Sedat KULECİ'ye, tezimin hazırlanmasında emeği geçen Uzm. Dr. Müesser PARSAK, Uzm. Dr. Evşen BALANTEKİN, Uzm. Dr. Arzu PINAR'a, Kardiyoloji AB'den Doç. Dr. Abdi BOZKURT, Ar. Gör. Dr. Mücahit TUFENK ve diğer asistan arkadaşlara, tezimin istatistiğinde yardımlarını esirgemeyen Dr. Gülşah SEYDAOĞLU ve Çağla SARITÜRK'e, 6 yıl boyunca bana her konuda destek olan ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarıma ve tüm Göğüs Hastalıkları Kliniği ekibine sonsuz teşekkürler....

Dr. Yasemin SOYDAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER	VI
ABSTRACT and KEYWORDS	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	4
2.1.4. Patoloji	5
2.1.5. Patogenez	5
2.1.5.1. İnflamasyon	6
2.1.5.2. Oksidatif Stres.....	7
2.1.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesi	7
2.1.6. Fizyopatoloji	7
2.1.7. Tanı	8
2.1.8. Tedavi.....	9
2.1.8.3. Atakların Tedavisi.....	11
2.2. KOAİ’da Sistemik Etkiler ve Komorbiditeler	12
2.2.1. Tanım	12
2.2.2. KOAİ’da Komorbiditeler	14
2.2.3. KOAİ ve Kardiyovasküler Hastalık	15
2.2.3.1. Koroner Arter Hastalığı ve Aterogenez	15
2.2.3.2. Kalp Yetmezliği	17
2.2.3.3. Pulmoner Hipertansiyon	18
2.2.3.4. Arteryal Stiffness (Katılık)	21
2.2.4. İskelet Kas Disfonksiyonu ve Malnütrisyon	22
2.2.5. Osteoporoz	24
2.2.6. Anemi.....	25
2.2.7. Anksiyete ve Depresyon	26
2.2.8. Diabetes Mellitus	27
2.2.9. Obstruktif Uyku Apne Sendromu	29
2.2.10. Akciğer Kanseri	30
2.2.11. Gastroözefagial Reflü	30
2.3. Metabolik Sendrom.....	31
2.3.1. Tanım	31
2.3.2. Epidemiyoloji.....	33
2.3.3. Risk faktörleri	33
2.3.4. Patogenez	34

2.3.4.1. İnsülin Direnci	34
2.3.4.2. Obezite ve Artmış Bel Çevresi	35
2.3.4.3. Aterojenik Dislipidemi	36
2.3.4.4. Hipertansiyon.....	36
2.3.4.5. Proinflamatuvar Sitokinler.....	37
2.3.5. Klinik	37
2.3.6. Tedavi.....	37
2.3.5. KOAH ve Metabolik Sendrom	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Çalışma Grubu	40
3.2. İncelemeler.....	40
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	78
7. KAYNAKLAR	79
8. ÖZGEÇMİŞ	91
EKLER.....	92

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. KOAH da Risk Faktörleri.....	4
Tablo 2. KOAH’da Patolojik Değişiklikler	5
Tablo 3. KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Medyatörler	6
Tablo 4. KOAH’da Spirometrik Sınıflandırma.....	9
Tablo 5. Stabil KOAH Tedavisi.....	11
Tablo 6. KOAH’da Pulmoner Vasküler Direnci Arttıran Faktörler	20
Tablo 7. İskelet Kas Fonksiyon Bozukluğunun Mekanizmaları	24
Tablo 8. Metabolik Sendromun Farklı Tanımlamaları	32
Tablo 9. Metabolik Sendrom Tedavisi.....	37
Tablo 10. BODE İndeksi	42
Tablo 11. Metabolik Sendromun 4 Klinik Tanımlaması	46
Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri.....	52
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Demografik ve Klinik Özellikleri.....	53
Tablo 14. KOAH’lı Hastaların Klinik Özellikleri.....	54
Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunda Komorbiditeler.....	55
Tablo 16. Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Komorbiditelerin Dağılımı	56
Tablo 17. Hasta ve Kontrol Grubunda Komorbiditelerin Sayısal Dağılımı	57
Tablo 18. KOAH’lı Hastalarda Komorbidite Sayısını Etkileyen Faktörler	58
Tablo 19. KOAH’lı Hastalarda Hastalığın Evresine Göre Komorbidite Dağılımı.....	59
Tablo 20. KOAH’lı Hastaların ve Kontrol Grubunun Metabolik Özellikleri	60
Tablo 21. Hasta ve Kontrol Grubunun Bazı Klinik Özellikleri ve Farklı Tanımlamalarla Metabolik Sendrom Prevelansı	61
Tablo 22. KOAH’lı Hastalarda Metabolik Sendrom Varlığını Etkileyen Faktörler	62
Tablo 23. KOAH’lı Hastalarda NCEP ATP III Kriterlerine Göre Metabolik Sendromu Olan ve Olmayanların Özellikleri	63
Tablo 24. KOAH’lı Hastalarda NCEP ATPIII Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Varlığını Etkileyen Faktörlerin Cinsiyete Göre Dağılımı	64

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. KOAH’da Sistemik Etkiler ve Komorbiditeler.....	13
Şekil 2. KOAH’da pulmoner hipertansiyon mekanizmaları	19
Şekil 3. KOAH’lı hastalarda ve kontrol grubunda komorbidite varlığı	57
Şekil 4 .KOAH’lı hastalarda koroner arter hastalığının evreye göre dağılımı	60
Şekil 5. KOAH’lı hastalarda ve kontrol grubunda dört farklı klinik tanımlamaya göre metabolik sendrom prevalansları	61

ÖZET

KOAH'lı Hastalarda Komorbiditeler ve Metabolik Sendrom Sıklığı

Amaç: Son yıllarda KOAH (Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı)'da komorbiditeler, metabolik sendrom ve akciğer fonksiyonları konusunda yayınlar giderek artmaktadır. Ancak metodoloji ve etnik özelliklerden kaynaklanan sonuçlar nedeniyle veriler birbirinden farklıdır. Bu çalışmada, KOAH'lı hastaların prognozunu ve tedavisini değiştirebilen komorbiditelerin ve metabolik sendrom sıklığının KOAH'lı hastalarda ve benzer yaş, cinsiyete sahip sağlıklı yetişkinlerden oluşan kontrol grubunda araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Kasım 2008-Ağustos 2009 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı polikliniğine ve Sağlık Bakanlığına bağlı Adana Göğüs Hastalıkları hastanesi polikliniğine başvuran GOLD 2006 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-KOAH'a karşı küresel girişim) kriterlerine göre klinik ve spirometrik olarak KOAH tanısı konulmuş 40 yaş üzeri, halen sigara içen veya bırakmış 142 stabil hastada ve benzer yaş ve cinsiyete sahip 71 kontrol grubunda komorbiditeler ve metabolik sendrom sıklığı incelendi. Komorbiditeler hastaların kendi ifadelerine dayanan bilgilere göre daha önceden tanı konulmuş hastalıklar ve yapılan tetkiklerle yeni tanı konulan hastalıklar olmak üzere iki şekilde belirlendi. Metabolik sendrom ise NCEP ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III), IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu), EGIR (Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu) ve AACE (Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği) kriterlerine göre araştırıldı.

Bulgular: KOAH'lı hastaların % 89,4'ünde ve kontrol grubunun % 78,9'unda en az bir komorbidite saptandı. Tanı konulan hastalıklar arasında en sık saptanan komorbiditeler; hipertansiyon (% 41,5), metabolik sendrom (% 36,6), pulmoner hipertansiyon (% 14,8), osteoporoz (% 28,9), koroner arter hastalığı (% 20,4), depresyon (% 14,8), anemi (% 14), anksiyete (% 12), diyabet (% 12) idi. KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon, osteoporoz, koroner arter hastalığı prevelansındaki yükseklik kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Dört farklı klinik tanımlamaya göre metabolik sendrom prevelansı yönünden hasta ve kontrol grubu arasında (sırasıyla NCEP ATP III:% 36,6-% 42,3 IDF:% 42,3-% 45,1 EGIR:% 19,7-% 22,5 AACE:% 27,5-% 36,6) anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre KOAH'lı hastalarda metabolik sendromu içeren komorbiditeler sık görülmektedir. KOAH'lı hastalarda metabolik sendromu içeren bu komorbiditelerin, yapılan tetkiklerle objektif bir şekilde değerlendirilebildiği daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: KOAH, komorbidite, metabolik sendrom

ABSTRACT

Comorbidities And Metabolic Syndrome In COPD Patients

Objectives: In recent years, comorbidities and metabolic syndrome in COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) and their association with the pulmonary function is commonly investigated. However differences between the methodology and the ethnical properties alters the datas. In our study, our goal is to research the frequency of the comorbidities and the metabolic syndrome which changes the prognosis and the treatment of the COPD between the patients with COPD and control group.

Methods: Between November 2008-August 2009, the frequency of the comorbidities and metabolic syndrome were analysed in 142 patients with COPD diagnosed according to the GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2006 and 71 control group with the similar age and sex who admitted to the Çukurova University pulmonary medicine outpatient clinic and Adana pulmonary medicine. Patients with COPD were >40 years, current or ex smokers and stable in condition. Comorbidities are divided into two groups; which one of is learned from the patients, the other the newly diagnosed by tests. Metabolic syndrome was diagnosed according to four clinical guide-line NCEP ATP III, IDF, EGIR and AACE.

Results: At least one of the comorbidity is established at 89.4 % of the COPD patients and 78.9 % of the control group. The most commonly diagnosed comorbidities are; hypertension (41.5 %), metabolic syndrome (36.6 %), pulmonary hypertension (14.8 %), osteoporosis (28.9 %), coronary artery disease (20.4 %), depression (14.8 %), anemia (14 %), anxiety (12 %), diabetes mellitus (12 %). The prevalence of the pulmonary hypertension, osteoporosis and coronary artery disease in COPD patients were here and the increase was statistically significant. Prevalence of the metabolic syndrome diagnosed according to each of the 4 different clinical guideline was not statistically significantly different between the COPD patients and the control group (NCEP ATP III: 36.6 %- 42.3 %, IDF: 42.3 %- 45.1 %, EGIR: 19.7 %- 22.5 %, AACE: 27.5 %- 36.6 % respectively).

Conclusions: In our study, comorbidities are common among the COPD patients. Longer studies are needed to objectively evaluate the comorbidities one of which is metabolic syndrome of COPD patients.

Key Words: COPD, metabolic syndrome, comorbidity

KISALTMALAR LİSTESİ

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
AKŞ	: Açlık kan şekeri
APO-C	: Apolipoprotein C
BNP	: B tipi natriüretik peptid
BMI	: Vücut kitle indeksi
CRP	: C Reaktif Protein
CIIS	: Kardiyak zedelenme skoru
DEXA	: Dual enerji x-ray absorpsimetri
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EGIR	: İnsülin Direnci Çalışma Grubu
FEV1	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FFM	: Yağsız vücut kitle
FFMI	: Yağsız vücut kitle indeksi
FVC	: Zorlu vital kapasite
GOLD	: Kronik obstruktif akciğer hastalığına karşı küresel girişim
GÖRH	: Gastroözefagial reflü hastalığı
GMCSF	: Granülosit makrofaj-koloni stimüle eden faktör
GRO-α	: Büyümeyle ilişkili onkojen- alfa
HADS	: Hastane anksiyete depresyon ölçeği
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFN-γ	: İnterferon gama
IFG	: Bozulmuş Açlık Glisemisi
IGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
IPAQ	: Uluslararası fiziksel aktivite anketi
JNC VII	: Birleşik Komite 7. Raporu-ABD Hipertansiyon Kılavuzu
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MIP-1	: Makrofaj inflamatuvar protein-1
MMP-2	: Matriks metalloproteinaz protein-2
METSAR	: Türkiye metabolik sendrom sıklığı araştırması
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme inceleme Çalışması
NF-$\kappa\beta$	: Nükleer faktör kappa beta
NCEP ATP III	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NO	: Nitrik oksit
OSAS	: Obstruktif uyku apne sendromu
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PH	: Pulmoner hipertansiyon
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PPAR	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
SLPI	: Sekretuar lökosit proteaz inhibitörü
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktör beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
TNFR	: Tümör Nekroz Faktör Reseptörü
TMPI	: Doku metalloproteinaz inhibitörü
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), akciğerlerin zararlı partikül veya gazlara anormal inflamatuvar yanıtı ile oluşan ve tam olarak geri dönüşlü olmayan ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize klinik durumdur.¹

Hastalığın gelişiminden büyük oranda sigara içimi sorumludur. Sigara içimi sadece havayolları ve akciğerde inflamasyona sebep olmaz; aynı zamanda sistemik hücrel ve humoral inflamasyon, sistemik oksidatif stres, vazomotor ve endotel fonksiyonlarında değişiklik, prokoagülan faktörlerde artışa sebep olur.² Sigara içimi ile uyarılan sistemik inflamasyon kronik kalp yetmezliği, metabolik sendrom ve başka kronik hastalıklara da neden olarak KOAH'ın doğal seyri ve klinik belirtilerine katkıda bulunmaktadır.

Komorbidite terimi “söz konusu medikal durumdan bağımsız olarak gelişen ve o duruma eşlik eden medikal sorun” olarak tanımlanır. KOAH'da hastalığın doğası gereği pek çok komorbidite altta yatan hastalığın sonucu olabilir. Bu nedenle sistemik belirtiler ve komorbiditeleri arasındaki farkı tanımlamak zordur. KOAH'da en sık görülen komorbiditeler; iskelet kas anormallikleri, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği, solunumsal enfeksiyonlar, kanser, pulmoner vasküler hastalıktır.^{3,4} 1997'de tıbbi kayıtlar ile komorbiditelerin belirlendiği bir çalışmada 200 KOAH'lı hasta, 200 kontrolle karşılaştırılmış ve KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, lokal malign tümörler, serebrovasküler hastalıklar, gastrit ve peptik ülser prevelansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁵ Komorbiditeler, KOAH'ta prognozu belirgin derecede etkiler. KOAH'lı hastalardaki mortaliteden kardiyovasküler hastalıklar (% 25), kanser -özellikle akciğer kanseri- (% 20-33) ve diğer sebepler (% 30) gibi solunumsal olmayan hastalıklar sorumludur.⁶

Obesite ve metabolik sendrom, dünyanın birçok yerinde ilk sıralara yerleşen önemli sağlık sorunlarıdır. Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gelişmesi ile ilişkili olarak bozulmuş glukoz ve insülin metabolizması, obesite, dislipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan proinflamatuvar ve protrombotik bir durumdur.⁷ Çeşitli çalışmalarda populasyonun yaklaşık üçte biri metabolik sendromlu olarak bildirilmiştir. Yaş ve vücut kitle indeksi arttıkça prevelansı artış gösterir.⁸ Metabolik sendromun patogenezi multipl orijinlidir;

obesite, sedanter yaşam, kötü beslenme ve bilinmeyen genetik faktörler birbirini etkileyerek bu sendromu oluşturmaktadır.⁹ KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyon sonucu gelişen komorbiditeler içinde metabolik sendromun bir veya daha fazla komponenti bulunabilmektedir. Kardiyopulmoner rehabilitasyon programına alınan KOAH lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansını araştıran bir çalışmada; KOAH'lı erkeklerde % 61, KOAH'lı kadınlarda % 27 oranında metabolik sendrom saptanmıştır.¹⁰

Ülkemizde KOAH'da komorbiditelerin varlığını araştıran bizim bildiğimiz tek çalışma 406 hastayı içermektedir. Kontrol grubunun olmadığı ve hastaların verdiği bilgilere göre yapılan bu çalışmada KOAH'lılarda en sık saptanan komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (% 22), koroner arter hastalığı (% 8,9), diabetes mellitus (% 7,4), kanser (% 6,4), kalp yetmezliği (% 4,9) ve serebrovasküler hastalık (% 2) iken, mortalite üzerine etki eden faktörler ise FEV₁ ile eşlik eden kalp yetmezliği ve kanser olarak bulunmuştur.¹¹ Ülkemizde KOAH'lı hastalarda metabolik sendromun da içinde bulunduğu komorbiditelerin prevalansını objektif yöntemlerle araştıran bildiğimiz bir çalışma bulunmamaktadır.

Metabolik ve kardiyovasküler komorbiditeleri de hesaba katan daha kapsamlı bir yaklaşım KOAH'lı hastaların doğal seyrini değiştirmek, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için bir fırsat sağlayabilir. Bu çalışmada, KOAH'lı hastaların prognozunu ve tedavisini değiştirebilen komorbiditelerin ve metabolik sendromun prevalansı, stabil hastalarda ve benzer yaş ve cinsiyete sahip sağlıklı yetişkinlerden oluşan kontrol grubunda tanısal testlerle araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

KOAH, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın tipik özelliği olan yerleşik hava akımı kısıtlanması, genellikle ilerleyicidir ve zararlı partiküllere karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. KOAH akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açabilmektedir.¹

Zararlı partikül ve gazların uzun süre solunum yoluyla alınması sonucu akciğerlerde gelişen kronik inflamasyon; büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimini etkilemekte ve kronik bronşit, küçük hava yolu hastalığı ve amfizem gelişimine yol açmaktadır. Gelişen küçük hava yolu hastalığı ve amfizem ise KOAH'a özgü yerleşik hava akımı obstrüksiyonu gelişiminde belirleyici öneme sahiptir. Genetik olarak duyarlı kişilerin uygun çevresel risk faktörleri ile uzun süre karşılaşması, hastalık gelişimine neden olmaktadır. KOAH, değişken bir doğal gelişim göstermekte, aynı risk faktörleri ile karşılaşan kişilerde hastalık farklı seyir izleyebilmektedir.¹

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH'da, herkes tarafından kabul görmüş bir tanımlama ve akciğer fonksiyon test kriterinin bulunmaması nedeniyle, halen birçok ülkede yeterince tanı konulamayan veya yanlış tanı konulan bir hastalık olarak kalmıştır.¹² Tanı konulmuş olan KOAH'ın spirometrik tanımla çok az ilişkisi vardır.¹³ Güney Amerika'nın beş şehrinde yapılan >40 yaş kişilerde KOAH prevalansını araştıran PLATİNO çalışmasında, KOAH'lı hastaların % 88,7'sinin daha önce KOAH tanısı almadığı ve daha önce KOAH olarak takip edilen hastaların sadece % 36'sının bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC < 0,70 olduğu saptanmıştır.¹² 1990-2004 yılları arasında yayımlanan çalışmaların metaanalizinde 40 yaş ve üzerinde KOAH prevalansı % 10 olarak bulunmuş iken son yıllarda yapılan PLATİNO ve BOLD çalışmalarında bu oranın çoğu ülkede % 20

civarında olduğu, yaş ve sigara içme yoğunluğu ile bu oranın arttığı bildirilmiştir.^{12,14} Türkiye’de 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının % 13,6 olduğu (erkeklerde % 20,1, kadınlarda % 8,2) bildirilmiştir.¹⁵ BOLD çalışmasının Adana ilindeki kolunda KOAH prevalansının 40 yaş üzerinde % 19,1 (erkeklerde % 29,3, kadınlarda % 9,9) olduğu bildirilmiştir.¹⁶

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre KOAH dünyada 5. ölüm nedenidir her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir ve hastalığın prevalansı ve mortalite hızları ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Hastalığın yeterince bilinmemesi ve yeterince tanı konulamaması nedeniyle mortalite ve morbidite verilerinin güvenilirliği etkilenmektedir. Ayrıca birincil ölüm nedeni olsa bile ölüm raporlarında “katkıda bulunan neden” olarak belirtildiği için mortalite hızları düşüktür.¹⁷

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH genellikle sigara dumanı ve diğer risk faktörlerine duyarlılıkta büyük farklılıklara neden olan genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu risk faktörleri, karmaşık bir şekilde birbirleri ile ilişkilidir.¹⁸ KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. KOAH da Risk Faktörleri

Genetik faktörler
Partikül maruziyeti
Sigara içimi
Mesleki maruziyet (organik ve inorganik tozlar)
Ev içi hava kirliliği (havalandırması az olan ortamlarda ısınma veya yemek pişirmek için biomas kullanımı)
Açık havada hava kirliliği
Akciğer büyüme ve gelişimi
Oksidatif stres
Cinsiyet
Yaş
Solunumsal enfeksiyonlar
Sosyoekonomik durum
Beslenme
Eşlik eden hastalıklar

2.1.4. Patoloji

KOAH'da rol oynayan temel patoloji, kronik tekrarlayan inflamasyon, havayollarının hasarlanması, yeniden yapılanma ve bu süreçte gelişen tamir mekanizmalarıdır. KOAH patolojisinde gözlenen temel değişiklikler Tablo 2'de özetlenmektedir.¹

Tablo 2. KOAH'da Patolojik Değişiklikler

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Proksimal havayolları (trakea, bronş ve çapı >2 mm havayolları)	Makrofaj CD8 T lenfosit Az sayıda Polimorf nüveli lökosit (PMNL) Eosinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skumöz metaplazi
Periferik havayolları (çapı <2mm havayolları)	Makrofaj T lenfosit CD8 >CD4 B Lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL Eosinofil	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşöler fibrozis İntraluminal inflamatuvar eksuda Havayollarında daralma (obliteratif bronşiolit)
Akciğer parankimi	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj Lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi

2.1.5. Patogenez

KOAH'lı hastalarda gözlenen inflamasyon, sigara ve diğer kronik iritanlara karşı normalde oluşan cevabın şiddetlenmiş halidir. Bu abartılı yanıtın mekanizması henüz anlaşılamamıştır; ancak genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Bazı hastalarda sigara içmedikleri halde KOAH gelişebilmektedir ve bu hastalardaki inflamatuvar yanıtın niteliği bilinmemektedir. Akciğerlerdeki inflamasyon, oksidatif stres ve proteaz fazlalığı ile artmaktadır. Bu üç mekanizma KOAH'ın patogenezinden sorumlu tutulmaktadır.¹ Ek olarak bronş aşırı duyarlılığı, kronik aşırı mukus sekresyonu, kronik bronkopulmoner enfeksiyonlar, genetik faktörlerin de patogenezde

etkili olduğu belirtilmiştir. Patogenezde rol oynayan hücre ve medyatörler Tablo 3’de özetlenmiştir.¹

Tablo 3. KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Medyatörler

İnflamatuvar hücreler	Medyatörler	Sonuçlar
Makrofaj Nötrofil CD-8 T lenfosit PGE ₂ , PGF ₂ , IP-10 Dedritik hücre Eosinofil	LTB ₄ GRO- α ROS, NO, MIP-1 α Endotelin-1 TNF- α MCP-1 IL-8, IL-1 β , IL-6 GM-CSF, TGF β Büyüme faktörleri	İnflamasyon Periferik havayolu fibrozisi Remodelling Alveol duvar harabiyeti Mukus hipersekresyonu

2.1.5.1. İnflamasyon

KOAH son yıllarda inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İnflamasyon ve sonuçları akciğerin tüm dokularında olduğu gibi sistemik özellikler de göstermektedir.¹⁸ Akciğerdeki inflamasyon; periferik havayollarında, parankimde ve pulmoner damarların duvarında bulunmaktadır. KOAH’da akciğerlerdekine benzer inflamatuvar yanıt sistemik dolaşımda da izlenmektedir.³ Sistemik inflamasyonun kaynağı açık değildir, ancak birkaç mekanizma öne sürülmüştür.¹⁹ Bunlar;

a) Akciğer parankiminden kaynaklanan proinflamatuvar moleküller (TNF- α , IL-1, IL-6), akciğerlerden sistemik dolaşıma geçerek farklı inflamatuvar hücrelerin (nötrofil, monosit, lenfosit) aktivasyonuna katkıda bulunur.

b) Kemik iliği, karaciğer, iskelet kasları gibi organların eşit oranda proinflamatuvar sitokin üreterek sistemik inflamasyona katkıda bulunmaktadır.

c) KOAH’ın asıl risk faktörü olan sigara sistemik inflamasyona neden olmaktadır. Sigara’nın KOAH oluşmadığında bile inflamasyonda önemli rol oynadığı bildirilmiştir.

Stabil KOAH olgularında sistemik dolaşımda nötrofil, CD-8 T lenfositler ve monositlerin arttığı gösterilmiştir.^{20,21,22} Stabil KOAH ‘da inflamatuvar hücreler ile birlikte TNF- α , TNF- α reseptörleri (TNFR-55, TNFR-75), IL-1, IL-6, IL-8, CRP, LPS bağlayıcı protein, Fas ve Fas-L gibi inflamatuvar sitokinlere periferik kanda da

rastlanmaktadır. Sistemik olarak artan TNF- α , CRP, lökositler akciğer fonksiyonlarındaki azalma ile paralellik göstermektedir. Bu medyatörler ise kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur.²³

2.1.5.2. Oksidatif Stres

Hava kirliliği, sigara dumanı, organizmanın metabolik aktiviteleri ve fagositoz fonksiyonları oksidanlar oluşturur. Normalde solunum yolları ve parankimdeki antioksidanlar (serum albümin, laktoferrin, transferrin, müsin, superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) oksidan yükü karşılamaya yeterlidir. Oksidanlar akciğerde inflamasyonun sürmesine, bronkokonstruksiyona, aşırı mukus salgılamasına yol açar. KOAH'da oksidan/antioksidan dengesizliği önemli sorundur. Bu dengesizlik proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde destrüksiyon ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna, mukusun yapı ve miktarında değişikliğe, NF- κ B aktivasyonuna ve histon deasetilaz enzim miktarında azalmaya yol açar.²⁴

2.1.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesi

Solunum yollarına zararlı gaz ve partiküller ulaştığında α_1 - antitripsin, α_1 - kimotripsin, ve α_2 -makroglobulin ve epitelyum kaynaklı lökoproteaz inhibitörü (SLPI), doku metalloproteaz inhibitörü (TMPI) devreye girer. İnflamatuar sitokinlerin aktive ettiği makrofajlar oksidan ve proteazları serbestleştirerek doku hasarına sebep olurken aynı zamanda büyüme faktörlerini de serbestleştirir. Sigara içen KOAH'lılarda bir yandan parankim harabiyeti, diğer yandan da fibrozis gelişir.²⁴ Proteaz-antiproteaz dengesizliğinin amfizem patogeneğinde ana rolü olduğuna inanılmaktadır. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ekspresyonu artmıştır ve akciğer fonksiyonunda progresif olarak bozulma ve amfizemde artış gösterilmiştir. Bu olay, MMP-2'nin şiddetli KOAH'ta doku remodelingi ve inflamasyonda rolü olduğunu düşündürmektedir.²⁵

2.1.6. Fizyopatoloji

Başta sigara olmak üzere çeşitli zararlı partiküllerin inhalasyonu sonucu oluşan inflamasyona özgü patolojik değişiklikler, akciğerlerin fizyolojik davranışlarını etkiler.

Hava akımı kısıtlanır ve hava hapsi görülür, gaz değişimi bozulur, mukus sekresyonları artar, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler ortaya çıkar.¹ KOAH'da periferik hava yollarında akım kısıtlanır, FEV₁ ve FEV₁/FVC azalır, ekspirasyonda periferik hava yollarında rezidüel volüm artar, inspiratuar kapasite azalır. Periferik hava yollarındaki darlık ve solunum kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı gelişen pompa yetersizliği ventilasyonu bozar. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vasokonstrüksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombüs oluşumu, trombo emboliler de perfüzyonu etkiler. Bunların sonucu olarak ventilasyon/perfüzyon oranı bozulur. Ek olarak amfizem komponentinin varlığı, difüzyonun bozulmasına yol açar. Tüm bu olaylar KOAH'da hipoksemi ve hiperkapninin mekanizmasını açıklamaktadır.¹

2.1.7. Tanı

Dispne, kronik öksürük ya da balgam çıkarma yakınması olan veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biomass yakıt kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyeti olan hastalarda KOAH akla gelmelidir ve tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Dispne, genellikle egzersizde artar, ilerleyicidir ve hergün vardır. Kronik öksürük ise genellikle ilk semptomdur; balgamlı veya balgamsız olabilir. Genellikle akciğer fonksiyonları bozulana kadar hava akım kısıtlamasının fiziksel belirtileri yoktur, saptanmasının duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür.¹

KOAH tanısı koymada spirometrik tetkik çok önemlidir. Hava yolu obstrüksiyonunun varlığı spirometrik olarak gösterilmelidir. KOAH ile ilgili olarak yayınlanan rehberlerde tanının spirometre ile doğrulanması konusunda ortak görüş söz konusudur. Ancak spirometrik kriterin ne olması gerektiği konusu net değildir. Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes vermaye çıkarılan hava miktarı (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava miktarı (FEV₁) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV₁/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır. Tipik KOAH'lı hastalarda hem FEV₁, hem de FVC azalmıştır. Hava akım kısıtlaması varlığı bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC < 0,70 şeklinde tanımlanır (Tablo 4). Yaşlılarda olduğundan fazla KOAH tanısı konulmasını önlemek için yaşla ilişkili normal değerlerle karşılaştırılmalıdır.¹

Tablo 4. KOAH’da Spirometrik Sınıflandırma

Evre I: Hafif	FEV ₁ /FVC<0,70 FEV ₁ ≥ % 80 (beklenenin)
Evre II: Orta	FEV ₁ /FVC<0,70 %50 ≤ FEV ₁ < % 80(beklenenin)
Evre III: Ağır	FEV ₁ /FVC<0,70 %30 ≤ FEV ₁ < % 50(beklenenin)
Evre IV: Çok ağır	FEV ₁ /FVC<0,70 FEV ₁ < % 30(beklenenin) yada FEV ₁ < % 50 (beklenenin) ve kronik solunum yetmezliği

KOAH’da akciğer grafisi tanı koydurucu değildir; ancak bu yöntem alternatif tanıların dışlanması ve kalp yetmezliği gibi ek hastalıkların tanınması ile büyük-cerrahi müdahale gerektirecek büllemlerin saptanması açısından faydalıdır. KOAH ile ilgili olarak aşırı havalanma, pulmoner hipertansiyon ve “cor pulmonale” bulgular gözlenebilir.¹

İlerlemiş KOAH’da FEV₁ < % 50 olan stabil hastalarda veya solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliğini düşündüren klinik durumlarda hasta oda havası solurken kan gazı ölçümü yapılmalıdır.¹

KOAH ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar; astım, kronik kalp yetmezliği, tüberküloz, bronşektazi, bronş karsinomu, kistik fibrozis, obliteratif bronşiyolit, diffüz panbronşiyolittir.¹

2.1.8. Tedavi

KOAH’da tedavinin hedefleri; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları iyileştirmek, egzersiz toleransını arttırmak, yaşam kalitesini arttırmak, komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek, mortaliteyi azaltmaktır. Tedavi programı; risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH’ın tedavisi, alevlenmelerin tedavisini içermektedir.

a) Risk faktörlerinin azaltılması: Akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın engellenmesinde tek etkili girişim sigara içiminin bırakılmasıdır. Bunun yanında mesleki maruziyetin kontrolü, ev içi ve dış ortam hava kirliliğinin önlenmesi konusunda da özel gayret sarfedilmelidir.

b) Stabil KOAH’ın tedavisi: Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi ile başlamalıdır. KOAH’ın tedavi edilebilir bir hastalık olduğu hastaya mutlaka anlatılmalıdır. Hastalığın özellikleri, tedavide kullanılacak ilaçların etkileri, cihazların

kullanılışı, hasta hekim iletişiminin önemi, atak tablosunun özellikleri, kendi başına yapması gerekenler, doktora ne zaman başvurması gerektiği, egzersizin önemi ve hastalığın seyrinde oluşabilecek komplikasyonlar konusunda bilgilendirilmelidir.¹

Semptomları önlemek ve kontrol etmek, atak sıklığı ve şiddetini azaltmak, hastalık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını arttırmak için farmakolojik tedavi kullanılmaktadır. Var olan hiçbir ilaç tedavisi, akciğer fonksiyonlarındaki azalma üzerine uzun süreli etkili değildir. Bronkodilatörler, havayolu düz kas tonusunu değiştirerek FEV₁'de artışa ve ekspiratuar akımda iyileşmeye neden olurlar. Bu iyileşme; hava yollarının genişlemesine bağlı oluşur ve akciğerin elastik recoilinde oluşan herhangi bir değişiklik ile ilişkili değildir. Bu ilaçlar, akciğerlerin ekspiryum sırasında boşalmasını sağlayarak dinlenme ve egzersiz esnasındaki dinamik hiperinflasyonu azaltırlar. Böylece egzersiz kapasitesini arttırırlar. Bronkodilatör ilaçlar; β_2 -agonistler, antikolinergikler ve metilksantinleri içerir. İnhal ve oral glikokortikosteroidlerin KOAH'daki etkileri astımda olduğu kadar iyi değildir ve stabil KOAH'da kullanımları spesifik endikasyonlar ile sınırlıdır. Oral glikokortikosteroidlerin faydaları konusundaki kanıtların yetersizliği ve yan etkileri konusundaki kanıtlardan dolayı KOAH'da uzun süre kullanımları önerilmemektedir. İnhal glikokortikosteroid tedavisinin düzenli kullanımı, uzun dönemde FEV₁'deki düşüş üzerine etkili değildir. Sadece FEV₁ < % 50 (beklenenin) ve tekrarlayan atakları olan KOAH hastalarına önerilmektedir. Bu tedavinin, atak sıklığını azalttığı ve sağlık durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Diğer farmakolojik tedaviler; aşılar, α_1 -antitripsin güçlendirici tedavi, antibiyotikler, mukolitik ajanlar, antioksidan ajanlar, immünomodülatörler, antitusifler, vazodilatörler ve narkotikleri kapsar.¹⁸ Stabil KOAH tedavisi, Tablo 5'de özetlenmiştir.¹

Tablo 5. Stabil KOAH Tedavisi

Evre-1:Hafif	Evre-2:Orta	Evre-3:Ağır	Evre-4:Çok Ağır
FEV ₁ /FVC<0,70 FEV ₁ ≥ % 80 (beklenenin)	FEV ₁ /FVC<0,70 % 50 ≤ FEV ₁ <% 80 (beklenenin)	FEV ₁ /FVC <0,70 % 30 ≤ FEV ₁ <% 50 (beklenenin)	FEV ₁ /FVC<0,70 FEV ₁ <% 30(beklenenin) ya da FEV ₁ <% 50 (beklenenin) ve kronik solunum yetmezliği
Risk faktörlerinden uzaklaşma; İnfluenza aşısı			
Gerektiğinde kısa etkili β ₂ agonist			
		Gerektiğinde bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatör ile düzenli tedavi ekle; Rehabilitasyon ekle	
			Tekrarlayan ataklar varsa inhale steroid ekle
			Kronik solunum yetmezliği varsa uzun süreli oksijen ekle; Cerrahi tedavileri düşün

2.1.8.3. Atakların Tedavisi

KOAH atak tanımı; hastalığın doğal seyri sırasında bazal dispne, öksürük, balgam şikayetlerinde gün içindeki değişimlerden farklı olarak, ek ilaç gerektirecek derecede akut başlangıçlı artmasıdır. Atak, KOAH hastalarının en sık morbidite ve mortalite sebebidir. Hastalığın şiddeti arttıkça, atak sıklığı da artar ve sağlık sistemi üzerine büyük yük getirirler. Atağa sıklıkla trakeobronşiyal ağacın enfeksiyonu ve hava kirliliği neden olur. Ancak ağır atakların 1/3'ünün sebebi bulunamamaktadır. KOAH atağının tedavisinde, oksijen, inhale bronkodilatörler ve oral glikokortikosteroidler kullanılmaktadır. Nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış semptomlarından en az ikisinin bulunması, bakteriyel havayolu enfeksiyonunu düşündürür ve bu hastalar antibiyotik tedavisinden fayda görebilirler.

Atak esnasında noninvaziv mekanik ventilatör kullanımı; solunumsal asidozu düzeltir, endotrakeal entübasyon ihtiyacını azaltır, nefes darlığını, solunum hızını, arteriyel CO₂ basıncını (PaCO₂), hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azaltır.¹

2.2. KOAH’da Sistemik Etkiler ve Komorbiditeler

2.2.1. Tanım

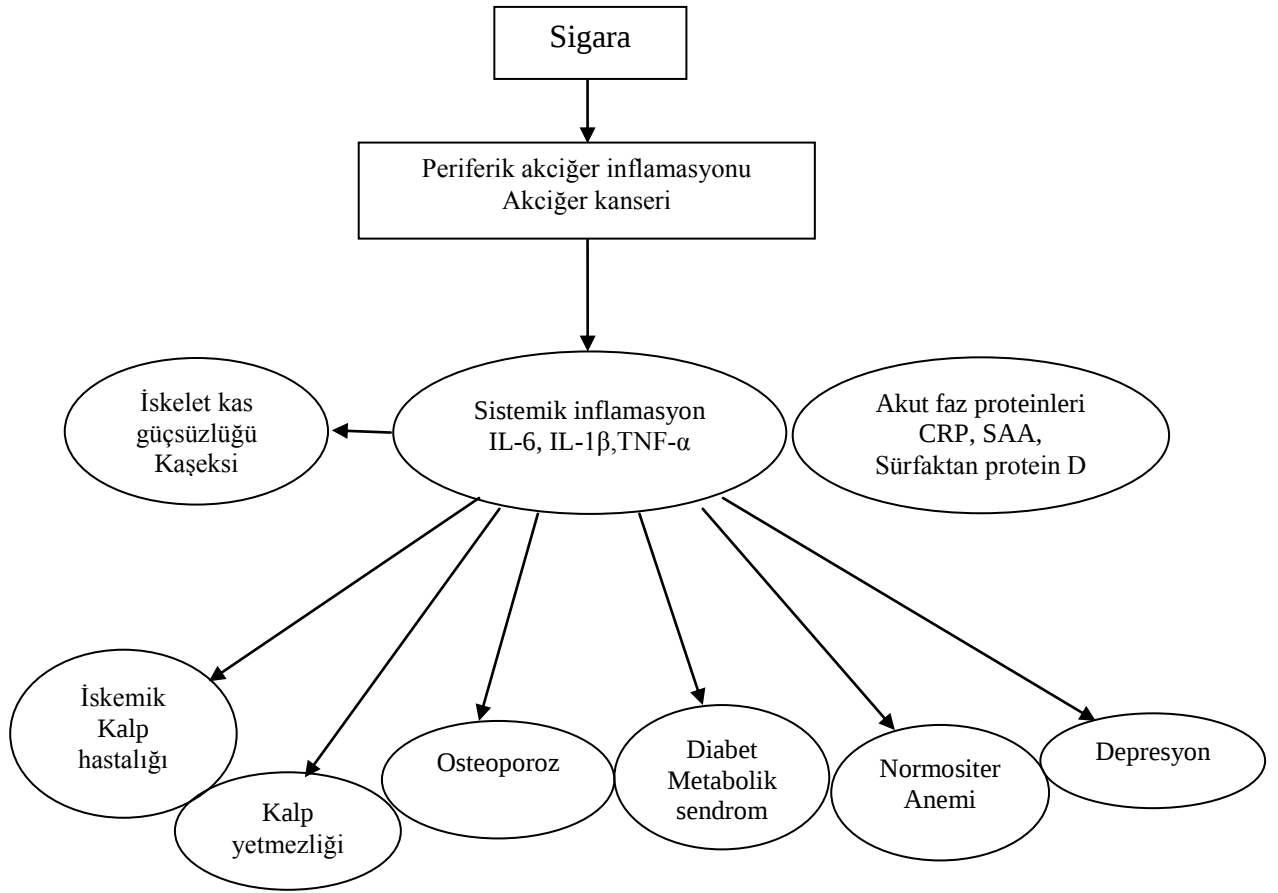
KOAH, sistemik inflamasyon başta olmak üzere çok çeşitli sistemik belirtilerle ilişkilidir.²⁶ Bu sistemik etkiler ise ise çoğu hastada bozulmuş fonksiyonel kapasite, nefes darlığında artma, hayat kalitesinde bozulma ve mortalitede artma ile ilişkili olarak sonuçlanır.²⁷

Komorbidite terimi “söz konusu medikal durumdan bağımsız olarak gelişen ve o duruma eşlik eden medikal sorun” olarak tanımlanır. Söz konusu medikal durum KOAH olunca sorun karmaşıktır, çünkü KOAH’da hastalığın doğası gereği pek çok komorbidite altta yatan hastalığın sonucu olabilir. Bu nedenle sistemik belirtiler ve komorbiditeleri arasındaki farkı tanımlamak zordur. En iyi tanımlanan sistemik belirtiler ve komorbiditeler; kardiyovasküler olaylar, malnütrisyon, iskelet kaslarının disfonksiyonu ve kaybı, kaşeksi, osteoporoz, anemi, akciğer kanseri, gastroözefagial reflü, diabet, metabolik sendrom, obstruktif uyku apnesi, depresyon ve anksietedir.¹⁸ Bu komorbiditelerin hastaneye yatış ve mortaliteyi arttırdığı belirtilmiştir.²⁸ 2007’de yayınlanan editöryal bir yazıda 10 paket/yıldan fazla sigara içen, 40 yaşından büyük, klinik ve fonksiyonel olarak KOAH la uyumlu kişilerde tanının sadece KOAH la sınırlandırılmaması; solunum, kardiyovasküler ve metabolik sistemin klinik ve fonksiyonel olarak ayrıntılı incelenerek kronik sistemik inflamatuvar sendromun ipuçlarının aranması gerektiği belirtilmiştir.²⁹ Kronik sistemik inflamatuvar sendrom tanısı aşağıda belirtilen 6 komponentden en az 3 tanesinin bulunması ile konur:

- 40 yaşından büyük olma
- 10 paket/yıldan fazla sigara öyküsü
- KOAH’la uyumlu semptom ve akciğer fonksiyonları
- Kronik kalp yetmezliği
- Metabolik sendrom
- CRP artışı

KOAH ve komorbiditelerin oluşumunda iki farklı görüş vardır; birincisi komorbiditelerin KOAH’lı hastaların akciğerinde başlayan inflamasyonun sistemik yayılımının sonucu olduğu, ikincisi ise multipl organ tutulumu ile seyreden sistemik inflamatuvar durumun akciğer komponentinin KOAH olduğudur.³⁰ İki görüş de tedavi

edici sonuçlar açısından önemlidir. İlkinde tedavi akciğer merkezli iken diğerinde sistemik inflamatuvar durum tedavi hedefi olmalıdır. Sistemik inflamasyonun KOAH'ın tamir ve savunma mekanizmalarında koruyucu rol oynayabileceği daha az olasılıkla düşünülmektedir. Gelecek dekatlarda KOAH ve onun sistemik yayılımı, mekanizmaları ile açıklanıp tedavi edilebilecektir. Şekil 1'de KOAH'da sistemik etkiler ve komorbiditeler özetlenmiştir.²⁸



Şekil 1. KOAH'da Sistemik Etkiler ve Komorbiditeler

Ağır KOAH'lı hastalarda ve alevlenmelerde sistemik inflamasyonun varlığının akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı arttırdığı gösterilmiştir. Bu sistemik inflamasyonun komponentleri KOAH'ın sistemik belirtilerinin ortaya çıkmasına ve komorbid

hastalıkların kötüleşmesine sebep olabilir. Bu sebeple sistemik inflamasyonun natürünün belirlenmesi ve yeni tedaviler geliştirilmesi gerekmektedir.⁴

2.2.2. KOAH’da Komorbiditeler

Kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik respiratuvar hastalıklar ve metabolik sendromu (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi) içeren kronik hastalıklar, gelişmiş ülkelerde artmakta ve önemli ekonomik ve sosyal yük ile sonuçlanmaktadır.^{31,32} Komorbid hastalıkların tek tek maliyeti, iki veya daha fazla komorbid kronik hastalık olan hastalarda katsayı ile ilgili olarak artar. 65 $\geq$ yaş olan kişilerin neredeyse yarısında en az üç kronik medikal durum ve beşte birinde ise beş ya da daha fazlası bulunmaktadır.³³ Kronik hastalıkların ortalama yıllık maliyeti 1100 \$ ile 1500 \$ arasında değişmektedir. Konjestif kalp yetmezliği (1500 \$), inme (1500 \$), diyabet (1500 \$) ve kanser en çok maliyeti olan hastalıklardır. İki ya da daha fazla sayıda kronik hastalığı bulunanlar populasyonun % 26’sını oluşturur ve toplam maliyetin % 50’sinden fazlasından sorumludur.³¹

KOAH başta kardiyovasküler hastalık olmak üzere sigara ilişkili birçok hastalıkla birlikte görülmektedir. İngiltere’de 2699 KOAH’lı hastadaki komorbiditeleri araştıran “United Kingdom General Practice Research Database” verilerine dayanan önemli bir araştırmada KOAH tanısının konulduğu ilk yıl içinde anjina, katarakt, kemik kırıkları, osteoporoz, pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonu prevalansı >% 1 saptanmıştır. Bu komorbiditeler arasında en sık görüleni % 4 sıklıkla anjina pectoris olmuştur.³⁴

Pulmoner rehabilitasyon programında izlenen 2962 KOAH’lı hastada komorbiditeleri araştıran diğer bir çalışmada hastaların % 51’ine en az bir kronik komorbidite eşlik ettiği, bu komorbiditelerin de en sık metabolik (% 61) ve kardiyovasküler (% 24) hastalık olduğu bildirilmiştir.³⁵

KOAH’lı hastalarda komorbiditeleri araştıran 170 hastanın alındığı başka bir çalışmada azalmış fiziksel aktivitenin hastalığın evresinden bağımsız bir şekilde sol kalp yetmezliği ve sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁶

KOAH’da komorbiditelerin prognoza etkisini araştıran ülkemizde bizim bildiğimiz tek çalışma 406 hastayı içermektedir. Bu çalışmada KOAH’lılarda en sık saptanan komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (% 22), koroner arter hastalığı (%

8,9), diabetes mellitus (% 7,4), kanser (% 6,4), kalp yetmezliği (% 4,9) ve serebrovasküler hastalık (% 2) iken, mortalite üzerine etki eden faktörler ise FEV₁ ile eşlik eden kalp yetmezliği ve kanser olarak bulunmuştur.¹¹

Komorbiditeler, KOAH'ta prognozu belirgin derecede etkiler. KOAH'lı hastalardaki mortaliteden kardiyovasküler hastalıklar (% 25), kanser -özellikle akciğer kanseri- (% 20-33) ve diğer sebepler (% 30) gibi solunumsal olmayan hastalıklar sorumludur.⁶

Günümüzde uygulanan KOAH farmakolojik tedavisinin öncelikle semptomatik olduğu göz önüne alınırsa, komorbiditeleri de hesaba katan daha kapsamlı bir yaklaşım KOAH'lı hastaların doğal seyrini değiştirmek ve tedavi için yeni hedefler tanınması için bir fırsat sağlayabilir. Bu durum özellikle kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar gibi KOAH'a göre daha fazla önlenebilir ve tedavi edilebilir hastalıklar ile ilgilidir.³⁷

2.2.3. KOAH ve Kardiyovasküler Hastalık

Kalp ve akciğer arasında anatomik ve fonksiyonel ilişki olduğu için bir organı etkileyen fonksiyon bozukluğu diğerinde de sonuçlara neden olur. Aradaki ilişki 2 tipte sınıflandırılmıştır. Birincisinde ortak risk faktörleri (örneğin: sigara) nedeniyle KOAH'lı hastalarda koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği oluşurken; ikincisinde KOAH'lı hastalarda intratorasik mekanik yükün artması nedeniyle kardiyak disfonksiyon (pulmoner hipertansiyon, ventrikül disfonksiyonu) oluşabilmektedir.²⁸ Akciğer Sağlığı Çalışmasında (Lung Health Study) hafif KOAH'lı hastaların ilk kez hastaneye yatışlarının % 42'sinden ve ikinci kez yatışlarının % 44'ünden kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olduğu, % 14'ünden ise solunumsal nedenlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir.⁶

2.2.3.1. Koroner Arter Hastalığı ve Aterogenez

KAH (koroner arter hastalığı), endüstrileşmiş dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Her yaşta, önemli bir morbidite etkenidir ve prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Tıkalı KAH'ı genellikle koroner arterlerin aterom plakları ile daralması sonucu ortaya çıkar. Aterom plağı dışında konjenital anomaliler, myokardiyal bridge, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda

da, koroner arter hastalığı sendromları görülebilmektedir. KAH altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan koroner endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, inflamasyon, lipid birikmesi ve fibromusküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle sonuçlanır. Oluşan bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşumuna son derece meyillidir. Hastalarda tek bir bulgu ve semptomatoloji yoktur, hatta bazı hastalar semptomsuz olabilmektedir, ancak genelde göğüs ağrısı (anjina pectoris) bulunur. Koroner arter hastalığının önemi, toplumdaki yaygınlığından, neden olduğu myokard infarktüsü, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ile getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı büyümeaktadır. Risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilirken (Diabet, hipertansiyon, enfeksiyon gibi), bazıları da değiştirilememektedir (aile hikayesi, yaş, genetik ve ırksal faktörler gibi). Tanı; göğüs ağrısının niteliği, elektrokardiyografi (istirahat ve egzersizde iken) bulguları, myokard perfüzyon sintigrafisi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi ile konulmaktadır. Anjinası olan hastaların % 25’nde istirahat elektrokardiyografisi normaldir; ancak nonspesifik değişiklikler veya eski iskemi bulguları gözlemlenebilir. Egzersiz testi en yararlı noninvaziv testtir ve sıklıkla diğer görüntüleme yöntemleri (sintigrafi, ekokardiyografi veya manyetik rezonans) ile kombine edilir. Stres perfüzyon sintigrafisi % 75-90 oranında başarılıdır, ancak % 20-30 yanlış pozitiflik olabilir. Koroner arter hastalığını en iyi tanımlayan tanısal işlem ise koroner anjiyografidir.³⁸

Ülkemizde ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar yaygınlık açısından diğer ülkeler ile benzerdir. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) 2007-2008 verilerine (Minnesota Code rehberliğinde yapılan elektrokardiyografik değişikliklerle) göre KAH sıklığı, 45-54 yaş grubunda % 6, 55-64 yaş grubunda % 17, >65 yaş kişilerde % 28’dir.³⁹

İleri yaş, sigara, sedanter yaşam gibi ortak risk faktörleri nedeniyle KOAH ve koroner arter hastalığı sık görülen hastalıklardır. Yaş, cinsiyet ve sigara öyküsünden bağımsız, hava akım kısıtlaması olan hastalarda kalp krizi nedeniyle ölüm riski önemli derecede yüksektir.³⁹

14 yıl süren yaklaşık 6000 hastanın izlendiği “Lung Health Study” de sigara içme öyküsü dahil edildiğinde bile kalp krizinden ölümlerde FEV₁’in bağımsız

belirleyici olduğu kabul edilmiştir.⁴¹ Geniş populasyon çalışmalarında ağır ve çok ağır KOAH'lılarda 2 kat daha yüksek kardiyovasküler hastalık, 1.6 kat daha fazla hipertansiyon ve daha fazla hastaneye yatış gözlenmiştir.²⁶ Her iki hastalığın patolojisinin oluşmasında düşük dereceli sistemik inflamasyonun varlığı dikkat çekici bir durumdur. KOAH'daki sistemik inflamasyonun KOAH'lı hastalardaki iskemik kalp hastalığı ve aterosklerozun patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir.⁴² KOAH'lı hastalardaki akciğerin periferik bölgelerindekine benzer şekilde aterosklerotik plaklarda da T helper-1 hücrelerinden IFN- γ salgılanması ve makrofajların sayısının artması ile karakterize düşük dereceli bir inflamasyon vardır.⁴³ Bu mekanizmaların sorumlu olduğu henüz tamamen açıklanmamıştır. Fakat KOAH'lı hastalarda eşlik eden aterosklerotik kalp hastalığının varlığı ve iskemik kalp hastalığı olanlarda hava akım kısıtlaması varlığı mutlaka araştırılmalıdır.²⁸

2003'de yapılan bir çalışmada hava akım kısıtlaması ile lipid profili, kan basıncı, sigara öyküsü eşleştirildiğinde ağır hava akım kısıtlaması olanlarda daha yüksek CRP ve CHS (kardiyak zedelenme skoru) düzeyi saptanmıştır.²³ Kardiyak zedelenme skoru (CHS), bir EKG skrolama sistemidir; miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda ve uzun süre hastanede yatan hastalarda uzun dönem kardiyovasküler mortaliteyi yansıtır. Minnesota Code (epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan EKG sınıflandırması) rehberliğinde miyokard infarktünü gösteren 12 kritere göre geliştirilmiş olup; >20 olan değerler muhtemel kardiyak zedelenmeyi göstermektedir. Geçirilmiş veya muhtemel kalp krizini belirlemede sensitivitesi % 85 olup, spesifitesi % 95'dir.⁴⁴

2.2.3.2. Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği, endokard, miyokard, perikard veya büyük damarlardaki yapısal veya fonksiyonel bozukluklar sonucu oluşan kompleks klinik sendromdur. Fakat semptomların çoğu sol ventrikül miyokard fonksiyon bozukluğu sonucu oluşur. Bu bozukluklar, normal boyuttaki sol ventrikül ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonundan (EF), ciddi sol ventrikül dilatasyonu ve önemli derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonuna kadar olan geniş bir spektrumda yer alır. Çoğu hastada sistolik ve diastolik disfonksiyon beraber bulunur. EF 'nin normal olduğu kalp yetmezlikli hastaların öyküsü farklıdır ve farklı tedavi gerektirir. Kalp yetmezliği spesifik semptom ve bulguların olduğu klinik bir sendromdur ve tanı koymada tek bir tanısal test yoktur. Sol ventrikül sistolik

fonksiyonu, istirahatte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile değerlendirilir. Sağlıklı kişilerde EF>% 55'dir.⁴⁵ Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliğinin klinik belirtileri EF <% 40'n altına düşmedikçe belirti vermez. Bunun yanında kalp yetmezlikli hastalarda EF normal iken % 40-60 oranında diastolik disfonksiyon gözlenmiştir.⁴⁶ Yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda diastolik disfonksiyonun <50 yaşda % 15, 50-70 yaş arasında % 33 ve >70 yaşda % 50 olduğu, yaşlı hastaların % 15'nde sol ventrikül fonksiyonlarının azaldığı (EF% 40-54) gösterilmiştir.⁴⁷

KOAH ve kalp yetmezliği arasındaki ilişkinin kanıtı daha azdır. KOAH ve birçok hastalığın arka planında sistemik inflamasyon görünse de KOAH'lı hastalardaki sol ventrikül yetmezliğinin sıklığı bilinmemekte ve klinik tanımlamalar yetersizdir.²⁸ Semptom ve belirtileri birbiri ile karıştığı için KOAH'da kalp yetmezliğinin tanısı zordur. KOAH'lı hastalar arasında koroner ateroskleroz ile ilişkili kalp yetmezliği sıklığı % 20 bulunmuştur.⁴⁸ BNP (B tipi natriüretik peptid) veya NT-proBNP (N-Terminal prohormon beyin natriüretik peptid)'nin ölçümü KOAH 'lı hastalarda kalp yetmezliğini tanımlamada iyi bir yöntemdir ve dekompanze kalp yetmezliğinden KOAH alevlenmelerini ayırd etmekte faydalı olabilir. KOAH alevlenmelerinde BNP>500 pg/ml iken KOAH'a eşlik eden ve tedavi gerektiren sol kalp yetmezliğinin olduğu; 100-500 pg/ml iken sağ veya orta derecede sol kalp yetmezliğinin olduğu; <100 pg/ml iken eşlik eden kalp yetmezliğinin olası olmadığı belirtilmektedir. Kompanze kalp yetmezlikli hastaların % 25'nde BNP <100 pg/ml olduğu için stabil KOAH'lı hastalarda ekokardiyografi BNP'den daha güvenilirdir.⁴⁹

2.2.3.3. Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon ortalama pulmoner arter basıncının (ortPAB) >20 mmHg, sistolik pulmoner arter basıncının (sistolik PAB)>40 mmHg olması olarak tanımlanmakta ve solunum sistemi bozuklukları ve/veya hipoksemi ile ilişkili heterojen pulmoner hipertansiyon (PH) grubunda yer almaktadır⁵⁰. Böyle bir eşik değerinin belirlenme sebebi, sağlıklı kişilerde istirahat sırasında ortPAB değerinin daima <20 mmHg olması ve ortPAB >20 mmHg değerlerinin morbidite ve mortalitede artış ile ilişkili olmasıdır. Hafif-orta şiddetteki pulmoner hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığının (KOAH) yaygın bir komplikasyonudur; böyle bir komplikasyon

artmış alevlenme riski ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir.⁵¹ Pulmoner hipertansiyon genellikle egzersiz, uyku ve alevlenmeler sırasında kötüleşir.⁵² KOAH'daki pulmoner vasküler yeniden modellenme, pulmoner arter basıncındaki artışın en temel nedenidir ve hipoksi, inflamasyon ve şiddetli amfizemdeki kapiller kaybının bileşik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Şekil 2'de bu etkileşim özetlenmiştir.⁵³



Şekil 2. KOAH'da pulmoner hipertansiyon mekanizmaları

KOAH'a ikincil gelişen pulmoner hipertansiyon çoğunlukla pre-kapiller tiptedir. Post-kapiller bir bileşen özellikle egzersiz ve alevlenmeler sırasında pulmoner arter basıncındaki artışa katılabilir.

KOAH'da pulmoner vasküler dirençte artışa yol açan faktörler, Tablo 6'da belirtilmiştir. Bu faktörler çok sayıdadır, ancak alveoler hipoksi en önemli olanıdır.

KOAH'lı hastaların çoğunda pulmoner hipertansiyon hafif-orta derecededir. Bazen şiddetli olabilir ve hava akım kısıtlılığı ağır olmasa bile gözlenebilir. Bu hastalarda belirgin dispne ve yorgunluğu açıklayamayan nispeten korunmuş akciğer fonksiyonu (arteriyel karbon dioksit basıncı düşük-normal) ile birlikte olan, ortalama pulmoner arter basıncının >35-40 mmHg olduğu "açıklanamayan (out of proportion) pulmoner hipertansiyon" bulunmaktadır.

Tablo 6. KOAH'da Pulmoner Vasküler Direnci Arttıran Faktörler

KOAH'da PH faktörleri	Pulmoner damarlar üzerine sonuçları
Hava akım kısıtlılığı	Basınç değişiklikleri
Amfizem	Vasküler yatakta küçülme
Alveolar hipoksi	Vazokonstrüksiyon, yeniden yapılanma
Hiperkapnik asidoz	Vazokonstrüksiyon
Polisitemi	Hiperviskozite
Akciğer ve sistemik inflamasyon	Yapısal değişiklik, fibrozis

KOAH'da “açıklanamayan-orantısız pulmoner hipertansiyon” prevalansının idyopatik pulmoner arter hipertansiyonunun prevalansına çok yakın olduğu tahmin edilmektedir.⁵³ Bu durumun hızlı bir sağ kalp yetmezliğine ve ölüme neden olduğu bildirilmiş ve pulmoner hipertansiyon sınıflamalarının herhangi birine uymadığı belirtilmiştir.

KOAH'a ikincil gelişen pulmoner hipertansiyon sıklıkla maskelenmiştir. Efor sırasında dispne ve halsizlik olması gibi semptomlar, PH'ü olan ve olmayan ileri evre KOAH hastalarında genellikle mevcuttur; bu semptomlar aslında PH yerine hava akımı kısıtlılığı ve hiperinflasyonun bir sonucudur. Ancak, bir çalışmada orantısız PH'ü olan KOAH hastalarında, şiddetli hava akımı kısıtlılığı ve pulmoner arter basıncı düşük olan KOAH hastalarına kıyasla efor dispnesinin daha şiddetli olduğunu göstermiştir.⁵⁴

KOAH'da PH tanısı için en iyi noninvaziv metot ekokardiyografidir. Doppler ekokardiyografi ile pulmoner hemodinamikler (triküspit yetmezliği, pulmoner kan akım hızı ve sağ ventrikül fonksiyonu ölçümleri) ölçülerek sistolik pulmoner arter basıncı şu formülle hesaplanabilir.⁵⁵

Sağ ventrikül sistolik basıncı: $4 \text{ (maksimal triküspit yetersizlik hızı)}^2 + \text{tahmin edilen sağ atriyal basınç}$.

B-tipi natriuretik peptid (BNP) salınımı, atriyum ve ventrikül duvarındaki gerilim artmasından kaynaklanmakta olup, KOAH hastalarında PH'un tanımlanmasında nispeten iyi bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ancak KOAH'da PH'un tanısında BNP plazma eşik değerinin belirlenmesi amacıyla, daha fazla ve büyük çalışmaların yapılması gerekmektedir.^{56,57}

Sağ kalp kateterizasyonu PH teşhisinde altın standarttır.⁵⁸ Sağ atriyum, sağ ventrikül, pulmoner arter basınçlarını direk ölçmeye ve wedge pozisyonunda sol kalp dolma basınçlarını hesaplamaya olanak sağlar ve genellikle Swan-Ganz tipinde kateter

kullanılarak uygulanır. Sağ kalp kateterizasyonu KOAH'da diyastolik (sol) kalp yetmezliğini ve pre-kapiller "açıklanamayan PH"u ayırt etmeye yardımcıdır.

Tüm bu nedenlerle KOAH'da PH tanısı kolay değildir ve PH'u doğrulamak veya dışlamak için tek bir basit test yoktur. Ayrıca KOAH'lı hastalarda PH'un teşhis edilmesinin, akciğer transplantasyonu veya akciğer hacim azaltıcı cerrahisi adayı olan hastaların pre-operatif değerlendirilmesi dışında, KOAH hastalarının tedavisinde klinik etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak çoğu yazar, tanınmamış veya tedavi edilmemiş şiddetli PH veya açıklanamayan PH'un zararlı etkisinin olabileceğinden söz etmektedirler.⁵³

2.2.3.4. Arteryal Stiffness (Katılık)

Arteryal stiffness; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir^{59,60}. Artmış aortik stiffness veya azalmış distensibilite; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir.^{61,62} Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış arteryal stiffness; KAH, serebrovasküler ve periferik damar aterosklerozunu yansıtır.⁶² Arteryal stiffness yerine arteryal kompliyans, distensibilite ya da elastisitede azalma terimleri de kullanılabilir. Bu terimler, sinonim olmamasına rağmen, sıklıkla birbirinin yerine kullanılabilir. Arteryal stiffness aynı zamanda yaşlanma ve metabolik bozukluklarla da ilişkilidir. Arteryal stiffness'ın artması kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucudur.⁵⁹ Arteryal stiffness, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanı sıra; renal hastalık, stroke, demans, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir.⁶⁰ Aort katılaştıkça, tamponlama mekanizması azalır ve periferden yansıyan basınç dalgalarının daha hızlı dönmesi sonucu sistolik basıncın artmasına bağlı olarak nabız basıncı yükselir. Bu sistolik basınç artışı sol ventrikül hipertrofisini tetikler ve ventriküler sertleşme diyastolik disfonksiyon ve kalp yetersizliğine sebep olur.⁶³ Eşlik eden diyastolik basınç düşüşü koroner kan akımını azaltır ve iskemiye yol açar. Artmış nabız basıncı, karotis gibi diğer arterlere de iletilir, duvar stresini azaltmak için remodelling başlar ve intima-media kalınlığı artmaya başlar.

Arteriel katılık, aortik basınç dalgalarının hızı veya radial arter tonometrisi ile noninvaziv ölçülebilmektedir.⁶⁴ Ekokardiyografide aortun sistolik (Aos) ve diastolik (Aod) çapları ölçülerek de aortik katılık hesaplanabilir.⁶⁵

Aortik katılık=Sistolik kan basıncı/Diastolik kan basıncı)/(Aortun sistolik çapı-aortun diastolik çapı)/ aortun diastolik çapı

Arteriel katılık aynı zamanda bağ dokudaki değişikliği veya inflamasyonu veya KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyona yanıtı yansıtır olabilir. Yine amfizemli hastalarda sistemik inflamasyona yanıt olarak yaygın endotel fonksiyon bozukluğunu yansıtabileceği belirtilmektedir.²⁸ Arteriel katılık KOAH'lı hastalarda, sigara içen ve içmeyen sağlıklılara kıyasla CRP düzeyi ve hastalığın şiddetinden bağımsız bir şekilde artmıştır.^{66,67} KOAH'lı hastalarda arteriel katılığın artması sistemik inflamasyon ve kardiyovasküler risk artışına sebep olur.⁶⁸

2.2.4. İskelet Kas Disfonksiyonu ve Malnütrisyon

Vücut ağırlığı, iki kompartman modeline göre, yağ dokusu ve yağsız vücut kitlesinden oluşur. Moleküler düzeyde vücut kompozisyonunu belirlemede kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Dual- enerji x-ray absorbsiyometri ve biyoelektrik impedans analizi, son yıllarda en çok kullanılmaya başlayan yöntemlerdir. Biyoelektriksel impedans analizi tekniği diğer vücut kompozisyon ölçüm metodlarına göre daha ucuzdur ve kullanımı daha kolaydır.⁶⁹ Biyoelektriksel impedans analizi tekniği ile vücut yağ yüzdesi (% F), vücut yağ miktarı (FM), yağsız vücut yüzdesi (% LBM), yağsız vücut kitlesi (LBM), vücut su yüzdesi (%), vücut su miktarı (TW), vücut kitle indeksi (BMI) gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır. Ancak yağsız vücut kitlesinin yaklaşık % 73'ü su olarak kabul edildiği için hidrasyonu bozuk kişilerde yanlış sonuç verebilmektedir.⁷⁰ Ödemi olan kişilerde yağsız vücut kitlesi miktarı normalden fazla olarak hesaplanmakta ve böylece yağ dokusu da normalden az olarak tayin edilmektedir.⁷¹ Ayrıca toplam vücut impedansının oluşumunda kol ve bacaklar daha büyük bir paya sahip oldukları için kişinin vücut yapısı da impedans değerini etkileyebilmektedir.

Yağsız Vücut Kitle İndeksi (FFMI)

Yağsız Vücut Kitle İndeksi (FFMI)= Yağsız Vücut Kitle İndeksi (FFM)/ boy²

Normalde FFMI'nin kadınlarda; $>15 \text{ kg/m}^2$,erkeklerde; $>16 \text{ kg/m}^2$ olması beklenir. Bu nedenle kaşeksi tanımı KOAH'lı kadınlarda; $<15 \text{ kg/m}^2$,erkeklerde; $<16 \text{ kg/m}^2$ olarak önerilmektedir. Ancak FFMI'nin normal dağılımına bakıldığında KOAH'da kaşeksi tanımı için erkeklerde $<17 \text{ kg/m}^2$, kadınlarda $<14 \text{ kg/m}^2$ olarak kullanılmasının daha güvenilir olduğu belirtilmiştir.⁷² Bu tanımlamanın kullanıldığı bir çalışmada KOAH'lıların % 25'nin kaşektik olduğu, bunun da mortaliteyi % 50 azalttığı gösterilmiştir.⁷³

Birçok çalışmada KOAH'lı hastalarda beslenme bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Beslenme bozukluğu kapsamında kalori alımında azalma, vücut kompozisyonunda değişim ve bazal metabolizma hızında artış yer almaktadır. Ağır KOAH'lı hastaların % 50 'sinde, hafif-orta KOAH'lılarda ise % 10-15 oranında, çoğunlukla iskelet kas kaybına bağlı açıklanamayan kilo kaybı vardır. Klinik olarak belirgin kilo kaybı görülmeyenlerde yağsız kitle, yağ kitlesi ve kemik mineral içeriği gibi vücut kompozisyonunda değişiklikler oluşur. Yağsız vücut kitlesinin (FFM) ise vücut kitle kaybını belirlemede BMI'ya göre daha objektif veri olduğu kabul edilir. Özellikle KOAH'lı hastalarda FFM azalması solunum ve periferik kas fonksiyonlarını, egzersiz kapasitelerini ve genel sağlık durumunu olumsuz etkilemektedir.⁷⁴

İskelet kas güçsüzlüğü KOAH'ın sistemik etkilerinden biridir ve çoğunlukla yağsız vücut kitlesinin (FFM) kaybıyla birliktedir.⁴² KOAH'da periferik kas fonksiyon bozukluğunun mekanizması henüz tam anlamıyla açıklanmamıştır. Tablo 7'de iskelet kas fonksiyon bozukluğunun potansiyel mekanizmaları belirtilmiştir.⁷⁵ Bunların en önemlisi sedanter yaşamdır. KOAH'lı hastaların nefes darlığı sebebiyle benimsedikleri sedanter yaşam tarzı, kas kitlesinde ve kasların güç oluşturma kapasitelerinde azalmaya ve halsizliğe neden olur. Egzersizin kas fonksiyonlarını düzelttiği ancak etkin bir rehabilitasyon programından sonra bile kas fizyolojisinin normale dönememesi bir gerçektir. Açıklanamayan kilo kaybı, FEV₁ ve PaO₂ gibi akciğer fonksiyonlarını gösteren parametrelerden bağımsız bir şekilde kötü prognozla ilişkilidir.⁷⁶

Tablo 7. İskelet Kas Fonksiyon Bozukluğunun Mekanizmaları

Sedanter yaşam	Anormal nitrik oksit regülasyonu
Nutrisyonel anormallikler	Sigara
Doku hipoksisi	Bireysel duyarlılık
Sistemik inflamasyon (TNF- α)	Hormonal değişiklikler
İskelet kas apoptozisi	Elektrolit değişiklikleri
Oksidatif stres	İlaçlar

KOAH'ın klinik yönetiminde göz önünde bulundurulması gereken bir tanımlama olan BODE indeksinin (vücut kitle indeksi, FEV₁, dispne derecesi, egzersiz kapasitesini içeren klinik skorlama) mortaliteyi belirlemede tek başına FEV₁ 'den daha iyi belirteç olduğu belirtilmektedir. BODE indeksi hem semptomları, hem de fizyolojik ölçümleri içermektedir. Sadece solunumsal nedenli ölümler konusunda değil; ölümlerin diğer nedenleri konusunda da bilgi vermektedir. Quartiller şeklinde skorlamasının sağkalım açısından ATS spirometrik evrelemesinden daha prediktif olduğu belirtilmiştir.⁷⁷ Quartillere göre BODE evrelemesi;

BODE evre I= BODE indeks 0 – 2;

evre II= BODE indeks 3 - 4;

evre III= BODE indeks 5 – 7;

evre IV= BODE indeks 8 – 10 şeklindedir.

2.2.5. Osteoporoz

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik mineral yapısında bozulma ile karakterize, kemiklerde kırıklara sebep olabilen sistemik kemik hastalığıdır. Osteoporozun klinik öncesindeki dönemine osteopeni denir. Dünya sağlık örgütüne (WHO) göre bu tanımlamalar kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümleriyle yapılmaktadır. Kemik dansitometrisi ölçümünde dünyada en çok kullanılan metod dual enerji x-ray absorpsimetridir (DEXA). Bu metoda göre osteopenide T skoru -1 ile -2,5 aralığında iken osteoporozda T skoru < -2,5'dur.^{78,79}

Birçok çalışmada KOAH 'lı hastalarda hafif evrede bile kemik mineral dansitesinin düşüklüğü ve osteoporoz prevalansı çok yüksek bulunmuştur.⁸⁰ 6000 kişilik TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) çalışmasında da KOAH'lı hastaların yarısından fazlasında dexta ölçümü ile osteopeni ve osteoporoz saptanmıştır.⁸¹ Kesitsel başka bir çalışmada ise evre IV KOAH'lı hastalarda yağsız vücut kitle indeksi

(FFMI) düşüklüğü ile bağlantılı bir şekilde % 75 oranında osteoporoz tespit edilmiştir.^{82,83} İlginç olarak osteoporoz erkeklerde kadınlardan daha sık gözlenmiştir. Travmatik ve travmatik olmayan kırıklar ise, her iki cinsiyette de aynı gözlenmiştir. Vertebral kırıklar KOAH'lı hastalarda göreceli olarak yaygındır ve kifoz ile sonuçlanır. Bu da solunum fonksiyonlarını kısıtlayabilir.⁸⁴

KOAH hastaları osteoporoz için birçok risk faktörü taşımaktadır; ileri yaş, sedanter yaşam, sigara, kötü beslenme, düşük vücut kitle indeksi, yüksek dozlarda inhale steroid kullanımı, aralıklı sistemik steroid kullanımı gibi.⁸⁵ Ayrıca KOAH'ın kendisi de sistemik inflamasyon nedeni ile osteoporoz için bir risk faktörüdür. Bilgisayarlı tomografi kullanılarak torasik vertebranın kemik dansitesi ölçüldüğünde BT ölçümüne dayanan amfizem ile kemik dansitesi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.⁸⁶ KOAH'ı olmayan hastalarda osteoporoz ile ilişkili olarak kalp hastalığı ve ateroskleroz arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.⁸⁶ Osteoporoz ve artmış arterial duvar katılığı arasındaki ilişki yanısıra bu değişkenler ile IL-6 serum düzeyi arasındaki ilişki sistemik inflamasyonun derecesini gösterir. Ayrıca TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın kemik rezorbsiyonunu yapan osteoklastları uyardığı gösterilmiştir.⁸⁷

2.2.6. Anemi

Erişkinlerde hemoglobin değeri erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL olması anemi olarak kabul edilir.⁸⁸ Son yıllarda yapılan çalışmalarda bilinenin tersine KOAH'lı hastalarda özellikle ağır hastalığı olanlarda anemi sıklığı % 15-30 oranında, polisitemi sıklığı ise % 6 bulunmuştur.^{89,90} Hemoglobin seviyesi bağımsız ve güçlü bir şekilde egzersiz kapasitesinde azalma ve dispne artışı ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda anemi bağımsız bir şekilde mortalitenin belirleyicisidir.⁹¹ Anemi kronik inflamasyon ve yüksek konsantrasyondaki eritropoetin etkisine karşı oluşan dirence bağılı olarak genellikle normokrom normositer tiptedir.⁹² Eritropoetin tedavisi end-organ direnci nedeniyle faydalı olamaz; ancak gerekli olan hastalara kan transfüzyonu yapılabilir. Demir destek tedavisi ise oksidatif stresi arttıracığı için zararlıdır.²⁸

2.2.7. Anksiyete ve Depresyon

Anksiyete, kaygı, bunalıtı, boğulma hissi, sıkıntılı durum anlamına gelmektedir. Çarpıntı, nefes almada zorluk, hızlı hızlı nefes alma, boğuluyormuş gibi hissetme, kalp hızının artması, ellerde ve ayaklarda titreme, aşırı terleme gibi fizyolojik belirtileri yanında sıkıntı, heyecan, aniden çok kötü bir şey olacakmış hissi ve korkusu gibi psikolojik belirtileri vardır. Bazı tanımlar anksiyeteyi kaynağı bilinmeyen bir tehlike beklentisi ile sınırlandırarak korkudan ayırteder.⁹³ Normal anksiyete, organizmanın biyolojik bir korunma sistemi olup organizmayı tehdit eden bir olayın varlığından kaçma veya olay ile savaşmayı sağlamak üzere ortaya çıkar.⁹⁴ Ancak anksiyete ortada tehlike oluşturacak bir durum yokken ortaya çıkıyorsa, uzun sürüyor ve sonlandırılmıyorsa patolojik anksiyeteden bahsedilir.⁹⁵ Anksiyete bozuklukları, tüm dünyada ve Amerika Birleşik Devletlerinde en yaygın psikiyatrik bozukluklar arasında yer almaktadır.

Depresyon, insanın yaşama istek ve zevkinin kaybolduğu, kişinin kendisini derin bir keder içinde hissettiği, geleceğe ilişkin kötümser, karamsar düşünceler, geçmişe ilişkin yoğun, pişmanlık, suçluluk duygu ve düşüncelerinin taşındığı, bazen ölüm düşüncesi, bazen intihar (özkiyim) girişimi ve sonuçta ölümün olabildiği, uyku, iştah, cinsel istek vb. ilgili fizyolojik bozuklukların olduğu bir hastalıktır. Depresyon; normal, geçici, anlık bir emosyondan bir hastalığın herhangi bir belirtisi ya da tam anlamıyla bir psikiyatrik bozukluk olarak ele alınmaya kadar birçok şeyi kapsayabilen bir kavram olarak kullanılabilir. Depresyon oldukça yaygın bir hastalıktır. Yetişkin nüfusun yaklaşık % 20'si yaşamlarının bir döneminde depresif bir hastalık geçirmeye yatkındır.⁹⁶

Fiziksel kötüleşme nedeniyle KOAH'lı hastalar sıklıkla izole ederler ve birçok sosyal aktiviteyle uğraşamazlar. KOAH'lı hastalarda anksiyete ve depresyon çok sıktır ve diğer kronik hastalıklardan daha sık görülür. Anksiyete ve depresyon semptomları, KOAH semptomları ile karıştığı için tanı çoğunlukla konulamaz. Depresif semptomlar çoğunlukla klinik ile ilişkilidir ve tüm hastalarda % 10-80 olduğu tahmin edilmektedir. Aksine klinik olarak stabil KOAH'lılarda majör depresyon sıklığı % 19-42 bulunmuştur.^{97,98} Tarama anketlerindeki metodoloji farklılıkları ve depresyon tanısını belirlemede kesim noktalarındaki değişkenlikten dolayı KOAH'lı hastalarda depresyon tanısı için bir standart yaklaşım yoktur. En sık kullanılan testler Beck Depresyon Ölçeği

(BDÖ), Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Sürekli ve Durumluk Anksiyete Ölçekleri (STAI-S ve STAI-D) ve Hastane Anksiyete-Depresyon Skalası (HADS)'dır. KOAH'lı hastalardaki anksiyete ve depresyon ile ilgili son çalışmalarda Hastane Anksiyete-Depresyon Skalası (HADS) kullanılmaktadır.⁹⁹ KOAH alevlenme ve hastaneye yatışlarda anksiyete ve depresyonun etkisini HADS kullanarak araştıran 491 hastanın alındığı bir çalışmada alevlenme ve hastaneye yatışlarda depresyonun potansiyel sebep olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁰ Yine HADS kullanılarak 88 KOAH'lı hastanın alındığı başka bir çalışmada pulmoner rehabilitasyonun anksiyete ve depresyon üzerine etkisi araştırılmış ve pulmoner rehabilitasyon sonrası bazale göre HADS değerlerinde % 20 değişiklik gösterilmiştir.¹⁰¹

KOAH'lı hastalarda depresyondan sorumlu mekanizma bilinmemektedir ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.¹⁰² Depresyon genetik faktörlerin katılımı ile KOAH'dan önce oluşabilir; ancak anksiyete ve depresyon hastalarında sigara içiciliği sıktır. Sağlık durumundaki azalmayla ilişkili olan reaktif depresyon daha yaygındır. Yaşlanma, sigara ve hipokseminin beyin fonksiyonlarına etkisi de depresyon oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Sistemik inflamasyonun depresyon oluşumuyla ilgili kanıtlar giderek artmaktadır; özellikle IL-6 'nın hayvan ve insan modellerinde depresyon oluşumu için önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır.¹⁰³ Tedavi edilmemiş depresyon ise hastaneye başvuru sıklığını ve hastanede yatış süresini arttırarak yaşam kalitesini bozar ve erken ölümlere yol açar.⁹⁸ KOAH'lı hastalarda antidepresanlarla ilgili birkaç klinik çalışma vardır, ancak sonuçları yetersizdir. Son yayımlanan bir çalışmada pulmoner rehabilitasyonun dispne ile birlikte depresyon ve anksieteyi de düzelttiği gösterilmiştir.¹⁰⁴

2.2.8. Diabetes Mellitus

Diyabetes mellitus; insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır.¹⁰⁵ Diyabete bağlı görme kaybı, böbrek yetmezliği, nöropati ve ekstremiteler amputasyonları tüm dünyada yaygın olarak görülen ciddi komplikasyonlardır. Diyabetli hastaların çoğu iki büyük kategoride yer alır. Bunlardan ilki; tip 1 diyabetes mellitus olup otoimmün (% 80-90) veya nedeni bilinmeyen (% 10-20) bir sebeple, pankreas beta

hücrelerinde harabiyet sonucu ortaya çıkar. Bu hastalar çoğunlukla serolojik göstergeler ve genetik belirteçler ile tanımlanır. İkincisi; tip 2 diyabet ise, insülin sekresyonunda kısmi bozulma ve/veya hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle, insülin etkisindeki azalma sonucunda ortaya çıkar ve uzun süre semptom vermeden seyredebilir.

Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, çocuklarda büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Bunların dışında keto-asidoz veya non-ketotik hiperosmolar koma gibi akut, hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir.

Diyabetin uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları görme kaybına kadar ağırlaşabilen retinopati, böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati, ayak yaraları ve amputasyonlara yol açabilen nöropati ve damar hastalığı, kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal sistem bozukluklarına yol açabilen otonom nöropati, cinsel fonksiyon bozuklukları sayılabilir.¹⁰⁵ Diyabetli hastalarda ateroskleroza bağlı kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları diyabeti olmayanlara göre oldukça sık olarak karşımıza çıkar. Diyabetli hastalar arasında hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı da oldukça artmıştır.¹⁰⁵

Diyabetes mellitus (DM) batı toplumlarının yaklaşık % 3-5'inde görülmekte olup hastalığın prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Değişik toplumlar arasında prevalans oranları açısından büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusun (1988-1994 arası) % 5,1'inin diyabetli olduğu bulunmuştur.¹⁰⁶

DM için tanı kriterleri son olarak Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve WHO tarafından yeniden değiştirilmiştir. Hem ADA hem de WHO diyabet tanısı için açlık plazma glukozu ölçümünü esas almaktadır. Bunun nedeni açlık plazma glukoz ölçümünün klinikte kolay uygulanabilmesi, tekrarlanabilmesi ve değişkenliğin az olmasıdır. ADA ve WHO 'ya göre normal açlık kan glukozu <100 olmalıdır. Açlık kan glukozu ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/L) değeri ise diyabet için tanı kriteri olarak kabul edilmiştir.¹⁰⁵ WHO kriterlerine göre diyabet aynı zamanda 75 gr glukoz ile yapılmış tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/L) olması ile de konabilir. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) WHO'ya göre 75 gr glukoz ile yapılmış tolerans testinde (OGTT) 2.saat plazma glukozunun 140-200 mg/dl arasında olduğu

durumdur. ADA ve WHO tarafından kabul edilen diğer bir yeni ara grup ise, açlık plazma glukoz değerlerinin diyabet tanısını koyduracak yükseklikte olmayan ancak normal sayılamayacak bir yükseklikte olan, bozulmuş açlık glukozudur (IFG). Bu durumda ise açlık kan glukozu 100-126 mg/dl arasındadır.

Gerek IFG gerekse IGT'si olan bireylerde diyabet oluşma riski oldukça fazla olduğu için prediyabetik olarak kabul edilirler. Gebelik varlığı dışında IFG ve IGT, birer klinik durum olarak ele alınması gereken bozukluklar değildir, ancak bu kişilerdeki diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin fazla oluşu önemsenmeli ve ona yönelik önlemler alınmalıdır. IFG ve IGT'nin metabolik sendromla birlikteliği bilinmektedir.

Geniş popülasyon çalışmaları KOAH'lı hastalarda hafif evrede bile diyabet sıklığının (relatif risk:1,5-1,8) arttığını göstermektedir.²⁶ Bu ilişkinin sebebi net anlaşılamamıştır; ancak yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir. İlginç olarak astımlı hastalarda diyabet riskinde bir artış gözlenmemiştir. Astımla karşılaştırıldığında farklı inflamasyon paterni gözlemlendiğinden KOAH'daki sistemik inflamasyon diyabet ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle TNF- α ve IL-6 'yı içeren proinflamatuvar sitokinler insülin direncini artırarak tip-2 diyabet riskini arttırırlar.¹⁰⁷ CRP, TNF- α ve IL-6 yüksekliği aynı zamanda metabolik sendromda da gözlenmektedir.¹⁰⁸ Hipoksemisi olmayan KOAH'lı hastalarda sağlıklı kişilere kıyasla sistemik inflamasyona bağlı olarak daha çok insülin direnci gözlenmiştir. Bu ilişki KOAH'lı hastalardaki kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet riskinin artmasına katkıda bulunduğunu gösterebilir.¹⁰⁹

2.2.9. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Uyku apne sendromu; apne tipinin yoğunluğuna göre “Santral” ve “Obstrüktif Uyku Apne Sendromu” olarak ikiye ayrılrsa da, görülme sıklığının fazla olması nedeniyle (tüm olguların % 90 – 95 i) Uyku Apne Sendromu denildiğinde “Obstrüktif Uyku Apne Sendromu” (OSAS) anlaşılmaktadır. 1997 yılında ASDA (American Sleep Disorders Association) OSAS tanımını “Uykuda tekrarlayan üst solunum yolu tıkanmaları ile karakterize ve sıklıkla oksijen saturasyonunda azalmayla birlikte görülen bir sendrom” olarak tariflemiştir. Hastalığın prevalansı % 1-5 arasındadır. Majör semptomlar “horlama”, “tanıklı apne” ve “gündüz aşırı uyku halidir”. Polisomnografi

OSAS tanısı için " altın standart " tanı yöntemidir. Polisomnografi sonuçlarına göre apne-hipopne indeksi 5 < Normal, 5-15 Hafif, 16 - 30 Orta, > 30 Ağır şeklinde sınıflandırılabilir.¹¹⁰

Epidemiyolojik çalışmalarda obstruktif uyku apne sendromu (OSAS) olan hastaların % 20'sinde KOAH olduğu, KOAH'lı hastaların ise hastalığın ağırlığından bağımsız bir şekilde % 10'nda obstruktif uyku apne sendromu olduğu gösterilmiştir. KOAH'ın komorbiditelerinden birkaçı örneğin; endotel disfonksiyonu, kalp yetmezliği, diabetes mellitus ve metabolik sendrom OSAS hastalarında da gözlenir.¹¹¹ OSAS hastalarında sistemik inflamasyon ve oksidatif stres yanı sıra lokal olarak üst havayollarında da inflamasyon olduğuna dair kanıtlar vardır.¹¹²

2.2.10. Akciğer Kanseri

Normal akciğer fonksiyona sahip sigara içicilere kıyasla KOAH'lı hastalarda 3-4 kat daha fazla akciğer kanseri gelişir.¹¹³ Ayrıca özellikle ağır hastalığı olan KOAH'lı hastaların en sık ölüm sebebi akciğer kanseridir.³⁶ Küçük hücreli veya skuamöz hücreli karsinom, adenokanserden daha fazla görülür. Sigaranın kesilmesi riski azaltmamaktadır. İlginç olarak büyük prospektif çalışmalarda sigara kullanmayan KOAH'lılarda akciğer kanseri daha yaygın bulunmuştur.¹¹⁴

KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri sıklığındaki artıştan inflamasyon ve oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır.¹¹⁵ Sigara dumanı sonrasında salınan IL-6, IL-8, IL-10 gibi proinflamatuvar sitokinler tümör hücre büyümesi ve metastazı hızlandıran tümör anjiogenezisini uyarır. Bununla birlikte hem akciğer kanseri hem de KOAH patogeneğinde yer alması nedeniyle NFκ-β'nin ortak hastalık gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Antiinflamatuvar veya antioksidan tedavinin teorik olarak akciğer kanseri riskini azaltacağı düşünülmektedir. İnhal steroidler KOAH'da inflamasyonu baskılamadığı için akciğer kanseri mortalitesini azaltmazlar.¹¹⁶

2.2.11. Gastroözefagial Reflü

Mide içeriğinin kardiyadan özefagusa doğru yerdeğiştirmesine gastroözefagial reflü denir. Gastroözefagial reflü normal bireylerde genellikle yemeklerden sonra günde 8-10 kez gözlenen fizyolojik bir olaydır. Ancak bu olay hastada semptom ve bulgulara

yol açmışsa ve/veya distal özefagusta irritasyon ve zedelenmeye yol açmışsa gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH) adı verilir. GÖRH erişkinlerin % 20'sini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Pirozis, regurgitasyon ve disfaji major semptomlardır. Bu semptomların varlığı birçok hastada tanı için yeterli olmaktadır. Atipik semptomlar ve şiddetli semptomlar varlığında intraözefagial 24 saatlik pH ölçümü, endoskopi ve baryumlu özefagus grafisi gibi ileri tetkikler yapılmalıdır.¹¹⁷

GÖRH ve astım ilişkisi birçok çalışmada yer almış olup GÖRH'in astım semptomlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. KOAH'da GÖRH oluşumu için birçok predispozan faktör vardır. Diafram düzleşmesi, intraabdominal ve negatif intratorasik basınçta artış, teofilin ve β_2 agonist gibi alt özefagus sfinkter basıncını azaltan ilaçların kullanımı reflü oluşumunu artırır. 2001 de yapılan 100 KOAH'lı hastada yapılan anket çalışmasında GÖRH prevalansı % 30 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada GÖRH semptomlarının FEV₁'i < % 50 olan hastalarda daha sık olduğu bulunmuştur.¹¹⁸

2.3. Metabolik Sendrom

2.3.1 Tanım

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diabetes gelişmesi ile ilişkili olarak, bozulmuş glukoz ve insülin metabolizması, obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan proinflatuar, protrombotik bir durumdur.⁷ Öne sürülen farklı tanımlamalar nedeniyle metabolik sendrom tanısında problemler mevcuttur. Tablo 8'de metabolik sendromun farklı tanımlamaları gösterilmiştir. İlk tanımlama 1998' de WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yapılmış olup insülin direncinin majör risk faktörü olduğu ve tanı için insülin direncinin zorunlu olduğu açıklanmıştır.¹¹⁹ 1999'da EGIR (Avrupa insülin direnci çalışma grubu) tarafından WHO tanımlaması modifiye edildi. Burada da insülin direnci tanı için esastı ve popülasyondaki plazma insülin seviyesinin üst çeyrek dilimi insülin direnci olarak tanımlandı. WHO'dan farklı olarak EGIR abdominal obesiteye daha çok ağırlık verdi ve diabetlileri tanımlamaya dahil etmedi.¹²⁰ 2001'de alternatif klinik tanımlamayı NCEP ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III) tarafından yapılan tanımlamada tek bir kriter gerekliliği yerine 3 kriterin olması

kabul edildi.¹²¹ 2003’de AACE (Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği), ATP III tanımlamasını modifiye ederek insülin direncini yeniden temel kriter olarak kabul etti.¹²² 2005’de IDF (Uluslar arası Diabet Federasyonu), abdominal obesitenin insülin direnci ile korele olduğunu belirterek ATP III kriterlerini modifiye etti. IDF, metabolik sendrom risk faktörleri ve abdominal obesite arasındaki korelasyonda etnik farklılıklara dikkat çekmiş olup abdominal obesiteyi farklı tanımlamıştır.¹²³ Öne sürülen farklı tanımlamalar nedeniyle metabolik sendrom tanısında problemler mevcuttur.

Tablo 8. Metabolik Sendromun Farklı Tanımlamaları

Parametre	NCEP ATP III 2001	IDF 2005	WHO 1998	EGIR1999	AACE 2003
Gerekli olanlar		Bel çevresi ≥94 cm (E) ≥80 cm (K)	İnsülin direnci* Açlık glukozu ≥110 mg/dl; 2. saat glukozu ≥140 mg/dl	İnsülin direnci veya açlık hiperinsülinemisi (%25i aşan)	İnsülin direnci için yüksek risk” veya BMI≥25kg/m2veya Bel çevresi ≥102 cm(E) ≥88 cm (K)
Kriterlerin sayısı	≥3	Ve ≥2	Ve ≥2	Ve ≥2	Ve ≥2
Glukoz	≥100 mg/dl veya kan şekeri yüksekliği için ilaç kullanımı	≥100 mg/dl Veya DM tanısı		110-125 mg/dl	glukoz≥110 mg/dl; 2. saat glukoz≥140 mg/dl
HDL-K	<40 mg/dl (E) <50 mg/dl (K) Veya düşük HDL için ilaç kullanımı	<40 mg/dl (E) <50 mg/dl (K) Veya düşük HDL için ilaç kullanımı	<35 mg/dl (E) <40 mg/dl (K)	<40 mg/dl	<40 mg/dl(E) <50 mg/dl(K)
Trigliserid	≥150 mg/dl veya yüksek trigliserid için ilaç kullanımı	≥150 mg/dl veya yüksek trigliserid için ilaç kullanımı	≥150 mg/dl	≥180 mg/dl veya dislipidemi için ilaç kullanımı	≥150 mg/dl
Obesite	Bel çevresi ≥102 cm (E) ≥88 cm (K)		Bel-kalça oranı >0.9 (E), >0.85 (K) Veya BMI≥30 kg/m2	Bel çevresi ≥94 cm (E) ≥80 cm (K)	
Hipertansiyon	≥130/85 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥130/85 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥130/85 mmHg

NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 1999-2002 verilerinde Amerika Birleşik Devletleri erişkinlerde IDF kriterlerine göre % 39, ATP III kriterlerine göre ise % 34,5 oranında metabolik sendrom saptanmıştır.¹²⁴ Bu iki

tanımlama metabolik sendromun varlığı veya yokluğunu saptamada % 93 hastada çakışmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde şehir popülasyonunda IDF kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı, ATP III kriterlerinden % 15-20 daha fazla bulunmuştur. Farklı tanımların metabolik sendrom yönetimi ve prognozu benzerdir. Örneğin; 60-79 yaşları arasındaki İngiliz kadınlarının alındığı prospektif bir çalışmada bilinen koroner kalp hastalığı olmayan katılımcıların IDF, WHO, NCEP tanımlarının hepsinde benzer oranlarda koroner kalp hastalığı riski bulunmuştur. Yaş ile ayarlama yapıldığında hazard oranları (HR) 1.32, 1.45, 1.38 (sırasıyla) şeklinde bulunmuştur.¹²⁵

2.3.2. Epidemiyoloji

Metabolik sendrom prevalansı, yaş ve etnik özelliklere göre değişir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre metabolik sendrom prevalansı, genel popülasyonda % 22, 20-29 yaş grubunda % 7, 60-69 yaş grubunda % 44, 70 yaş üzerinde % 42 olarak bildirilmiştir.¹²⁶ NHANES 1999-2000 verilerine göre, sendromun sıklığı kadınlarda giderek artmaktadır.¹²⁷ 1990'lı yıllarda, Framingham Kalp Çalışmasına katılan, diyabet veya kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde (n:3323), metabolik sendrom prevalansının erkeklerde % 26,8, kadınlarda % 16,6 olduğu bulunmuştur. 1998'de sonuçlar yaşa göre düzeltildiğinde erkeklerde % 56, kadınlarda % 47'lik artış saptanmıştır.¹²⁸ Ülkemizde, 2004 yılı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarında NCEP-ATP III kriterlerine göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olup, kadınlarda % 41,1, erkeklerde % 28,8'dir.¹²⁹ Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, NCEP-ATP III kriterlerine göre erişkinlerde metabolik sendrom, erkeklerin % 31'inde ve kadınların % 43'ünde görülmüştür. Yine NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı, TEK HARF çalışmasında 1990 yılında % 24,4 iken, 10 yıl sonra % 36,2'ye yükselmiştir.¹³⁰

2.3.3. Risk faktörleri

Vücut ağırlığının artması en büyük risk faktörüdür. NHANES III 'e göre normal kilolularda % 5, fazla kilolularda % 22, obezlerde ise % 60 oranında metabolik sendrom

görülmektedir. İleri yaş, ırk, postmenopozal dönem, sigara, karbohidratdan zengin beslenme, fiziksel inaktivite, düşük sosyoekonomik düzey, genetik faktörler diğer risk faktörleridir.¹³¹

2.3.4. Patogenez

2.3.4.1. İnsülin Direnci

Dolaşımda normal veya artmış düzeylerde bulunan insülin hormonuna verilen biyolojik yanıtın yeterli olmaması ile karakterize klinik bir durumdur. Beslenme bozukluğu ve fiziksel aktivite kısıtlılığı gibi faktörler, periferik insülin direncinin gelişiminde rol oynamaktadır. Bu durum metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitusun gelişiminde rol oynayan ana patolojik parametredir. İnsülin direnci her ne kadar insüline duyarlı dokularda (kas ve yağ dokusu) insülinle indüklenen glukoz transportundaki bozulma olarak tanımlanabilirse de yol açtığı klinik sonuçları dolayısı ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonuna da neden olmaktadır.¹³² İnsülin direnci plazma glikoz düzeyleri normal iken de bulunabilir ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir.¹³³ Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücrel ve metabolik mekanizmalar rol almaktadır. Diyabetli bir hastada miyokard infarktüsü riski, diyabeti olmayan ve miyokard infarktüsü geçirmiş bir hastanın tekrar miyokard infarktüsü geçirme riski ile benzer bulunmuştur.¹³⁴ Bu nedenle ATP III kılavuzunda diabetes mellituslu hastalardaki kardiyovasküler risk, koroner arter hastalarındaki ile eşit kabul edilmiş ve diabetes mellitus bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm gelişme riski, normal glukoz toleransı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.¹³⁵ Diyabetiklerde diğer metabolik sendrom faktörlerinin bir arada bulunması, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için daha yüksek bir risk ifade eder.¹³⁶ Periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar şunlardır.

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
3. OGTT

4. Glikozun Sürekli infüzyon Modeli (CIGMA)
5. Minimal Model ile sık örnekli iv glikoz tolerans testi
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Homeostasis Model Assesment (HOMA): Glikoz ve insülin değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası tek kan örneği alınır ve aşağıdaki formül kullanılır. İnsülin direnci olanlarda HOMA-IR >2,7dir.¹³⁷

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glikozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / 22,5$$

2.3.4.2. Obezite ve Artmış Bel Çevresi

Abdominal obezlerde genellikle insülin direnci oluşmaktadır. Ancak insülin direnci olmayan kişilerde belirgin abdominal obezite oluşursa metabolik sendrom gelişebilmektedir. Bu bulgular vücuttaki yağ dağılımının özellikle abdominal bölgede olmasıyla, metabolik sendrom etyolojisinde önemli rol oynadığı fikrini desteklemektedir.¹³⁸

TEKHARF çalışmasında tanım için bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda >88 cm olarak kullanıldığında, erkeklerimizin % 22,6'sı, kadınlarımızın da % 61'i abdominal obeziteye sahiptir. Bu sonuçlara göre abdominal obezitenin toplam 10,5 milyon Türk yetişkininde (2,8 milyon erkek ile 7.6 milyon kadında) bulunduğu tahmini yapılmaktadır. Bu, abdominal obeziteyi, Türk yetişkinlerinde kardiyovasküler hastalıkta en yaygın risk faktörleri arasında, sigara içimi, HDL-kolesterol düşüklüğü ve hipertansiyondan sonra, 4'üncü sıraya yerleştirir. Abdominal obeziteyi gösteren bel-kalça oranı sınırları ise tartışmalıdır. Sıklıkla kullanılan sınırlar erkeklerde >0,95, kadınlarda 0,85'dir. Bu ölçütlerle, Türk erkeklerinin % 47'si, kadınlarının da % 60,7 abdominal obeziteli görünmektedir. Elli yaşının üzerindeki bireylerde bu oranlar daha da yüksektir.¹³⁹

2.3.4.3. Aterojenik Dislipidemi

Yüksek trigliserid düzeyi (>150 mg/dl), düşük HDL kolesterol düzeyi (kadında <50 mg/dl, erkekte <40 mg/dl) ve artmış VLDL partikülleri ile karakterizedir. Bu sendromda total non-HDL kolesterol düzeyi yükselmiş olabilir, sıklıkla gerçekte LDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak artmamıştır.¹⁴⁰ Aterojenik dislipidemi gelişmesindeki temel faktör, obezitede hepatik lipaz aktivitesinin artmasıdır. Hepatik lipaz, HDL kolesterol partikülünü parçalar ve kandaki düzeyini düşürür. Karaciğerde artmış serbest yağ asidi stimülasyonu ile trigliseridden zengin VLDL yapımı artar. Lipoprotein çekirdeğinde trigliserid artarken kolesterol ester azalmasından dolayı HDL içindeki kolesterol azalır. Trigliseridden zengin HDL ve LDL oluşur. HDL ve LDL' nin trigliseridden zengin yapıları metabolizmalarını değiştirir. Bu HDL'ler çabuk hidrolize olur ve düzeyleri düşer. Trigliseridden zengin LDL partikülleri lipolize maruz kalarak VLDL partiküllerini oluşturur. Meydana gelen dislipidemi oldukça aterojeniktir ve insülin direnci olan bireylerde kardiyovasküler riski artırır.¹⁴¹

2.3.4.4. Hipertansiyon

Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. raporunda (JNC VII), normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilmiş, önceki kılavuzdaki normal tansiyon sınırları içinde bulunan sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg kan basınçları prehipertansiyon olarak sınıflandırılmıştır.¹⁴² Metabolik sendrom kriteri olarak kan basıncı sınırlarında, kılavuzlar arasında da farklılık vardır. ATP III, IDF ve AACE kılavuzlarında kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri iken, WHO ve EGIR sınıflamalarında 140/90 mmHg alt sınırdır.¹⁴³

Esansiyel hipertansiyonu olanlarda sıklıkla insülin direnci vardır ve tersi de doğrudur.¹⁴⁴ İnsülin, sağlam endotelde, nitrik oksit yoluyla vazodilatasyon sağlar. İnsülin direncinde, azalmış nitrik oksit, endotelin-1'in vazokonstriktif etkisini karşılayamadığı için arteriyel vazokonstriksiyon olur. İnsülin direnci ve hiperinsülineminin ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sistem aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkilidir.¹⁴⁵

2.3.4.5. Proinflamatuvar Sitokinler

Metabolik sendromun düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yağ dokusuna yerleşen makrofajların, lokal ve sistemik dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin (CRP, TNF- α , IL-6) kaynağı olabileceği ileri sürülmektedir. Yağ dokusunda, kasta ve karaciğerdeki insülin direncinin; proinflamatuvar sitokinler ile anti-inflamatuvar sitokin olan adiponektinin relatif eksikliği ile ilişkili olmasının yanında bunların yaptığı zararların direkt sonucu olabileceğine dair bulgular vardır.¹⁴⁶

2.3.5. Klinik

Metabolik sendrom tip 2 diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür. Bunların dışında obezite ilişkili birçok hastalık (hepatosteatoz, kronik böbrek hastalığı, mikroalbüminüri, polikistik over, obstruktif uyku apne hastalığı, hiperürisemi, gut, demans) ile ilişkili bulunmuştur.¹⁴⁷

2.3.6. Tedavi

ATPIII'e göre 2 büyük tedavi hedefi vardır; fiziksel aktivitenin artırılması, kilo kontrolünün sağlanması, yaşam stilinin değiştirilmesine rağmen devam eden kardiyovasküler ve tip 2 diyabet risk faktörlerinin tedavisi. Tablo 9'da metabolik sendromun tedavisi özetlenmiştir.¹⁴⁸

Tablo 9. Metabolik Sendrom Tedavisi

Yaşam tarzının değiştirilmesi
Diet
Egzersiz
Oral hipoglisemik ajanlar
Lipid düşürücü ilaçlar
Antihipertansif ilaçlar

a) Yaşam tarzı değişiklikleri: Haftada 0,5-1 kg verebilmek için kalori alımı 500-1000 kaloriye düşürülmelidir. Hedef ilk bir yıl içinde kilo kaybının % 7-10 civarında olmasıdır. Hedef kiloya ulaşıncaya kadar zayıflamaya devam edilmelidir.

b) Diyet: Diyetle dikkat edilmesi gereken konulardan en önemlileri doymuş yağların ve kolesterolün azaltılmasıdır. Doymuş yağ total kalorisinin % 7'sinden az

olmalı, kolesterol alımı 200 mg/dl'yi geçmemelidir. Diyetle alınan yağ büyük oranda doymamış yağ olmalıdır. Glukoz şeklindeki şeker azaltılmalı, meyve, sebze, tahıl alımı artırılmalıdır.

c) Egzersiz: Düzenli orta şiddette, en az 30 dk. tercihen 60 dk. aralıklı ya da devamlı egzersiz, haftanın 3-5 günü yapılmalıdır. Hastanın egzersiz düzeni mevcut kalp hastalıklarına göre düzenlenmelidir.

d) Oral hipoglisemik ilaçlar: Sadece yaşam tarzı değişikliği ile bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransının tip2 diyabete dönüşümü engellenebilmektedir. Metformin ve thiazolidindionlar da bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda tip2 diyabet gelişim riskini azaltmaktadırlar. Tip2 DM'lu bir hasta aynı zamanda metabolik sendromun diğer faktörlerini de taşıyorsa önce dislipidemi ve hipertansiyon tedavi edilmelidir. Hemogloblin A_{1c} % 7 civarında tutulursa mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar azalır.

e) Lipid düşürücü ilaçlar: Metabolik sendromda dislipidemisi olan yüksek riskli hastalarda statin ve fibrat grubu ilaçlar kullanılabilir. Statinler Hidroksi Metil Gluteril Koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri olup en güçlü LDL kolesterol düşürücü ilaçlardır. Karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ederler. Fibratlar ise trigliseridden zengin partiküllerin katabolizmasını hızlandırır ve VLDL oluşmasını azaltırlar. Yine fibratlar PPAR-a' yı aktive ederek, apoA genlerinin up-regülasyonu ile, apoC III, PAI-1 ve fibrinojen gen serilerinin ekspresyonunu azaltarak, HDL'yi yükseltirler. Niasin ise adipositlerden serbest yağ asidi mobilizasyonunu azaltarak ve karaciğerden VLDL çıkışını azaltarak gösterir. Statinler major kardiyovasküler hastalıkla ilgili olayları azaltırken fibratlar da aterojenik dislipidemiye azaltır. Bazı durumlarda ikisinin birlikte kullanılması yüksek düzeydeki aterojenik dislipideminin düşürülmesinde başarılı olur. Fakat bu iki ilacın beraber kullanımı miyopati riskini artırır.

f) Antihipertansif ilaçlar: Kan basıncı yüksekliği, yaşam tarzı değişiklikleri ile ve özellikle tip2 diyabeti olanlarda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri ile kontrol altına alınmalıdır. Bu ilaçlar hem kardiyoprotektif, hem de renoprotektif özellik taşımaktadırlar.

g) Protrombotik durum: Tromboza olan eğilimi azaltmak için düşük doz aspirin ve diğer antitrombotik ilaçları kullanmaktır.

2.3.7. KOAH ve Metabolik Sendrom

KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyon sonucu gelişen komorbiteler içinde metabolik sendromun bir veya daha fazla komponenti bulunabilmektedir. Kardiyopulmoner rehabilitasyon programına alınan KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansını araştıran bir çalışmada (38 KOAH, 34 sağlıklı); KOAH'lıların % 47'sinde ve sağlıklıların % 21'nde metabolik sendromun 5 kriterinden en az 3 tanesi gösterilmiştir. Yine KOAH lı erkeklerde %61, KOAH lı kadınlarda ise % 27 oranında metabolik sendrom saptanmıştır.¹⁰ Obez ve normal kilolu KOAH'lılarda metabolik sendrom ve inflamasyon belirteçlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise obezlerde TNF- α , IL-6, leptin seviyeleri yüksek iken, adiponektin seviyesi düşük bulunmuştur. Ayrıca aşırı kiloluların % 50'sinde NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom bulunmuşken normal kiloluların hiçbirinde metabolik sendrom gösterilememiştir.¹⁴⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmada Kasım 2008-Ağustos 2009 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniği ve Sağlık Bakanlığına bağlı Adana Göğüs Hastalıkları Hastanesi polikliniğine başvuran GOLD 2006 kriterlerine göre klinik ve spirometrik olarak KOAH tanısı konulmuş 40 yaş üzeri, halen sigara içen veya bırakmış 142 stabil hastada ve benzer yaş ve cinsiyete sahip sigara içen veya bırakmış 71 sağlıklı yetiştinden oluşan kontrol grubunda komorbiteler ve metabolik sendrom sıklığı incelendi. Hastalara sosyo-demografik özelliklerini, sigara içme öykülerini, dispne düzeylerini, hastalıkla ilgili bilgilerini, kullandıkları ilaçları ve fiziksel aktivite düzeylerini içeren bir anket formu uygulandıktan sonra nabız, tansiyon, boy-ağırlık, BMI, bel çevresi, kalça çevresi, FFM, FFMI ölçümleri alındı. Hemogram ve biyokimyasal testleri içeren periferik venöz kan ve arteriel kan gazı örnekleri alındıktan sonra PA Akciğer grafisi, EKG, EKO, kemik dansitometri ölçümü ve 6 dakika yürüme testi yapıldı. Son 2 ay içinde atak geçiren ve sistemik steroid kullanan KOAH'lı hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. İncelemeler

1-Dispne (fonksiyonel) düzeyleri ;

Hastaların dispne düzeyleri British Medical Research Council (MRC) ölçütü kullanılarak 0 dan 5 e kadar derecelendirildi.¹⁵⁰(ek-1) Buna göre; Ağır egzersizde bile dispne yok ise “0”, ağır egzersizde nefes darlığı var ise “1”, yokuşta veya düz yolda hızlı yürüyüşte nefes darlığı var ise “2”, yaşlılarından daha yavaş yürüme veya düz yolda dinlenme ihtiyacı var ise “3”, 90 m düz yolda nefes darlığı ve 1-2 dk dinlenme ihtiyacı var ise “4”, ev içi aktivitelerinde bile nefes darlığı var ise “5” puan verildi.

2-Fiziksel aktivite düzeyleri

Fizik aktivite düzeyini belirlemek için “Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi kısa form-7 gün” Türkçe versiyonu kullanıldı.¹⁵¹(ek-2) Anketin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış, Türk toplumuna uygun olduğu bulunmuştur.

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi, Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçüm Grubu tarafından (International Group for Consensus of Physical Activity Measurements) geliştirilmiş olup, Dünya Sağlık Örgütü'nün onayı ile 25 ülkede kullanılmıştır. Farklı ülke ve sosyokültürel farklılıkların fiziksel aktivite tanımları standardize edilmiştir. Anketin kısa formu, aktiviteleri hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 ayrı gruba ayırıp her bir aktivitenin haftada kaç gün ve kaç dakika yapıldığını sorgulamaktadır. Listede hafif, ağır ve çok ağır olarak 3 kategoride toplanan aktiviteler için literatürde yer alan MET (metabolik eşdeğer) değerleri bulundu. Günlük yapılan aktiviteler dakika cinsinden toplanıp haftalık değerler elde edildi ve hafif aktiviteler 3,3 ile, ağır aktiviteler 4,0 ile, çok ağır aktiviteler 8,0 ile çarpılarak 3 ayrı MET değeri toplamından toplam MET hesaplandı. MET puanı 600 kcal/dk'dan düşük değer alanlar inaktif, 600-3000 kcal/dk orta aktif, 3000 kcal/dk'nın üzeri değer alanlar ise ağır aktif olarak değerlendirildi.

3-Solunum fonksiyon testleri

Hastalara ATS kriterlerine uygun olarak Jeager marka spirometre cihazı ile ÇÜTF Göğüs Hastalıkları ABD polikliniğinde solunum fonksiyon testi üç kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedildi. Bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puff salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV₁/ FVC (%), FEV₁ (% , lt), FVC (% , lt) değerleri ölçüldü. GOLD 2006'ya göre KOAH evrelendirmesi yapıldı. Buna göre postbronkodilatör FEV₁/FVC < % 70 olanların, FEV₁ 'i >% 80 evre 1, FEV₁ % 50-80 arasında ise evre 2, FEV₁ % 50-30 arasında ise evre 3, FEV₁<% 30 ise evre 4 KOAH olarak kabul edildi.¹ Yine Jeager marka analiz cihazı ile tek soluk yöntemi kullanılarak DLCO ve DLCO/VA; Jeager marka vücut pletismografisi ile akciğer volümleri (RV, TLC, RV/TLC) ölçüldü.

4-Kan gazları

Oda havasında ve oturur pozisyonda heparinle yıkanmış enjektörle radyal arterden alınan 1 cc arteryel kan gazı örnekleri ÇÜTF merkez laboratuvarında kan gazı analiz cihazı ile değerlendirildi.

5- Altı dakika yürüme testi

Hastaların egzersiz kapasitelerindeki değişimler 6 dakika yürüme testi ile değerlendirildi. Bu test ATS önerilerine göre yapıldı¹⁵². Bunun için ÇÜTF Göğüs Hastalıkları kliniğinde 30 metrelik hastane koridorunda 6 dakika boyunca kendi ritimlerinde mümkün olduğu kadar uzun mesafe yürümeleri istendi ve alınan mesafe metre cinsinden kaydedildi. Hastalara 6 dakika boyunca zorlandıkları an istirahat etmelerine izin verildi.

6- BODE indeksi

BODE indeksi ise vücut kitle indeksi, FEV₁, MRC dispne skoru ve 6 dk yürüme testine göre skorlandırıldı. Ek olarak BODE skoru puanlara göre evrelendirildi. Buna göre BODE skoru 0-2 arasında olanlar evre 1, 3-4 arasında olanlar evre 2, 5-7 arasında olanlar evre 3, 8-10 arasında olanlar evre 4 olarak değerlendirildi.¹⁵³ BODE indeksi Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. BODE İndeksi

BODE İndeksi	0	1	2	3
FEV1 (% beklenen)	≥ 65	50-64	36-49	≤35
6 dakika yürüme testi	≥350	250-349	150-249	≤149
MMRC dispne skoru	0-1	2	3	4
Vücut kitle indeksi(BMI)	>21	≤21		

7- Antropometrik ölçümler, kan basıncı ve fizik muayene

Anket formu uygulandıktan sonra boy, ağırlık, kan basıncı ölçümü ve fizik muayene tek kişi tarafından ÇÜTF Göğüs Hastalıkları polikliniğinde yapıldı.

a) Boy-ağırlık ölçümleri: Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif sportif kıyafetler ile 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 0,5 cm hassasiyetinde ölçüldü.

b) Vücut kitle indeksi(BMI):Ağırlığın boyun karesine (m²) oranı ile hesaplandı ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine göre 4 gruba ayrıldı. Buna göre BMI:

<18,5 olanlar; düşük kilolu

18,5-24,99 olanlar; normal kilolu

≥ 25-30 olanlar; aşırı kilolu

≥ 30 olanlar ise obez olarak kabul edildi.¹⁵⁴

c) Yağsız vücut kitle indeksi (FFMI): Hastalar boş mide ile 15 dakika supin pozisyonda dinlendikten sonra ÇÜTF Dahiliye Endokrinoloji bölümünde bulunan bioelektrik impedans analizatörü ile yağsız vücut kitlesi (FFM) ölçüldü; FFM'nin boyun karesine oranı ile FFMI elde edildi.

d) Kan basıncı: 15 dakika dinlenme periyodundan sonra yatar pozisyonda iken her iki koldan ölçüm yapıp en yüksek değer kaydedildi.

e) Bel çevresi; En alt kosta ile processus spina ilaca anterior superior arasındaki en küçük bel çevresi, göbek üzerinden yere paralel mezru ile ölçüldü.

f) Bel- kalça oranı: Arkada gluteus maximus'un önde ise simfiz pubis'in üzerinden geçen en geniş çap ölçümü kalça çevresi olarak alındı ve bel/kalça oranı kaydedildi.

8- Periferik kan örnekleri

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri EDTA'lı tüplere 2 cc konularak hemogram ölçümü yapıldı. HDL-K, LDL-K, Trigliserid COBAS INTEGRA 800 cihazında enzimatik kolorimetrik yöntem ile, açlık kan şekeri ve açlık insülini ise 12 saatlik bir açlıktan sonra enzimatik hekzokinaz yöntemiyle merkez laboratuvarında ölçüldü. HOMA (Homeostasis Model Assesment) indeksi ise açlık kan şekeri mmole çevrildikten sonra aşağıdaki formüle göre hesaplandı ve insülin direnci olarak kaydedildi. HOMA indeksi $> 2,7$ olanlar insüline dirençli kabul edildi¹³⁷.

HOMA indeksi: Açlık kan şekeri x Açlık insülini/22,5

Kan üre azotu (BUN) ise kinetik test ile T3-T4-TSH, total protein-albumin, kan elektrolitleri (Na, K), SGOT, SGPT, BNP, Fe, Ferritin ve spot idrarda mikroalbumin ise yine aynı gün merkez laboratuvarında ölçüldü.

9- Komorbitelerin varlığı

Komorbitelerin varlığı iki şekilde değerlendirildi. Birincisi; yapılan tetkiklerle, ikincisinde ise hastalara bir doktor tarafından daha önceden tanı konulan veya ilaç başlanan hastalıklarının olup olmadığı sorgulanarak.

A) Tanı konulan komorbiditeler

a) Depresyon ve anksiete bozukluğu varlığı: Depresyon ve anksiete varlığı Hastane anksiete-depresyon ölçeğinin Türkçe uyarlaması (HAD-S) ile ölçüldü.¹⁵⁵(ek-3) Bu ölçek, 14 maddeden oluşmaktadır. Tek sayılı maddeler anksiyete ve çift sayılı maddeler depresyonu araştırmaktadır. Ölçek dörtlü likert tipi bir kendini değerlendirme aracıdır ve maddelerin puanları 0-3 arasındadır. Ancak her maddenin puanlaması değişik biçimdedir. Bu ölçeğin Türkçe formunun anksiyete alt ölçeğinin kesme noktası 10, depresyon alt ölçeğinin kesme noktası 7 olarak bulunmuştur. Bu puanların üzerinde puan elde edilen hastalar risk grubu olarak kabul edildi.

b) Kaşeksi FFMI <17 (E) , <14 (K) veya BMI< 18,5 değerleri kaşeksi olarak değerlendirildi.^{154,72}

c) Hipertansiyon JNC VII'ye göre arteriel kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde olması ile hipertansiyon tanısı konuldu.¹⁴²

d) Anemi; Hb değeri erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL nin altı olarak kabul edildi.

e) Osteoporoz; ÇÜTF Radyoloji ABD de yapılan kemik dansitometresinde L1-L4 vertebra ve femur boynu ölçümlerinde T skoru ≤ -2.5 olması osteoporoz olarak kabul edildi.^{78,79}

f) Kardiyovasküler hastalıklar

(sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı)

Tüm hastalara ve kontrol grubuna Acuson Sequa C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3,5 mHz frekanslı transduser kullanılarak transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. İnceleme hasta sırtüstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde uygun ekokardiyografik pencereler bulunarak yapıldı.

M-mod inceleme; Amerikan ekokardiyografi derneğinin önerileri doğrultusunda parasternal uzun aks üzerinde mitral kapak ile papiller kas arasından uygun M-mod görüntüleri elde edildi. Ultrasonografik ışınların interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarına dik düşmesi ile elde edilen kesitlerden sol ventrikül sistol ve diastol sonu iç boyutları ölçüldü ve ekokardiyografi cihazı ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. EF< % 50 olanlarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olduğu düşünüldü.

Nabız dalgalı ekokardiyografi ölçümleri ile sol ventrikül diastolik erken ve geç dalgaların akım zirve hızları ve bu dalgaların oranları ölçülerek sol ventrikül diastolik fonksiyonu değerlendirildi.

Varolan triküspit yetersizliğinden faydalanılarak sistolik pulmoner arter basıncı ekokardiyografi ile belirlendi. Sağ ventrikül sistolü sırasında meydana gelen triküspit yetersizlik akım hızı, sistol sırasında sağ ventrikül ile sağ atriyum arasında meydana gelen zirve basınç farkını yansıtır. Bu basınç farkı ile sağ ventrikül sistolik basıncı tahmin edildi. Hastada eş zamanlı pulmoner kapak veya sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu olmadığında, bulunan sağ ventrikül sistolik basıncı sistolik pulmoner arter basıncına eşit kabul edildi. Sistolik pulmoner arter basıncı >40 mmHg olanlarda pulmoner hipertansiyon düşünüldü.⁵⁰

Koroner arter hastalığı varlığı semptom ve EKG (kardiyak zedelenme indeksi) ile araştırıldı. Kardiyak zedelenme indeksi, bir EKG skorlama sistemidir ve miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda ve uzun süre hastanede yatan hastalarda uzun dönem kardiyovasküler mortaliteyi yansıtır. Minnesota Code (epidemiolojik çalışmalarda kullanılan EKG sınıflandırması) rehberliğinde myokard infarktını gösteren 12 kritere göre geliştirilmiştir. Bu kriterlere göre toplam skor elde edildi. Buna göre indeks ≥ 20 ise muhtemel kardiyak zedelenme (koroner arter hastalığı) olarak değerlendirildi.⁴⁴(ek-4)

g) Akciğer Ca semptom, fizik muayene, PA Akciğer grafisi ile değerlendirildi.

h) DM varlığı: Açlık kan şekeri <100 mg/dl olması normal kabul edilirken, açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl olması hiperglisemi, >126mg/dl üzerinde olması DM olarak kabul edildi.¹⁰⁵

ı) Metabolik sendrom ise NCEP ATP III 2001, IDF 2005, EGIR 1999 ve AACE 2003'e göre (Tablo 11'de) tanımlanan şekillerde araştırıldı.

Tablo 11. Metabolik Sendromun 4 Klinik Tanımlaması

Parametre	NCEPATPIII 2001	IDF 2005	EGIR1999	AACE 2003
Gerekli olanlar		Bel çevresi ≥94 cm (E) ≥80 cm (K)	İnsülin direnci veya açlık hiperinsülinemisi (%25'i aşan)	İnsülin direnci için yüksek risk” veya BMI≥25kg/m2veya Bel çevresi ≥102 cm(E) ≥88 cm (K)
Kriterlerin sayısı	≥3	Ve ≥2	Ve ≥2	Ve ≥2
Glukoz	≥100 mg/dl veya kan şekeri yüksekliği için ilaç kullanımı	≥100 mg/dl Veya DM tanısı	110-125 mg/dl	glukoz≥110 mg/dl; 2. saat glukoz≥140 mg/dl
HDL-K	<40 mg/dl (E) <50 mg/dl (K) Veya düşük HDL için ilaç kullanımı	<40 mg/dl (E) <50 mg/dl (K) Veya düşük HDL için ilaç kullanımı	<40 mg/dl	<40 mg/dl(E) <50 mg/dl(K)
Trigliserid	≥150 mg/dl veya yüksek trigliserid için ilaç kullanımı	≥150 mg/dl veya yüksek trigliserid için ilaç kullanımı	≥180 mg/dl veya dislipidemi için ilaç kullanımı	≥150 mg/dl
Obesite	Bel çevresi ≥102 cm (E) ≥88 cm (K)		Bel çevresi ≥94 cm (E) ≥80 cm (K)	
Hipertansiyon	≥130/85 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥130/85 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥140/90 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥130/85 mmHg

B) Hastaların kendi ifadelerine dayanan hastalıklar

Periferik vasküler hastalık, gastroözefagial reflü hastalığı, Uyku-apne sendromu, Lösemi, kollojen doku hastalığı, artroz, serebrovasküler hastalık, hemipleji, orta-ağır karaciğer ve böbrek hastalığı, metastatik ve non-metastatik solid tümör ise hastalara bir doktor tarafından yukarıdaki hastalıklarının olduğu, söylenip söylenmediği sorularak incelendi.

İstatistiksel metod:

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümlerin (cinsiyet, eğitim durumu, grup, gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse (yaş, boy, kilo, gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki

Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda komorbidite ve metabolik sendrom sıklığını araştırmak amacıyla, 142 KOAH'lı hasta ve 71 sağlıklı yetişkin incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubunun sosyo-demografik özellikleri Tablo 12'de gösterilmiştir. KOAH'lı grupta 127 erkek (% 89,4) bulunurken; kontrol grubunda 57 erkek (% 80) bulunmaktaydı. KOAH'lı hastaların 88'i (% 62) ve kontrol grubunun 48'i (% 67,6) halen sigara içen kişilerden oluşmaktaydı. Hasta grubunda sigara içme yoğunluğu daha yüksek, fiziksel aktivite düzeyleri ile solunum fonksiyonları daha düşük bulunurken, diğer demografik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre demografik özellikleri Tablo 13'de gösterilmiştir. KOAH'lı erkek hastalar kontrol grubundaki erkeklere göre daha yoksuldu ($p=0,034$) ve daha düşük fiziksel aktivite düzeyine sahipti ($p=0,003$). KOAH'lı kadın hastalar kontrol grubuna göre daha yüksek eğitim düzeyine sahipti ($p=0,045$) ve halen sigara içenlerin oranı daha yüksekti ($p=0,042$). Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin, hasta ve kontrol grubundaki kadınlara göre sigara içme öyküleri fazla iken, hasta ve kontrol grubundaki kadınların, hasta ve kontrol grubundaki erkeklere göre vücut kitle indeksleri daha yüksek saptandı.

KOAH'lı hastaların cinsiyete göre klinik özellikleri Tablo 14'de gösterilmiştir. KOAH'lı hastaların 14'ü (% 9,9) GOLD evre I; 65'i (% 45,8) evre II; 63'ü (% 44,4) ise evre III- IV de yer almaktaydı. KOAH'lı hastaların 45'i (% 31,7) son bir yılda atak geçirmiş ve 15'i de (% 10,6) son bir yılda atak nedeniyle hospitalize edilmiş kişilerden oluşmaktaydı. Uzun etkili antikolinerjik ilaç kullanımı dışında kadın ve erkek hastalar arasında diğer klinik özellikler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

KOAH'lı hastaların ve kontrol grubunun yapılan tetkiklerle tanı konulan ve hastaların kendi ifadelerine göre bir doktor tarafından tanı konulan komorbiditelerin dağılımları Tablo 15'de gösterilmiştir. KOAH'lı hastalarda tanı konulan hastalıklar arasında en sık saptanan komorbiditeler; hipertansiyon (% 41,5), metabolik sendrom (% 36,6), pulmoner hipertansiyon (% 14,8), osteoporoz (% 28,9), koroner arter hastalığı (% 20,4), depresyon (% 14,8), anemi (% 14), anksiyete (% 12),diabet (% 12) şeklindedir. Tetkiklerle saptanan bu komorbiditelerin çok azının daha önceden bir doktor tarafından tanı konulduğu ve bu hastaların çok azının hastalıklarıyla ilgili ilaç kullandıkları

izlenmiştir. KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon, osteoporoz, koroner arter hastalığı prevalansı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,032$, $p=0,005$). Hastaların kendi ifadelerine dayanan doktor tanıli hastalıklardan OSAS, hemipleji ve metastatik kansere hiç rastlanmamıştır.

KOAH'lı hastaların ve kontrol grubunun yapılan tetkiklerle tanı konulan ve hastaların kendi ifadelerine göre bir doktor tarafından tanı konulan komorbiditelerin cinsiyete göre dağılımları Tablo 16'da gösterilmiştir. KOAH'lı erkeklerde en sık görülen komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (% 42,5), metabolik sendrom (% 35,4), pulmoner hipertansiyon (% 16,5), osteoporoz (% 29,1), koroner arter hastalığı (% 19,7), anemi (% 13,4), depresyon (% 11), diyabet (% 10,2), sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (% 9,4), anksiyete (% 9,4) idi. Bunlardan pulmoner hipertansiyon, osteoporoz ve koroner arter hastalığı prevalansı KOAH'lı erkek hastalarda kontrol grubundaki erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,028$, $p=0,012$). KOAH'lı kadınlarda en sık görülen komorbiditeler sırasıyla depresyon (% 46,7), metabolik sendrom (% 46,7), hipertansiyon (% 33,3), anksiyete (% 33,3), osteoporoz (% 26,7), koroner arter hastalığı (% 26,7), diyabet (% 26,7), anemi (% 20) olarak saptandı. Komorbiditelerin prevalansı yönünden KOAH'lı kadınlar ile kontrol grubundaki kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

KOAH'lı hastalarda ve kontrol grubunda tanı konulan ve hastaların kendi ifadelerine dayanan hastalıkların sayısal dağılımı Tablo 17'de gösterilmiştir. 3 ve daha fazla komorbiditeye sahip olanların oranı KOAH'lı hastalarda (% 42,3), kontrol grubuna göre (% 23,9) anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,013$). Hastaların kendi ifadelerine dayanan hastalıkların dağılımında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=1,0$).

KOAH'lılarda 127 (% 89,4) hastanın ve kontrol grubunda 56 (% 78,9) kişinin en az bir komorbiditesi vardı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,037$). Bu ilişki Şekil 3'de gösterilmiştir.

KOAH'lı hastalarda komorbidite varlığını ve sayısını etkileyen faktörler Tablo 18'de gösterilmiştir. KOAH'lı hastalarda cinsiyet, yaş grubu, sosyo-ekonomik durum, son bir yıldaki atak sayısı, sigara, BMI, FFMI, fiziksel aktivite düzeyi, hastalığın evresi ile komorbidite sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamışken, 3 ve

daha fazla komorbiditesi olanlarda BODE indeksi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,008$).

KOAH'lı hastaların hastalığın evresine göre komorbidite dağılımı Tablo 19'da gösterilmiştir. KOAH'lı hastalarda kaşeksi, pulmoner hipertansiyon, osteoporoz, sol ventrikül disfonksiyonu, koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom sıklığının hastalığın evresi ile arttığı, ancak bunlardan sadece koroner arter hastalığındaki artışın Şekil 4'de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,006$).

KOAH'lı hastaların ve kontrol grubunun metabolik özellikleri Tablo 20'de gösterilmiştir. KOAH'lı hastalar kontrol grubuna göre daha düşük kiloluydu ($p=0,008$), BMI ile fiziksel aktivite düzeyleri daha düşüktü ($p=0,001$) ve daha yoğun sigara içme öyküsüne sahipti ($p=0,021$). Diğer metabolik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Hasta ve kontrol grubunun bazı klinik özellikleri ve farklı tanımlamalarla metabolik sendrom prevelansı Tablo 21'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda hipertansiyon, santral obesite, trigliserid yüksekliği, hiperglisemi prevelansları, ilaç kullanım öyküleri ve dört farklı klinik tanımlamaya göre metabolik sendrom prevelansları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. KOAH'lılarda koroner arter hastalığı prevelansı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunurken ($p=0,005$), HDL düşüklüğü olanların oranı ise kontrol grubunda daha yüksek bulundu ($p=0,038$).

KOAH'lı hastalarda ve kontrol grubunda dört farklı klinik tanımlamaya göre metabolik sendrom prevelansları Şekil 5'de gösterilmiştir. Buna göre en yüksek değerler IDF' ye ait iken, en düşük değerler EGIR'a aitti.

NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanımlamasının diğer tanımlamalarla uyumuna bakıldığında en iyi uyum IDF de saptanmıştır (IDF için $\kappa=0,882$, AACE tanımı için $\kappa=0,696$, EGIR tanımı için $\kappa=0,440$).

KOAH'lı hastalarda metabolik sendrom varlığını etkileyen faktörler Tablo 22'de gösterilmiştir. KOAH'lı kadın hastalarda abdominal obesite ve düşük HDL'si olanların oranı erkek hastalardan anlamlı derecede daha yüksek bulunurken ($p=0,001$, $p=0,001$), metabolik sendromun 4 farklı klinik tanımlamasının cinsiyet ile değişmediği gözlemlendi ($p>0,05$). Yaş arttıkça santral obesite, trigliserid yüksekliği, hipertansiyon ve metabolik sendrom sıklığının arttığı ancak bunlardan sadece hipertansiyonun ve IDF kriterlerine

göre metabolik sendrom prevelansının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,049$). Fiziksel aktivitesi yüksek olan KOAH'lıların hiçbirinde metabolik sendrom ve hipertansiyon saptanmadı. Fiziksel aktivite düzeyi azaldıkça santral obesite ve insülin direnci sıklığındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,021$, $p=0,026$). IDF'ye göre metabolik sendrom prevelansı yaş artışından ($p=0,049$), AACE'ye göre metabolik sendrom prevelansı ise alkol kullanımından ($p=0,009$) etkilenmiş olup, NCEP ATP III ve EGIR kriterlerine göre metabolik sendrom prevelansını etkileyen herhangi bir faktör saptanmamıştır.

KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayanların özellikleri Tablo 23'de gösterilmiştir. Buna göre KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayanlarda yaş, açlık kan şekeri, sigara-alkol öyküsü ve hastalığın evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), HDL, LDL, trigliserid, insülin, HOMA indeksi, bel çevresi, bel-kalça oranı, kan basıncı arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$).

KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom varlığını etkileyen faktörlerin cinsiyete göre dağılımı Tablo 24'de gösterilmiştir. KOAH'lı erkeklerde NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olanlarla olmayanlarda yaş, ağırlık, bel çevresi, bel-kalça oranı, kan basıncı, insülin, trigliserid, HDL, LDL düzeyi, BMI, FFMI ortalamaları ve hipertansiyon, abdominal obesite, trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0,05$). KOAH'lı kadınlarda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olanlarla olmayanlarda bel çevresi, bel-kalça oranı, kan şekeri, insülin, trigliserid düzeyi ortalamaları ve trigliserid yüksekliği ile HDL düşüklüğü olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p<0,05$). Hem KOAH'lı erkeklerde, hem de KOAH'lı kadınlarda metabolik sendromu olan ve olmayanlarda yaş, sigara, alkol kullanımı, fiziksel aktivite düzeyi ve hava akım obstruksiyonunun şiddeti anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Özellikler	KOAH (n:142)	Kontrol (n:71)	p
Cinsiyet *			
Erkek	127(89,4)	57(80,3)	
Kadın	15(10,6)	14(19,7)	0,066
Yaş ortalaması **	62,7±8,8	61,5±7,4	0,355
Yaş grubu *			
<59	52(36,6)	29(40,8)	
60-69	55(38,7)	30(42,3)	
>70	35(24,6)	12(16,9)	0,437
Eğitim düzeyi*			
Eğitim yok	17(12,0)	13(18,3)	
İlköğretim	92(64,8)	38(53,5)	
Lise ve üzeri	33(23,2)	20(28,2)	0,247
Meslek*			
Çalışıyor	26(18,3)	17(23,9)	
Çalışmıyor	23(16,2)	18(25,4)	
Emekli	93(65,5)	36(50,7)	0,105
Yaşadığı yer*			
Kır	37(26,1)	14(19,7)	
Kent	105(73,9)	57(80,3)	0,307
Aylık gelir(YTL)*			
<600	69(48,6)	26(36,6)	
600-1000	50(35,2)	22(31,0)	
>1000	23(16,2)	23(32,4)	0,023
Sigara içme durumu*			
Halen içenler	88(62)	48(67,6)	
Bırakanlar	54(38)	23(32,4)	0,420
Sigara içme öyküsü (paket/yıl)**	48,8±36	41,4±38,1	0,021
Sigara içme yoğunluğu(p/y)*			
<20	27(19)	23(34,4)	
20-39	37(26,1)	20(28,2)	
>40	78(54,9)	28(39,4)	0,050
Fiziksel aktivite düzeyi *			
Düşük	109(76,8)	37(52,1)	
Orta	27(19)	25(35,2)	
Yüksek	6(4,2)	9(12,7)	0,001
Alkol öyküsü*			
Hayır	101(71,1)	56(78,9)	
Evet	41(28,9)	15(21,1)	0,226
BMI*			
<18,5	6(4,2)	1(1,4)	
18,6-24,9	46(32,4)	15(21,1)	
25-29,9	64(45,1)	32(45,1)	
>30	26(18,3)	23(32,4)	0,062
FEV ₁ (lt)**	1,7±0,6	2,8±0,7	0,0001
FEV ₁ %**	58±19	94,9±17,2	0,0001
FVC (lt)**	3,0±1,0	3,5±0,9	0,0001
FVC%**	80,2±19,4	97,2±19,2	0,0001
FEV ₁ /FVC(%)**	56,3±9,5	80,1±6,9	0,0001

* n(%)

** Ortalama ± standart sapma

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyete Göre Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellikler	Erkek		P	Kadın		P
	KOAH (n:127)	Kontrol (n:57)		KOAH (n:15)	Kontrol (n:14)	
Yaş ortalaması**	63,6±8,4	62,1±7,4	0,263	54,8±8,8	58,7±6,6	0,199
Yaş grubu*						
<59	42(33,1)	22(38,6)		10(66,7)	7(50)	
60-69	51(40,2)	24(42,1)		4(26,7)	6(42,9)	
>70	34(26,8)	11(19,3)	0,527	1(6,7)	1(7,1)	0,639
Eğitim düzeyi*						
Eğitim yok	16(12,6)	8(14)		1(6,7)	5(35,7)	
İlköğretim	80(63)	33(57,9)		12(80)	5(35,7)	
Lise ve üzeri	31(24,4)	16(28,1)	0,824	2(13,3)	4(28,6)	0,045
Meslek*						
Çalışıyor	26(20,5)	16(28,1)		0	1(7,1)	
Çalışmıyor	14(11)	7(12,3)		9(60)	11(78,6)	
Emekli	87(68,5)	34(59,6)	0,468	6(40)	2(14,3)	0,205
Yaşadığı yer*						
Kır	35(27,6)	13(22,8)		2(13,3)	1(7,1)	
Kent	92(72,4)	44(77,2)	0,497	13(86,7)	13(92,9)	0,584
Aylık gelir(YTL)*						
<600	61(48)	20(35,1)		8(53,3)	6(42,9)	
600-1000	45(35,4)	18(31,6)		5(33,3)	4(28,6)	
>1000	21(16,5)	19(33,3)	0,034	2(13,3)	4(28,6)	0,597
Sigara içme durumu*						
Halen içenler	43(33,9)	18(31,6)		11(73,3)	5(35,7)	
Bırakanlar	84(66,1)	39(68,4)	0,761	4(26,7)	9(64,3)	0,042
Sigara içme öyküsü (paket/yıl)**	52±36	45±40	0,316	21±12	22±19	0,861
Sigara içme yoğunluğu (p/y)*						
<20	20(15,7)	13(22,8)		7(46,7)	10(71,4)	
20-39	30(23,6)	18(31,6)		7(46,7)	2(14,3)	
>40	77(60,6)	26(45,6)	0,163	1(6,7)	2(14,3)	0,164
Fiziksel aktivite düzeyi *						
Düşük	98(77,2)	30(52,6)		11(73,3)	7(50)	
Orta	23(18,1)	20(35,1)		4(26,7)	5(35,7)	
Yüksek	6(4,7)	7(12,3)	0,003	0	2(14,3)	0,227
Alkol öyküsü*						
Hayır	87(68,5)	43(75,4)		14(93,3)	13(92,9)	
Evet	40(31,5)	14(24,6)	0,339	1(6,7)	1(7,1)	0,960
BMI*						
<18,5	6(4,7)	1(1,8)		0	0	
18,6-24,9	42(33,1)	14(24,6)		4(26,7)	1(7,1)	
25-29,9	59(46,5)	26(45,6)		5(33,3)	6(42,9)	
>30	20(15,7)	16(28,1)	0,179	6(40)	7(50)	0,380

* n(%)

** Ortalama ± standart sapma

Tablo 14. KOAH'lı Hastaların Klinik Özellikleri

Özellikler	KOAH (tümü) (n:142) n(%)	Erkek (n:127) n(%)	Kadın (n:15) n(%)	p
Son 1 yılda atak 0 1 ≥2	97(68,3) 20(14,1) 25(17,6)	87(68,5) 16(12,6) 24(18,9)	10(66,7) 4(26,7) 1(6,7)	0,220
Son 1 yılda hastaneye yatış 0 1 ≥2	127(89,4) 8(5,6) 7(4,9)	113(89) 7(5,5) 7(5,5)	14(93,3) 1(6,7) 0	0,604
MRC dispne skoru 0 1 2 3 4 5	5(3,5) 24(16,9) 84(59,2) 19(13,4) 5(3,5) 5(3,5)	4(3,1) 21(16,5) 74(58,3) 19(15) 5(3,5) 4(3,1)	1(6,7) 3(20) 10(66,7) 0 0 1(6,7)	0,545
BODE evre 1 2 3 4	77(54,6) 34(24,1) 24(17) 6(4,3)	67(53,2) 30(23,8) 24(19) 5(4)	1 0(66,7) 4(26,7) 0 1(6,7)	0,315
GOLD evre 1 2 3-4	14(9,9) 65(45,8) 63(44,4)	11(8,7) 58(45,7) 58(45,7)	3(20) 7(46) 5(33)	0,331
Kullanılan ilaçlar				
Kısa etkili β_2 agonist	76(53,5)	65(51,2)	11(73)	0,104
Uzun etkili β_2 agonist	100(70,4)	89(70,1)	11(73)	0,794
Kısa etkili antikolinergik	17(12)	16(12,6)	1(6,7)	0,503
Uzun etkili antikolinergik	89(62,7)	84(66,1)	5(33,3)	0,013
İnhale steroid	73(51,4)	65(51,2)	8(53,3)	0,875
Teofilin	38(26,8)	35(27,6)	3(20)	0,532

Tablo 15. Hasta ve Kontrol Grubunda Komorbiditeler

Özellik	KOAH (n:142) n(%)	Kontrol (n:71) n(%)	p
Tetkiklerle tanı konulan hastalıklar			
Anksiyete	17(12)	8(11,3)	0,880
Dr tanı	4(2,8)	2(2,8)	1
İlaç kullanan	2(1,4)	2(2,8)	0,475
Depresyon	21(14,8)	5(7,0)	0,104
Dr tanı	7(4,9)	2(2,8)	0,470
İlaç kullanan	5(3,5)	2(2,8)	0,786
Kaşeksi			
BMI<18,5	6(4,2)	1(1,4)	0,277
FFMI<17E,<14K	2(1,4)	1(1,4)	1
Dr tanı	2(1,4)	1(1,4)	1
İlaç kullanan	2(1,4)	1(1,4)	1
Hipertansiyon	59(41,5)	21(29,6)	0,089
Dr tanı	36(25,4)	12(16,9)	0,164
İlaç kullanan	34(23,9)	12(16,9)	0,239
Pulmoner hipertansiyon	21(14,8)	0(0,0)	0,001
Dr tanı	3(2,1)	1(1,4)	0,721
İlaç kullanan	1(0,7)	0(0,0)	0,478
Osteoporoz	41(28,9)	11(15,5)	0,032
Dr tanı	1(0,7)	4(5,6)	0,025
İlaç kullanan	1(0,7)	4(5,6)	0,025
Anemi	20(14,1)	13(18,3)	0,422
Dr tanı	2(1,4)	0(0,0)	0,315
İlaç kullanan	1(1,7)	0(0,0)	0,478
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	12(8,5)	2(2,8)	0,118
Dr tanı	4(2,8)	0(0,0)	0,153
İlaç kullanan	4(2,8)	0(0,0)	0,153
Akciğer Ca	1(0,7)	0(0,0)	0,478
Dr tanı	1(0,7)	0(0,0)	0,478
İlaç kullanan	1(0,7)	0(0,0)	0,478
DM	17(12)	6(8,5)	0,435
Dr tanı	11(7,7)	2(2,8)	0,157
İlaç kullanan	10(7)	1(1,4)	0,080
KAH	29(20,4)	4(5,6)	0,005
Dr tanı	18(12,7)	3(4,2)	0,051
İlaç kullanan	15(10,6)	3(4,2)	0,117
Metabolik sendrom(NCEP ATP III)	52(36,6)	30(42,3)	0,426
Diğer*	52(36,6)	19(26,8)	0,150
Hastaların kendi ifadelerine dayanan hastalıklar			
Periferik vasküler hastalık	5(3,5)	1(1,4)	0,380
GÖRH	4(2,1)	1(1,4)	0,522
OSAS	0(0,0)	0(0,0)	-
Artroz	1(0,7)	0(0,0)	0,478
Lösemi	1(0,7)	0(0,0)	0,478
Serebrovasküler hastalık	8(5,6)	1(1,4)	0,148
Kollojen doku hastalığı	1(0,7)	1(1,4)	0,615
Hemipleji	0(0,0)	0(0,0)	-
Renal hastalık	2(1,4)	0(0,0)	0,315
Karac iğer hastalığı	1(0,7)	1(1,4)	0,615
Non metastatik tümör	5(3,5)	1(1,4)	0,380
Metastatik tümör	0(0,0)	0(0,0)	-

*Hasta ifadesine dayalı hastalıklardan herhangi bir tanesinin bulunması

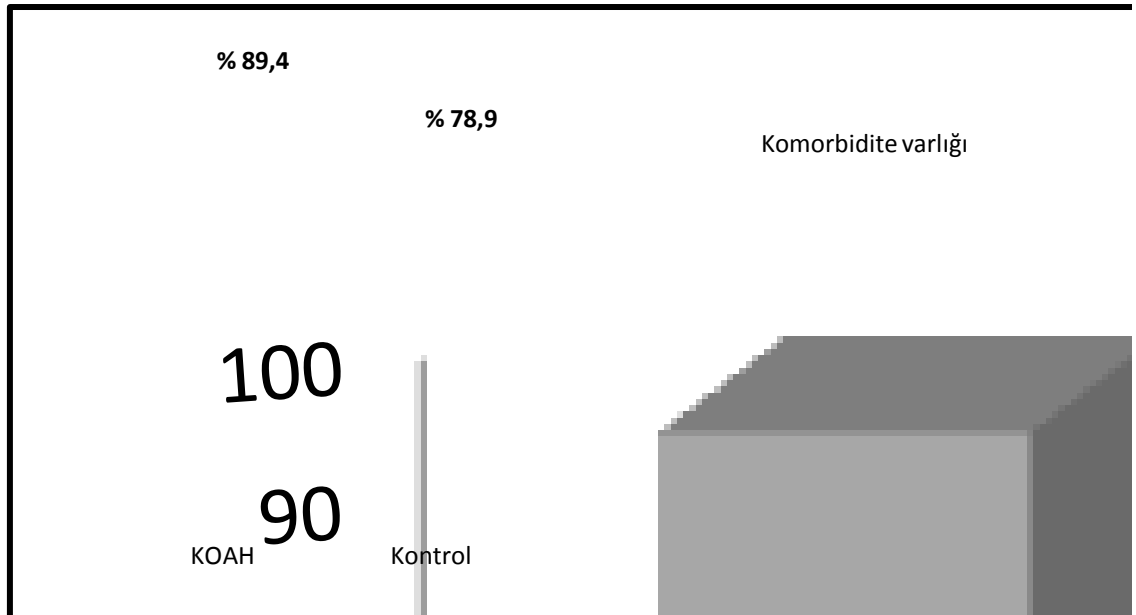
Tablo 16. Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyete Göre Komorbiditelerin Dağılımı

Özellik	Erkek			Kadın		
	KOAH (n:127) n(%)	Kontrol (n:57) n(%)	p	KOAH (n:127) n(%)	Kontrol (n:57) n(%)	p
Tetkiklerle tanı konulan hastalıklar						
Anksiyete	12(9,4)	6(10,5)	0,820	5(33,3)	2(14,3)	0,231
Dr tanı	4(3,1)	2(3,5)	0,899	0	0	-
İlaç kullanan	2(1,6)	2(3,5)	0,406	0	0	-
Depresyon	14(11)	2(3,5)	0,094	7(46,7)	3(21,4)	0,153
Dr tanı	6(4,7)	1(1,8)	0,330	1(6,7)	1(7,1)	0,960
İlaç kullanan	4(3,1)	1(1,8)	0,590	1(6,7)	1(7,1)	0,960
Kaşeksi						
BMI<18,5	6(4,7)	1(1,8)	0,330	0	0	-
FFMI<17E,<14K	2(1,6)	1(1,8)	0,929	0	0	-
Dr tanı	0	0	-	0	0	-
İlaç kullanan	0	0	-	0	0	-
Hipertansiyon	54(42,5)	18(31,6)	0,160	5(33,3)	3(21,4)	0,474
Dr tanı	30(23,6)	11(19,3)	0,515	6(40)	1(7,1)	0,039
İlaç kullanan	30(23,6)	11(19,3)	0,515	4(26,7)	1(7,1)	0,164
Pulmoner hipertansiyon	21(16,5)	0	0,001	0	0	-
Dr tanı	3(2,4)	1(1,8)	0,794	0	0	-
İlaç kullanan	1(0,8)	0	0,502	0	0	-
Osteoporoz	37(29,1)	8(14)	0,028	4(26,7)	3(21,4)	0,742
Dr tanı	0	2(3,5)	0,034	1(6,7)	2(14,3)	0,501
İlaç kullanan	0	2(3,5)	0,034	1(6,7)	2(14,3)	0,501
Anemi	17(13,4)	10(17,5)	0,461	3(20)	3(21,4)	0,924
Dr tanı	1(0,8)	0	0,502	1(6,7)	0	0,326
İlaç kullanan	0	0	-	1(6,7)	0	0,326
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	12(9,4)	2(3,5)	0,160	0	0	-
Dr tanı	4(3,1)	0	0,176	0	0	-
İlaç kullanan	4(3,1)	0	0,176	0	0	-
Akciğer Ca	1(0,8)	0	0,502	0	0	-
Dr tanı	1(0,8)	0	0,502	0	0	-
İlaç kullanan	1(0,8)	0	0,502	0	0	-
DM	13(10,2)	5(8,8)	0,757	4(26,7)	1(7,1)	0,164
Dr tanı	8(6,3)	2(3,5)	0,440	3(20)	0	0,077
İlaç kullanan	7(5,5)	1(1,8)	0,248	3(20)	0	0,077
KAH	25(19,7)	3(5,3)	0,012	4(26,7)	1(7,1)	0,164
Dr tanı	16(12,6)	3(5,3)	0,131	2(13,3)	0	0,157
İlaç kullanan	14(11)	3(5,3)	0,212	1(6,7)	0	0,326
Metabolik sendrom (NCEP ATP III)	45(35,4)	25(43,9)	0,276	7(46,7)	5(35,7)	0,550
Diğer*	46(36,2)	16(28,1)	0,279	6(40)	3(21,4)	0,280
Hastaların kendi ifadelerine dayanan hastalıklar						
Periferik vasküler hastalık	5(3,9)	1(1,8)	0,441	0	0	-
GÖRH	3(2,4)	1(1,8)	0,794	1(6,7)	0	0,326
OSAS	0	0	-	0	0	-
Artroz	0	0	-	1(6,7)	0	0,326
Lösemi	1(0,8)	0	0,502	0	0	-
Serebrovasküler hastalık	8(6,3)	1(1,8)	0,186	0	0	-
Kollojen doku hastalığı	1(0,8)	1(1,8)	0,559	0	0	-
Hemipleji	0	0	-	0	0	-
Renal hastalık	2(1,6)	0	0,341	0	0	-
Karac iğer hastalığı	1(0,8)	1(1,8)	0,559	0	0	-
Non metastatik tümör	5(3,9)	1(1,8)	0,441	0	0	-
Metastatik tümör	0	0	-	0	0	-

*Hasta ifadesine dayalı doktor tanımlı hastalıklardan herhangi bir tanesinin bulunması

Tablo 17. Hasta ve Kontrol Grubunda Komorbiditelerin Sayısal Dağılımı

Komorbiditeler	Hasta (n:142) n(%)	Kontrol (n:71) n(%)	p
Tanı konulan hastalıklar			
0	15(10,6)	15(21,1)	
1-2	67(47,2)	39(54,9)	0,013
3+	60(42,3)	17(23,9)	
Hastaların kendi ifadelerine göre bir doktor tarafından tanı konulan hastalıklar			
0	122(61)	61(85,9)	
1-2	20(14,1)	10(14,1)	
3+	0	0	1,0
Toplam			
0	15(10,6)	15(21,1)	
1-2	64(45,1)	37(52,1)	
3+	63(44,4)	19(26,8)	0,018



Şekil 3. KOAH'lı hastalarda ve kontrol grubunda komorbidite varlığı

Tablo 18. KOAH'lı Hastalarda Komorbite Sayısını Etkileyen Faktörler

Özellikler	0 (n:14)	1-2 (n:65)	≥3 (n:63)	p
Cinsiyet*				
Erkek	15(11,8)	60(47,2)	52(42,9)	0,165
Kadın	1(6,7)	4(26,7)	10(66,7)	
Yaş grubu*				
<59	9(17,3)	24(46,2)	19(36,5)	0,130
60-69	5(9,1)	28(50,9)	22(40)	
>70	2(5,7)	12(34,3)	21(60)	
Yaşadığı yer*				
Kır	4(10,8)	17(45,9)	16(43,2)	0,990
Kent	12(11,4)	47(44,8)	46(43,8)	
Aylık gelir*				
<600	7(10,1)	32(46,4)	30(43,5)	0,156
600-1000	3(6)	23(46)	24(48)	
>1000	6(26,1)	9(39,1)	8(34,8)	
Eğitim düzeyi*				
Yok	1(5,9)	9(52,9)	7(41,2)	0,840
İlköğretim	10(10,9)	40(43,5)	42(45,7)	
Lise ve üzeri	5(15,2)	15(45,5)	13(39,4)	
Son 1 yılda atak sayısı*				
0	12(12,4)	47(48,5)	38(39,2)	0,176
1	0	10(50)	10(50)	
≥2	4(16)	7(28)	14(56)	
Sigara *				
Bırakmış	8(9,1)	42(47,7)	38(43,2)	0,510
Halen içen	8(14,8)	22(40,7)	24(44,4)	
Sigara (paket/yıl)*				
<19	3(11,1)	12(44,4)	12(44,4)	0,872
20-39	5(13,5)	14(37,8)	18(48,6)	
≥40	8(10,3)	38(48,7)	32(41)	
BMI*				
<18,5	0	3(50)	3(50)	0,767
18,6-24,9	7(15,2)	22(47,8)	17(37)	
25-29,9	6(9,4)	26(40,6)	32(50)	
>30	3(11,5)	13(50)	10(16,1)	
FFMI*				
<17E, <14K	0	0	2(100)	0,270
>17E, >14 K	16(11,4)	64(45,7)	62(42,9)	
FAD*				
Düşük	12(11)	48(44)	49(45)	0,762
Orta	3(11,1)	12(44,4)	12(44,4)	
Yüksek	1(16,7)	4(66,7)	1(16,7)	
Hava akım kısıtlanması*				
Hafif	1(7,1)	7(50)	6(42,9)	0,898
Orta	8(12,3)	31(47,7)	26(40)	
Ağır-çok ağır	7(11,1)	26(41,3)	30(47,6)	
6 dakika yürüme testi**	378±107	393±95	345±138	0,070
BODE indeksi**	2,5±1,9	2,2±1,7	3,4±2,4	0,008
BODE *				
Evre 1	8(10,3)	41(52,6)	29(37,2)	0,107
Evre 2	5(14,7)	13(38,2)	16(47,1)	
Evre 3	3(12,5)	10(41,7)	11(45,8)	
Evre 4	0	0	6(100)	
FEV ₁ **	61±17	60±18	54±19	0,192
Alkol*				
Yok	9(8,9)	49(48,5)	43(42,6)	0,254
Var	7(17,1)	15(36,6)	19(46,3)	

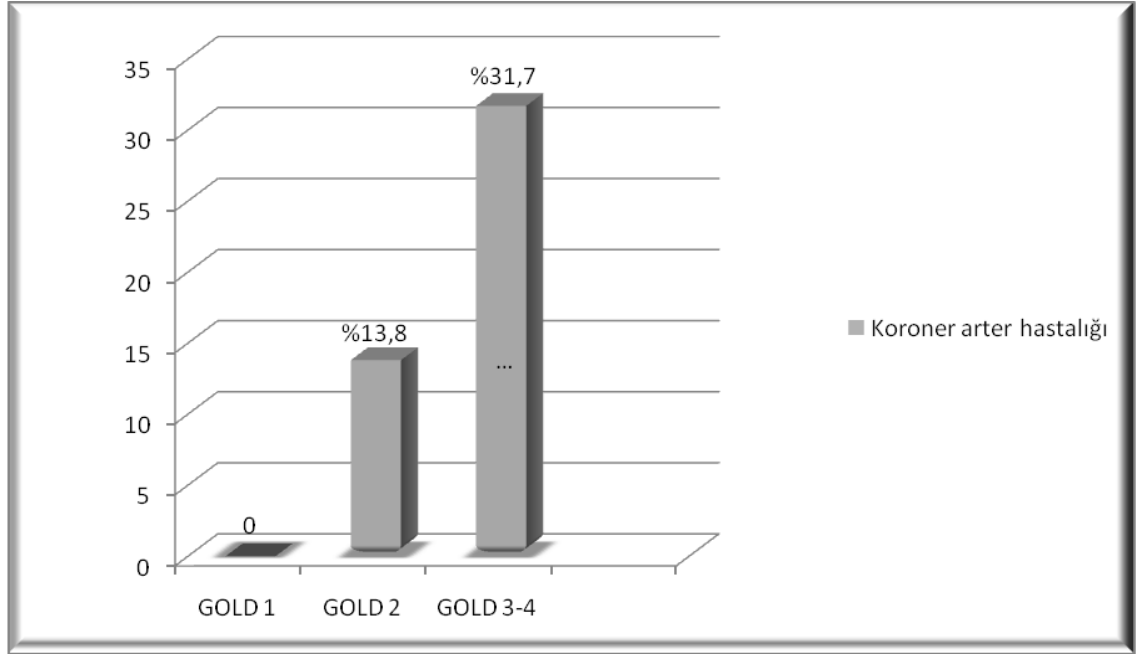
* n(%)

** Ortalama ± standart sapma

Tablo 19. KOAH'lı Hastalarda Hastalığın Evresine Göre Komorbidite Dağılımı

Özellik	Evre 1 (n:14) n(%)	Evre 2 (n:65) n(%)	Evre 3-4 (n:63) n(%)	p
Tetkiklerle tanı konulan hastalıklar				
Anksiyete	3(21,4)	8(12,3)	6(9,5)	0,460
Dr tanılı	0	3(4,6)	1(1,6)	0,467
İlaç kullanan	0	2(3,1)	0	0,301
Depresyon	2(14,3)	9(13,8)	10(15,9)	0,948
Dr tanılı	0	6(9,2)	1(1,6)	0,091
İlaç kullanan	0	5(7,7)	0	0,046
Kaşeksi	0	1(1,5)	5(7,9)	0,141
BMI<18,5	0	0	2(3,2)	0,280
FFMI<17E,<14K	0	0	0	0
Dr tanılı	0	0	0	0
İlaç kullanan	0	0	0	0
Hipertansiyon	5(35,7)	30(46,2)	25(39,7)	0,663
Dr tanılı	3(21,4)	19(29,2)	14(22,2)	0,620
İlaç kullanan	3(21,4)	19(27,7)	13(20,6)	0,628
Pulmoner hipertansiyon	3(21,4)	9(13,8)	9(14,3)	0,760
Dr tanılı	0	1(1,5)	2(3,2)	0,688
İlaç kullanan	0	0	1(1,6)	0,532
Osteoporoz	2(14,3)	16(24,6)	23(36,5)	0,149
Dr tanılı	0	0	1(1,6)	0,532
İlaç kullanan	0	0	1(1,6)	0,532
Anemi	4(28,6)	10(15,4)	10(15,9)	0,470
Dr tanılı	0	1(1,5)	1(1,6)	0,895
İlaç kullanan	0	1(1,5)	0	0,551
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	0	4(6,2)	8(12,7)	0,201
Dr tanılı	0	0	4(6,3)	0,076
İlaç kullanan	0	0	4(6,3)	0,076
Akciğer Ca	1(7,1)	0	0	0,01
Dr tanılı	1(7,1)	0	0	0,01
İlaç kullanan	1(7,1)	0	0	0,01
DM	2(14,3)	10(15,4)	5(7,9)	0,414
Dr tanılı	1(7,1)	4(6,2)	6(9,5)	0,772
İlaç kullanan	1(7,1)	4(6,2)	5(7,9)	0,925
KAH	0	9(13,8)	20(31,7)	0,006
Dr tanılı	2(14,3)	6(9,2)	10(15,9)	0,519
İlaç kullanan	2(14,3)	5(7,7)	8(12,7)	0,584
Metabolik sendrom (NCEP ATP III)	4(28,6)	24(36,9)	24(38,1)	0,798
Diğer*	3(21,4)	8(12,3)	7(11,1)	0,572
Hastaların kendi ifadelerine göre belirlenen hastalıklar				
Periferik vasküler hastalık	1(7,1)	3(4,6)	1(1,6)	0,481
GÖRH	1(7,1)	1(1,5)	2(3,2)	0,503
OSAS	0	0	0	0
Artroz	1(7,1)	0	0	0,01
Lösemi	0	1(1,5)	0	0,55
Serebrovasküler hastalık	1(7,1)	6(9,2)	1(1,6)	0,167
Kollojen doku hastalığı	0	1(1,5)	0	0,551
Hemipleji	0	0	0	0
Renal hastalık	0	1(1,5)	1(1,6)	0,895
Karac iğer hastalığı	1(7,1)	0	0	0,01
Non metastatik tümör	1(7,1)	3(4,6)	1(1,6)	0,481
Metastatik tümör	0	0	0	0

* Hasta ifadesine dayalı doktor tanımlı hastalıklardan herhangi bir tanesinin bulunması



Şekil 4. KOAH'lı hastalarda koroner arter hastalığının evreye göre dağılımı

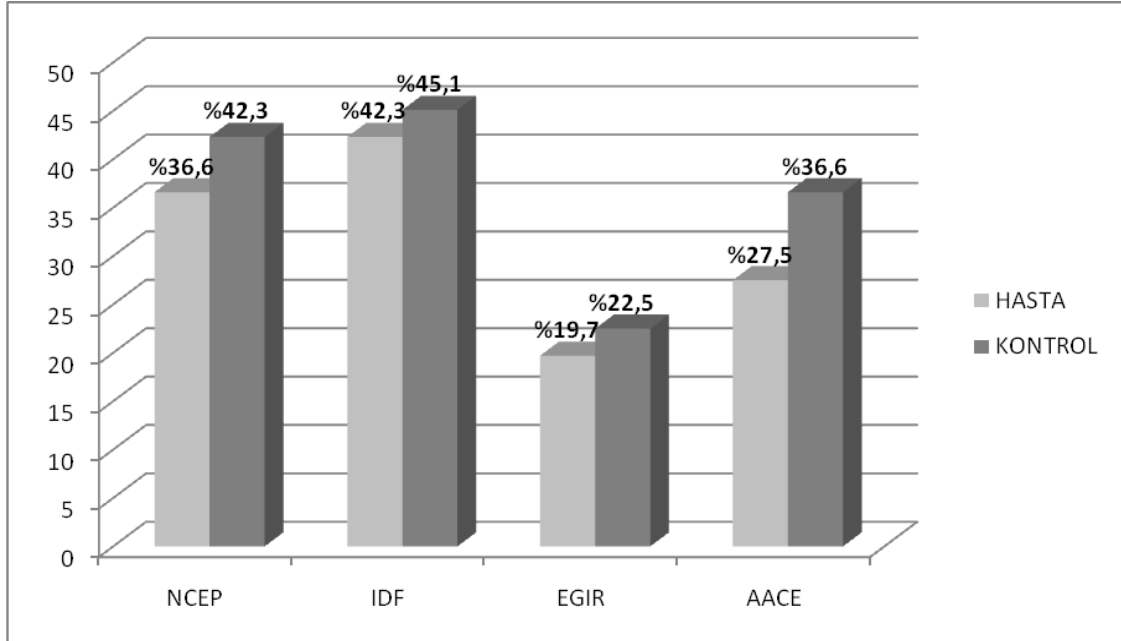
Tablo 20. KOAH'lı Hastaların ve Kontrol Grubunun Metabolik Özellikleri

Özellikler	KOAH n:142 (X±SD)	Kontrol n:71 (X±SD)	p
Yaş	62,7±8,9	61,5±7,4	0,355
Vücut ağırlığı(kg)	74,1±14,3	78,8±12,4	0,008
Bel çevresi (cm)	97,7±11,9	98,6±11,2	0,502
Bel-kalça oranı	0,9±0,1	0,9±0,1	0,524
Sistolik kan basıncı(mmHg)	128,9±22,4	124,2±21,2	0,083
Diastolik kan basıncı(mmHg)	76,9±13,6	78,9±12,3	0,471
Açlık kan glukozu(mg/dl)	107,4±42,3	105,1±23,7	0,233
İnsülin(mmol/l)	7,4±5,7	7,9±5,5	0,376
HOMA indeksi	2,0±1,9	2,0±1,5	0,450
Trigliserid (mg/dl)	140,2±68,1	152,0±69,2	0,136
HDL(mg/dl)	44,5±10,6	41,9±9,7	0,130
LDL(mg/dl)	109,1±33,9	114,3±25,3	0,170
Sigara (paket/yıl)	48,8±36,3	41,4±38,1	0,021
BMI	25,9±4,4	28,1±4,8	0,001
FFM	61,0±5,2	60,0±5,2	0,110
FFMI	21,6±2,0	21,5±1,3	0,639
FAD	708,7±1909	1210,8±2109	0,001

X±SD:Ortalama ± standard sapma

Tablo 21. Hasta ve Kontrol Grubunun Bazı Klinik Özellikleri ve Farklı Tanımlamalarla Metabolik Sendrom Prevelansı

Özellikler	KOAH n:142 n(%)	Kontrol n:71 n(%)	p
Hipertansiyon varlığı Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg	59(41,5)	21(29,6)	0,089
Koroner arter hastalığı varlığı CIIS ≥ 20	29(20,4)	4(5,6)	0,005
Santral obesite varlığı ≥ 102 cmE, ≥ 88 cm K	55(38,7)	30(42,3)	0,621
Trigliserid yüksekliği olanlar Trigliseird ≥ 150 mg/dl	51(35,9)	29(40,8)	0,484
HDL 'si düşük olanlar <40 mg/dl E, <50 mg/dl K	51(35,9)	36(50,7)	0,038
Hiperглиsemi AKŞ ≥ 100 mg/dl	54(38)	32(45,1)	0,323
β_2 agonist kullanımı	113(79,6)	0(0,0)	0,0001
Antihipertansif ilaç kullanımı	34(23,9)	12(16,9)	0,239
Oral antidiabetik ilaç kullanımı	10(7)	1(1,4)	0,080
Hiperlipidemi için ilaç kullanımı	9(6,3)	4(5,6)	0,840
Metabolik sendrom			
NCEP	52(36,6)	30(42,3)	0,426
IDF	60(42,3)	32(45,1)	0,696
EGIR	28(19,7)	16(22,5)	0,632
AACE	39(27,5)	26(36,6)	0,171



Şekil 5. KOAH'lı hastalarda ve kontrol grubunda dört farklı klinik tanımlamaya göre metabolik sendrom prevalansları

Tablo 22. KOAH'lı Hastalarda Metabolik Sendrom Varlığını Etkileyen Faktörler

n(%)	Santral obesite n:55 n(%)	Yüksek TG n:51 n(%)	Düşük HDL n:51 n(%)	Yüksek kan basıncı n:59 n(%)	Yüksek AKŞ n:54 n(%)	İnsülin direnci n:33 n(%)	NCEP n:52 n(%)	IDF n:60 n(%)	EGIR n:28 n(%)	AACE n:39 n(%)
Cinsiyet										
Erkek	43(33,9)	43(33,9)	40(31,5)	54(43,3)	46(36,2)	27(21,3)	45(35,4)	53(41,7)	23(18,1)	34(26,8)
Kadın	12(80,0)	8(53,3)	11(73,3)	5(33,3)	8(53,3)	6(40,0)	7(46,7)	7(46,7)	5(33,3)	5(33,3)
p	0,001	0,137	0,001	0,460	0,197	0,104	0,393	0,714	0,161	0,590
Yaş										
<59	18(34,6)	20(38,5)	21(40,4)	13(25)	17(32,7)	12(23,1)	14(26,9)	16(30,8)	9(17,3)	10(19,2)
60-69	22(40)	19(34,5)	19(34,5)	23(41,8)	23(41,8)	13(23,6)	21(38,2)	24(43,6)	11(20)	18(32,7)
70+	15(42,9)	12(34,3)	11(31,4)	24(68,6)	14(40)	8(22,9)	17(48,6)	20(51,1)	8(22,9)	11(31,4)
p	0,719	0,891	0,670	0,0001	0,600	0,996	0,115	0,049	0,814	0,245
Eğitim										
O-Yok	10(58,8)	6(35,3)	7(41,2)	5(29,4)	9(52,9)	6(35,3)	8(47,1)	9(52,9)	5(29,4)	5(29,4)
Ortaokul	31(33,7)	37(40,2)	37(40,2)	42(45,7)	33(35,9)	20(21,7)	33(35,9)	38(41,3)	15(16,3)	29(31,5)
Lise ve üstü	14(42,4)	8(24,2)	7(21,2)	13(39,4)	12(36,4)	7(21,2)	11(33,3)	13(39,4)	8(24,2)	5(15,2)
p	0,131	0,260	0,132	0,428	0,402	0,455	0,614	0,625	0,348	0,192
Meslek										
Çalışıyor	8(30,8)	12(46,2)	9(34,6)	8(30,8)	10(38,5)	6(23,1)	10(38,5)	11(42,3)	5(19,2)	8(30,8)
İşsiz	15(65,2)	11(47,8)	10(43,5)	9(39,1)	11(47,8)	7(30,4)	9(39,1)	10(43,5)	5(21,7)	6(26,1)
Emekli	32(34,4)	28(30,1)	32(34,4)	43(46,2)	33(35,5)	20(21,5)	33(35,5)	39(41,9)	18(19,4)	25(26,9)
p	0,016	0,138	0,711	0,350	0,550	0,662	0,927	0,991	0,965	0,914
Aylık gelir										
< 600 bin	30(43,5)	26(37,7)	22(31,9)	34(49,3)	26(37,79)	19(27,5)	28(40,6)	32(46,4)	16(23,2)	21(30,4)
600-1000	17(34)	16(32)	24(48)	18(36)	19(38)	11(22)	17(34)	19(38)	8(16)	16(32)
>1000	8(34,8)	9(39,1)	5(21,7)	8(34,8)	9(39,1)	3(13)	7(30,4)	9(39,1)	4(17,4)	2(8,7)
p	0,915	0,767	0,059	0,256	0,933	0,350	0,609	0,624	0,594	0,087
Yaşanan yer										
Kır	4(25)	6(37,5)	5(31,3)	6(37,5)	5(31,3)	2(12,5)	4(25)	5(31,5)	1(6,3)	4(25)
Kent	51(40,5)	45(35,7)	46(36,5)	54(42,9)	49(38,9)	31(24,6)	48(38,1)	55(43,7)	27(21,4)	35(27,8)
p	0,056	0,888	0,680	0,683	0,617	0,280	0,306	0,344	0,151	0,815
FAD										
Düşük	41(37,6)	39(35,8)	37(33,9)	50(45,9)	42(38,5)	31(28,4)	39(35,8)	46(42,2)	24(22)	30(27,5)
Orta	13(48,1)	11(40,7)	12(44,4)	10(37)	8(29,6)	2(7,4)	13(48,1)	14(51,9)	4(14,8)	9(33,3)
Yüksek	1(16,7)	1(16,7)	2(33,3)	0	4(66,7)	0	0	0	0	0
p	0,021	0,538	0,590	0,071	0,961	0,026	0,080	0,067	0,325	0,254
Sigara										
Bırakmış	36(40,9)	32(36,4)	26(29,5)	40(40,5)	32(36,4)	22(25)	36(40,9)	40(45,5)	20(22,7)	26(29,5)
Halen içen	19(35,2)	19(35,2)	25(46,3)	20(37)	22(40,7)	11(20,4)	16(29,6)	20(37)	8(14,8)	13(24,1)
p	0,710	0,887	0,043	0,324	0,052	0,526	0,176	0,324	0,250	0,478
Alkol										
Yok	42(41,6)	39(38,6)	42(41,6)	41(40,6)	41(40,6)	27(26,7)	38(37,6)	44(43,6)	23(22,8)	34(33,7)
Var	13(31,7)	12(29,3)	9(22,0)	19(46,3)	13(31,7)	6(14,6)	14(34,1)	16(39,0)	5(22,8)	5(12,2)
p	0,274	0,293	0,027	0,530	0,323	0,122	0,697	0,620	0,151	0,009
GOLD										
1	7(50)	5(35,7)	5(35,7)	5(35,7)	5(35,7)	4(28,6)	4(28,6)	4(28,6)	3(21,4)	3(21,4)
2	23(35,4)	28(43,1)	24(36,9)	30(46,2)	25(38,5)	15(23,1)	24(36,9)	30(46,2)	12(18,5)	19(29,2)
3-4	25(39,7)	18(28,6)	22(34,9)	25(39,7)	24(38,1)	14(22,2)	24(38,1)	26(41,3)	13(20,6)	17(27)
p	0,274	0,232	0,972	0,663	0,777	0,878	0,798	0,471	0,940	0,833

Tablo 23. KOAH'lı Hastalarda NCEP ATP III Kriterlerine Göre Metabolik Sendromu Olan ve Olmayanların Özellikleri

Özellikler	Metabolik sendrom var n: 52	Metabolik sendrom yok n:90	p
Yaş*	64,2±9,6	61,8±8,3	0,113
Ağırlık (kg)*	78,8±14	71,3±13,3	0,002
Bel çevresi(cm)*	104,8±9,9	93,6±11	0,0001
Bel-kalça oranı*	0,98±0,06	0,91±0,12	0,0001
Sistolik kan basıncı(mmHg)*	137±21	124±21	0,001
Diastolik kan basıncı(mmHg)*	80±14	74±12	0,010
AKŞ(mg/dl)*	116±37	102±44	0,057
İnsülin (mmol/l)*	8,9±6,4	6,4±4,9	0,009
HOMA*	2,6±2,3	1,6±1,5	0,003
Trigliserid(mg/dl)*	188±76	112±42	0,0001
HDL(mg/dl)*	39±9,8	47±10	0,0001
LDL(mg/dl)*	117±34	104±32	0,024
Sigara p/y*	43,8±31	51±38	0,218
Halen sigara içenler**	24(29,3)	53(40,5)	0,098
Fiziksel aktivite düzeyi**			
Düşük	39(75)	70(77,8)	0,080
Orta	13(25)	14(15,6)	
Yüksek	0	6(6,7)	
BMI(kg/m ²)*	27,5±3,9	25±4,5	0,001
FFM(kg)*	61,5±5,8	60,7±4,9	0,414
FFMI(kg/m ²)*	22±2,7	21±1,4	0,017
GOLD**			0,875
1	31(37,8)	45(34,4)	
2	27(32,9)	45(34,4)	
3-4	24(29,3)	41(31,3)	
Alkol **			
Yok	63(76,8)	94(71,8)	0,413
Var	19(23,2)	37(28,2)	
Kronik bronşit**	18(34,6)	22(24,4)	0,194
Hipertansiyon**	33(63,5)	26(28,9)	0,0001
KAH**	14(26,9)	15(16,7)	0,144
Santral obesite**	37(71,2)	18(20)	0,0001
Hipertrigliseridemi**	38(73,1)	13(14,4)	0,0001
Düşük HDL**	31(59,6)	20(22,2)	0,0001
Hiperglisemi**	22(42,3)	32(35,6)	0,425

*Ortalama ±standard sapma

** n(%)

Tablo 24. KOAH'lı Hastalarda NCEP ATPIII Kriterlerine Göre Metabolik Sendrom Varlığını Etkileyen Faktörlerin Cinsiyete Göre Dağılımı

	ERKEK HASTA			KADIN HASTA		
Özellikler	NCEP(+) n:45	NCEP(-) n:82	p	NCEP(+) n:7	NCEP(-) n:8	p
Yaş*	65±9,6	62±7,6	0,07	56±6	53±10	0,4
Ağırlık*	80±14	71±13	0,001	71±13	70±9,8	0,8
Bel çevresi*	104±9,9	94±10	0,0001	105±10	89±12	0,01
Bel-kalça oranı*	0,98±0,06	0,91±0,1	0,01	0,93±0,07	0,85±0,08	0,08
Sistolik kan basıncı*	139±21	124±19	0,0001	122±20	122±37	0,9
Diastolik kan basıncı*	81±14	75±12	0,009	75±13	71±15	0,5
AKŞ*	112±29	104±45	0,2	140±70	83±12	0,03
İnsülin*	8,6±6,5	6,5±5	0,04	11±5	5,5±3,7	0,02
HOMA*	2,3±1,9	1,7±1,6	0,04	4,3±3,7	1,1±0,8	0,03
Trigliserid*	182±77	111±43	0,0001	224±67	125±37	0,003
HDL*	40±10	46±10	0,001	37±6,5	49±11	0,03
LDL*	116±33	103±33	0,05	126±41	107±16	0,2
Sigara p/y*	47±31	54±39	0,2	21±10	22±15	0,9
Halen sigara içenler**	12(27,9)	31(72,1)	0,2	4(36,4)	7(63,6)	0,1
Alkol*						
Yok	32(71,1)	55(67,1)	0,639	6(85,7)	8(100)	
Var	13(28,9)	27(32,9)		1(14,3)	0	0,268
Fiziksel aktivite düzeyi**	344±466	933±2450	0,1	748±995	417±435	0,4
BMI*	27±3,9	24±4,5	0,002	28±4,2	26±3,8	0,3
FFM*	62±5,5	61±4,7	0,2	56±4,5	56±5	0,9
FFMI*	21,9±2,6	21,2±1,3	0,04	23±3,2	22±2,2	0,3
GOLD**						
1	3(27,3)	8(72,7)		1(33,3)	2(66,7)	
2	21(36,2)	37(63,8)	0,8	3(42,9)	4(57,1)	0,7
3-4	21(36,2)	37(63,8)		3(60)	2(40)	
Kronik bronşit **	15(41,7)	21(58,3)	0,3	3(75)	1(25)	0,18
Hipertansiyon **	31(56,4)	24(43,6)	0,0001	3(60)	2(40)	0,46
KAH **	11(44)	14(56)	0,31	3(75)	1(25)	0,18
Santral obesite **	30(66,7)	13(15,9)	0,0001	7(100)	5(62,5)	0,07
Hipertrigliseridemi **	31(72,1)	12(27,9)	0,0001	7(87,5)	1(12,5)	0,001
Düşük HDL **	24(60)	16(40)	0,0001	7(63,6)	4(36,4)	0,02
Hiperglisemi **	17(62,2)	29(35,4)	0,78	5(71,4)	3(37,5)	0,18

*Ortalama ±standard sapma

** n(%)

5. TARTIŞMA

KOAH'lı hastalarda komorbiditeler ve metabolik sendrom prevalansını araştırmak amacıyla 142 KOAH'lı hasta ve 71 kontrol grubunun alındığı bu çalışmada, hastaların kendi ifadelerine dayanan bilgilerle ve yapılan tetkiklerle komorbidite varlığı araştırılmış olup KOAH'lı hastaların % 89,4'inde en az bir komorbidite saptanmıştır. Bu komorbiditelerden osteoporoz, pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı prevalansının KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek değerlerde olduğu gösterilmiştir. Ek olarak KOAH'lı hastalarda farklı tanımlamalarla (NCEP ATP III, IDF, EGIR, AACE) araştırılan metabolik sendrom prevalansının (% 19,7; % 42,3) değişiklik gösterdiği ve hastalık yaygınlığının sağlıklı yetişkinlerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır.

Çalışma sonuçlarını değerlendirirken bazı kısıtlılıklar dikkate alınmalıdır. Bunlardan birincisi hasta ve kontrol grubunun özellikle kadın sayısının sayısal küçüklüğüdür. İkincisi, çalışmamızda sadece 12 komorbiditenin varlığının yapılan tetkiklerle objektif bir şekilde değerlendirilebilmiş olması ve komorbidite tanısı için kullanılan bu tetkiklerin tanısal duyarlılığının % 100 olmamasıdır. Ancak bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, komorbiditelerin hasta ifadelerine göre değil objektif tanısal testlerle değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrol grupla karşılaştırılması yönünden değerlidir.

Son yıllarda KOAH'ın akciğerlere sınırlı bir hastalık olmadığı, sistemik inflamasyon nedeniyle ortak risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde sistemik etkilerin olduğu bildirilmiştir.²⁹ Sistemik etkiler ile KOAH arasındaki ilişki açık bir şekilde ortaya konmamıştır, ancak iki farklı görüş vardır. Birincisi, sistemik etkilerin KOAH'lı hastaların akciğerinde başlayan inflamasyonun sistemik yayılımının sonucu olduğu, ikincisi ise multipl organ tutulumu ile seyreden sistemik inflamatuvar durumun akciğer komponentinin KOAH olduğudur.³⁴ Komorbidite terimi “söz konusu medikal durumdan bağımsız olarak gelişen ve o duruma eşlik eden medikal sorun” olarak tanımlanır. Söz konusu medikal durum KOAH olunca sorun karmaşıktır, çünkü KOAH'da hastalığın doğası gereği pek çok komorbidite altta yatan hastalığın sonucu olabilir. Bu nedenle sistemik belirtiler ve komorbiditeleri arasındaki farkı tanımlamak

zordur. Günümüzde KOAH'la direk ilişkisi olup olmamasına bakılmaksızın KOAH'a eşlik eden bir veya daha fazla hastalık komorbidite olarak tanımlanmaktadır.³⁷ En iyi tanımlanan komorbiditeler; kardiyovasküler olaylar, malnütrisyon, iskelet kaslarının disfonksiyonu ve kaybı, kaşeksi, osteoporoz, anemi, akciğer kanseri, gastroözefagial reflü, diyabet, metabolik sendrom, obstruktif uyku apnesi, depresyon ve anksiyedir.²⁸

Komorbiditeler KOAH'ta prognozu belirgin derecede etkiler. KOAH'lı hastaların çoğu kardiyovasküler hastalıklar (% 25), kanser (% 20-33) ve solunumsal olmayan diğer hastalıklar (% 30) nedeniyle kaybedilirken; hafif KOAH'lı hastaların ilk hastaneye yatışlarının % 42'sini ve ikinci kez hastaneye yatışlarının da % 48'ni kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır. Solunumsal enfeksiyonlar ise kardiyovasküler hastalıkların üçte birinden sorumlu tutulmaktadır.⁶

Komorbiditeler birkaç şekilde belirlenebilir: birincisi, anket/telefon yöntemi ile hastalara daha önceden bir doktor tarafından tanı konulan hastalıkları olup olmadığını sorarak; ikincisi, sağlık sisteminin iyi yönetildiği yerlerde sağlık kayıtları incelenerek; üçüncüsü ise yapılan tetkiklerle doğrudan tanı konularak.

Amerika Birleşik Devletleri'nin New Mexico eyaletinde yapılan, 200 KOAH'lı hasta ve aynı sayıdaki kontrol grubunun incelendiği bir çalışmada, tıbbi kayıtların kullanılması yöntemi ile belirlenen komorbiditeler içinde koroner arter hastalığı (% 22), kalp yetmezliği (% 13,5), lokal malign kanser (% 18), majör nörolojik hastalık (% 14), ülser veya gastrit (% 32) prevalansı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.⁵ Hollanda'da kronik hava akım kısıtlamasına sahip (KOAH veya astım) ≥ 40 yaş olan 290 hasta ile 421 kontrol grubundaki hastaların kendi ifadelerine dayanan bilgilerle daha önceden tanı konulmuş olan 23 komorbiditenin araştırıldığı başka bir çalışmada, en sık görülen hastalıklar; kas-eklem hastalıkları, hipertansiyon, insomnia ve kalp hastalıkları olup, bunlardan kas-eklem hastalıkları, insomnia, sinüzit, migren, depresyon, peptik ülser ve kanser prevalansının hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek saptandığı belirtilmiştir.¹⁵⁶ İtalya'da pulmoner rehabilitasyon programına alınan 2962 KOAH'lı hastada hastaların kendi ifadelerine dayanarak komorbiditelerin araştırıldığı başka bir çalışmada, en sık saptanan komorbiditeler hipertansiyon (% 38,4), kalp yetmezliği (% 14,7), diyabet (% 14,4), koroner arter hastalığı (% 9,3), dislipidemi (% 9,1), osteoporoz (% 6,6) olarak saptanmıştır.³⁵ Ülkemizde 406 KOAH hastasında, hastalardan edinilen bilgilerle komorbiditeleri

araştıran diğer bir çalışmadaki en sık komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (% 22), koroner arter hastalığı (% 8,9), diabetes mellitus (% 7,4), kanser (% 6,4), kalp yetmezliği (% 4,9) ve serebrovasküler hastalık (% 2) idi.¹¹ Bizim çalışmamızda da hastaların kendi ifadelerine dayanan verilerde benzer oranlar görülmektedir. Hastaların kendi ifadelerine göre daha önce bir doktor tarafından tanı konulmuş olan hastalıklardan en sık görülenler hipertansiyon (% 25,4), koroner arter hastalığı (% 12,7), diabetes mellitus (% 7,7), serebrovasküler hastalık (% 5,6), depresyon (% 4,9), periferik vasküler hastalık (% 3,5) ve non-metastatik kanser (% 3,5)]. Buna karşın yapılan tetkiklerle objektif bir şekilde tanı konulan 12 komorbiditenin prevalansları daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Buna göre en sık eşlik eden hastalıklar sıralaması hipertansiyon (% 41,5), metabolik sendrom (% 36,6), pulmoner hipertansiyon (% 14,8), osteoporoz (% 28,9), koroner arter hastalığı (% 20,4), anemi (% 14,1), depresyon (% 14,8), diabet (% 12), anksiyete (% 12), sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (% 8,5), kaşeksi (% 4,2), akciğer kanseri (% 0,7) şeklinde değişmiştir. Yapılan değişik çalışmalarda komorbidite prevalansları, incelenen hasta grubunun sayı ve niteliklerine, incelenen komorbiditelere, komorbidite belirleme yöntemlerine ve komorbid hastalıkların incelenen ülke ve/veya bölgelerdeki prevalans farklılıklarına ve sağlık sistemlerine bağlı olarak büyük değişkenlik göstermektedir. Fakat gerek Antalya’da yapılan çalışmada, gerekse bizim çalışmamızda hasta ifadelerine dayanan doktor tanılı komorbiditelere bakıldığında Türkiye’de en sık rastlanan komorbiditelerin hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diabet olduğu düşünülmüştür.

İspanya’da 10,711 KOAH’lı hastanın kendi ifadelerine dayanan bilgilere göre sosyo-demografik özellikler ve komorbiditelerin incelendiği çok merkezli bir çalışmada KOAH’lı kadınlarda en sık hipertansiyon, diabet, depresyon ve anksiyete, KOAH’lı erkeklerde ise en sık hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, anksiyete ve peptik ülser saptanmıştır.¹⁵⁷ Bizim çalışmamızda KOAH’lı erkeklerde KOAH’lı erkeklerde en sık görülen komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (% 42,5), metabolik sendrom (% 35,4), pulmoner hipertansiyon (% 16,5), osteoporoz (% 29,1), koroner arter hastalığı (% 19) iken, KOAH’lı kadınlarda en sık görülen komorbiditeler sırasıyla depresyon (% 46,7), metabolik sendrom (% 46,7), hipertansiyon (% 33,3), anksiyete (% 33,3), osteoporoz (% 26,7), koroner arter hastalığı (% 26,7), diabet (% 26,7)dir. Bu farklılığın sebebinin metodoloji farklılığından, ülkeler arasındaki hastalıkların prevalans farklılığından, erkek

ve kadınların risk faktörlerine maruziyetteki ve bu risk faktörlerine duyarlılıktaki farklılıktan ve çalışmamızdaki kadın sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hollanda’da yapılan 148 KOAH’lı hasta ve 364 kontrol grubunda anket yöntemi ile komorbiditelerin belirlendiği bir çalışmada KOAH’lı hastaların % 73’nde, kontrol grubunun ise % 83’nde en az bir komorbidite saptanmıştır.¹⁵⁸ İtalya’da yapılan diğer bir çalışmada Crisafulli ve ark. pulmoner rehabilitasyon programına alınan KOAH’lı hastalarda anket yöntemi ile komorbiditeleri incelemiş ve % 65 hastada en az bir komorbidite saptamışlardır. İlk çalışmaya göre komorbidite prevalanslarının düşük olmasını ise kendi hastalarının pulmoner rehabilitasyonda olmasına bağlamışlardır.³⁵ Bizim çalışmamızda ise KOAH’lı hastaların % 89,4’nde ve kontrol grubunun % 78,9’nda en az bir komorbidite saptanmıştır. Çalışmalar arasındaki farklılıkların komorbidite saptama yöntemi ve hasta özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda KOAH’lı hastalarda pulmoner hipertansiyon, osteoporoz ve koroner arter hastalığı prevalansı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hafif-orta şiddetteki pulmoner hipertansiyon, KOAH’lı hastalarda hipoksemi ve pulmoner vasküler direnç artışı sonucunda gelişen yaygın bir komplikasyondur ve artmış alevlenme riski ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir.⁵¹ KOAH’da pulmoner hipertansiyon prevalansının belirlenmesinde büyük zorluklar vardır. Bunun nedeni tanıda altın standart olan sağ kalp kateterizasyonunun her hastaya yapılamaması ve tanıda sadece ekokardiyografi kullanımının bazı hatalara neden olabilmesidir. Doppler ekokardiyografi, pulmoner hipertansiyonun noninvaziv tanısında sistolik pulmoner arter basıncının hesaplanmasını sağlayan en iyi yöntemdir.¹⁵⁹ Bu yöntemin başarısı triküspit regurgitasyonunun varlığına ve yeterli görüntü alınmasına bağlıdır. KOAH hastalarında hiperinflasyon nedeniyle yeterli kalitedeki triküspit regurgitasyonu sinyallerinin yakalanma oranı düşük olup, % 24-77 arasındadır. Yapılan bir çalışmada dopler ekokardiyografi ile sistolik pulmoner arter basıncının ölçümünün sağ kalp kateterizasyonuna göre 2,8 mmHg yanılma payı olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁰ 998 KOAH’lı hastayı içeren bir çalışmada pulmoner hipertansiyon prevalansı % 50 bulunmuştur.^{161,162} Weitzenblum ve ark. 175 hastayı içeren bir çalışmada ekokardiyografi ile belirledikleri pulmoner hipertansiyon prevalansını % 35 olarak bildirmişlerdir.¹⁶³ Bizim çalışmamızda ekokardiyografi ile belirlenen pulmoner

hipertansiyon prevelansı, hastalığın evresinden bağımsız olarak % 14,8 bulunmuştur. Değişik çalışmalardan elde edilen sonuçlardaki farklılıkların incelenen KOAH'lı hastaların özelliklerinden, hastalık şiddet evresindeki farklılıklardan ve hiperinflasyon nedeniyle oluşan teknik kısıtlanmadan kaynaklandığı düşünülmektedir.

KOAH'daki sistemik inflamasyonun iskemik kalp hastalığı ve aterosklerozun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.⁴² Yaş, cinsiyet ve sigara öyküsünden bağımsız olarak, hava akım kısıtlaması olan hastalarda kalp krizi nedeniyle ölüm riski önemli derecede yüksektir.⁴⁰ 14 yıl süren yaklaşık 5887 hastanın izlendiği "Lung Health Study" de sigara içme öyküsü dahil edildiğinde bile kalp krizinden ölümlerde FEV₁'in bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir.⁴¹ 1997'de italya'da yapılan ve KOAH'lı hastalarda komorbiditeleri araştıran bir çalışmada EKG bulgularına göre koroner kalp hastalığı prevelansı % 21 bulunmuştur.¹⁶⁴ 2201 yılında Newman ve ark'nın yaptığı çalışmada koroner arter hastalığı elektron beam tomografi yöntemi ile belirlenmiş ve KOAH'lı hastalarda koroner arter hastalığı prevelansı % 50 bulunmuştur.¹⁶⁵ 2003'de yapılan başka bir çalışmada hava akım kısıtlaması ile lipid profili, kan basıncı, sigara öyküsü eşleştirildiğinde kontrol grubuna kıyasla KOAH'lı hastalarda daha yüksek CIIS (kardiyak zedelenme skoru) düzeyi saptanmış ve CIIS değerinin hastalığın evresi arttıkça anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.²³ Kardiyak zedelenme skoru (CIIS), bir EKG skorlama sistemidir; ekokardiyografinin bulunmadığı dönemlerde geliştirilmiş olup miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda ve uzun süre hastanede yatan hastalarda uzun dönem kardiyovasküler mortaliteyi yansıtır. Geçirilmiş veya muhtemel kalp krizini belirlemede sensitivitesi % 85 olup, spesifitesi % 95'dir.⁴⁴ Bizim çalışmamızda da kardiyak zedelenme indeksi kullanılarak belirlenen koroner arter hastalığı prevelansı % 20,4 bulunmuştur ve CIIS değerinin hastalığın evresi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Bu sonuç kardiyak zedelenme ile hava akım obstruksiyonunun varlığı arasında yakın bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir.

Sistemik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların erken belirtisi olarak kabul edilir. Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) ve the Cardiovascular Health Study (CHS)'yi temel alan geniş populasyon çalışmalarında KOAH'lı hastalarda daha önceden doktor tarafından tanı konulan veya ilaç tedavisi başlanan veya kan basıncı ölçümünden birisinin varlığına göre belirlenen hipertansiyon prevelansı % 40 olarak saptanmıştır.²⁶ 10,711 KOAH'lı hastanın alındığı çok merkezli başka bir çalışmada

anket yöntemi ile belirlenen hipertansiyon prevalansı % 47,5 olarak saptanmıştır.¹⁶⁶ KOAH'lı hastalarda kardiyovasküler komorbiditeleri tıbbi kayıtlar ile belirleyen başka bir çalışmada hipertansiyon prevalansı % 40,6 bulunmuştur.¹⁶⁸ KOAH'lı hastalarda hipertansiyon prevalansını anket yöntemi ile belirleyen iki çalışmada ise prevalanslar % 33 ve % 38,4 bulunmuştur.^{167,35} Bizim çalışmamızda ise benzer bir şekilde KOAH'lı hastalarda kan basıncı ölçümü ile belirlenen hipertansiyon prevalansı % 41,5 saptanmıştır. Oysa hastaların ifadelerine dayanan bilgilere göre daha önceden bir doktor tarafından tanı konulan hipertansiyon prevalansı % 25,4'dür. Her iki sonuçta da, genel popülasyonda oldukça yaygın olan ve kardiyovasküler hastalıkların erken belirtisi olan hipertansiyonun, KOAH'lı hastalarda en sık görülen hastalık olduğu gözlenmiş olup KOAH'lı hastaların yönetiminde gözönünde bulundurulması gereken hastalıklardan biri olduğu düşünülmektedir.

Kalp yetmezliği, endokard, myokard, perikard veya büyük damarlardaki yapısal veya fonksiyonel bozukluklar sonucu oluşan kompleks klinik sendromdur. KOAH ve birçok hastalığın arka planında sistemik inflamasyon görünse de semptom ve belirtileri birbiri ile karıştığı ve klinik tanımlamaların yetersizliği yüzünden KOAH'lı hastalardaki sol ventrikül yetmezliğinin sıklığı bilinmemektedir.²⁸ Hasta ifadelerine dayalı doktor tanıli komorbiditelerin araştırıldığı bir çalışmada kalp yetmezliği prevalansı % 14,5 olarak saptanmıştır.³⁵ KOAH hastalarında tıbbi kayıtların incelenmesi ile belirlenen kalp yetmezliği prevalansı iki çalışmada % 13,5 ve % 19 olarak bildirilmiştir.^{5,168} Sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <% 45 olarak değerlendirilen bir çalışmada KOAH'lı hastalarda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu prevalansı % 18 olarak bulunurken, aynı çalışmada daha önceden tanısı konulmuş olan kalp yetmezliği prevalansı % 21 olarak bulunmuştur. İki sonuç arasındaki farklılığı ise kalp yetmezliği tanısında sadece sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümünün temel alınmasının yanlışlığına bağlamışlardır.¹⁶⁹ Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≤% 50 olarak alınan başka bir çalışmada sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu prevalansı % 3 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <% 50 olarak değerlendirilmiş olup KOAH'lı hastalardaki sol ventrikül sistolik disfonksiyonu prevalansı % 8,5 iken hasta ifadesine dayalı kalp yetmezliği prevalansı % 2,8 saptanmıştır. Değişik çalışmalardan elde edilen bu farklı sonuçların kalp yetmezliği tanımının çok geniş olmasından ve sol ventrikül sistolik

disfonksiyonunun kalp yetmezliğinin sadece bir kısmını oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

KOAH hastaları ileri yaş, sedanter yaşam, sigara, kötü beslenme, düşük vücut kitle indeksi, yüksek dozlarda inhale steroid kullanımı, aralıklı sistemik steroid kullanımı ve sistemik inflamasyon gibi nedenlerle osteoporoz için risk faktörü taşımaktadır. Birçok çalışmada KOAH 'lı hastalarda hafif evrede bile kemik mineral dansitesinin düşüklüğü ve osteoporoz prevalansı çok yüksek bulunmuştur⁸⁰. Kemik mineral dansitesi ölçümü ve osteoporoz tanısı WHO'ya göre kemik dansitometri (DEXA) ölçümü ile belirlenmektedir. 6112 kişilik TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) çalışmasında da DEXA ölçümü ile KOAH'lı hastaların % 70'nde osteopeni ve osteoporoz saptanmıştır.⁸¹ Yapılan kesitsel bir çalışmada ise yaşları 50-70 arasında olan ağır KOAH'lılarda postmenopozal dönem, kalsiyum kullanımı, böbrek yetmezliğine sekonder hiperparatiroidi gibi diğer osteoporoz sebepleri dışlandıktan sonra osteoporoz prevalansı % 44,8 olarak bulunmuştur.¹⁷⁰ Yapılan çeşitli çalışmalarda osteoporoz prevalansı % 36-56 olarak bildirilmiştir.^{171,172} Bizim çalışmamızda osteoporoz yapan diğer sebepler dışlanmamıştır, ancak KOAH'lı hastalarda osteoporoz prevalansı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek (% 28,9) saptanmıştır. Değişik çalışmalardan elde edilen osteoporoz prevalans farklılığının incelenen hastaların şiddet evrelerindeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmüştür.

KOAH'lı hastalarda solunumsal semptomlar anksiyete ve depresyona neden olabilir. Farklı ölçekler kullanılarak yapılan birçok çalışmada KOAH'lı hastalarda anksiyete ve depresyon prevalansının % 22-48 oranında olduğu ve bu iki hastalığın çoğunlukla korele olduğu bildirilmiştir.^{173,174,175} Çoğunluğu (% 63) evre 3-4'de olan KOAH'lı hastalarda HADS-hastane anksiyete depresyon skalası kullanılarak anksiyete ve depresyon prevalansını araştıran bir çalışmada hastalığın evresi ile artarak hastaların % 49'nda anksiyete, % 52 'nde depresyon semptomları saptanmıştır.¹⁷⁶ Yine HADS kullanılarak yapılan başka bir çalışmada da benzer oranlar saptanmıştır.¹⁷⁷ Farklı ölçekler ile yapılan bir çalışmada depresyon prevalansı % 18, anksiyete prevalansı % 28 bulunmuş olup kadınlarda her iki hastalık daha sık gözlenmiştir.¹⁷⁸ HADS-hastane anksiyete depresyon skalası kullanılarak yapılan çok merkezli bir çalışmada depresyon prevalansı % 31, anksiyete prevalansı % 42 bulunmuş olup yine kadınlarda her iki hastalık daha sık gözlenmiştir.¹⁷⁹ Bizim çalışmamızda HADS-hastane anksiyete

depresyon skalası kullanılarak KOAH'lı hastalarda anksiyete prevalansı % 12 ve depresyon prevalansı % 14,8 bulunmuştur ve benzer bir şekilde kadınlarda erkeklerden daha sık gözlenmiştir. Daha önceki çalışmaların bir kısmında hastaların daha ağır evrede olması, bir kısmında ise atak sonrası değerlendirme yapılmasının sonuçları etkilediği düşünülmüştür.

Kaşeksi sistemik inflamasyon, enerji imbalansı ve doku hipoksisi gibi sebeplerle yağ dışı dokuların kaybı sonucu oluşan patolojik kilo kaybı olarak tanımlanmaktadır ve kanser, tüberküloz, KOAH gibi hastalıklarda prognoz tayini için kullanılmaktadır. Son yıllara kadar BMI ile tanısı konulmakta iken benzer BMI'de olan kişilerin farklı vücut kompozisyonlarına sahip olabilmeleri nedeniyle kaşeksi tanısının BMI ile değil FFMI ile konulması gerektiği belirtilmiştir. Bu nedenle KOAH'da kaşeksi tanımı için FFMI'nin erkeklerde $<17\text{kg/m}^2$, kadınlarda $<14\text{ kg/m}^2$ olarak kullanılmasının güvenilir olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁷² Bu tanımlamanın kullanıldığı bir çalışmada orta ve ağır KOAH'lı hastaların % 25'nin kaşektik olduğu, bunun da mortaliteyi % 50 azalttığı gösterilmiştir.⁷³ Bizim çalışmamızda ise hastaların % 44'nü orta ve ağır evre hastalar oluşturmalarına rağmen kaşeksi prevalansı, BMI kullanılarak % 4,2, FFMI kullanılarak % 1,4 olarak saptanmıştır. Bunun sebebinin genetik faktörler ve beslenme alışkanlıkları olabileceği düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızda incelenen kadınlarda obezite oranı yüksek bulunmuştur.

Erişkinlerde hemoglobin değerinin erkeklerde $<13\text{ g/dL}$, kadınlarda $<12\text{ g/dL}$ olması anemi olarak kabul edilir.⁸⁸ Yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastalardaki anemi prevalansı % 13 bulunmuş, kronik inflamasyon ve yüksek konsantrasyondaki eritropoetin etkisine karşı oluşan dirence bağlı olarak genellikle normokrom normositer tipte olduğu bildirilmiştir.⁹² Son yıllarda yapılan çalışmalarda da KOAH'lı hastalarda özellikle ağır hastalığı olanlarda anemi sıklığı % 15-30 oranında, polisitemi sıklığı ise % 6 bulunmuştur.^{89,90} Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde KOAH'lı hastalardaki anemi prevalansı % 14,1 bulunmuştur. Yüksek sayılabilecek bu oranların, KOAH'lı hastalardaki beslenme bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

KOAH'daki sistemik inflamasyon diyabet ile ilişkili bulunmuştur. Geniş populasyon çalışmalarında KOAH'lı hastalarda diyabet prevalansının % 12,7 olduğu ve hafif evrede bile diyabet sıklığının (relatif risk:1,5-1,8) arttığı gösterilmiştir.²⁶ Yapılan çeşitli çalışmalarda anket veya tıbbi kayıtların incelenmesi yoluyla belirlenen diyabet

prevelansları % 4,5-% 9,3 arasında değişmektedir.^{5,35,156} Diyabetin akciğer fonksiyonlarında azalma ile bağlantılı olduğu ve obeziteye eşlik ettiğinde KOAH'ın şiddetini daha çok arttığı gösterilmiştir.³³ Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastaların çoğunluğunun vücut kitle indeksleri 18,6-29,9 kg/m² arasında yer almasına rağmen diabet prevelansı % 12 bulunmuştur. KOAH'lı hastalarda β_2 agonist ve inhale steroid kullanımının yüksek olmasının bu sonuca katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

Yaş artışı ile kronik hastalıkların prevelansı artar. ≥ 65 yaş olan kişilerin neredeyse yarısında en az üç ve beşte birinde ise beş ya da daha fazla kronik hastalık bulunmaktadır.³³ İki yada daha fazla kronik hastalığı olanlar populasyonun % 26'sını oluştururlar.³¹ Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda <69 yaş olanlar çoğunluğu oluşturduğu halde KOAH'lı hastalarda ≥ 3 komorbidite görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca yaş artışı ile komorbidite sayısının arttığı saptanmıştır.

Fiziksel aktivite, “enerji harcanmasıyla sonuçlanan iskelet kasları yoluyla meydana gelen herhangi bir bedensel hareket” olarak değerlendirilmektedir. Fiziksel aktivite, hareket sensörleri veya fiziksel aktivite anketlerinin kullanılması yoluyla belirlenebilir. Akselerometrelerin enerji tüketiminin tahmin edilmesinde değil, vücut hareketinin miktarının belirlenmesinde ve ayırt edilmesinde daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir ve KOAH gibi hastalıklarda akselerometre gibi hareket sensörlerinin kullanılması önerilmektedir. Anketler ise subjektif yöntemlerdir ve bireyler arası büyük değişkenlik nedeniyle tahmini değerler dışında bunlara güvenilmesi önerilmemektedir.¹⁸³ KOAH'lı hastaların nefes darlığı sebebiyle oluşan fiziksel kısıtlılık, kas kitlesinde ve kasların güç oluşturma kapasitelerinde azalmaya ve halsizliğe neden olur. Bu kısır döngü ile hastalarda daha fazla fiziksel kötüleşme ve daha fazla dispne hissi oluşmaktadır. Daha önceki çalışmalarda farklı yöntemler kullanılarak KOAH'lı hastaların düşük fiziksel aktiviteye sahip oldukları ve bunun da kısa yaşam süresi ve tekrar hastaneye yatışlara sebep olduğu gösterilmiştir.^{184,185} KOAH'lı hastalarda komorbidite ve ekstrapulmoner etkilerin fiziksel aktivite ile ilişkisini araştıran ve fiziksel aktivite düzeyinin multisensörlü akselometre ile objektif bir şekilde değerlendirildiği bir çalışmada hastaların % 22'sinin fiziksel aktivite düzeyleri yüksek, % 77'sinin ise orta ve düşük bulunmuştur.³⁶ 257 KOAH hastasında fiziksel aktivite düzeyinin IPAQ ile belirlendiği bir çalışmada % 26'sının orta ve yüksek diğerlerinin ise

düşük fiziksel aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. IPAQ, farklı ülke ve sosyokültürel farklılıkların fiziksel aktivite tanımları standardize edilmiş subjektif yöntemlerden biridir ve halkımızdaki geçerliliği gösterilmiştir. Ancak tüm anket yöntemlerinde olduğu gibi subjektif olduğu için daha düşük sonuçlar alınabilmektedir. Çalışmamızda aynı yöntem kullanılarak KOAH'lı hastaların benzer şekilde düşük fiziksel aktiviteye (% 76,8'i düşük, % 19'u orta, % 4,2 'si yüksek aktiviteli) sahip olduğu saptanmıştır.

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diabetes mellitus gelişmesi ile ilişkili olarak, bozulmuş glukoz ve insülin metabolizması, obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan proinflamatuvar, protrombotik bir durumdur. Metabolik sendromun temel komponentleri konusunda genel, ortak bir görüş olmasına rağmen zorunlu olan kriterlerin farklılığı ve farklı kesim noktalarının olması nedeniyle birden fazla tanımlama doğmuştur. WHO ve EGIR (modifiye WHO) tanımlamaları öncelikle araştırma amacıyla tasarlanmışken NCEP ve AACE (modifiye NCEP) klinik kullanım için geliştirilmiştir. Finlandiya'da yapılan 30-89 yaşları arasında 10,269 kişide WHO, IDF, NCEP ve AACE kriterlerine göre genel popülasyondaki metabolik sendrom prevalansını araştıran DECODE çalışmasında, IDF kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansının diğer tanımlamalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. WHO, IDF, NCEP ve AACE kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansları sırasıyla % 27, % 35,9, % 25,9, % 32,2 şeklinde bulunmuştur.¹⁸⁶ Çalışmamızda insülin direnci ölçümünde hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği kullanılmadığı için WHO kriterleri çalışmaya dahil edilmemiştir. Ancak benzer şekilde IDF kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansının diğer tanımlamalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunun sebebinin NCEP kriterlerinden farklı olarak IDF'de bel çevresinin erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 88 cm alınması olabileceği düşünülmüştür.

KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyon sonucu gelişen komorbiditeler içinde metabolik sendromun bir veya daha fazla komponenti bulunabilmektedir. Bu inflamatuvar mekanizmanın insülin direnci ve glukoz intoleransı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyopulmoner rehabilitasyon programına alınan KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansını araştıran küçük bir çalışmada (38 KOAH, 34 sağlıklı); KOAH'lıların % 47'sinde ve sağlıklıların % 21'inde metabolik sendromun 5 kriterinden en az 3 tanesinin varlığı gösterilmiştir. Metabolik

sendrom prevalansının kontrol grubunda bu kadar düşük olmasını ise etnik farklılığa ve kontrol grubunun kalp sağlığı koruma programında olan kişilerden seçilmiş olmasına bağlanmıştır.¹⁰ Obez ve normal kilolu KOAH'lılarda metabolik sendrom ve sistemik inflamasyon belirteçlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise obezlerde serum TNF- α , IL-6, leptin seviyeleri yüksekliği ile birlikte aşırı kiloluların % 50'sinde NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom saptanmıştır. Normal kiloluların hiçbirinde metabolik sendrom gösterilememiştir.¹⁴⁹ Bizim çalışmamızda ise KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı % 36,6 iken, kontrol grubunda % 42,3 olarak saptanmıştır. KOAH'lı hastalar ve kontrol grubunda metabolik sendrom prevalansının farklı bulunmamasının nedeninin, KOAH'lı hastaların vücut kitle indekslerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

50 yaş üzerinde ve çoğunluğu kadın olan 7358 kişiye spirometri yapıldıktan sonra hava akım obstruksiyonu ile metabolik sendrom arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada KOAH'lı hastalarda IDF kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı % 20 olarak bulunmuş ve hava akım obstruksiyonu ile metabolik sendrom arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.¹⁸⁷ Kronik bronşit ve KOAH'lı hastalarda IDF kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansını araştıran başka bir çalışmada ise kronik bronşitli hastalarda metabolik sendrom prevalansı % 53, KOAH'lı hastalarda ise % 47,5 olarak bulunmuş ve metabolik sendromun hava akım obstruksiyonundan bağımsız bir şekilde fiziksel inaktivite ve sistemik inflamatuvar belirteçlerin (CRP, IL-6) artmış serum düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁸ Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastalarda IDF kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı % 42,1, kontrol grubunda ise % 45 olarak saptanmıştır. Ayrıca KOAH'lı hastalarda IDF kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansının hava akım obstruksiyonu ve fiziksel inaktiviteden etkilenmediği, sadece yaş artışından etkilendiği saptanmıştır.

Metabolik sendrom prevalansı ırk, yaş, BMI, sigara- alkol kullanımı, sosyo-ekonomik düzey ve fiziksel aktivite ile değişir. Örneğin ülkemizdeki TEKHARF çalışmasına göre Türk erkeklerinde 40-49 yaş grubunda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı % 44 ile zirve yapar ve daha sonra plato oluşturur. Türk kadınlarındaki prevalans ise 40-49 yaş grubunda % 39 iken, 60-69 yaş grubunda % 56'ya ulaşır. Yaş-grubuna özgü prevalanslar Türk erkeklerinde Amerikan erkeklerinden

% 16 daha yüksek iken, Türk kadınlarında Amerikan kadınlarından %43 daha yüksek sıklıkta görülmektedir.¹¹⁸ Çalışmamızda etnik özellik dışındaki metabolik sendrom oluşmasını etkileyen diğer faktörler (cinsiyet, yaş, BMI, sigara- alkol kullanımı, sosyo-ekonomik düzey ve fiziksel aktivite) araştırılmış olup IDF kriterlerine göre metabolik sendrom prevelansının yaş artışından etkilendiği, AACE kriterlerine göre metabolik sendrom prevelansının ise alkol kullanımından etkilendiği saptanmıştır. NCEP ve EGIR kriterlerine göre metabolik sendrom prevelansı ise incelenen hiçbir faktörden etkilenmediği saptanmıştır.

Marquis ve ark.¹⁰ KOAH'lı hastalarda HDL-Kolestrol düzeyini kontrol grubundan daha yüksek saptamışlardır. Bu yüksekliği ise KOAH'lı hastaların kontrol grubuna kıyasla daha fazla oral hipolipidemik ilaç ve β_2 agonist kullanmasına bağlamışlardır. Tisi ve ark. ise KOAH'lı hastalarda solunum işinin artması sonucunda sistemik bir etki ile HDL-Kolestrol düzeyinin arttığını savunmuşlardır.¹⁸⁹ HDL-Kolestrol düzeyi diet, obezite, hipotiroidi ve kullanılan ilaçlardan (oral hipolipidemik ilaç ve β_2 agonist) etkilenir. Bizim çalışmamızda benzer bir şekilde KOAH'lı hastalarda HDL-Kolestrol düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Her iki grupta oral hipolipemik ilaç kullanımı benzer olduğu halde, KOAH'lı hastaların çoğunun β_2 agonist kulanmasının buna sebep olabileceği düşünülmüştür.

Abdominal obezite, metabolik sendromun temel bileşenidir. Yapılan büyük çalışmalarda abdominal obesitenin metabolik sendrom ve akciğer fonksiyon bozukluğu arasında anahtar rol oynadığı gösterilmiştir.^{190,191,192} KOAH'ın seyri vücut ağırlığı ile ters orantılı olduğu halde Leon ve ark. yedi yıl süren araştırmalarında abdominal obesitenin vücut ağırlığı ne olursa olsun hem obstruktif hem de restriktif bozuklukla ters ilişkili olduğunu saptamıştır.¹⁹³ Asya'da yapılan diğer bir epidemiyolojik çalışmada ise metabolik sendromun obstruktif bozuklukla ilişkisiz olduğu, restriktif bozuklukla ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁹⁴ Çalışmamızda KOAH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında bel çevresi, bel-kalça oranı açısından anlamlı farklılık gözlenmezken, KOAH'lı hastaların kontrol grubuna göre daha düşük BMI'ye sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca santral obesitenin hava akım obstruksiyonu şiddetinden etkilenmediği ve TEKHARF verileri ile uyumlu bir şekilde kadın cinsiyet, şehir hayatı ve fiziksel inaktivite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

İnsülin direnci tip-2 diabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkilidir. İnsülin direnci ölçümünde altın standart hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniğidir. Ancak HOMA yönteminin epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda kullanımının güvenilir olduğu ve hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği, insülin infüzyon tekniği gibi yöntemlerle korele olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁵ Yapılan bir çalışmada insülin direnci ve sistemik inflamasyonun hava akım obstruksiyonunun şiddetinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁶ Bolton ve ark.'nın yaptıkları çalışmada diabeti ve hipoksemisi olmayan KOAH'lı hastalarda sağlıklı gruba kıyasla daha büyük insülin direnci (HOMA-IR yöntemi ile ölçülen) saptanmış ve insülin direncinin sistemik inflamasyon artışı ile birlikte kardiyovasküler hastalık ve tip-2 diabet gelişimi için risk artışına sebep olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca KOAH'lı hastalarda azalmış fiziksel aktivitenin insülin direnci gelişimine katkıda bulunabileceğini savunmuşlardır.¹⁰⁹ Çalışmamızda KOAH'lı hastalar ve kontrol grubu arasında HOMA-IR yöntemi ile ölçtüğümüz insülin direnci açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir, fakat diğer çalışmalarla benzer bir şekilde fiziksel olarak inaktif hastalarda insülin direncinin arttığı saptanmıştır. Bu sonuç ile insülin direnci gelişiminde fiziksel aktivitenin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada stabil KOAH'lı hastalarda komorbidite ve metabolik sendrom sıklığını araştırmak amacıyla, 142 KOAH'lı hasta ve 71 sağlıklı yetişkin incelenmiştir.

1- KOAH'lı hastaların % 89,4'nde ve kontrol grubunun % 78,9'nda en az bir komorbidite saptanmıştır ($p=0,012$). KOAH'lı hastalarda en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon, metabolik sendrom, pulmoner hipertansiyon, osteoporoz, koroner arter hastalığı, depresyon, anksiete, anemi ve diabetir. Bu komorbiditelerden pulmoner hipertansiyon, osteoporoz, koroner arter hastalığı prevalansı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yaş artışıyla komorbidite sayısı artmaktadır.

2- Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda objektif yöntemlerle saptanan komorbidite prevalanslarının hastaların kendi ifadelerine dayalı doktor tanımlı prevalanslardan ve o hastalıkla ilgili ilaç kullanımı prevalansından önemli oranda farklı olduğu görülmüştür. Bu durum KOAH'lı hastaların yönetiminde komorbiditelerin yeterince teşhis edilmediği ve tedavi edilmediğini düşündürmüştür.

3- Metabolik sendrom KOAH'lı hastalarda önemli bir komorbiditedir. NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom prevalansı KOAH'lı erkeklerde % 35,4, KOAH'lı kadınlarda ise % 46,7 saptanmıştır. KOAH'lı hastalar ve kontrol grubu arasında metabolik sendrom prevalansı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

4- KOAH'lı hastalarda metabolik sendromun da içinde bulunduğu komorbiditelerin yapılan tetkiklerle objektif bir şekilde değerlendirilebildiği daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2006.
- 2- **Mannino DM, Watt G, Hole D.** The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **2006**; 27:627–43.
- 3- **Agusti A, Thomas A** Neff lecture: chronic obstructive pulmonary disease—a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* **2006**; 3:478–81.
- 4- **Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD.** Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax* **2004**; 59:574–580.
- 5- **Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB.** Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* **2000**; 160:2653–2658.
- 6- **Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J.** Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166:333–339.
- 7- Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **2001**; 285:2486-2497.
- 8- **Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM.** NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* **2003**; 52:1210-1214.
- 9- **Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM.** Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev.* **1998**; 20:157-172.
- 10 - **Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau A M, LeBlanc P, Jobin J, Poirier P.** The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* **2005**; 25:226-232.
- 11- **Çilli A, Uslu A, Ögüş C, Özdemir T.** KOAH'da komorbiditenin prognoza etkisi. *Tüberk Toraks* **2004**; 52; 1:52-55
- 12- **Talamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Pertuze J, Moreno D.** Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* **2007**; 131:60-67.
- 13- **Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, Aldington S, Muellerova H, Beasley R.** COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* **2007**; 30:232-239.
- 14- **Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM.** International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* **2007**; 370: 741–50.
- 15- **Baykal Y.** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* **1976**; 24:3-18.

- 16- **Kocabaş A, Hancıoğlu A, Türkyılmaz S, Ünalın T, Umut S, Çakır B, Vollmer W, Buist S.** Prevalence COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* **2006**; 3 (Abstrac Issue):A543.
- 17- **Kocabaş A.** KOAH Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,6, Bursa: Galenos Yayıncılık **2008**; 10-22.
- 18- **Yıldırım, N.** KOAH Patogenezi. Bilgiç H, Karadağ M,Umut S,Erdinç E.Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,6, Bursa: Galenos Yayıncılık **2008**: 36-52.
- 19- **Agusti A.** Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proceedings of the American Thoracic Society* **2007**; 4(7):522–525.
- 20- **Noguero A, Sala E, Pons A.** Expression of adhesion molecules during apoptosis of circulating neutrophils in COPD. *Chest* **2004**;125:1837-42.
- 21- **Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzales G.** The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with COPD. *Am J Resp Cri Care Med* **2000**; 161:32-5.
- 22- **De Godoy Donahoe M, Calhoun WJ.** Elevated TNF- α production by perypheral monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Resp Cri Care Med* **1996**; 153:633-7.
- 23- **Don D. Sin, MD, MPH; S.F. Paul Man, MD.** Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? The Potential Role of Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Circulation* **2003**; 107:1514-1519.
- 24- **Yıldırım N.** KOAH Patogenezi. Bilgiç H, Karadağ M,Umut S,Erdinç E.Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,6, Bursa: Galenos Yayıncılık **2008**;36-52.
- 25- **Baraldo S, Bazzan E, Zanin ME, Turato G, Garbisa S, Maestrelli P, Papi A, Miniati M, Fabbri LM, Zuin R.** Matrix metalloproteinase-2 protein in pulmonary periphery is related to COPD progression. *Chest* **2007**; 132:1733-1740.
- 26- **Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F.** Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **2008**; 32: 962–269.
- 27- **Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF.** Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* **2008**; 31: 204–212.
- 28- **Barnes P.J,B.R. Celli BR.** Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* **2009**; 33:1165–1185.
- 29- **M Fabbri L, F Rabe K.** From COPD to chronic systemic infl ammatory syndrome? *Lancet* **2007**; 370:797–99.
- 30- **Sevenoaks MJ, Stockley RA.** Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity – a common inflammatory phenotype? *Respir Res* **2006**; 7: 70.
- 31- **Charlson M, Charlson RE, Briggs W, Hollenberg J.** Can disease management target patients most likely to generate high costs? The impact of comorbidity. *J Gen Intern Med* **2007**; 22: 464-469
- 32- **Epping-Jordan JE, Galea G, Tukuitonga C, Beaglehole R.** Preventing chronic diseases: taking stepwise action. *Lancet* **2005**; 366:1667-1671.
- 33- **Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW.** Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* **2005**; 294:716-724.

- 34- **Soriano J.B, Visick G.T, Payvandi N, Hansell A L.** Patterns of Comorbidities in Newly Diagnosed COPD and Asthma in Primary Care. *Chest* **2005**;128:2099-2107.
- 35- **Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, Fabbri L M, Clini E M.** Role of Comorbidities in a Cohort of COPD Patients Undergoing Pulmonary Rehabilitation. *Thorax* **2008**; 63:487-492.
- 36- **Watz H, Waschki B, Boehme C.** Extrapulmonary Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Physical Activity. *Am J Respir Crit Care Med* **2008**; 177:743–751.
- 37- **Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG.** Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* **2006**; 28:1245-1257.
- 38- **Braunwald E, Mark DB, Jones RH.** Unstable Angina: Diagnosis and Management. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research, **1994**.
- 39- **Onat A.** Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. TEKHARF Çalışması **2009**; 2:19-26.
- 40- **Sin DD, Wu L, Man SF.** The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* **2005**; 127:1952–1959.
- 41- **Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE.** The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* **2005**; 142:233-239.
- 42- **Agusti A, Soriano JB.** COPD as a systemic disease. *COPD* **2008**; 5: 133–138.
- 43- **Yan ZQ, Hansson GK.** Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. *Immunol Rev* **2007**; 219:187–203.
- 44- **Rautaharju PM, Warren JV, Jain U, Wolf HK, Nielsen CL.** Cardiac infarction injury score: an electrocardiographic coding scheme for ischemic heart disease. *Circulation* **1981**; 64:249-256.
- 45- ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology and Circulation* **2005**; 71-0328.
- 46- **Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ.** Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* **2003**; 289(2):194-202.
- 47- **Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, Cushman M, Polak J, Gardin JM, Gersh BJ, Aurigemma GP, Manolio TA.** Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* **2002**; 137(8):631-9.
- 48- **Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW.** Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail* **2006**; 8: 706–711.
- 49- **Jemtel T HL, Padeletti M, Jelic S.** Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* **2007**; 49:171–80.

- 50- **Melek M, Esen O, Esen OM, Barutcu I, Fidan F, Onrat E, Kaya D.** Tissue Doppler evaluation of tricuspid annulus for estimation of pulmonary artery pressure in patients with COPD. *COPD* **2006**; 184:121-131
- 51- **Thabut G, Dauriat G, Stern JB.** Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* **2005**; 127:1531-1536.
- 52- **Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP.** Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* **2007**; 30:914-921.
- 53- **Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E.** Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* **2008**; 32: 1371-1385.
- 54- **Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al.** Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**; 172:189-194.
- 55- **Rich, S.** Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, Evian, France, September 6-10, **1998**, The World Health Organization.
- 56- **Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M.** The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* **2005**; 33:537-544.
- 57- **Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME.** Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**; 173:744-750.
- 58- **Galie N, Torbicki A, Barst R, et al.** Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **2004**; 25: 2243-2278
- 59- **Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH.** Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* **1999**; 281:634–639.
- 60- **Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C.** Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* **2001**; 14:798–803.
- 61- **Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM.** Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* **1999**; 99: 2434 –2439.
- 62- **Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A.** Prevention of dementia in randomised double-blind placebo- controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* **1998**; 352:1347–1351.
- 63- **Lakatta EG, Levy D.** Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises (Part I. Aging arteries: a set up for vascular disease). *Circulation* **2003**;107:139-146.
- 64- **Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A.** Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* **2006**; 113:657–663.
- 65- **Pitsavos C, Toutouzas K, Dernelis J, Skoumbourdis E, Stefanadis C, Toutouzas P.** Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *American Heart J* **1998**;135:604-8.
- 66- **Sabit R, Bolton CE, Edwards PH.** Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 175: 1259–1265

- 67- **McAllister DA, Maclay JD, Mills NL.** Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 176:1208–1214.
- 68- **Mills NL, Miller JJ, Anand A.** Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* **2008**; 63:306–311.
- 69- **Baumparter R N, Cameron C, Roche A F.** Bioelectrical impedance for body composition. *Am J Clin Nutr* **1998**; 48:16-25.
- 70- **Deurenberg P, van der Kooy K, Leenen R.** Body impedance is largely dependent on the intra-and extracellular water distribution. *Eur J Clin Nutr* **1989**; 43:845-853.
- 71- **Stall SH, Ginsberg NS, De Vita MV.** Comparison of five body composition methods in peritoneal dialysis patients. *Am J Clin Nutr* **1996**; 64: 125-130.
- 72- **Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF.** Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* **2005**; 82:53–59.
- 73- **Wagner P D.** Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* **2008**; 31: 492–501.
- 74- **Erginel S.** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Sistemik Etkiler. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdinç E. *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*, 6, Bursa: Galenos Yayıncılık **2008**:73-82.
- 75- **Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X.** Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **2003**; 21:347-60.
- 76- **Vestbo J, Prescott E, Almdal T.** 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(1):79–83.
- 77- **Celli BR, Cote CG, Marin JM.** The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* **2004**; 350(10):1005– 1012
- 78- **Ionescu AA, Schoon E.** Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Resp J* **2003**; 22:64-75.
- 79- **Biskobing DM.** COPD and Osteoporosis. *Chest* **2002**; 121:609-20.
- 80- **Jorgensen NR, Schwarz P.** Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* **2008**; 14: 122–127
- 81- **Calverley PM, Anderson JA, Celli B.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2007**; 356: 775–789.
- 82- **Vrieze A, Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB.** Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int* **2007**; 18: 1197–1202.
- 83- **Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V.** The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* **2007**; 101: 177–185.
- 84- **Carter JD, Patel S, Sultan FL.** The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* **2008**; 102:1165–1172.

- 85- **Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM.** 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.
- 86- **Ohara T, Hirai T, Muro S.** Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* **2008**; 134:1244–1249.
- 87- **Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL.** TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* **2000**; 106: 1481–1488.
- 88- **World Health Organization.** Nutritional anemia: report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization; 1968. *Tech Rep Ser.* **1968**;405:5-37.
- 89- **John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD.** Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* **2006**; 111: 365–370.
- 90- **Shorr AF, Doyle J, Stern L, Dolgitsers M, Zilberberg MD.** Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin* **2008**; 24: 1123–1130.
- 91- **Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schonhofer B.** The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* **2006**; 27: 390–396.
- 92- **John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD.** Anemia and inflammation in COPD. *Chest* **2005**; 127: 825–829.
- 93- **Arkonaç O.** *Açıklamalı Psikiyatri Sözlüğü.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, **1999**.p.36–37.
- 94- **Stanley MA, Beck JG.** Anxiety disorders. *Clin Psychol Rev* **2000**; 20: 731–754.
- 95- **Uzbay İT.** Anksiyetenin nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi* **2002**; 5 (Ek Sayı:1): E5-E13.
- 96- **Çevik A, Volkan VD.** Depresyonun psikodinamik etiyojisi. *Depresyon Monografıları Serisi* **1993**. p.109-122.
- 97- **Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ.** Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* **2006**; 35: 457–459.
- 98- **Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y.** Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* **2008**; 31: 667–677.
- 99- **Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S.** Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliğinin araştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi*; **1997**, 8: 280-287.
- 100- **Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Platt RW, Wang C, Bourbeau J.** Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Nov 1;178(9):913-20.
- 101- **Puhan MA, Frey M, Büchi S, Schünemann HJ.** The minimal important difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes.* **2008** Jul 2;6:46.
- 102- **Norwood RJ.** A review of etiologies of depression in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **2007**; 2: 485–491.
- 103- **Anisman H, Merali Z, Hayley S.** Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol* **2008**; 85: 1–74.

- 104- **Paz-Diaz H, Montes de Oca M, Lopez JM, Celli BR.** Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil* **2007**; 86: 30–36.
- 105- **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2004**; 27: 5-14.
- 106- **Bennett PH, Rewers MJ, Knowler WC.** Epidemiology of Diabetes Mellitus in Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. *Mc Graw Hill* **2003**: 277-300.
- 105- **Spranger J, Kroke A, Mohlig M.** Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* **2003**; 52: 812–817.
- 107- **Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM.** Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *J Cardiometab Syndr* **2006**; 1: 190–196.
- 109- **Bolton C E, Evans M, Ionescu A A, Edwards S M, Morris R H K, Luzio SD, Owens DR.** Insulin Resistance and inflammation—A Further Systemic Complication of COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* **2007**;4:121–126.
- 110- **Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI.** Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (Ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New york ; McGraw Hill Book Company **1998**: 1617-37.
- 105- **Fletcher EC.** Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. *Lung* **1990**; 168: 751–761.
- 111- **Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN.** Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all proinflammatory states. *Obes Rev* **2007**; 8: 119–127.
- 112- **Jelic S, Padeletti M, Kawut SM.** Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* **2008**; 117: 2270–2278.
- 113- **Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD.** Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* **2005**; 60: 570–575.
- 114- **Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ.** Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 176: 285–290.
- 115- **Zhang H.** Molecular signaling and genetic pathways of senescence: its role in tumorigenesis and aging. *J Cell Physiol* **2007**; 210: 567–574.
- 116- **Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2007**; 356: 775–789
- 117- **Sivri B.** Gastroözefagial Reflü Hastalığı. Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*,1, Ankara :Mn Medikal ve Nobel Yayıncılık **2007**:23-31.
- 118- **Köktürk N.** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Komorbiteler. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdiñç E. *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*,6,Bursa: Galenos Yayıncılık **2008**:73-82
- 119- **Alberti KG, Zimmet PZ.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* **1998**;15:539–553.

- 120- **Balkau B, Charles MA.** Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* **1999**;16:442–443.
- 121- **Adult Treatment Panel III.** Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **2002**;106:3143–3421.
- 122- **Bloomgarden ZT.** American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* **2003**; 26:933–939.
- 123- **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J.** The metabolic syndrome— a new worldwide definition. *Lancet* **2005**; 366:1059–1062.
- 124- **Ford, ES.** Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* **2005**; 28: 2745.
- 125- **Adams, RJ, Appleton, S, Wilson, DH.** Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care* **2005**; 28:2777.
- 126- **Ford ES, Giles WH, Dietz WH.** Prevalance of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* **2002**;287:356-59.
- 127- **Ford ES, Giles WH, Mokdad AH.** Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US Adults. *Diabetes Care* **2004**; 27:2444
- 128- **Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB.** Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **2005**; 112:3066.
- 129- **Metabolik Sendrom Araştırma Grubu.** METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, **2004**.
- 130- **Sansoy V.** Dünyada ve Türkiye’de Metabolik Sendrom. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, **2004**:13-15.
- 131- **Park, YW, Zhu, S, Palaniappan, L.** The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* **2003**; 163:427.
- 132- **Cefalu WT.** Insulin Resistance: Celular and clinical concepts. *EBM* **2001**;226:13-26.
- 133- **Haffner SM.** Prediabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract* **2003**; 61: 9-18.
- 134- **Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **1998**; 339: 229-234.
- 135- **Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Sekikawa A Kato T.** Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* **1999**;22(6):920-4.
- 136- **Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM.** Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age over 50 years and older. *Diabetes* **2003**; 52:1210-1214.

- 137- **Bonora E, Kiehl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M.** Prevalance of insulin resistance in metabolic disorders. *Diabetes* **1998**; 47:1643-1649.
- 138- **Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Heymsfield SB.** The metabolic syndrome: Prevalance and associated risk factor findings in the US population from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1999. *Arch Intern Med* **2003**;163:427-36.
- 139- **Onat A.** Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* **2003**; 31:279-89.
- 140- **Lewis GF, Steiner G.** Acut effects of insulin in the control of VLDL production in human. İmplication fort he insülin resistant state. *Diabetes Care* **1996**;19:390-3.
- 141- **Eckel RH, Yost TJ, Jensen D.** Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int Obes Relat Mtab Diord* **1995**;19:16-21.
- 142- **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT.** The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* **2003**; 289:2560.
- 143- **Brook RD, Julius S.** Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascularrisk. *Am J Hypertens* **2000**;13:112–122.
- 144- **Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lethovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H.** İnsulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of insulin Resistance. *Hypertension* **1997**;30:1144-9.
- 145- **Prasad A, Quyyumi AA.** Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* **2004**; 110: 1507-1512.
- 146- **Weisber SP, Mc Cann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW.** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* **2003**;112:1796-808.
- 147- **Eckel, RH, Grundy, SM, Zimmet, PZ.** The metabolic syndrome. *Lancet* **2005**; 365:1415.
- 148- **Rosenson, R S.** New Approaches in the Intensive Management of Cardiovascular Risk in the Metabolic Syndrome. *Curr Probl Cardiol* **2005**;30:241-280.
- 149- **Poulain M, Doucet M, Drapeau V, Fournier G, Tremblay A, Poirier P, Maltais F.** Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* **2008**; 5; 35.
- 150- **Mahler DA, Wells CK.** Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* **1988**; 93:580-586.
- 151- **Scoring Protocol, 2005.** <http://www.ipaq.ki.se/IPAQ>.
- 152- **ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, ATS** Statement: guidelinesfor the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166: 111–117.
- 153- **Ong KC, Earnest A, Lu SJ.** A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* **2005**, 128:3810-3816.
- 154- **WHO expert consultation.** Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet* **2004**; 157-163.

- 155- **Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S.** Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliğinin araştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* **1997**; 8: 280-287.
- 156- **Manen V, Bindels P.J.E, Jzermansa I, Zeeb J.S, Bottemac, Schadéa E.** Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *Journal of Clinical Epidemiology* **2001**;54: 287–293.
- 157- **Garrido PC, Miguel-Díez J, Gutierrez JR, Centeno AM, Vázquez EG, Barrera1 VH, Miguel AG, Garcia RJ.** Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in Spain from a gender perspective. *BMC Pulmonary Medicine* **2009**;9;2.
- 158- **Van Manen JG, Bindels PJE, Dekker FW.** The influence of COPD on health related quality of life independent of the influence of comorbidity. *J Clin Epidemiol* **2003**; 56:1177–84.
- 159- **Naeije R, Torbicki A.** More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* **1995**; 8:1445-1449.
- 160- **Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP.** Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* **2007**; 30: 914-921.
- 161- **Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE.** Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166: 314-322.
- 162- **Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP.** Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* **1998**; 113: 576-583.
- 163- **Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholimanahary J, Ehrhart M.** Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **1981**; 36: 752-758.
- 164- **R. Antonelli, L. Fuso, M. De Rosa, F. Forastiere, E. Rapiti, B. Nardecchia, R. Pistelli.** Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **1997**; 10: 2794–2800.
- 165- **Newman AB, Naydeck BL, Tyrrell KS.** Coronary Artery Calcification in Older Adults to Age 99 Prevalence and Risk Factors. *Circulation* **2001**;104:2679-2684.
- 166- **Diez JM, Garrido PC, Carballo MG, Miguel AM, Gutierrez JC.** Determinants and predictors of the cost of COPD in primary care: A Spanish perspective. *International Journal of COPD* **2008**;3(4) 701–712.
- 167- **Margretardottir ÖB, Thorleifsson SJ, Gudmundsson.** Hypertension, Systemic Inflammation and Body Weight in Relation to Lung Function Impairment—An Epidemiological Study. *COPD* **2009**;6: 250-255
- 168- **Curkendall S, Deluise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR.** Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada Cardiovascular Disease in COPD Patients. *Ann Epidemiol* **2006**;16:63–70.
- 169- **McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM.** Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* **2003**;10:198–204.
- 170- **Jørgensena N.R, Schwarza P, Holmeb İ, Henriksenc B.M, Petersend L.J.** The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease—A cross sectional study. *Respiratory Medicine* **2007**; 10: 177–185.

- 171- **Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Heidendal GAK, Wouters EFM.** Dual-energy X-ray absorptiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* **1998**;68:1298–303.
- 172- **Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS.** Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* **1999**;116:1616–24.
- 173- **Kunik ME, Roundy K, Veazey C.** Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* **2005**;127:1205–11.
- 174- **Kunik M, Azzam P, Soucek J.** A practical screening tool for anxiety and depression in patients with chronic breathing disorders. *Psychosomatics* **2007**;48:16–21.
- 175- **Roundy K, Cully J, Stanley M.** Are anxiety and depression addressed in primary care patients with chronic obstructive pulmonary disease? A chart review. *J Clin Psychiatry* **2005**;7:213–20.
- 176- **Funk GC, Kirchheiner K, Burghuber OC, Hartl S.** BODE index versus GOLD classification for explaining anxious and depressive symptoms in patients with COPD – a cross-sectional study. *Respiratory Research* **2009**.
- 177- **Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P.** Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* **2005**; 26:414–419.
- 178- **Marcoa F D, Vergaa M, Reggentea M, Casanovaa F M, Santusa P.** Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respiratory Medicine* **2006**; 100: 1767–1774.
- 179- **Gudmundssona G, Gislasona T, Jansonb C.** Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: A multicentre study in the Nordic countries. *Respiratory Medicine* **2006**; 100: 87–93
- 180- **Poulain M, Doucet M, Major GC.** The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ* **2006**; 174: 1293–1299.
- 181- **Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R.** Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J* **2006**; 27:1040–1055.
- 182- **Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM.** Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* **2003**; 58: 100–105.
- 183- **Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M.** Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* **2002**; 31: 137–140.
- 184- **The DECODE Study Group.** Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Arch Intern Med.* **2004**;164:1066–1076.
- 185- **Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, Lam TH, Cheng KK, Adab.** Airflow obstruction and the metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J.* **2009** (online) Jul 2.
- 186- **Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller KC, Kretschmar G, Meyer T, Holz O, Magnussen H.** The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Bronchitis and COPD. *Chest* **2009**; Jun 19 (online).

- 187- **Tisi GM, Conrique A, Barrett-Connor E, Grundy SM.** Increased high density lipoprotein cholesterol in obstructive pulmonary disease (predominant emphysematous type). *Metabolism* **1981**;30:340-346.
- 188- **Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J.** Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *American Journal of Clinical Nutrition* **2007**;85: 35-39.
- 189- **N. Leone, D. Courbon, F. Thomas, K. Bean, B. Jegu, B. Leynaert, L. Guize, and M. Zureik.** Lung Function Impairment and Metabolic Syndrome: The Critical Role of Abdominal Obesity. *Am J Respir. Crit Care Med* **2009**; 179(6): 509 – 516.
- 190- **Nakajima K, Kubouchi Y, Muneyuki T, Ebata M, Eguchi S, Munakata H.** A Possible Association Between Suspected Restrictive Pattern as Assessed by Ordinary Pulmonary Function Test and the Metabolic Syndrome. *Chest* **2008**; 134(4): 712 – 718.
- 191- **Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K.** Lung function impairment and metabolic syndrome. The critical role abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* **2009**;179:509-516.
- 192- **Lin WY, Yao Ca, Wang HC, Huang KC.** Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity* **2006**;14:1654-1661.
- 193- **Wallace JM, Levy JC, Matthews DR.** Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* **2004**;27:1487-1495.
- 194- **BoltonCE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RA, Edwards PH, Stone MD, Nixon LS, Evans WDS, Linnane SJ, Griffiths TL, Shale DJ.** 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.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Yasemin Soydaş
Doğum Tarihi ve Yeri : 1979- Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Yurt Mah.71417 sok. Çukurova Toros Apt. K:7 D:13
Çukurova/Adana
Telefon : 0 (322) 234 77 90
E-mail : yassoydas@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dernek Üyelikleri : Toraks Derneği
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil : İngilizce

EKLER

Ek 1: MRC (dispne) Skoru¹⁵⁰

- 0- Ağır egzersizde bile dispne yok
- 1- Ağır egzersizde nefes darlığı
- 2- Yokuşta veya düz yolda hızlı yürüyüşte nefes darlığı
- 3- Yaşlılarından daha yavaş yürüme veya düz yolda dinlenme ihtiyacı
- 4 - 90 m düz yolda nefes darlığı ve 1-2 dk dinlenme ihtiyacı
- 5 - Ev içi aktivitelerinde nefes darlığı

Ek 2: Uluslar Arası Fiziksel Aktivite Anketi (kısa form)¹⁵¹

İnsanların günlük hayatlarının bir parçası olarak yaptıkları fiziksel aktivite tiplerini bulmayla ilgileniyoruz. Sorular son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak sorulacaktır. Lütfen yaptığınız aktiviteleri düşünün; işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence aktiviteleri.

Son 7 günde yaptığınız **şiddetli aktiviteleri** düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kasma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada ___ gün

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (3. soruya gidin.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız **orta dereceli fiziksel aktiviteleri** düşünün. Orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktiviteleri ve yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? Yürüme hariç.

Haftada ___ gün

☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5. soruya gidin.)

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde **yürüyerek** geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada ___ gün

☐ Yürümedim. → (7. soruya gidin.)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ____ saat

Günde ____ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Son soru,geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken,okurken,otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Geçen 7 gün içerisinde,günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ____ saat

Günde ____ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Anketin Türk toplumuna uygun olduğu bulunan kaynak:

Savcı S, Öztürk M, Arıkan H . Üniversite öğrencilerinin fiziksel aktivite düzeyleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* **2006**; 34:166-172

Ek 3: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği ¹⁵⁵

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. Kendimi gergin, "patlayacak gibi" hissediyorum.

Çoğu zaman

Birçok zaman

Zaman zaman, bazen

Hiçbir zaman

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum

Aynı eskisi kadar

Pek eskisi kadar değil

Yalnızca biraz eskisi kadar

Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3. Sanki kötü birşey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli

Evet, ama çok da şiddetli değil

Biraz, ama beni endişelendirmiyor

Hayır, hiç öyle değil

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

Her zaman olduğu kadar

Şimdi pek o kadar değil

Şimdi kesinlikle o kadar değil

Artık hiç değil

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor

Çoğu zaman

Birçok zaman

Zaman zaman, ama çok sık değil

Yalnızca bazen

6. Kendimi neşeli hissediyorum

Hiçbir zaman

Sık değil

Bazen

Çoğu zaman

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

Kesinlikle

Genellikle

Sık değil

Hiçbir zaman

8. Kendimi sakın durgunlaşmış gibi hissediyorum

Hemen hemen her zaman

Çok sık

Bazen

Hiçbir zaman

9. Sanki içim pır pr ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum

Hiçbir zaman

Bazen

Oldukça sık

Çok sık

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim

Kesinlikle

Gerektiği kadar özen göstermiyorum

Pek o kadar özen göstermeyebiliyorum

Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11. Kendimi sanki hep birşey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

Gerçekten de çok fazla

Oldukça fazla

Çok fazla değil

Hiç değil

12. Olacakları zevkle bekliyorum

Her zaman olduğu kadar

Her zamankinden biraz daha az

Her zamankinden kesinlikle daha az

Hemen hemen hiç

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum

Gerçekten de çok sık

Oldukça sık

Çok sık değil

Hiçbir zaman

14. İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

Sıklıkla

Bazen

Pek sık değil

Çok seyrek

Değerlendirme

Bu ölçek, 14 maddeden oluşmaktadır ve tek sayılı maddeler anksiyete ve çift sayılı maddeler depresyonu araştırmaktadır. Ölçek dördümlük likert tipi bir kendini değerlendirme aracıdır ve maddelerin puanları 0-3 arasındadır. Ancak her maddenin puanlaması değişik biçimdedir.

1,3,5,6,8,10,11,13. maddeler giderek azalan şiddeti gösterirler, puanlama 3-2-1-0 biçimindedir.

2,4,7,9,12,14. maddeler ise 0-1-2-3- biçiminde puanlanırlar.

Alt ölçeklerin toplam puanları bu madde puanlarının toplanması ile elde edilir.

Anksiyete alt ölçeği: 1,3,5 7,9,11,13 . maddelerin

Depresyon alt ölçeği: 2,4,6,8,10,12,14. maddelerin puan toplamı ile bulunur.

Bu ölçeğin Türkçe formunun anksiyete alt ölçeğinin kesme noktası 10, depresyon alt ölçeğinin kesme noktası 7 olarak bulunmuştur.

Bu puanların üzerinde puan elde edilen hastalar risk grubu olarak kabul edilebilir

Kaynak

Türkçe formu için: Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S : Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliğinin araştırılması. Türk Psikiyatri Dergisi; 1997, 8: 280-287.

Orijinal formu için: Zigmond AS, Snaith PR: The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand; 1983, 67: 361-370.

Ek-4: Kardiak zedelenme skoru (CIIS)⁴⁴

	<u>Puan</u>
(1) aVL de Q dalgasının süresi (ms)	
Q yokluğu	5
10 ms	1
20 ms	3
30 ms	9
40	10
50 ms	12
(2a) aVLde pozitif T dalgasının amplitüdü	
<1.5 mm or >3 mm	3
(2b) aVLde pozitif T dalgasının amplitüdü (mm)	mm x 2
(3) aVR de negatif R dalgasının amplitüdü <5 mm	mm x- 1
(4) aVRde negatif T dalgasının amplitüdü (mm)	
Yokluğu	6
1	3
2	0
3	-2
4	-5
5	-7
6	-9
7	- 11
8	-13
(5) aVF>1/5 veya DII de en geniş Q/R amplitüd oranı	12
(6) aVLveya DIII de Q süresi (>40 ms)	5
(7) D III te T amplitüdü(>1 mm)	5
(8) V1de pozitif R nin amplitüdü (>2 mm)	5
(9) V2de negatif Rnin amplitüdü(<3 or <1/4 mm	5
(10) V2de negatif T nin amplitüdü(<14 mm)	5
(11)V3 de en geniş Q/R amplitüdü (>1/20)	9
(12) V5 de S amplitüdü (<2 mm	5

Kaynak: PM Rautaharju, JW Warren Cardiac infarction injury score: an electrocardiographic coding scheme for ischemic heart disease Circulation 64, No. 2, 1981