



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLGULARINDA KIRILGANLIK SENDROMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE SİSTEMİK İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BURCU TALAY MUSTAFAOĞLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fisun KARADAĞ

AYDIN-2019

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
OLGULARINDA KIRILGANLIK
SENDROMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE
SİSTEMİK İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BURCU TALAY MUSTAFAOĞLU

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fisun KARADAĞ

AYDIN-2020

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından **TPF-18036** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hem mesleki hem sosyal açıdan her türlü desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Mehmet POLATLI'ya,

Tüm eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, asistanlık eğitimim boyunca yaşadığım her türlü sıkıntıda varlığını hissettiren, tez süresince gösterdiği sabır ve desteklerinden dolayı tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Fisun KARADAĞ'a,

Her zaman bizlere her konuda yardımcı olan, arkadaşlığını ve yol göstericiliğini hiçbir zaman bizden esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Şule TAŞ GÜLEN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Emel CEYLAN, Dr. Öğr. Üyesi Onur YAZICI'ya,

Manevi desteği ile her zaman bana ve aileme destek olan, hekimliğini ve insan sevgisini hayatım boyunca örnek aldığım sevgili teyzem Prof. Dr. Nazan AYDIN'a,

Laboratuvar çalışmalarımnda yardımlarından dolayı değerli öğretim üyesi Prof. Dr. Aslıhan KARUL ve araştırma görevlisi Fatih BİRTEKOCAK'a, istatistik konusundaki yardımlarından dolayı Dr. Yaşam UMUTLU' ya,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum başta Dr. Hatice Arzu UÇAR olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Her daim desteğini yanımda hissettiğim bölüm sekreterimiz Melek ÇAKIROĞLU'na, bölüm sekreterlerimize, hemşirelerimize ve personellerimize,

Hayatımda oldukları için her daim şükrettiğim sevgili eşim Dr. Ali MUSTAFAOĞLU'na, Dr. Emine MUSTAFAOĞLUNA, yanlarında olamasam bile her daim sevgilerini kalbimde hissettiren, bugünlere gelmemde en büyük katkıyı sağlayan, sonsuz destekleri ile beni yetiştiren canım aileme sonsuz teşekkürler...

Dr. Burcu TALAY MUSTAFAOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
EKLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. KOAH Risk Faktörleri	3
2.1.4. KOAH Patogenez ve Patofizyolojisi	3
2.1.4.1. Patogenez.....	3
2.1.4.2. Patofizyoloji	3
2.1.5. KOAH Tanısı.....	4
2.1.6. Stabil KOAH Tedavisi.....	7
2.1.7. Nonfarmakolojik Tedavi	9
2.1.8. KOAH ve Komorbiditeler	9
2.2. Kırılganlık.....	10
2.2.1. Tanım.....	11
2.2.2. Epidemiyoloji	11
2.2.3. Risk Faktörleri	12
2.2.4. Patogenez.....	12
2.2.5. Tanı.....	13

2.2.6. Tedavi	15
2.2.7. Koruma	15
2.3. KOAH ve Kırılganlık Sendromu	17
2.4. KOAH ve Sistemik İnflamasyon	18
2.4.1. Nötrofil Lenfosit Oranı	19
2.4.2. İnterlökin-6	20
2.4.3. CRP	20
2.4.4. IL-18	20
2.5. Oksidatif Stres	21
2.5.1. 8 –OhdG	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği	22
3.2. Çalışma Protokolü	22
3.3. Kan Parametreleri	23
3.3.1 Tam Kan Sayımı	23
3.3.2.Biyokimyasal İnceleme	23
3.3.2.1. 8-OHdG	23
3.3.2.2. IL-18	23
3.3.2.3. IL-6	23
3.3.2.4. HS-CRP	24
3.3.3. Arter Kan Gazı	24
3.4. Solunum Fonksiyon Testi	24
3.5. Vücut Kitle İndeksi	24
3.6. Dispne Düzeyleri (Fonksiyonel)	25
3.7. Altı Dakika Yürüme Testi	25

3.8. Bode İndeksi	25
3.9. Komorbitelerin Varlığı	25
3.10. İstatistiksel Değerlendirme	25
4. BULGULAR	27
4.1. Demografik Veriler.....	27
4.2. Olguların GOLD Evrelerine Göre Dağılımı ve Kırılganlık Durumu ile İlişkisi	29
4.3. Olguların Solunum Fonksiyon Testi (SFT) Bulguları.....	30
4.4. Olguların MMRC, CAT, BODE İndeksi, 6DYT Sonuçları	31
4.5. Laboratuvar Parametreleri	33
4.5.1. Kan Gazı Sonuçları.....	33
4.5.2. Sistemik İnflamasyon ve Oksidan Stres Göstergeleri Sonuçları	33
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
ÖZET	40
SUMMARY	43
KAYNAKLAR.....	45
EKLER	58

TABLO DİZİNİ

Tablo I. Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi.....	5
Tablo II. KOAH Değerlendirme Testi ‘CAT’	5
Tablo III. Hava Akımı Kısıtlamasına Göre KOAH Ağırlık Derecelendirilmesi	5
Tablo IV. KOAH Birleşik Değerlendirme (GOLD 2019 ABCD Evrelemesi).....	6
Tablo V. BODE İndeksi.....	7
Tablo VI. Kırılabilirlik risk faktörleri	12
Tablo VII. Olguların Demografik Verileri	28
Tablo VIII. Grup 1 ve Grup 2’nin Demografik Verileri	29
Tablo IX. Olguların Tilburg Kırılabilirlik Skoru ve Demografik Verilerinin Korelasyonu .	29
Tablo X. KOAH GOLD Evrelerinde Kırılabilirlik Skorları	30
Tablo XI. Olguların SFT Bulguları	31
Tablo XII. Olguların Tilburg Kırılabilirlik Skoru ve SFT Bulgularının Korelasyonu	31
Tablo XIII. Olguların mMRC, CAT, BODE indeksi, 6DYT sonuçları.....	32
Tablo XIV. Grup 1 ve Grup 2’nin CAT, BODE İndeksi, 6DYT Sonuçları.....	33
Tablo XV. Olguların Tilburg Kırılabilirlik Skoru ve Kan Gazı Sonuçları Korelasyonu	33
Tablo XVI. Olguların Sistemik İnflamasyon ve Oksidan Stres Verileri	34
Tablo XVII. Kırılabilir Olan ve Olmayan KOAH Olgularının NLO, Sistemik İnflamasyon ve Oksidan Stres Sonuçlarının Karşılaştırması	34
Tablo XVIII. Sistemik İnflamasyon ve Oksidan Stres Göstergelerinin Tilburg Kırılabilirlik Skoru ile Korelasyonu	34

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. KOAH ile İlişkili Komorbiditeler	10
Şekil 2. Kırılganlık Patogenezi.....	13
Şekil 3. KOAH Sistemik Etkileri ve Komorbiditeler arasındaki ilişki	19
Şekil 4. GOLD Evrelerine Göre Hasta Dağılımı.....	30



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

25-OH VİT D	: 25-hidroksi vitamin-D
6DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
8-OHdG	: 8-Hidroksi 2-deoksiguanozin
ATS	: American Thoracic Society
BOLD	: Burden of Obstructive Lung Disease
CAT	: KOAH değerlendirme testi
CRP	: C-reaktif protein
CXCL	: C-X-C motif kemokin ligand
DALY	: Engelliliğe ayarlanmış yaşam yılı
DHEAS	: Dehidroepiandrosterone Sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	: Endotelyal büyüme faktör reseptörü
FEV1	: Zorlu Ekspiratuvar Volüm
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IG	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
İKS	: İnhale kortikosteroid
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LABA	: Uzun etkili beta-2-agonist
LAMA	: Uzun etkili antikolinergik
LTB4	: Lökotrien B4
MMP-12	: Matriks metalloproteinaz-12

mMRC	: Modified Medical Research Council
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
SABA	: Kısa etkili beta-2-agonist
SAMA	: Kısa etkili antikolinerjik
SpO₂	: Oksijen saturasyonu
Tc	: T cell
TGF-β	: Transforming growth faktör
Th	: T Helper
TKÖ	: Tilburg kırılabilirlik ölçeği
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
V/Q	: Ventilasyon/perfüzyon
VKİ	: Vücut kitle indeksi

EKLER DİZİNİ

Ek 1. Tilburg Kırılabilirlik Ölçeği (TKÖ)	58
--	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırılgnlık yaşlanma ile ortaya çıkan güçsüzlük, fizyolojik rezervlerde azalma ile karakterize, her türlü stres durumundan daha kolay ve fazla etkilenmenin görüldüğü bir geriatrik sendrom olarak tanımlanmıştır. Günümüzde artan yaşam süreleri göz önüne alındığında bu sendrom gittikçe önem kazanmaktadır. Tanısal değerlendirmede birçok yöntem kullanılmasına karşın en sık Fried skalası (frailty fenotip) ve Frailty indeks kullanılmaktadır. Fried skalası güçsüzlük, yürüme hızında azalma, azalmış fiziksel aktivite, halsizlik, kilo kaybı parametrelerini içermekte ve kırılgnlığı bu 5 parametreden 3 veya daha fazlasını içeren bir klinik sendrom olarak tanımlamaktadır. Frailty indeks ise kümülatif klinik defisitlerden oluşan kapsamlı bir geriatrik değerlendirmeyi içermektedir. Her iki skalada da farklı parametreler olması nedeniyle ortak bir görüş birliği bulunmamaktadır (40,127).

KOAH genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu hava yolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlaması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'a bağlı mortalite ve morbidite her geçen gün artmakta, eşlik eden komorbiditeler, ileri yaş gibi faktörler de bu artışa katkıda bulunmaktadır (1).

Kırılgnlık sendromu da KOAH ile birlikte görülen komorbiditelerden biri olup, KOAH hastalarında prevalansı %10-%57 arasında değişmekte ve yaş, sigara, endokrin disfonksiyon gibi ortak risk faktörleri bulunmaktadır. KOAH hastalarında hipoksemi ve iskelet kas disfonksiyonu bilişsel ve fonksiyonel performansta azalmaya yol açmakta, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, azalmış fiziksel aktivite gibi kırılgnlık sendromunda görülen fenotipik değişiklikler benzer şekilde grlmektedir. Ayrıca son yapılan çalışmalarda kırılgnlık ve buna bağlı oluşan fiziksel performansta azalmanın KOAH alevlenmeleri ve tekrarlayan hastane yatışlarında önemli belirleyici faktörlerden olduğu tespit edilmiştir (128-130).

Çalışmamızda yaşlı KOAH olgularında kırılgnlık sendromunu etkileyebilecek KOAH ağırlığı, hipoksemi, hiperkapni, alevlenme sıklığı, komorbiditeler gibi faktörleri ve kırılgnlık sendromunun sistemik inflamasyon ve oksidan stres ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) çoğunlukla zararlı partikül ya da gazlara ciddi maruziyet sebebiyle oluşan, havayolu ve/veya alveoler anormalliklere sekonder gelişen kalıcı hava akımı kısıtlanması ve respiratuvar semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlanır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH prevalansı tarama metotları, tanı ölçütleri ve analitik yaklaşımlardaki farklılıklar nedeniyle değişiklik gösterir. Yapılan çalışmalarda 2010 yılında tüm dünyadaki KOAH'lı hasta sayısının 384 milyon ve prevalansın %11,7 olduğu bildirilmiştir. BOLD çalışmasında ise GOLD Evre II ve üzeri KOAH prevalansı %10,1 (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5) bulunmuştur. KOAH prevalansı çoğunlukla tütün kullanımı ile doğru orantılı olmakla birlikte diğer risk faktörleri mesleki maruziyet, iç ve dış ortam hava kirliliğidir. Bu risk faktörlerine maruziyet, tütün kullanımı ve yaşlı nüfustaki artış nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yılda daha da artacağı öngörülmektedir (1-3).

KOAH tüm dünyadaki başlıca mortalite ve morbidite sebeplerindendir. Her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir. Bu sayının 2030'a kadar yılda 4,5 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir. DSÖ tarafından 2017'de yayınlanan bildiride tüm dünyada ölüm nedenleri arasında KOAH 3.sırada yer almıştır (3-5). KOAH aynı zamanda ciddi boyutta ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır. Küresel Hastalık Yüğü (GBD) Çalışmasında her bir hastalığın neden olduğu yükü değerlendirmek amacıyla geliştirilen DALY ölçütüne göre KOAH 2005 yılında 8. en önemli DALY nedeni iken, 2013 yılında 5. sıraya yükselmiştir. Türkiyede yapılan Ulusal Hastalık Yüğü Çalışmasında ise KOAH en önemli 3. DALY nedeni olarak saptanmıştır (3,6).

2.1.3. KOAH Risk Faktörleri

KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri arasında genetik faktörler, yaş, akciğer gelişimini etkileyen faktörler, partikül maruziyeti (tütün, iç-dış ortam hava kirliliği, mesleki maruziyet), sosyoekonomik düzey, astım ve hava yolu hiperreaktivitesi, kronik bronşit, enfeksiyonlar ve malnutrisyon sayılabilir (1).

2.1.4. KOAH Patogenez ve Patofizyolojisi

2.1.4.1. Patogenez

KOAH hastalarında inhale edilen zararlı gaz ve partiküllerin etkisiyle makrofajlar ve nötrofillerden oksidan maddeler salınır. Antioksidan genleri düzenleyen transkripsiyon faktörlerindeki azalma sonucu endojen antioksidanlarda azalma görülür. Artan oksidatif stres, antiproteaz aktivitesinde azalma ve proteaz aktivitesinde artışa yol açar. Sonuçta mukus sekresyonunda artış ve amfizem gelişir.

KOAH patogenezinde sigara dumanı gibi zararlı partiküller nedeniyle inflamasyon oluşur. Bu inflamasyonda makrofaj, nötrofil, lenfositler (Tc1, Th1, Th17 ve ILC-3) ve bazen eozinofiller (Th2 veya ILC-2) rol oynar. Bu hücrelerden TNF- α , TGF- β , LTB₄, IL-6, IL-8, endotelin-1, C-reaktif protein (CRP), lipopolisakkarid bağlayan protein gibi mediatörler salınır ve büyüme faktörlerinin üretiminde artış görülür. Sonuçta peribronşiyal ve interstisyel alanda aşırı kas-bağ doku üretimi ve fibrozis olur (1).

2.1.4.2. Patofizyoloji

Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis sonucunda hava hapsi ve ilerleyici ekspiratuvar hava akımı kısıtlanması gelişir. Bu hava akımı kısıtlanması sonucu oluşan statik hiperinflasyon inspiratuvar kapasiteyi azaltır. Egzersiz sonucunda da dinamik hiperinflasyon gelişir. Bu faktörler solunum kasları kontraktilitesinde azalma ve ventilasyonda azalmaya yol açar. Ventilasyondaki azalma hiperkapniyle sonuçlanır. Amfizem ve küçük hava yollarındaki hiperinflasyon sonucu ölü boşluk solunumunda artma, alveoler hipoventilasyon ve V/Q dengesizliği gelişir. Bu da hipoksemiyle sonuçlanır.

KOAH'lı hastalarda sigara dumanı ve diğer zararlı ajanlara bağlı gelişen kronik hava yolu irritasyonu, goblet hücresi ve submukozal bezlerin sayısında artışa yol açar. EGFR aktivasyonu sonucu bazı mediatörler ve proteazlar salınır. Tüm bunlar mukus sekresyonunda artışa yol açar.

Hastalığın ileri safhalarında pulmoner arterlerdeki hipoksik vazokonstriksiyondan dolayı pulmoner hipertansiyon gelişir. Pulmoner arterlerde intimal hiperplazi ve düz kas hipertrofisini içeren yapısal değişiklikler izlenir. Amfizemli bölgelerdeki pulmoner kapiller yatağın kaybı da pulmoner hipertansiyona katkıda bulunur. Progresif pulmoner hipertansiyon sonuç olarak sağ ventrikül hipertrofisine ve sağ kalp yetmezliğine yol açar

(1)2.1.5. KOAH Tanısı

Dispne, kronik öksürük ve balgam semptomu ve/veya KOAH risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan herhangi bir hastada KOAH düşünülmelidir. Tanı için spirometri yapılmalı ve kalıcı hava akımı kısıtlanması varlığı doğrulanmalıdır. Hava akımı kısıtlanması için sabit oran kriteri kullanıldığında, bronkodilatör sonrası FEV1/FVC <0.70 olmalıdır (1).

KOAH'ın Birleşik Değerlendirmesi

KOAH'ın birleşik değerlendirmesinde semptomatik değerlendirme, spirometrik sınıflama ve alevlenme riski birlikte değerlendirilir. Spirometri ile hava akımı kısıtlanması düzeyi ölçülür. mMRC veya CAT™ kullanılarak semptomatik değerlendirme yapılır ve önceki hastane yatışları da dahil orta veya şiddetli alevlenmelerin geçmişi kaydedilir.

CAT™ öksürük, balgam, dispne, göğüste daralma hissi, egzersiz kapasitesi, uyku kalitesi ve enerji düzeylerini içeren sekiz sorudan oluşan ve her bir sorunun 0-5 arasında puanlandırıldığı bir ankettir (1).

Tablo I. Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi

Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi (mMRC)	
Derece	Tanım
mMRC Derecesi 0	Sadece yorucu bir egzersiz sırasında nefessiz kalıyorum.
mMRC Derecesi 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde veya hafif yokuş çıkarken nefes darlığı çekiyorum.
mMRC Derecesi 2	Nefes darlığı nedeniyle kendi yaşlarıma göre daha yavaş yürüyorum ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
mMRC Derecesi 3	Düz yolda yaklaşık 100 metre yürüdükten sonra ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve nefes almak için duruyorum.
mMRC Derecesi 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığı çekiyorum.

Tablo II. KOAH Değerlendirme Testi ‘CAT’

KOAH Değerlendirme Testi ‘CAT’		
Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler
Hiç öksürmüyorum.	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum.
Akciğerlerim hiç balgam yok.	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu.
Göğüsümde hiç daralma hissetmiyorum.	0 1 2 3 4 5	Göğüsümde çok daralma var.
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralmıyor.	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor.
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum.	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum.
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum.	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya çekiniyorum.
Rahat uyuyorum.	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum.
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum.

Tablo III. Hava Akımı Kısıtlamasına Göre KOAH Ağırlık Derecelendirilmesi

Koah'da Hava Akımı Kısıtlanması Şiddetinin Sınıflandırılması (FEV1 / FVC <0.70 olan hastalarda)	
GOLD-EVRE	Post-bronkodilatör FEV1
GOLD 1: Hafif	FEV1 ≥ 80% (beklenenin)
GOLD 2: Orta	50 % ≤ FEV1 < 80 % (beklenenin)
GOLD 3: Ağır	30 % ≤ FEV1 < 50 % (beklenenin)
GOLD 4: Çok Ağır	FEV1 < 30 % (beklenenin)

Tablo IV. KOAH Birleşik Değerlendirme (GOLD 2019 ABCD Evrelemesi)

KOAH Şiddetinin Birleşik Değerlendirme Tablosu						
Risk Hava akım kısıtlanması	{	4	C	D	{	Risk Alevlenme öyküsü
		3				
		2	A	B		
		1				
			CAT < 10	CAT ≥ 10		
			Semptomlar			
			mMRC 0-1	mMRC ≥ 2		

Ek Araştırmalar

Oksimetre ve Arter Kan Gazı Ölçümü

Özellikle solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği ile ilgili klinik bulgulara sahip hastaları değerlendirmek için pulse oksimetre kullanılmalıdır. Arteriyel kan gazı örneğinde istirahat oksijenasyon ölçümü hem semptomları hem de sağkalımı iyileştirmek için oksijen desteği verilmesi gereken şiddetli istirahat hipoksemisi olan hastaları belirlemek için yapılabilir (1).

Egzersiz Testi ve Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi

Egzersiz testlerindeki performansta ve yürüme mesafesindeki azalma prognozun önemli bir belirleyicisidir. Bu nedenle morbidite ve mortalite riskini değerlendirmede yürüme testleri (artan hızda mekik yürüme testi, 6 dakika yürüme testi v.b) kullanılabilir.

Hastalık şiddetini tanımlamak için ve mortalite riskini belirlemede FEV1, yürüme mesafesi, mMRC dispne skalası, vücut kitle indeksi gibi birçok değişkeni içeren BODE indeksi kullanılabilir (1).

Tablo V. BODE İndeksi

Bode İndeksi	0 Puan	1 Puan	2 Puan	3 Puan
FEV1(%beklenenin) (postbronkodilatör değer)	$\geq \%65$	$\%50-64$	$\%36-49$	≤ 35
6 dakika yürüme testi mesafesi	≥ 350 metre	250-349 metre	150-249 metre	≤ 149 metre
mMRC dispne skalası	mMRC-0	mMRC-1	mMRC-2	mMRC-3
Vücut kitle indeksi	VKİ > 21	VKİ ≤ 21		
ORTALAMA 4 YILLIK SAĞ KALIM TAHMİNİ: 0-2 puan: %80, 3-4 puan: %67,5-6 puan: %57, 7-10 puan: %18				

2.1.6. Stabil KOAH Tedavisi

KOAH farmakolojik tedavisinde amaç semptom kontrolü sağlamak ve alevlenmeleri azaltmaktır. KOAH olan ve semptomu olmayan hastalarda farmakolojik tedavi önerilmemektedir. KOAH’da ana tedavi bronkodilatörlerdir. 2019 GOLD kılavuzunda Semptomların ve alevlenme sayısının değerlendirmesi sonucunda ABCD şemasına göre KOAH farmakolojik tedavi önerileri oluşturulmuştur.

Grup A: Tedaviye kısa veya uzun etkili bronkodilatör ile başlanabileceği belirtilmiştir.

Grup B: Tedaviye uzun etkili bir bronkodilatör tedavi ile (LABA ya da LAMA) başlanması önerilmiştir. Ciddi dispnesi olan olgularda iki bronkodilatör tedavi başlanabileceği önerilmiştir.

Grup C: Tedavinin uzun etkili bir bronkodilatör içermesi önerilmektedir. Çalışmalarda alevlenmelerin önlenmesinde LAMA’nın LABA’dan üstün olduğu gösterilmiştir. C grubundaki hastalarda tedavi başlangıcında LAMA önerilmiştir.

Grup D: Başlangıç tedavisi LAMA ile yapılabilir. Özellikle şiddetli dispne ve/veya egzersiz intoleransı olanlarda başlangıçta LAMA+LABA tedavisi başlanabilir. Kan eozinofil sayımı ≥ 300 hücre/ μ L olanlarda başlangıç tedavisinde LABA+İKS verilebilir. Astım öyküsü olan KOAH hastalarında da LABA+İKS başlangıçta verilebilir.

Uzun etkili tek bir bronkodilatör tedavi ile nefes darlığı devam eden hastalarda ikili bronkodilatör tedaviye geçilmesi önerilmektedir.

LABA+İKS tedavisi ile nefes darlığı devam eden hastaların tedavisine LAMA ilave edilerek üçlü tedaviye geçilebilir. Buna alternatif olarak endike olmamasına rağmen İKS kullanıldıysa, İKS'ye cevap alınamadıysa veya İKS advers etkileri sebebiyle tedavi kesilecekse LABA+İKS yerine LABA+LAMA verilebilir.

Uzun etkili tek bir bronkodilatör ile alevlenmelerin devam ettiği olgularda LABA+LAMA veya LABA+İKS önerilir. Astım bulguları veya anamnezi olanlarda da LABA+İKS önerilir. Yılda bir alevlenme öyküsü olan, periferik kan eozinofil $\geq 300/\mu\text{L}$ olanlarda LABA+İKS tedavisi daha etkili bulunmuştur. Yılda ≥ 2 kez orta alevlenme veya en az 1 kez hastane yatışına yol açan ağır alevlenme geçirenlerde eozinofil $\geq 100/\mu\text{L}$ ise LABA+İKS verilebilir.

LABA+LAMA ile alevlenmeleri devam edenlerde kan eozinofil sayısı ≥ 100 hücre/ μL ise LABA+LAMA+İKS tedavisine geçilebilir. Kan eozinofil sayısı < 100 hücre/ μL olanlarda tedaviye roflumilast veya azitromisin eklenebilir.

LABA+İKS ile alevlenmeleri devam edenlerde LAMA eklenebilir. İKS ile cevap alınamıyorsa veya İKS advers etkileri nedeniyle tedavi sonlandırılacaksa LABA+LAMA'ya geçilebilir.

LABA+LAMA+İKS ile halen alevlenmeler devam ediyorsa;

- FEV1 değeri $< 50\%$ olan ve kronik bronşit fenotipi olanlarda yılda en az bir kez hastane yatışı gerektiren alevlenme öyküsü varsa roflumilast eklenebilir. Tedaviye makrolid (tercihen azitromisin) ilave edilebilir.
- İKS ile yanıt alınamayan veya pnömoni gibi advers etkiler olanlarda İKS kesilebilir. Bununla birlikte kan eozinofil sayısı > 300 hücre/ μL olanlarda alevlenme olasılığı yüksek olduğundan İKS kesildikten sonra yakından izlenmelidir (1).

2.1.7. Nonfarmakolojik Tedavi

KOAH hastalarında fiziksel aktivite azalmakta ve yaşam kalitesi düşmektedir. Özellikle sık alevlenme geçiren ve fazla semptomu olan hastalar pulmoner rehabilitasyon programı için yönlendirilmelidir. Pulmoner rehabilitasyon programında egzersiz programı sigara bırakma, gerekli olgularda beslenme desteği ve özyönetim eğitimi yer almalıdır. Egzersiz programında dayanıklılık ve kuvvet egzersizleri yer almalıdır. Hastaların özyönetim eğitiminde KOAH hakkında genel bilgiler, tedavi yaklaşımı, nefes darlığını azaltma yöntemleri, alevlenme yönetimi ve yaşam sonunun planlanması yer almalıdır. Palyatif bakımla ilgili hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir.

Heterojen veya homojen amfizemi olan hastalar için cerrahi veya bronkoskopik hacim azaltıcı tedaviler önerilmektedir. İnterlobar kollateral ventilasyon olan olgularda coil veya cerrahi uygulanabilirken valv uygulanması önerilmemektedir. Heterojen üst lob hakimiyetinin olduğu amfizemli hastalarda hem cerrahi hem de bronkoskopik tedaviler yapılabilirken homojen amfizemli hastalarda ise cerrahi önerilmemektedir (1).

2.1.8. KOAH ve Komorbiditeler

KOAH sıklıkla prognoz üzerinde önemli bir etkisi olan komorbiditeler ile birlikte bulunur. Bunlardan bazıları KOAH'tan bağımsız olarak ortaya çıkarken, bazıları ortak risk faktörleriyle ilişkili olabilir. KOAH hastalarındaki azalmış fiziksel aktivite ve sigara gibi risk faktörleri nedeniyle ile komorbiditelerin görülme riski artabilir. KOAH hastalarının yönetiminde kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, aritmi, osteoporoz, depresyon/anksiyete ve akciğer kanseri gibi durumlar belirlenmeli ve tedavi edilmelidir (1).



Şekil 1. KOAH İle İlişkili Komorbiditeler

2.2. Kırılgnlık

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre geriatric nüfusun 2025'te 1,2 milyar, 2050'de 2 milyar olacağı tahmin edilmektedir (4). Yaşlı popülasyonda devam eden bu artışın kırılgn yaşlı popülasyonda ve problemlerinde bir artışa yol açabileceğine inanılmaktadır. Kırılgnlık spektrumundaki yaşlılarda daha ciddi hastalık ve/veya sakatlık gelişme riski olup tıbbi bakımın bu hassas hastaların ihtiyaçlarına göre sağlanması oldukça önemlidir. 2013 yılında 6 uluslararası dernek tarafından yayınlanan Kırılgnlık Konsensus

Raporunda 70 yaş üzeri kronik hastalığı olan veya bir yılda %5'ten fazla kilo kaybeden tüm erişkinlerin kırılğanlık için taranması önerilmektedir (7).

2.2.1. Tanım

Kırılğanlık yaşlanma ile ortaya çıkan güçsüzlük, fizyolojik rezervlerde azalma ile karakterize, her türlü stres durumundan daha kolay ve fazla etkilenmenin görüldüğü bir geriatrik sendrom olarak tanımlanmıştır. Amerikan Tıp Derneği "kırılğanlık" kelimesini "tüm sağlık çalışanları için en karmaşık ve zorlayıcı sorunları oluşturan hasta grubu" şeklinde tanımlamıştır (8). Pre-kırılğan hastalar ise kırılğanlık kriterlerinin bazılarını karşılayan ve kırılğanlık riski altında olan hastalar olarak tanımlanmaktadır.

2.2.2. Epidemiyoloji

Kırılğanlık prevelansı çalışmaların yapıldığı popülasyon ve tanımlamada kullanılan ölçeklerin farklılığı nedeniyle değişiklik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda prevelans 65 yaş ve üstü kadın ve erkeklerde %4-16 arasında bildirilmiştir. Kanser hastalarında bu oran %43, kalp yetmezliği ve KOAH hastalarında %50'nin üstünde saptanmıştır. Pre-kırılğan hastalarda ise prevelansın %28-44 arasında değiştiği görülmüştür (9-15).

Avrupa'da yapılan ve 8 kırılğanlık ölçeğini karşılaştıran SHARE çalışmasında, kırılğanlık prevelansı 50-104 yaşları arasındaki kişilerde %6-44 arasında saptanmış ve bu kişilerde ölüm oranlarının kırılğan olmayanlara göre 3-5 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (16).

Türkiye'de 906 kişi ile yapılan bir çalışmada Modifiye fried kırılğanlık indeksi kullanıldığında prevelans %27,8, FRAİL skalası kullanıldığında %10 olarak saptanmıştır (17). Yine Türkiye'de 1126 kişi ile Fried kriterleri kullanılarak yapılan çok merkezli bir çalışmada, kırılğanlık prevelansı %39,2, prekırılğan prevelansı %43,3 saptanmıştır. 65-74 yaş arası kırılğanlık prevelansının %31,2, 75-84 yaş arası %53,4 ve 85 yaş üstünde ise %61,5 olduğu görülmüştür (18).

Kırılğanlık, artmış mortalite riskiyle ilişkilidir. Kadın sağlığı ve yaşlanma ile ilgili yapılan longitudinal-gözlemsel bir çalışmada kırılğan kişilerde ölüm oranlarında artış

olduğu tespit edilmiştir. Komorbiditeler karşılaştırıldığında ise kırılğan hastalarda kalça kırığı, sakatlık ve hastaneye yatışın daha fazla olduğu bulunmuştur (16,23).

2.2.3. Risk Faktörleri

Kırılğanlık sendromundan korunma ve tedavisinde faydalı olabilmek için bu sendromla ilişkili risk faktörleri tanımlanmalıdır (18-27). Kırılğanlık ile ilişkili risk faktörleri tablo VI'da verilmiştir.

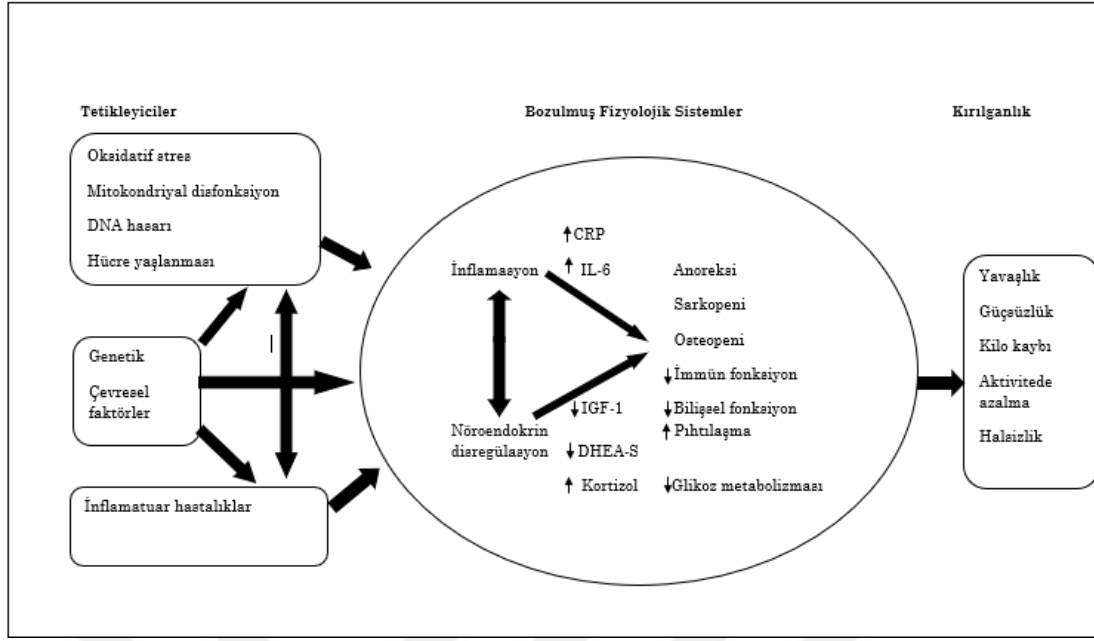
Tablo VI. Kırılğanlık risk faktörleri

Kırılğanlık Risk Faktörleri
Yaşlılık
Kadın cinsiyet
Malnutrisyon
İmmobilizasyon
Komorbiditeler
Polifarmasi
Düşük eğitim seviyesi
Sigara kullanımı
Postmenopozal hormon replasman tedavisi kullanımı
Afrikanlı-Amerikalı veya İspanyol etnik köken
Sosyal izolasyon
Depresyon
Demans-deliryum

2.2.4. Patogenez

Kırılğanlık patogenezinde yaşlanma, genetik faktörler, hastalıklar ve çevresel etmenler nedeniyle oluşan nöro-endokrin, metabolik, immün disregülasyon ve inflamatuvar yanıt rol oynamaktadır. (Şekil-1) (28).

Yapılan çalışmalarda kırılğan yaşlılarda büyüme hormonu ve IGF-1, 25-(OH)-Vit-D, DHEA-S seviyelerinde azalma ve kortizol seviyelerinde artma olduğu görülmüştür (29). İmmün sistemde ise hafıza hücrelerinde, IL-1b, IL-6, CRP, CXCL-10 düzeylerinde artış olduğu görülürken, naif hücrelerde, IL-2, IgA ve IgG düzeyi ve mitojen cevapta azalma olduğu saptanmıştır. İmmün sistemde meydana gelen değişikliklerin faktör VIII ve fibrinojen düzeylerini etkileyerek pıhtılaşma kaskadını tetikleyebileceği gösterilmiştir (39-47). Bunlara ek olarak, dolaşımdaki C-terminal agrin fragment (CAF) ve procollagen tip3 N-terminal peptide (P3NP) (sadece post-menopozal kadınlarda) gibi proteinler, kırılğanlık biyogöstergesi olarak anlamlı bulunmuştur (48,49).



Şekil 2. Kırılgenlik Patogenezi

2.2.5. Tanı

Genel olarak klinik pratikte vücudu öne doğru eğilmiş, yavaş yürüyen, kas gücü ve esnekliği azalmış, iştahsız, halsiz, düşkün görünümde, derisi buruşmuş, düşünce esnekliği azalmış, yeni olayları unutabilen, görme ve işitme keskinliği azalmış ve refleks aktivitesi azalmış bir yaşlıda kırılgenlik akla getirilmelidir. Anamnezde enerji düzeyi, halsizlik, merdiven çıkabilme, evden çıkıp en az bir blok yürüme gibi fiziksel aktiviteleri gerçekleştirebilme ve sürdürme yeteneği sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ise hastanın kollarını kullanmadan en az beş kez sert bir sandalyeden ayağa kalkabilme yeteneği ve oda içinde yürüyebilme yeteneği değerlendirilmelidir.

Klinik uygulamada kırılgenlik tespiti için çeşitli testler kullanılmaya başlanmıştır. 2016 yılında yapılan bir derlemede kırılgenlik için 67 farklı tarama testi tanımlanmıştır. Bu testler temelde iki kavrama göre geliştirilmiştir. Bunlar fiziksel (fenotipik) kırılgenlik ve kırılgenlik indeksidir (defisit birikimi). Fiziksel veya fenotipik kırılgenlik istemsiz kilo kaybı, halsizlik, güçsüzlük, yavaş yürüme, fiziksel aktivitede azalma gibi semptomlara yol açan multisistemik fonksiyonel kayıp ile ilişkilidir. Kırılgenlik indeksi (defisit birikimi) ise, kronik hastalıklar, sosyal çevre ve engellilik gibi durumları da içermektedir (50-56).

En sık kullanılan kırılgnlık tarama testi Fried veya Hopkins kırılgnlık fenotipidir. Ancak bu yöntem kavrama kuvveti ve yürüme hızı ölçümü için özel ekipman ve hasta uyumu gerektirmekte olduğu için uygulanması zordur.

Fried Veya Hopkins Kırılgn Fenotipi Kriterleri istemsiz kilo kaybı ($\geq$ son 1 yılda vücut ağırlığının $>5\%$ ’i), tükenmişlik, güçsüzlük (kavrama gücünde azalma), yürüme hızında azalma (<15 adım/6-7 sn), fiziksel aktivitede azalmadır (erkeklerde <383 Kcal/hafta ve kadınlarda <270 Kcal/hafta) (57).

Kırılgnlık indeksi ise eşlik eden hastalıklar, fiziksel-bilişsel fonksiyonlarda azalma ve sosyal durumları içerir. 20 defisitten kaç tanesinin var olduğu tespit edilir. Bu yöntemde medikal kayıtlarda mevcut olan bilgiler kullanılabilir ve test için aktif hasta katılımına gerek yoktur (58). FRAİL skalası sadece birkaç dakika süren ve diğer testlere göre daha hızlı uygulanabilecek olan bir yöntemdir. “FRAIL” kelimesindeki her harf bir kriteri temsil etmektedir (59,60).

Uygulama kolaylığı ile bilinen başka bir test ise SOF (Osteoporotik Kırık) indeksidir. SOF İndeksi Kriterleri istemsiz kilo kaybı (son 1 yıl içinde $>5\%$, düşük mobilite (kollarını kullanmadan sandalyeden 5 defa ayağa kalkmamak), enerji seviyesinde azalmadır (61).

Edmonton kırılgnlık ölçeği 2006 yılında Kanada’da Rolfson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Hastanede yatan hastaların değerlendirilmesi için kullanılır. Toplam 9 öge ve 17 puan üzerinden değerlendirilir. Kognisyon, genel sağlık durumu, fonksiyonellik, sosyal destek, ilaç kullanımı, nütrisyon, duygudurum, fiziksel performans, kontinans değerlendirmesini içerir (62). Klinik Kırılgnlık Ölçeği (CSHA Kırılgnlık Ölçeği), komorbiditeleri ve günlük yaşam aktivitelerinde yardım gereksinimini içeren, 70 maddeden oluşan, 1 ve 7 arasında puanlanan kolay uygulanabilir bir kırılgnlık tarama testidir (63).

Tilburg kırılgnlık ölçeği kolay uygulanabilir ve ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan bir kırılgnlık tarama yöntemidir (65). Tilburg kırılgnlık ölçeği iki bölüme ayrılan 25 sorudan oluşmaktadır: Bölüm-A sosyodemografik özellikler, yaşam tarzı, hastalıklar, yaşanan olaylar ve yaşam ortamı gibi kırılgnlığın

potansiyel belirleyicilerini ele almaktadır. Bölüm-B kırılabilirlik bileşenlerini (fiziksel, psikolojik, sosyal) değerlendiren 15 soru içermektedir. TKÖ'nin fiziksel bileşeni sağlık durumu, kilo kaybı, yürüme bozukluğu, denge bozukluğu, işitme bozukluğu, görme bozukluğu, ellerde güçsüzlük ve fiziksel yorgunluğu içeren sekiz alt başlıktan oluşur. TKÖ'nin psikolojik bileşeni hafıza, depresyon, anksiyete ve sorunlarla başa çıkmayı içeren dört alt başlıktan oluşur. TKÖ'nin sosyal bileşeni yalnız yaşama, sosyal ilişkiler ve sosyal desteği içeren üç alt başlıktan oluşur. TKÖ'nin on bir maddesi “evet” ve “hayır” şeklinde çift cevap kategorisinde, TKÖ'nin dört maddesi “evet”, “bazen” ve “hayır” şeklinde üçlü cevap kategorisindedir. “Evet” veya “bazen” yanıtları her biri 1 puan, “hayır” yanıtları 0 olarak puanlanır. Sonuçlar 0-15 puan arasında skorlanmakta ve 5 puan veya üzerinde kırılabilirlik tanısı konmaktadır (64,65).

2.2.6. Tedavi

Her ne kadar endokrin sistemlerde ve enflamatuvar yollarda disregülasyonun kırılabilirliğe katkıda bulunduğu düşünülse de kırılabilirliğe yönelik olarak verilecek hormonal ve antiinflamatuvar tedavilere ilişkin veriler sınırlıdır ve yapılan çalışmalarda bunların kanıtlanan önemli düzeyde bir faydası bulunamamıştır. Örneğin testosteron replasmanı ve egzersiz, hipogonadal ve ögonadal erkeklerde kas kütlesini ve gücünü artırmakta ancak lipid profilinde bozulmaya ve prostat bezi üzerinde öngörülemez etkilere yol açmaktadır (66,67). Bu nedenle kanıtlanabilir hipogonadizm yokluğunda rutin testosteron replasmanı önerilmemektedir. Büyüme hormonu veya GnRH takviyesinin yaşlılarda fonksiyonel kayıp veya diğer klinik sonuçların iyileştirilmesinde herhangi bir etkisi olmamış ve ekzojen büyüme hormonunun risklerinin potansiyel faydalarından daha fazla olduğu görülmüştür (68,69). Kırılabilirliğin önlenmesinde veya tedavisinde dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) desteğinin de faydasının olmadığı gösterilmiştir (70,71).

2.2.7. Koruma

Kırılabilir yaşlılarda daha ciddi hastalık ve/veya sakatlık gelişme riski vardır. Bu nedenle özellikle birinci basamaktaki hekimler yaşlılardaki kronik hastalıkları uygun şekilde tedavi etmeli, ortaya çıkan akut hastalıkları ve hadiseleri yönetmeli, gerekli taramaları yapmalı ve koruyucu bakımı sağlamalıdır.

Kapsamlı geriatrik değerlendirme, kırılğan hastalar için yönetim ve müdahale planlarının geliştirilmesinde rehberlik edebilir. Kapsamlı geriatrik değerlendirmede hedefler fiziksel ve psikolojik fonksiyonları geliştirmek, ilaç reçetelenmesini ve kullanımını optimize etmek, bakım evinde kalma, hastane yatışı, mortalite riskini azaltmak ve hasta memnuniyetini artırmaktır (63,72).

Yaşlılarda kırılğanlığı önlemek için yapılan müdahalelerin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda fiziksel egzersiz programlarının, beslenme desteği ve bilişsel egzersizlerin kırılğanlığı azaltmada veya ertelemede etkili olduğu gösterilmiştir (73,74). Egzersizin yararları arasında hareket kabiliyetinin artması, günlük yaşam aktivitelerindeki performansın artması, yürüyüşün iyileştirilmesi, düşmelerin azalması, kemik mineral yoğunluğunun artması sayılabilir. Çalışmalar, en kırılğan yaşlıların bile güvenli bir şekilde yapılması halinde hemen hemen her seviyede fiziksel aktiviteden faydalanabileceğini göstermektedir (75-80).

İlaç yan etkilerine, depresyona, çiğneme ve yutma zorluğuna, başkalarına bağımlılığa, gereksiz diyet kısıtlamalarına bağlı beslenme yetersizliği olan ve buna bağlı kilo kaybının olduğu hastalara dikkat edilmelidir. Bu hastalarda kilo kaybının tedavisi, öğünler arasında alınan oral besin takviyeleri ile sağlanabilir. Bir meta-analizde, yetersiz beslenmiş yaşlılara verilen besin takviyelerinin kiloda %2,2 kadar artış sağladığı gösterilmiştir. Randomize çalışmalarla yapılan meta-analizlerde D vitamini takviyesi alanlarda düşmelerde azalma olduğu gösterilmiştir. D vitamini desteği ayrıca dengeyi artırabilir ve kas gücünü koruyabilir ve kırılğanlığın önlenmesinde veya tedavisinde rol oynayabilir. Bir çalışmada düşük serum 25-hidroksivitamin D (<20.0 ng/mL) düzeyleri olanlarda kırılğanlık prevalansında artış saptanmıştır. Yaşlılarda günlük D vitamini alımı en az 800 ila 1000 IU olmalıdır. (80-86).

Yaşlılarda ilaç rejiminin periyodik olarak değerlendirilmesi, tıbbi bakımın önemli bir bileşenidir ve pre-kırılğan ya da kırılğan olan hastalar için özellikle önemlidir. Bu değişiklikler artık var olmayan bir endikasyon için önceden verilen bir tedaviyi durdurmayı, kırılğanlık belirtilerine katkıda bulunabilecek yan etkileri olan bir tedaviyi bırakmayı, daha güvenli bir ajanla tedaviyi değiştirmeyi, ilaç dozunu değiştirmeyi veya yeni bir ilaç ilave etmeyi içermektedir

2.3. KOAH ve Kırılgnalık Sendromu

Kırılgnalık açısından yüksek riskli hastalarda erken teşhis ve müdahale, kırılgnalığın olumsuz sonuçlarının önlenmesi veya geciktirilmesi açısından oldukça önemlidir. Kronik hastalıklar kırılgnalığın ciddiyetini artırabilir. Kırılgn yaşlılarda kronik hastalık sayısının, kırılgn olmayanlara göre yaklaşık 1,5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kırılgnalıkla ilişkili olduğu bildirilen kronik hastalıklar; hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, osteoartrit, depresyon, koroner kalp hastalığı, diyabetes mellitus, romatoid artrit, inme, periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve KOAH'tır (86-88).

KOAH ve kırılgnalık yaşlanma, sigara, endokrin disfonksiyon gibi ortak risk faktörlerine sahiptir. Aynı zamanda KOAH ve kırılgnalık sendromunun her ikisinin de patogenezinde sistemik inflamasyon rol oynamaktadır. KOAH hastalarında respiratuvar semptomlara ek olarak, kırılgnalık fenotipiyle ilişkili yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı, azalmış fiziksel aktivite, kas zayıflığı ve osteoporoz gibi bulgular sık grlmektedir (89,90). Kırılgn yaşlılarda sık görülen sarkopeninin stabil KOAH'lı hastaların %15'inde grldğu ve fonksiyonel durumu kötü etkilediği saptanmıştır (91).

Yapılan alışmalarda KOAH hastalarında kırılgnalık prevalansının kullanılan tarama araçlarına bağlı olarak %0,2 ile %57 arasında değiştiği ve kırılgnalık prevelansının KOAH hastalarındaki hava akımı kısıtlanmasının şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (92-96).

Yaşlılarda yapılan bazı çalışmalarda solunum morbidite ve mortalite riskini belirlemek için spirometri parametreleri kullanılmış ve FEV1 düzeyinde azalma yaşlılarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin önemli bir göstergesi olarak bulunmuştur (97,98). Kardiyovasküler Sağlık çalışmasında kırılgnalık ve solunum yetmezliği ilişkili bulunmuş ve solunum yetmezliği olan kırılgn hastalarda ölüm riskinin büyük ölçüde arttığı grlmştir (99).

Kırılgnalığın önemli belirleyicilerinden olan ve egzersiz kapasitesini gösteren yürüme mesafesi KOAH'daki hastalık şiddetinin multisistemik etkilerini yansıtan önemli

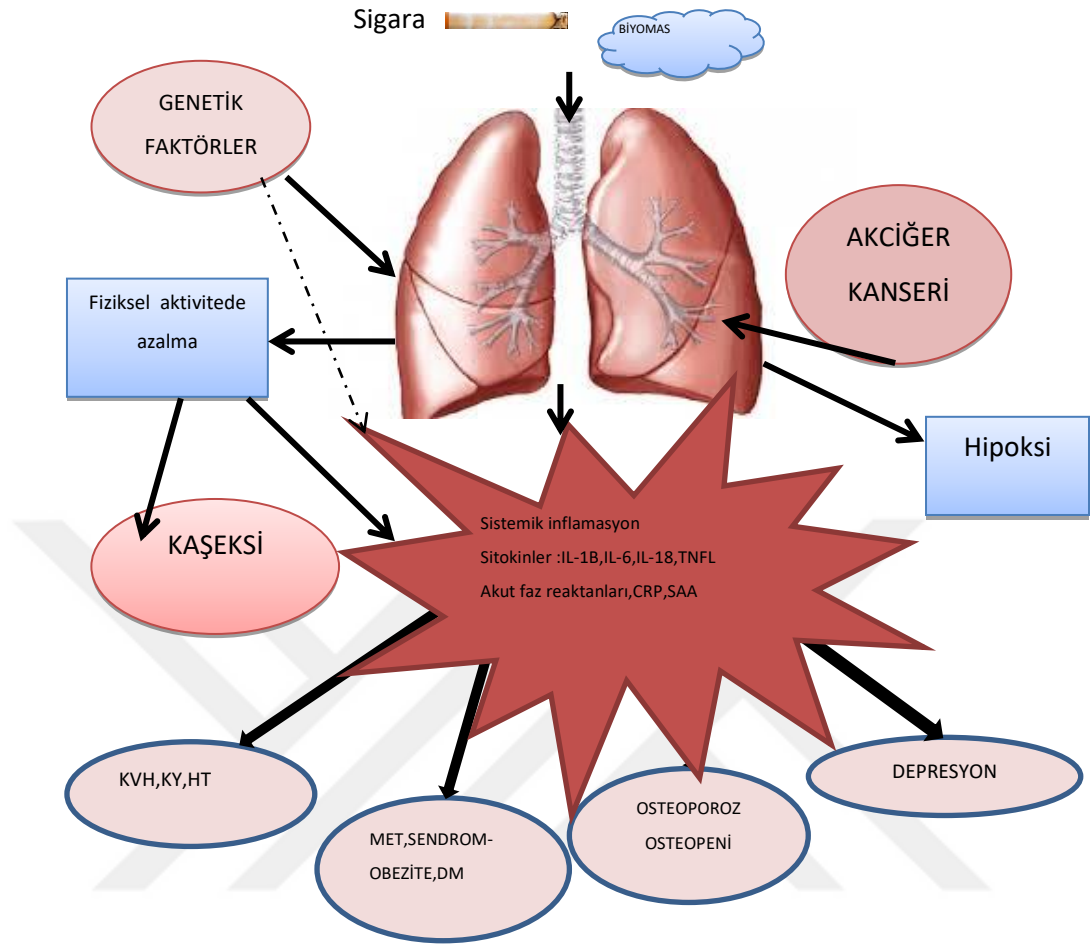
bir parametredir. Yürüme mesafesi 6DYT ile değerlendirilebilir. Yaşlı KOAH hastalarında yürüme mesafesinde azalma, hastane yatışı gibi olumsuz sonuçları öngörebilir (100,101).

Pulmoner rehabilitasyon yapılan ve tedaviye iyi yanıt veren KOAH hastalarında pulmoner rehabilitasyonun kırılabilirliği engellediği görülmüştür (102). Entegre bakım hizmetlerinin Kırılabilir KOAH hastalarında, sağkalım gibi klinik sonuçları iyileştirdiği ve acil servis başvurularını azalttığı görülmüştür (103).

2.4. KOAH ve Sistemik İnflamasyon

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akciğerler üzerindeki zararlı etkilerin yanı sıra, birçok organ ve sistemi içeren karmaşık, sistemik bir hastalık olarak kabul edilmelidir. KOAH'da sistemik inflamasyonun seyri, anti-enflamatuvar tedavi için bir potansiyel bulunması nedeniyle oldukça önemlidir (116).

Sistemik inflamatuvar yanıt, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin ve akut faz proteinlerinin artışı ile karakterizedir. Yapılan bir meta analizde stabil KOAH'lı hastalarda, sistemik inflamasyon varlığının araştırıldığı 19 çalışma incelenmiş, akciğer fonksiyonunda azalma CRP düzeyindeki artışla ilişkili saptanmıştır. Benzer olarak KOAH'lı hastalarda serum fibrinojen, TNF- α ve lökosit düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür (117). KOAH'daki persistan sistemik inflamasyon ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, inme ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (118). KOAH'da hem akciğer hem de sistemik inflamasyonun merkezinde TNF- α 'nın yer aldığı düşünülmektedir. Plazma TNF- α ve çözünür reseptör düzeyleri KOAH'lı hastalarda artmıştır (119,120). Yapılan çeşitli çalışmalarda kaşeksi, kas güçsüzlüğü, osteopeni ve osteoporoz varlığının yüksek TNF- α ile ilişkili olduğu saptanmıştır (121, 122, 123) .



Şekil 3. KOAH Sistemik Etkileri ve Komorbiditeler Arasındaki İlişki

2.4.1. Nötrofil Lenfosit Oranı

Sistemik inflamasyon birçok biyokimyasal ve hematolojik belirteçlerle ölçülebilir. Aynı zamanda bu belirteçlerin çoğu zaman alıcı ve pahalıdır. Sedimentasyon, lökosit sayısı ve C- reaktif protein (CRP) önemli inflamasyon belirteçleridir. Son zamanlarda bu göstergeler arasına nötrofil /lenfosit oranı (NLO) da katılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda NLO'nın sistemik inflamasyonda seviyesi artan IL-6 ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (88). NLO, toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Toplumda yaygın olarak görülen ve inflamasyon ile giden birçok hastalıkta NLO'nın arttığı gösterilmiştir.

2.4.2. İnterlökin-6

İnterlökin-6 (IL-6), yaklaşık 26 kD'luk bir sitokin olup, başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentezlenir. IL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salgılanır ve bu sitokinlerle sinerjistik etkilere sahiptir. Santral sinir sistemine etki ederek gıda alımını azaltır. IL-6 yarı ömrü en uzun olan sitokin olup, karaciğerde CRP ve α -1 antitripsin gibi akut faz proteinlerinin sentezinde başlıca rol oynar. IL-6 akciğer kanserli hastalarda akut faz yanıtını artırır. Nutrisyonel durumda bozulma, performans durumunda bozulma ve yaşam süresinde kısalma ile korelasyon gösterir (102,104,107) . IL-6 seviyelerinin KOAH hastalarının hem stabil hem de alevlenme döneminde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (116).

2.4.3. CRP

CRP hepatositlerde üretilen ve pek çok uyarıdan sorumlu olan akut faz proteini'dir. Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde serum düzeyi çeşitli hastalıklarda sistemik inflamasyonun derecesini gösterir. CRP, düşük BMI'li KOAH hastalarında anlamlı olarak daha yüksektir ve bu nedenle TNF- α ile birlikte malnutrisyon göstergesi olarak kabul edilebilir (115). Sigara içimi, ileri yaş, obezite, plazma trigliserid düzeyi yükselmesi ve çeşitli kardiyovasküler belirteçlerin artışı ile de yükselir (106). Ayrıca CRP stabil KOAH hastalarında düşük dereceli sistemik inflamasyonda önemli bir biyobelirteç'tir (115). CRP kompleman bölünme ürünleri makrofajların IL-6 salıvermesini stimüle eder. IL-6 karaciğerde daha fazla CRP sentezlenmesini ve salıverilmesini uyararak pozitif geribildirim döngüsünü tamamlar (103,105).

2.4.4. IL-18

Doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminde önemli bir düzenleyici olarak görev yapar (124). Vücutta yapısal olarak makrofajlar, Kupffer hücreleri, keratinositler, osteoblastlar, adrenal korteks hücreleri, bağırsak epitel hücreleri, mikrogial hücreler ve sinovyal fibroblastlar olmak üzere çeşitli hücrelerde bulunur. Aktif immün hücreleri, dendritik hücreler, monosit ve makrofajlar, T ve B lenfositleri ve doğal öldürücü hücreler (NK) ve nötrofiller tarafından üretilir. IFN γ üretimi ve lenfosit proliferasyonu için polarize

Th1 yardımcı (Th1) hücrelerinin güçlü bir aktivatörüdür. IL-18 konak savunması ve antitümör aktivitelerine sahiptir (125).

2.5. Oksidatif Stres

Serbest radikallerin oluşum hızı ve ortadan kaldırılma hızı arasındaki ilişki oksidatif denge olarak isimlendirilir. Organizmada herhangi bir sebeple bu ilişki bozulursa oksidatif stres oluşur. Oksidatif streste serbest radikallerin oluşum hızında artma ya da antioksidan savunma mekanizmalarında bozulma, sonuçta doku hasarı meydana gelir (8).

2.5.1. 8 –OHdG

Oksidatif stres ile DNA üzerinde oluşan baz hasarlarından en sık görülen ve mutajenitesi en yüksek olan hasar 8-OHdG'dir. DNA yapısında en düşük iyonlaşma potansiyeline sahip olan ve oksidatif hasara en yatkın olan baz guanindir. Modifiye bir baz olan 8-OHdG ise guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşan oksidatif hasarın duyarlı bir belirtecidir (106,107). Bu baz DNA onarım enzimleri tarafından kesilerek uzaklaştırılır, periferik dolaşıma geçerek idrarla vücuttan atılır. Serum ve idrarda bulunan 8-OHdG oksidatif stres belirteci olarak kullanılmaktadır (104, 105,108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği

Çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26/12/2017 tarihli 53043469-050.04.04 protokol no'lu onay alındı. Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinasyon biriminden destek alındı (BAP no: TPF-18036) ve sonrasında çalışma başlatıldı.

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışma Haziran 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 65-84 yaş arası olan ve GOLD 2019 kriterlerine göre KOAH tanısı alan, stabil dönemde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 64 olgu ile yapıldı. Semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olmayan hastalar stabil olarak kabul edildi. Sistemik inflamatuvar bir hastalığı veya malignitesi olan, alevlenme döneminde olan, çalışmayı kabul etmeyen ve olgular çalışma dışı bırakıldı. Hasta alımı ADÜ Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde Dr. Burcu TALAY MUSTAFAOĞLU tarafından yapıldı. 64 hastaya çalışma ile ilgili sözel ve yazılı bilgilendirme yapıldıktan sonra, hastaların yazılı onamı alındı, çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verilerini, vücut kitle indeksini, GOLD'a göre KOAH risk grubunu, eşlik eden komorbiditeleri, hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar ve dozlarını, hastanede yatış sayısını, alevlenme sıklığını, mMRC ve CAT skorlarını içeren çalışma formları çalışmacı hekim tarafından birebir yüz yüze görüşme ile dolduruldu. Hastalara Solunum fonksiyon testleri Jeager MasterScope marka spirometre cihazı ile ATS/ERS standartlarına uygun olarak yapıldı. Tüm olgulara 6 dk yürüme testi ve Tilburg kırılgnalık testi yapıldı. Tilburg kırılgnalık testini tamamlamayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Sistemik inflamasyon göstergeleri olan N/L oranı, hsCRP, IL-6, IL-18, 8OH-dG için olgulardan hem düz tüpe hem de EDTA'lı tüpe kan alındı. Kan örneklerinden elde edilen serumlar ve plazma örneklerinin her biri 2 ependorf tüpüne paylaştırıldı ve tüm örneklerin toplanması bitinceye kadar -80 derecelik derin dondurucuda saklandı. Daha sonra çözdürölüp tüm örnekler birlikte çalışıldı.

3.3. Kan Parametreleri

3.3.1 Tam Kan Sayımı

Tam kan sayım parametreleri BC 6800 Mindray cihazı ile çalışıldı. Hemogram incelemesinde NLO tam kan sayımındaki nötrofil değerinin lenfosit değerine bölümünden hesaplandı.

3.3.2.Biyokimyasal İnceleme

3.3.2.1. 8-OHdG

Hastalardan 8-OHdG düzeyi için 5 cc kan alındı. Alınan kan örnekleri 15 dk 3000 devirde santrifüj edildikten sonra serum pipetle ependorf tüplerine alınarak ve dondurularak -80 derecede inceleme zamanına kadar saklandı. 8-OHdG seviyeleri ölçümü 201-12-1437 kodlu, 1 ng/mL-100ng/L aralığında ölçüm yapan,0,558 ng/mL sensitiviteye sahip Human 8-OHdG ELISA kit kullanılarak hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.3.2.2. IL-18

Hastalardan IL-18 düzeyi için 5 cc kan alındı. Alınan kan örnekleri 15 dk 3000 devirde santrifüj edildikten sonra serum pipetle ependorf tüplerine alınarak ve dondurularak -80 derecede inceleme zamanına kadar saklandı. IL-18 seviyeleri ölçümü E0147Hu kodlu, 0,5 ng/mL-100ng/L aralığında ölçüm yapan 0,2 ng/L sensitiviteye sahip Human IL-18 ELISA kit kullanılarak hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.3.2.3. IL-6

Hastalardan IL-6 düzeyi için 5 cc kan alındı. Alınan kan örnekleri 15 dk 3000 devirde santrifüj edildikten sonra serum pipetle ependorf tüplerine alınarak ve dondurularak -80 derecede inceleme zamanına kadar saklandı. IL-6 seviyeleri ölçümü E0090Hu kodlu, 2 ng/L-600 ng/L aralığında ölçüm yapan 1,03 ng/L sensitiviteye sahip Human IL-6 ELISA kit kullanılarak hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.3.2.4. HS-CRP

Hastalardan HS-CRP düzeyi için 5 cc kan alındı. Alınan kan örnekleri 15 dk 3000 devirde santrifüj edildikten sonra serum pipetle ependorf tüplerine alınarak ve dondurularak -80 derecede inceleme zamanına kadar saklandı. HS-CRP seviyeleri ölçümü E1805Hu kodlu, 0,1 ng/ML-40 ng/ML aralığında ölçüm yapan 0,053 ng/L sensitiviteye sahip Human HS-CRP ELISA kit kullanılarak hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.3.3. Arter Kan Gazı

AKG analizi, hasta oturur pozisyondayken, sterilize ve en az 0,1 ml heparin ile yıkanmış olan enjektör ile Allen manevrası sonrasında radial artere dike yakın açı ile girilerek alındı. AKG, ADÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Merkezi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Arteriyel pO₂, pCO₂, pH, SpO₂ parametrelerine bakıldı.

3.4. Solunum Fonksiyon Testi

SFT yapılmadan önce bütün hastalar tartıldı ve boyları ölçüldü, kg cinsinden ağırlık m² cinsinden boya oranlanarak VKİ hesaplandı. Solunum fonksiyon testi ATS kriterlerine uygun olarak Jeager MasterScope marka spirometre cihazı ile ADÜ Göğüs Hastalıkları ABD Solunum Fonksiyon Laboratuvarında, deneyimli bir personel tarafından burun kapalıyken ve oturur pozisyonda üç kez tekrarlanarak yapıldı. Bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puff salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV₁/FVC (%), FEV₁ (%), FVC (%), FVC (lt) değerleri ölçüldü. En iyi değerler kaydedildi. GOLD kriterlerine göre KOAH evrelendirmesi yapıldı.

3.5. Vücut Kitle İndeksi

VKİ <18,5 olanlar düşük vücut ağırlığında, 18,5-24,99 olanlar normal vücut ağırlığında, ≥ 25-29,9 olanlar fazla vücut ağırlığında ≥30 olanlar ise obez olarak kabul edildi.

3.6. Dispne Düzeyleri (Fonksiyonel)

Çalışmaya katılan hastaların dispne düzeyleri “modifiye British Medical Research Council” (MRC) ölçütü kullanılarak 0’dan 4’e kadar derecelendirildi.

3.7. Altı Dakika Yürüme Testi

Çalışmaya katılan hastaların egzersiz kapasiteleri 6 dakika yürüme testi ile değerlendirildi. Test için ADÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları servisindeki 30 metrelik hastane koridoru kullanıldı. 6 dakika boyunca normal yürüyüş hızında yürüyebildikleri maksimum mesafe metre olarak kaydedildi.

3.8. Bode İndeksi

BODE indeksi vücut kitle indeksi, FEV1, mMRC dispne skoru ve 6 dk yürüme testi sonuçlarına göre skorlandırıldı.

3.9. Komorbitelerin Varlığı

Komorbiteler, bir doktor tarafından tanı konulan hastalıklar ve başka hastalıklar sebebiyle almış oldukları ilaçlar hastalara sorularak ya da medikal kayıtlar incelenerek tespit edildi.

3.10. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences 21 (SPSS) (IBM Corp. in Armonk, NY, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik ölçümler (cinsiyet, grup gibi) sayı ve yüzde olarak belirtildi. Sürekli ölçümlerse (yaş, boy, kilo gibi) ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. İki grup arasında fark olup olmadığına normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için “bağımsız örneklem t-testi” ile, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise “Mann-Whitney U” testi ile bakıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise “Ki-Kare” testinden yararlanıldı ve sonuçlar tablolar ile sunuldu. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0.01$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. Korelasyonlar için “Pearson korelasyon testi” ve “two-tailed testi” uygulandı. Sırası ile $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ anlamlılık

düzeyinde değeriendirildi. Çalışmaya alınan hastaların verileri değeriendirilirken ortalamanın çok dışında verileri olan hastalar örneklemdışında bırakıldı.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 65-74 yaş arasında 46 (%71,9), 75-84 yaş arasında 18 (%28,1) olmak üzere toplam 64 olgu alındı. Çalışmaya Tilburg kırılgenlik testini tamamlayan 61 olgu ile devam edildi. Hastaların %96,9'u erkek %3,1'i ise kadındı. Eğitim düzeyi lise altı olanlar hastaların %87,1'ini oluştururken, eğitim düzeyi lise ve üstü düzeyde olanlar %12,9'unu oluşturmaktaydı. Olguların %83,9'u evliyken %16,1'i bekar veya dul idi. Aylık gelir düzeyi 1500 tl ve altında olanlar %42,6 oranında, aylık gelir düzeyi 1500 tl ve üstü olanlar %57,4 oranında saptandı. Hastaların %89,1'nin VKİ'si 21 üzerindeyken, %10,9'unda VKİ 21 ve altında saptandı. Hastaların %71,9 u sigarayı bırakmış iken % 28,1'i halen sigara içmeye devam etmekteydi. Olguların %37,5'inde toplamda 40 paket-yıl ve altında sigara içme öyküsü varken , %62,5'unda 40 paket-yıl üstünde sigara içme öyküsü vardı. Olguların %31,3'inde alevlenmeler nedeniyle son 1 yılda 1 veya daha fazla hastaneye yatış öyküsü mevcutken, %68,8'inde son 1 yılda alevlenme nedeniyle hastane yatış öyküsü yoktu. Olguların % 12,5'inde son 1 yılda 2 veya daha fazla alevlenme öyküsü mevcutken, %87,5 inde son 1 yıldaki alevlenme sayısı 2'nin altındaydı. 2 veya daha fazla komorbiditesi olanlar tüm olguların %57,8'ini oluştururken, komorbiditesi olmayanlar %42,2 'sini oluşturmaktaydı.

Olguların Demografik Verileri Tablo VII'de gösterilmektedir.

Tablo VII. Olguların Demografik Verileri

		n	%
Yaş (yıl)	65-74	46	71,9
	75-84	18	28,1
Cinsiyeti	Erkek	62	96,9
	Kadın	2	3,1
Eğitim düzeyi	Lise altı düzey	54	87,1
	Lise ve üstü düzey	8	12,9
Medeni hal	Evli	52	83,9
	Bekar/dul	10	16,1
Aylık gelir düzeyi	≤1500	26	42,6
	>1500	35	57,4
VKİ (kg/m ²)	≤21	7	10,9
	>21	57	89,1
Sigara öyküsü	Eski içici	46	71,9
	Aktif içici	18	28,1
Yıllık alevlenme sayısı	≥2	8	12,5
	<2	56	87,5
Yatış gerektiren alevlenme	<1	44	68,8
	≥1	20	31,3
Kororbidite sayısı	≥2	37	57,8
	<2	27	42,2
Sigara kullanımı (paket-yıl)	≤40	24	37,5
	>40	40	62,5

Hastalar Tilburg kırılgnalık testi sonuçlarına göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1 Tilburg kırılgnalık skoru 5'in altında olan ve kırılgn olmayan grup olarak tanımlanırken, grup 2 ise kırılgnalık skoru 5 ve üzerinde olan ve kırılgn olan grup olarak tanımlandı. Hastaların %36,1 kırılgn olmayan grupta yer alırken, %63,9'u kırılgn grupta yer aldı. Yaş, cinsiyet, medeni hal, eğitim düzeyi, aylık gelir düzeyi, sigara öyküsü, yıllık alevlenme sayısı ve yatış gerektiren alevlenme sayısı ile Tilburg kırılgnalık skoru arasında istatıksel anlamlı ilişki saptanmadı. VKİ ile Tilburg kırılgnalık skoru arasında istatıksel anlamlı ilişki saptandı (p:0,035). Kırılgn olgularda VKİ düşük, kırılgn olmayan grupta yüksek bulundu. Kırılgnalık ve vücut ağırlığı arasında negatif korelasyon (p:0,304) olduğu görüldü. Kırılgn grupta kororbidite sayısı daha fazlayken kırılgn olmayan grupta daha az bulundu (p:0,007). Kırılgnalık ve kororbidite sayısı (p:0,383) ve kullanılan ilaç sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (p:0,390).

Grup 1 ve Grup 2'nin Demografik Verileri Tablo VIII'de gösterilmektedir.

Tablo VIII. Grup 1 ve Grup 2'nin Demografik Verileri

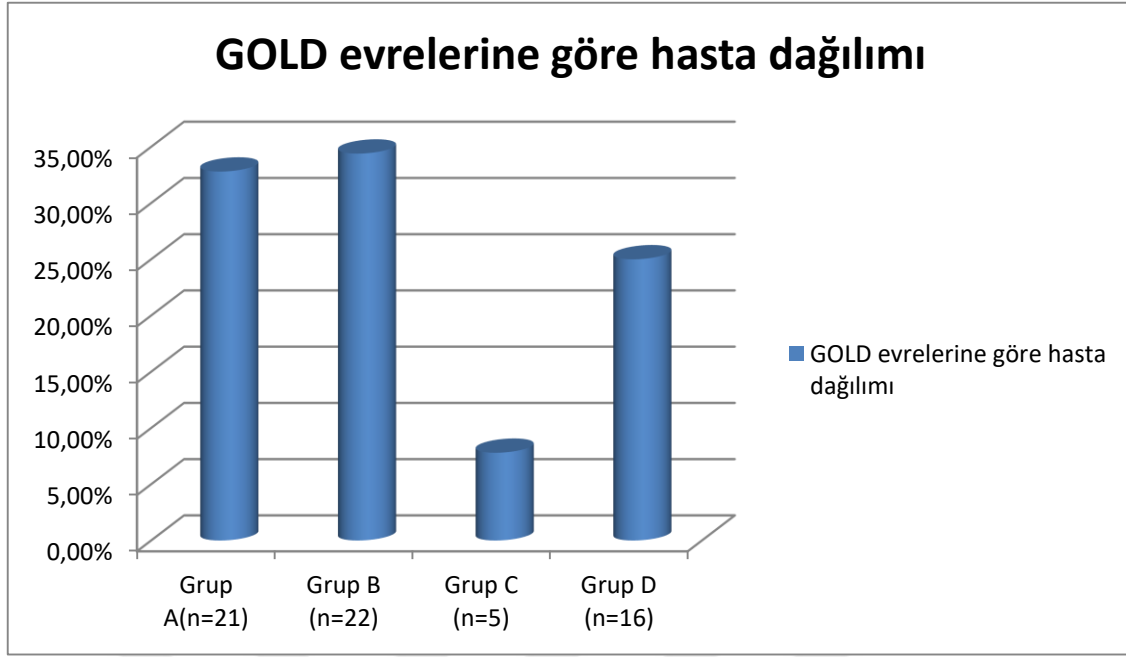
		Tilburg				p
		Grup 1 (<5)		Grup 2 (≥ 5)		
		n	%	n	%	
Yaş	65-74	16	72,7	27	69,2	0,774
	75-84	6	27,3	12	30,8	
Cinsiyet	Erkek	22	100,0	37	94,9	0,405
	Kadın	0	0,0	2	5,1	
Medeni hali	Evli	20	90,9	31	79,5	0,216
	Bekar/Dul	2	9,1	8	20,5	
Eğitim düzeyi	Lise altı düzey	20	90,9	34	87,2	0,505
	Lise ve üstü düzey	2	9,1	5	12,8	
Aylık gelir düzeyi	≤ 1500	9	40,9	17	43,6	0,528
	>1500	13	59,1	22	56,4	
VKİ	≤ 21	0	0,0	7	17,9	0,035
	>21	22	100,0	32	82,1	
Yıllık alevlenme sayısı	≥ 2	3	13,6	5	12,8	0,608
	<2	19	86,4	34	87,2	
Yatış gerektiren alevlenme	<1	18	81,8	24	61,5	0,101
	≥ 1	4	18,2	15	38,5	
Komorbidite sayısı	≥ 2	8	36,4	28	71,8	0,007
	<2	14	63,6	11	28,2	
Sigara kullanımı (paket-yıl)	≤ 40	7	31,8	17	43,6	0,366
	>40	15	68,2	22	56,4	

Tablo IX. Olguların Tilburg Kırılgnalık Skoru ve Demografik Verilerinin Korelasyonu

		Yaş	Kilo	BMI	Sigara	Komorbiite Sayısı	Kullanılan İlaç Sayısı	Yıllık Alevlenme Sayısı	Yatış Gerektiren Alevlenme Sayısı
Tilburg skoru	r	,063	-,304*	-,192	,048	,383**	,390**	,142	,135
	p	,628	,017	,138	,711	,002	,002	,274	,299

4.2. Olguların GOLD Evrelerine Göre Dağılımı ve Kırılgnalık Durumu ile İlişkisi

Hastalar GOLD evrelemesine göre değerlendirildiğinde çalışmamıza dahil edilen 64 hastanın 21'i (%32,8) GOLD grup A, 22'si (%34,4) GOLD grup B, 5'i (%7,8) GOLD grup C, 16'sı (%25) Gold grup D idi. GOLD evrelerine göre hasta dağılımı Şekil-4'de gösterilmektedir.



Şekil 4. GOLD Evrelerine Göre Hasta Dağılımı

Hastaların GOLD evreleri ve kırılgenlik durumu ilişkisi değeriendirildiğinde GOLD Gruplarına göre Tilburg kırılgenlik skorunda istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0,006$). GOLD Grup B ve C'nin kırılgenlik skoru, Gold grup A ve D'ye göre daha yüksek izlendi. GOLD Grup A-B-C-D'de Tilburg Testi kırılgenlik skoru, fiziksel bileşeni, sosyal bileşeni ve psikolojik bileşeni farklılığı Tablo X'da gösterilmiştir.

Tablo X. KOAH GOLD Evrelerinde Kırılgenlik Skorları

Değişkenler	A (n=21)	B (n=22)	C (n=5)	D (n=16)	p
Kırılgenlik skoru	3,95±2,13	7,33±3,45	7,00±2,65	6,13±3,05	0,006
Fiziksel bileşen puanı	2,10±1,79	4,10±2,23	4,00±1,73	3,13±2,36	0,023
Psikolojik bileşen puanı	0,95±0,92	2,05±1,32	1,33±1,53	1,75±1,34	0,045
Sosyal Bileşen puanı	1,00±0,45	1,19±0,60	1,67±0,58	1,25±2,00	0,138

4.3. Olguların Solunum Fonksiyon Testi (SFT) Bulguları

Kırılgen olan (Grup 2) ve olmayan (Grup 1) olguların FEV1 (%pred), FVC (%pred), FEV1/FVC (%pred) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Olguların SFT bulguları Tablo XI'de verilmektedir.

Korelasyon testinde de olguların Kırılgnlık skoru ile SFT parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Tablo XII’de olguların Tilburg kırılgnlık skoru ve SFT bulgularının korelasyonu görölmektedir.

Tablo XI. Olguların SFT Bulguları

Değişkenler	Grup 1 (<5) (n=22)	Grup 2 (≥5) (n=39)	p
FEV1 (% pred)	61,8±19,6	62,0±21,8	0,918
FVC (% pred)	83,3±18,8	79,9±21,2	0,746
FEV1/FVC (%)	56,2±10,6	57,5±10,9	0,574

Tablo XII. Olguların Tilburg Kırılgnlık Skoru ve SFT Bulgularının Korelasyonu

		Tilburg skoru
FEV1 değeri	r	,017
	p	,899
FVC değeri	r	-,096
	p	,470
FEV1/FVC değeri	r	,113
	p	,394

4.4. Olguların MMRC, CAT, BODE İndeksi, 6DYT Sonuçları

Olguların MMRC dispne skorları incelendiğinde %4,7 sinde MMRC-0 ,%35,9 unda MMRC-1,%34,4 ünde MMRC-2, %18,81’inde MMRC-3, %4,3 ünde MMRC-4 olarak saptandı. Olguların %36,5’inde CAT skoru 10 ve 10’un altındayken %63,5’unda 10’un üzerindeydi. Olguların BODE indeksi skoru %60’ında 0-2 puan ,%25’inde 3-4 puan ,%5,1’inde 5-6 puan, %5,5’inde 7-10 puan arasındaydı. Olguların MMRC, CAT, BODE indeksi sonuçları Tablo XIII’de gösterilmektedir.

Tablo XIII. Olguların mMRC, CAT, BODE indeksi, 6DYT sonuçları

		n	%
mMRC dispne skoru	mMRC-0	3	4,7
	mMRC-1	23	35,9
	mMRC-2	22	34,4
	mMRC-3	12	18,8
	mMRC-4	4	6,3
KOA H Grup	A	21	32,8
	B	22	34,4
	C	5	7,8
	D	16	25,0
BODE İndeksi skoru	0-2	33	60,0
	3-4	14	25,5
	5-6	5	9,1
	7-10	3	5,5
Hava akımı kısıtlamasının derecelendirmesi	1	14	22,2
	2	28	44,4
	3	18	28,6
	4	3	4,8
CAT skoru	<10	23	36,5
	≥10	40	63,5

Kırılgnlık ve CAT skoru arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0,027). Kırılgn olan KOAH hastalarında (grup 2) CAT skorunun daha yüksek olduğu (13,39±7,89), kırılgn olmayanlarda (grup 1) CAT skorunun düşük olduğu (8,64±5,93) görüldü. Tilburg kırılgnlık skoru ve CAT skoru arasında pozitif korelasyon tespit edildi (p:0,005; r:0,360). Grup 1 ve Grup 2'nin CAT sonuçları Tablo XIV'te gösterilmektedir.

Çalışma gruplarının kırılgnlık skoru ve BODE indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0.06; r:0,260). Grup 1 ve Grup 2'nin BODE indeksi sonuçları Tablo XIV'da gösterilmektedir.

Kırılgnlık ve 6DYT mesafesi yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0,044). Kırılgn olan hastalarda (Grup 2) 6DYT mesafesi yüzdesinin düşük olduğu (13,39±7,89), kırılgn olmayanlarda (Grup 1) ise 6DYT mesafesi yüzdesinin yüksek olduğu (56,55±12,87) görüldü (p:0,044). 6DYT mesafesi yüzdesi ile Tilburg kırılgnlık skoru arasında negatif korelasyon tespit edildi (p: 0,019; r:-0,319).Grup 1 ve Grup 2'nin 6DYT sonuçları Tablo XIV'de gösterilmektedir.

Tablo XIV. Grup 1 ve Grup 2'nin CAT, BODE İndeksi, 6DYT Sonuçları

	Grup 1	Grup 2	p
CAT skoru	8,64±5,93	13,39±7,89	0,027
BODE indeksi	2±1,75	2,82±2,08	0,232
6DKYT (m)	348,57±126,59	322,45±80,68	0,277
6DKYT (%)	64,81±16,45	56,55±12,87	0,044

4.5. Laboratuvar Parametreleri

4.5.1. Kan Gazı Sonuçları

Olguların kan gazı sonuçları ile Tilburg kırılgenlik skoru arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Olguların Tilburg kırılgenlik skoru ve kan gazı sonuçları korelasyonu tablo XV' te verilmektedir.

Tablo XV. Olguların Tilburg Kırılgenlik Skoru ve Kan Gazı Sonuçları Korelasyonu

		Tilburg skoru
pH	r	-,070
	p	,606
PO ₂	r	-,004
	p	,976
PCO ₂	r	,076
	p	,574
O ₂ sat.	r	-,164
	p	,224

4.5.2. Sistemik İnflamasyon ve Oksidan Stres Göstergeleri Sonuçları

Tablo XVI'da KOAH'lı olguların sistemik inflamasyon ve oksidan stres verileri izlenmektedir. Kırılgen olan ve olmayan KOAH grupların NLO (mkrL) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p:0,007). Buna göre NLO kırılgen gruptaki hastalarda kırılgen olmayan gruptaki hastalara göre daha yüksek izlendi (Tablo XVII).

Kırılgen olan ve olmayan KOAH grupları arasında HsCRP(ng/mL), IL-6 (ng/L), IL-18 (ng/L) ve 8-oHDG (ng/mL) değerleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p >0,01) (Tablo XVII). Benzer şekilde korelasyon testlerinde de sistemik inflamasyon ve oksidan stres göstergeleri ile Tilburg Kırılgenlik skoru arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo XVIII).

Tablo XVI. Olguların Sistemik İnflamasyon ve Oksidan Stres Verileri

Değişkenler	n	Ortalama±SS
NLO (mkrL)	64	2,79±1,43
HsCRP(ng/mL)	64	1,72±0,99
IL-6 (ng/L)	64	29,48±19,90
IL-18 (ng/L)	64	5,99±4,22
8-oHDG (ng/mL)	64	34,27±7,82

Tablo XVII. Kırılğan Olan ve Olmayan KOAH Olgularının NLO, Sistemik İnflamasyon ve Oksidan Stres Sonuçlarının Karşılaştırması

Değişkenler (ort±SS)	Grup 1 (<5) (n=22)	Grup 2 (≥5) (n=39)	P
NLO	2,27±1,23	3,05±1,46	0,007
HsCRP	1,49±0,27	1,79±1,18	0,859
IL-6	25,10±4,77	31,53±20,82	0,467
IL-18	5,26±3,33	6,24±4,67	0,912
8oHDG	33,90±9,91	34,19±6,53	0,554

Tablo XVIII. Sistemik İnflamasyon ve Oksidan Stres Göstergelerinin Tilburg Kırılğanlık Skoru ile Korelasyonu

		HsCRP (ng/mL)	IL-6 (ng/L)	IL-18 (ng/L)	8oHDG (ng/mL)
Tilburg skoru	R	0,086	0,157	0,064	0,054
	P	0,530	0,247	0,642	0,701

5. TARTIŞMA

2018 yılında KOAH ve Kırılgnlık ile ilgili yapılan bir analizde KOAH hastalarında kırılgnlık prevelansının %9-64 arasında olduğu saptanmıştır.(134).Kırılgnlık -öncesi durumdaki kişilerin prevelansının ise %48 ile %64 arasında olduğu görölmüştür(135).Aralığın bu kadar geniş olmasının nedenleri arasında çalışmaların yapıldığı populasyon ,kullanılan yöntemlerdeki farklılıklar ve tanımlamada kullanılan ölçeklerin farklılığı sayılabilir. Çalışmamızda Tilburg kırılgnlık testini kullanarak KOAH hastalarında kırılgnlık prevelansını %63,9 olarak saptadık. Çalışmamızda yüksek bir prevelans oranı saptanması kullanılan tarama aracı, hasta sayısı ve çalışma grubunun sadece 65 yaşın üstündeki hastaları içermesi ve KOAH hastalığının sistemik inflamatuvar etkileri olan bir hastalık olması nedenleriyle olabilir. (131, 115,116)

Nitekim kronik hastalıklar kırılgnlığı belirleyen önemli bir faktördür. Fried ve ark.'nın tanımladığı kırılgnlık fenotipine göre kronik hastalıkların kırılgnlığın başlamasında önemli bir rolü vardır(134). Yine Rockwood ve ark. tarafından önerilen kırılgnlık indeksi, öncelikli bir kriter olarak kronik hastalıkları içerir(135). Kronik hastalıklar kırılgnlık ile ortak risk faktörlerini ve semptomları paylaşabilir. Bunun yanısıra kronik hastalıklarda kullanılan ilaçlar da kırılgnlığa yol açabilir (136). Çalışmamızda kullandığımız Tilburg kırılgnlık testinde kırılgnlığın belirleyicileri arasında kronik hastalıklar da yer almıştır. Çalışmamızda bu bulguları destekler nitelikte komorbidite sayısı, kullanılan ilaç sayısı ve Tilburg kırılgnlık skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve pozitif korelasyon saptanmıştır.

Ierodiakono ve ark.nın yaptığı çalışmada KOAH hastalarında kırılgnlık prevelansı ile yaş, GOLD evresi, kontrolsüz hastalık, yüksek CAT ve mMRC skoru, alevlenme sayısı, sigara bırakma durumu ve eşlik eden komorbiditeler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.Çalışmamızda da benzer şekilde KOAH hastalarında kırılgnlık prevelansı ile GOLD evresi, CAT skoru ve komorbidite sayısı, kullanılan ilaç sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Kırılgnlık skoru GOLD grup B&C olanlarda GOLD A&D grubundakilere göre belirgin artmış olarak saptandı. Ierodiakonou ve ark.nın yaptığı çalışmada ise kırılgnlık skorunun GOLD A&C gruplarında B&D grubundakilere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (126). Bunun sebebi gruplar

belirlenirken mMRC ve CAT skorunun kullanılmasındaki farklılıklar olabilir. Çalışmamızda kırılgnlık prevelansı ile sigara bırakma durumu, alevlenme sayısı, mMRC skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Kusunose ve ark.nın yaptığı ve kırılgnlığın Kihon checklist skoru kullanılarak belirlendiğı bir çalışmada, Kihon checklist skoru CAT skoru ile korele bulunmuştur. Çalışmamızda Tilburg kırılgnlık skoru ile CAT skoru arasında bu sonucu destekler nitelikte pozitif korelasyon saptanmıştır. Kusunose ve ark.nın yaptığı çalışmada toplam Kihon checklist skoru ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır(128) .Biz de benzer şekilde Tilburg kırılgnlık skoru ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasında bir korelasyon saptamadık.

KOAH ve kırılgnlık, yaş ve sigara içme gibi ortak risk faktörlerine sahiptir. Bunların yanı sıra kronik inflamasyon, immün sistem disregölasyonu ve nöroendokrin regölasyonda bozulma gibi ortak patofizyolojik mekanizmalara sahiptirler. Sistemik inflamasyonda hsCRP, IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin serum seviyelerinde artış görülür (137,138).Çalışmamızda KOAH hastalarında kırılgn olan ve kırılgn olmayan gruplar karşılaştırılığında NLO değerleri açısından fark bulundu ancak HsCRP, IL-6,IL-18 ve 8-Ohdg değerleri açısından farklılık ya da Tilburg skoru ile inflamasyon ve oksidan stres göstergeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. İki grup arasında fark saptanmaması her iki gruptaki hastaların da çoğunluğunun ağır KOAH'lı, sık alevlenme geçiren, sistemik inflamasyonun mevcut olduğı hastalar olmasından kaynaklanmış olabilir.

KOAH'lı hastalarda nefes darlığı hareketsizliğe yol açar ve yaş ile birlikte fiziksel aktivite azalır. Kırılgnlığın önemli belirleyicilerinden olan ve egzersiz kapasitesini gösteren yürüme mesafesi KOAH'daki hastalık şiddetinin multi-sistemik etkilerini yansıtan önemli bir parametredir. Yürüme mesafesi 6DYT ile değerlendirilebilir (100,101). Çalışmamızda da buna benzer olarak 6DYT mesafesi yüzdesi ile kırılgnlık arasında istatistiksel anlamlı ilişki ve 6DYT mesafesi yüzdesi ile kırılgnlık arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

KOAH hastalarında anoreksi, kilo kaybı, gibi bulgular sık görölmektedir. Çalışmamızda da vücut ağırlığı ile kırılgnlık arasında bunu destekler nitelikte olarak negatif korelasyon olduğı gösterilmiştir. VKİ ile Tilburg kırılgnlık skoru arasında da

istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Yakın tarihli bir derlemede, yetersiz beslenen üç yaşlı yetişkinden ikisinin fiziksel olarak kırılğan olduğunu göstermiştir. (139) Enerji ve protein alımının kas fonksiyonundaki rolü oldukça fazladır. Beslenme, kırılğanlığı engellemek için yapılacak müdahalelerin önemli bir unsurudur. Kırılğan KOAH hastalarında beslenme ile ilişkili daha fazla çalışma yapılması, bu hastalarda kırılğanlığın ilerlemesinin engellenmesinde yardımcı olabilir.

Kırılğanlık prevelansının KOAH hastalarındaki hava akımı kısıtlanmasının şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.(92-96) Çalışmamızda FEV1 düzeyi ve kırılğanlık arasında korelasyon izlenmemiştir. Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında, kırılğanlık ve solunum yetmezliği ilişkili bulunmuş ve solunum yetmezliği olan kırılğan hastalarda ölüm riskinin büyük ölçüde arttığı görülmüştür (99). Çalışmamızda solunum yetmezliği ile kırılğanlık arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bunun sebebi çalışmamızdaki hastaların ayaktan tarafımıza başvuran stabil KOAH'lı poliklinik hastaları olmaları, hastanede yatan solunum yetmezliğindeki hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olabilir (99).BODE indeksi KOAH prognozunu değerlendirmekte kullanılan bir ölçüt olup BMI ve egzersiz kapasitesini içerir. Mortalite riskini tahmin etmede tek başına FEV1'den daha etkilidir (140).Mortalite oranları haricinde özellikle KOAH ve kırılğanlığı olan hastaların, KOAH akut alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatıştan sonraki 90 gün içinde yeniden hastaneye yatış riski artmıştır (141). Çalışmamızda BODE indeksi ve kırılğanlık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebi çalışmamıza sadece stabil KOAH'lı poliklinik hastalarının alınmış olması olabilir.

Kırılğanlık taramasında kullanılan anketlerin çoğu kendi kendine uygulanacak şekilde tasarlanmamıştır (132,133).Çalışmamızda kırılğanlık durumunu belirlemede kullanılan Tilburg kırılğanlık testi kendi kendine uygulanabilecek ve Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış olan bir ankettir (65).

Mevcut literatürde KOAH hastalarında Kırılğanlık Sendromunu etkileyen faktörler ve sistemik inflamasyon ile ilişkisini araştıran yeterli ve kapsamlı çalışmalar olmadığından ve Tilburg Kırılğanlık Testi poliklinik ortamında kısa sürede yapılabilecek pratik bir test olduğundan çalışmamızın gerek literatüre, gerekse KOAH hastalarının takibine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya 65-74 yaş arasında 46 (%71,9), 75-84 yaş arasında 18 (%28,1) olmak üzere toplam 64 olgu alındı.. Tilburg testini 61 olgu tamamladığı için çalışmaya 61 olgu ile devam edildi.Hastaların %96,9'u erkek %3,1'i ise kadındı. Olguların %83,9'u evliyken %16,1'i bekar veya dul idi. Hastaların %71,9 u sigarayı bırakmış iken % 28,1'i halen sigara içmeye devam etmekteydi. Olguların %31,3'inde alevlenmeler nedeniyle son 1 yılda 1 ve ya daha fazla hastaneye yatış öyküsü mevcutken, %68,8'inde son 1 yılda hastane yatış öyküsü yoktu. Olguların % 12,5'inde son 1 yılda 2 veya daha fazla alevlenme öyküsü mevcutken,%87,5 inde son 1 yıldaki alevlenme sayısı 2'nin altındaydı. 2 veya daha fazla komorbiditesi olanlar tüm olguların %57,8'ini oluştururken olmayanlar %42,2'sini oluşturmaktaydı.

Hastalar GOLD evrelemesine göre değerlendirildiğinde, çalışmamıza dahil edilen 64 hastanın 21'i (%32,8) GOLD Grup A, 22'si (%34,4) GOLD Grup B, 5 'i (%7,8) GOLD Grup C, 16'sı (%25) Gold Grup D idi Olguların MMRC dispne skoru %4,7 sinde MMRC-0 ,%35,9 'unda MMRC-1,%34,4 ünde MMRC-2 ,%18,81'inde MMRC-3, %4,3 ünde MMRC-4 olarak saptandı. Olguların %36,5'inde CAT skoru 10 ve 10'un altındayken %63,5'unda 10'un üzerindeydi. Olguların BODE indeksi skoru %60'ında 0-2 puan, %25'inde 3-4 puan, %5,1'inde 5-6 puan , %5,5'inde 7-10 puan arasındaydı.

Tilburg kırılgnlık tesi sonucuna göre olguların %63,9'u kırılgn olarak saptandı. VKİ ile Tilburg kırılgnlık skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p:0,035). Kırılgn gruptaki olgularda VKİ düşük izlenirken kırılgn olmayan grupta yüksek izlendi.

Kırılgnlık grupta komorbidite sayısı daha fazlayken kırılgn olmayan grupta daha az bulundu (p:0,007). Kırılgnlık ve komorbidite sayısı (p:0,383) ve kullanılan ilaç sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (p:0,390).

Tilburg kırılgnlık skoru GOLD grup B&C olanlarda, A&D grubundakilere göre belirgin artmış olarak saptandı.

Kırılgnlık ve 6DYT mesafesi yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0,044). Kırılgn olan hastalarda (grup2) 6DYT mesafesi yüzdesinin düşük olduğu (13,39±7,89), kırılgn olmayanlarda (grup 1) ise 6DYT mesafesi yüzdesinin

yüksek olduğu ($56,55 \pm 12,87$) görüldü ($p:0,044$). 6DYT mesafesi yüzdesi ile Tilburg kırılgnlık skoru arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Kırılgn olan ve kırılgn olmayan gruplar arasında NLO (mkrL) değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p:0,007$). NLO kırılgn gruptaki hastalarda kırılgn olmayan gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek izlendi. Kırılgn olan ve olmayan gruplar arasında HsCRP (ng/mL) , IL-6 (ng/L), IL-18 (ng/L) ve 8-oHDG (ng/mL) değeri bakımından ise istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,01$). Sistemik inflamasyon ve oksidatif stres göstergeleri ile Tilburg Kırılgnlık skoru arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

Çalışma sonuçlarımıza göre Tilburg kırılgnlık skoru KOAH hastalarını değerlendirmekte kullanılan GOLD evresi, VKİ, komorbidite sayısı ve kullanılan ilaç sayısı, CAT skoru, 6 dk yürüme testi yüzdesi gibi parametrelerle paralellik göstermektedir. Kırılgnlık solunum yolu hastalıklarında günlük klinik uygulamalarda ihmal edilmiş bir araştırma ve uygulama alanıdır. KOAH'ın erken evrelerinde kırılgnlığın belirlenmesi egzersiz kapasitesinde daha fazla düşüş, hastaneye yatış veya ölümü önlemeye çalışmak açısından önemlidir.

Çalışmamızda kırılgnlık durumunu belirlemede kullanılan Tilburg kırılgnlık testi kendi kendine uygulanabilecek ve Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış olan bir ankettir. KOAH takibinde doktorlara ek önemli bilgiler sağlayabilir ve fiziksel ve solunum rehabilitasyonu, geriatrik ve beslenme uzmanlarına yönlendirmeler de dahil olmak üzere erken müdahalelerin yapılmasına izin verebilir. Tilburg kırılgnlık testi poliklinik ortamında kısa sürede yapılabilecek pratik bir test olduğundan KOAH hastalarının takibine eklenmesinin hastalık yönetimine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

KOAH OLGULARINDA KIRILGANLIK SENDROMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER ve SİSTEMİK İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİ

Giriş ve amaç: Kırılğanlık yaşlanma ile ortaya çıkan güçsüzlük, fizyolojik rezervlerde azalma ile karakterize, her türlü stres durumundan daha kolay ve fazla etkilenmenin görüldüğü bir geriatric sendrom olarak tanımlanmıştır. Günümüzde artan yaşam süreleri göz önüne alındığında bu sendrom gittikçe önem kazanmaktadır.

Çalışmamızın amacı KOAH olgularında kırılğanlık sendromunu etkileyen faktörleri tanımlamak ve sistemik inflamasyonla ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma ADÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, 65-84 yaş arası ve GOLD 2019 kriterlerine göre KOAH tanısı alan 61 olgu ile yapıldı. Sistemik inflamatuvar bir hastalığı veya malignitesi olan, alevlenme döneminde olan, çalışmayı kabul etmeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Olgulara çalışma ile ilgili bilgilendirme yapıldıktan sonra yazılı onamı alındı, demografik verileri, vücut kitle indeksi, GOLD'a göre KOAH risk grubu, eşlik eden komorbiditeler, hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar ve dozları, alevlenme sayısı, hastanede yatış sayısı, alevlenme sıklığı, mMRC ve CAT skorlarını içeren çalışma formları çalışmacı hekim tarafından birebir yüz yüze görüşme ile dolduruldu. Tüm olgulara solunum fonksiyon testi, 6 dk yürüme testi ve Tilburg Kırılğanlık Testi yapıldı. Sistemik inflamasyon göstergeleri olan N/L oranı, hsCRP, IL-6, 8OH-dG, IL-18 için olgulardan hem düz tüpe hem de EDTA'lı tüpe kan alındı ve derin dondurucuda saklandı. Daha sonra çözündürülüp tüm örnekler birlikte human ELISA kitleri ile çalışıldı. İstatistiksel değerlendirme için hastalar Tilburg testi sonuçlarına göre kırılğan (Grup 2) ve kırılğan olmayan (Grup 1) olarak iki gruba ayrıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS-21 istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. İki grup arasında fark olup olmadığı bağımsız örneklem t testi ile Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Korelasyon için Pearson korelasyon testi ve two-tailed testi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya 65-74 yaş arasında 46 (%71,9), 75-84 yaş arasında 18 (%28,1) olmak üzere toplam 64 olgu alındı. . Tilburg testini 61 olgu tamamladığı için çalışmaya 61 olgu ile devam edildi Hastaların % 63,9'u Tilburg testi sonucuna göre kırılğan olarak değerlendirildi.

VKİ ile Tilburg kırılğanlık skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p:0,035). Kırılğan gruptaki olgularda VKİ düşük izlenirken kırılğan olmayan grupta yüksek izlendi. Kırılğanlık ve kilo arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (p:0,304).

Komorbidite sayısı ile Tilburg kırılğanlık skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p:0,007). Kırılğanlık olan grupta komorbidite sayısı daha fazlayken kırılğan olmayan grupta daha az bulundu. Kırılğanlık ve kullanılan ilaç sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (p:0,390). Kırılğanlık skoru GOLD grup B&C olanlarda A&D grubundakilere göre belirgin artmış olarak saptandı (p:0,006).

Kırılğanlık ve 6DYT mesafesi yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0,044). Kırılğan olan hastalarda (grup2) 6DYT mesafesi yüzdesinin düşük ($13,39 \pm 7,89$), kırılğan olmayanlarda (grup 1) ise yüksek ($56,55 \pm 12,87$) olduğu görüldü (p:0,044).

Kırılğan olan ve kırılğan olmayan gruplar arasında NLO (mkrL) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p:0,007). NLO kırılğan gruptaki hastalarda kırılğan olmayan gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek izlendi. Kırılğan olan ve olmayan gruplar arasında HsCRP(ng/mL) , IL-6 (ng/L), IL-18 (ng/L) ve 8-oHDG (ng/mL) değerleri bakımından ise istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p >0,01). Sistemik inflamasyon ve oksidatif stres göstergeleri ile Tilburg kırılğanlık skoru arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi (p>0,05).

Çalışma sonuçlarımıza göre Tilburg kırılğanlık skoru KOAH hastalarını değerlendirmekte kullanılan GOLD evresi, VKİ, komorbidite sayısı ve kullanılan ilaç sayısı, CAT skoru, 6 dk yürüme testi yüzdesi gibi parametrelerle paralellik göstermektedir. KOAH kontrolüne ek olarak kırılğanlığın rutin değerlendirmesi kırılğanlığın ilerlemesini engelleyebilir; KOAH takibinde doktorlara ek önemli bilgiler sağlayabilir ve fiziksel ve

solunum rehabilitasyonu, geriatrik ve beslenme uzmanlarına yönlendirmeler de dahil olmak üzere erken müdahalelerin yapılmasına izin verebilir.

Anahtar Kelimeler: Kırılganlık Sendromu, Kırılganlık İndeksi, KOAH, Sistemik İnflamasyon, hsCRP

İletişim Adresi: dr.burcutalay@hotmail.com.tr



SUMMARY

FACTORS AFFECTING FRAILTY SYNDROME IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS AND ITS RELATIONSHIP WITH SYSTEMIC INFLAMMATION

Introduction and Aim: Frailty is defined as a geriatric syndrome characterized by weakness resulting from aging, reduced physiological reserves, and more easily and more affected by any type of stress. This syndrome is becoming more and more important considering the increasing life expectancy.

The aim of this study was to identify the factors affecting the frailty syndrome in COPD patients and to investigate its relationship with systemic inflammation.

Materials and Methods: The study was carried out with 61 patients between the ages of 65-84 and diagnosed as COPD according to GOLD 2019 criteria. Cases with a systemic inflammatory disease or malignancy that were exacerbated and did not accept the study were excluded. Written informed consent was obtained after informing the patients about the study, demographic data, body mass index, COPD risk group according to GOLD, comorbidities, drugs used by patients, number of exacerbations, number of hospitalizations, exacerbation frequency, mMRC and CAT. The study forms including the scores were filled in by face-to-face interviews. Pulmonary function test, 6 min walk test and Tilburg Frailty Test were performed in all cases. Blood samples were collected from both the flat tube and EDTA tube and stored in the freezer for systemic inflammation, N/L ratio, hsCRP, IL-6, 8OH-dG, IL-18. Then, all samples were thawed together and studied with human ELISA kits. For statistical evaluation, patients were divided into two groups as frail (Group 2) and non-frail (Group 1) according to Tilburg test results. Statistical analysis was performed using SPSS-21 statistical analysis software. The difference between the two groups was evaluated by independent sample t-test and Mann-Whitney U test. Pearson correlation test and two-tailed test were used for correlation.

Results: While 71.9% of the cases were between 65-74 years, 28,1% were between 75-84 years. According to Tilburg test, 63.9% of the patients were evaluated as frail.

There was a statistically significant relationship between BMI and Tilburg frailty score (p: 0.035). BMI was low in the frail group and high in the non-frail group. There was a negative correlation between frail and weight (p: 0.304).

There was a statistically significant relationship between the number of comorbidity and Tilburg frailty score (p: 0.007). The number of comorbidity was higher in the frail group and less in the non-frail group. There was a positive correlation between frailty and the number of drugs used (p: 0.390). The frailty score was significantly higher in GOLD group B&C group than in A&D group (p: 0.006).

There was a statistically significant difference between frailties and 6MWT percentage (p: 0.044). The percentage of 6MWT distance was found to be low (13.39 ± 7.89) in patients who were frail (group 2) and high (56.55 ± 12.87) in non-frail patients (group 1) (p: 0.044).

A statistically significant difference was found between the frail and non-frail groups in terms of NLR (mkrL) values (p: 0.007). The NLR was significantly higher in the frail group than in the non-frail group. There was no statistically significant difference between HsCRP (ng/mL), IL-6 (ng/L), IL-18 (ng/L) and 8-oHDG (ng/mL) values between frail and non-frail groups (p> 0). No significant correlation was found between systemic inflammation and oxidative stress indicators and Tilburg frailty score (p> 0.05).

Conclusion: According to our results, Tilburg frailty score is parallel to parameters such as GOLD stage, BMI, number of comorbidity and number of drugs, CAT score, 6 min walk test percentage used to evaluate COPD patients. Routine assessment of frailty in addition to COPD control may hinder the progression of frailty, provide doctors with additional important information in the follow-up of COPD and allow early interventions, including referrals to physical and respiratory rehabilitation, geriatric and nutritional specialists.

Key Words: Frailty Syndrome, Frailty Index, COPD, Systemic Inflammation, hsCRP

Contact address: dr.burcutalay@hotmail.com.tr

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019 Report. Available from:<http://goldcopd.org>.
2. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London. <http://www.boldstudy.org/> (accessed 14 October 2018)
3. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963): 117-71.
4. World Health Organization, World Health Statistics 2017: Monitoring health for the SDGs. https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2017/en/.
5. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/ (accessed 14 October 2018).
6. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey, 2006.
7. World Health Organization launches new initiative to address the health needs of a rapidly ageing population. [Internet] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr60/en/>. Accessed: 19.05.2017
8. Morley J, Vellas B, van Kan G, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14:392.
9. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381:752.
10. Fried L, Tangen C, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:146.
11. Kiely D, Cupples L, Lipsitz L. Validation and comparison of two frailty indexes: The MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1532.

12. Bandeen-Roche K, Xue Q, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61:262.
13. Woods N, LaCroix A, Gray S, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1321.
14. Cawthon P, Marshall L, Michael Y, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1216.
15. Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015; 26:1091.
16. Linda L, George H, Frank J. Frailty: Identifying elderly patients at high risk of poor outcomes. *Can Fam Physician*. 2015 Mar; 61(3):227-231.
17. Theou O, Brothers T, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:1537.
18. . Akın S, et al. The prevalence of frailty and related factors in communitydwelling Turkish elderly according to modified Fried Frailty Index and FRAIL scales *Aging Clin Exp Res* (2015) 27:703–709.
19. Eyigor S, Kutsal Y, Duran E, Huner B, Paker N, Durmus B, et al. Frailty prevalence and related factors in the older adult-FrailTURK Project. *Age*. 2015; 37(3):50.
20. Topinková E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab*. 2008; 52:6-11.
21. Espinoza S, Walston J. Frailty in older adults: insights and interventions. *Cleve Clin J Med*. 2005; 72:1105-1112.
22. Bauer J, Sieber C. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol*. 2008; 43:674-678.
23. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg M, Alexander K, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009; 103:1616-1621.
24. Woods N, LaCroix A, Gray S, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1321.

25. Cawthon PM, Marshall L, Michael Y, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1216.
26. Bandeen-Roche K, Seplaki C, Huang J, et al. Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70:1427.
27. Lakey S, LaCroix A, Gray S, et al. Antidepressant use, depressive symptoms, and incident frailty in women aged 65 and older from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:854.
28. Evenhuis H, Hermans H, Hilgenkamp T, et al. Frailty and disability in older adults with intellectual disabilities: results from the healthy ageing and intellectual disability study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:934.
29. Robertson D, Savva G, Coen RF, Kenny R. Cognitive function in the prefrailty and frailty syndrome. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:2118.
30. Walston J, Hadley E, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:991.
31. Leng S, Cappola A, Andersen R, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16:153.
32. Valenti G, Denti L, Maggio M, et al. Effect of DHEAS on skeletal muscle over the life span: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59:466.
33. Wang H, Casaburi R, Taylor W, et al. Skeletal muscle mRNA for IGF-IEa, IGF-II, and IGF-I receptor is decreased in sedentary chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68:352.
34. Morley J, Baumgartner R, Roubenoff R, et al. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001; 137:231.

35. Schaap L, Pluijm S, Deeg D, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64:1183.
36. Nass R, Thorner M. Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12:147.
37. Lanfranco F, Gianotti L, Giordano R, et al. Ageing, growth hormone and physical performance. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:861.
38. Cappola A, Xue Q, Ferrucci L, et al. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 May;88(5):2019-25.
39. Schmidt M, Naumann H, Weidler C, et al. Inflammation and sex hormone metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069:236.
40. Xujiao C, Genxiang M, Sean X. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 433–441.
41. Varadhan R, Walston J, Cappola A, et al. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:190.
42. Poehlman E, Toth M, Fishman P, et al. Sarcopenia in aging humans: the impact of menopause and disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50 Spec No:73.
43. O'Donnell A, Araujo A, McKinlay J. The health of normally aging men: The Massachusetts Male Aging Study (1987-2004). *Exp Gerontol* 2004; 39:975.
44. Ensrud K, Ewing S, Cawthon P, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:492.
45. Fiatarone MA, O'Neil EF, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Eng J Med.* 1994; 330:1769-1775
46. Shelley A. Sternberg, Andrea Wershof Schwartz, Sathya Karunanathan, Howard Bergman, A. Mark Clarfield. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59:2129-2138.

47. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146-157.
48. Varadhan R, Walston J, Cappola A, et al. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:190.
49. Qu T, Yang H, Walston J, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine* 2009; 46: 319-24
50. Calvani R et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2015; 6: 278-286
51. Robinson T, Walston J, Brummel N, et al. Frailty for Surgeons: Review of a National Institute on Aging Conference on Frailty for Specialists. *J Am Coll Surg* 2015; 221:1083.
52. Walston J, Robinson T, Zieman S, et al. Integrating Frailty Research into the Medical Specialties-Report from a U13 Conference. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65:2134.
53. Buta B, Walston J, Godino J, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev* 2016; 26:53.
54. Aguayo G, Donneau A, Vaillant M, et al. Agreement Between 35 Published Frailty Scores in the General Population. *Am J Epidemiol* 2017; 186:420.
55. Avila-Funes J, Amieva H, Barberger-Gateau P, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:453.
56. Walston J, Bandeen-Roche K. Frailty: a tale of two concepts. *BMC Med* 2015; 13:185.
57. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:681.
58. Buta B, Walston J, Godino J, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev* 2016; 26:53.

59. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62:722.
60. Morley JE, Malmstrom T, Miller D. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012; 16:601.
61. Woo J, Yu R, Wong M, et al. Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16:412.
62. Ensrud K, Ewing S, Taylor B, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* 2008; 168:382.
63. Rolfson D, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006 Sep;35(5):526-9.
64. Turner G, Clegg A, British Geriatrics Society, et al. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014; 43:744.
65. Arslan M, Meltem K. E, Sözmen M, et al. The Turkish adaptation of the Tilburg frailty indicator: a validity and reliability study. *Turkish Journal of* 2018;21 (2):173-183
66. Gobbens R, van A, Luijkx K, Wijnen-Sponselee M, Schols J. The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11(5):344-355.
67. Ensrud K, Blackwell T, Cauley J, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:101.
68. Lamberts S, van den B, van der L. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278:419.
69. Tenover J. Androgen replacement therapy to reverse and/or prevent age-associated sarcopenia in men. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12:419.
70. Lamberts S. The somatopause: to treat or not to treat? *Horm Res* 2000; 53 Suppl 3:42.
71. Liu H, Bravata DM, Olkin I, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007; 146:104.
72. Morley J, Kim M, Haren M. Frailty and hormones. *Rev Endocr Metab Disord* 2005; 6:101.

73. Urdangarin C. Comprehensive Geriatric Assessment and Management. In: Assessing Older Persons, Kane RL, Kane RA (Eds), Oxford University Press, New York 2000.
74. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, et al. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep 2018; 16:140.
75. de Souto Barreto P, Rolland Y, Maltais M, et al. Associations of Multidomain Lifestyle Intervention with Frailty: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. Am J Med 2018; 131: 1382.e7.
76. Daley M, Spinks W. Exercise, mobility and aging. Sports Med 2000; 29:1.
77. Spirduso W, Cronin D. Exercise dose-response effects on quality of life and independent living in older adults. Med Sci Sports Exerc 2001; 33: S598.
78. Keysor J. Does late-life physical activity or exercise prevent or minimize disablement? A critical review of the scientific evidence. Am J Prev Med 2003; 25:129.
79. Province M, Hadley E, Hornbrook M, et al. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT Trials. Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques. JAMA 1995; 273:1341.
80. Fiatarone M, O'Neill E, Ryan N, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. N Engl J Med 1994; 330:1769.
81. Milne A, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. Cochrane Database Syst Rev 2009; :CD003288.
82. Jackson C, Gaugris S, Sen S, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. QJM 2007; 100:185.
83. Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Willett W, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004; 291:1999.
84. Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Staehelin H, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009 Oct 1;339-369.

85. Gillespie L, Robertson M, Gillespie W, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;80-85.
86. Cameron I, Murray G, Gillespie L, et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:54-65.
87. Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med* 2005; 26:203.
88. Maddocks M, Kon S, Canavan J, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016; 71(11):988–995.
89. Weiss C. Frailty and chronic diseases in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):39–52.
90. Angulo J, El Assar M, Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol Aspects Med*. 2016; 50:1–32.
91. Lahousse L, Ziere G, Verlinden V, et al. Risk of frailty in elderly with COPD: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71(5):689–695.
92. Park S, Richardson C, Holleman R, Larson J. Frailty in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey dataset (2003–2006). *Heart Lung*. 2013;42(3):163–170.
93. Lahousse L, Ziere G, Verlinden V, et al. Risk of frailty in elderly with COPD: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71(5):689–695.
94. Maddocks M, Kon S, Canavan J, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016; 71(11):988–995.
95. Mittal N, Raj R, Islam E, Nugent K. The frequency of frailty in ambulatory patients with chronic lung diseases. *J Prim Care Community Health*. 2016;7(1):10-15.
96. Uchmanowicz I, Jankowska-Polanska B, Chabowski M, Uchmanowicz B, Fal AM. The influence of frailty syndrome on acceptance of illness in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:2401-2407.

97. Jones S, Maddocks M, Kon S, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2015; 70: 213-218.
98. Sorino C, Sherrill D, Guerra S, et al. Prognostic value of FEV1/FEV6 in elderly people. *Clin Physiol Funct Imaging* 2011; 31: 101-107.
99. Jacobsen PK, Sigsgaard T, Pedersen O, et al. Lung function as a predictor of survival in very elderly people: the Danish 1905 cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 2150-2152.
100. Fragoso C, Enright P, McAvay G, et al. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am J Med* 2012; 125: 79–86.
101. DePew Z, Karpman C, Novotny P, et al. Correlations between gait speed, 6-minute walk distance, physical activity, and self-efficacy in patients with severe chronic lung disease. *Respir Care* 2013; 58: 2113–2119.
102. Gait speed as a functional capacity indicator in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med* 2011; 6: 141–146.
103. Mantovani G. Cytokines in Cachexia. In: Mantovani G (ed). *Cachexia and Wasting: A Modern Approach*. Milan: Springer, 2006: 205-207.
104. Tilg H, Dinarello C.A, Mier J.W. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997; 18: 428-432.
105. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Romatolojik hastalıkların tanısında hematolojik, biyokimyasal ve serolojik incelemeler. Keser G. *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matabaacılık, 1999: 147-160.
106. Yudkin J.S, Stehouwer C.D.A, Emeis J.J, Coppack S.W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1999; 19: 972-978.
107. Haverkete F, Thompson S.G, Pyke S.D.M, Gallimore J.R, Pepys M.B. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-466

108. Martin F, Santolaria F, Batista N, Milena A, Reimers E.G, Brito M.J, Oramas J. Cytokine levels (IL6 and IFN γ) acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine* 1999; 11: 80-86.
109. Cooke M, Evans M, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195-1214.
110. Evans M, Cooke M. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays* 2004; 26: 533-542.
111. Calderon G, Wen-wang L, Zhang Y. et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a major mutagenic oxidative DNA lesion, and DNA strand breaks in nasal respiratory epithelium of children exposed to urban pollution. *Environ Health Perspect* 1999; 107(6): 469-74.
112. Helbock H, Beckman K, Shigenaga M. DNA oxidation matters; The HPLC electrochemical detection assay of 8-oxo-deoxyguanosine and 8-oxo-guanine. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95(1): 288-93.
113. Halliwell B. Oxygen and nitrogen are pro-carcinogens. Damage to DNA by reactive oxygen, chlorine and nitrogen species: Measurement, mechanism and the effects of nutrition. *Mutat Res* 1999; 443: 37-52.
114. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report*, 2004; 9(3): 145-152.
115. Karadağ F, Kırdar SB, Büyüköztürk karul A, Ceylan E, The value of C reaktive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of İnternal Medicine*, 2008; 104-107.
116. Karadağ F, Büyüköztürk Karul A, Çildağ O, Yılmaz M, Özcan H, Biomarkers of Systemic Inflammation in Stable and Exacerbation Phases of COPD, *Lung* 2008; 12: 8-11.
117. Gan WQ, Man S, Senthilselvan A, Sin D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580.

118. Ridker P, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook N. Comparison of C-reactive protein and lowdensity lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347:1557-65.
119. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1179-84.
120. Broekhuizen R, Grimble R, Howell W, Shale D, Creutzberg E, Wouters E, Schols A. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1b-511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1059-64.
121. Di Francia M, Barbier D, Mege J, Orehek J. Tumor necrosis factor- α levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1453-5.
122. Eid A, Ionescu A, Nixon L, Lewis-Jenkins V, Matthews S, Griffiths T, Shale D. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1414-8.
123. Bolton C, Ionescu A, Shiels K, Pettit R, Edwards P, Stone M, Nixon L, Evans W, Griffiths T, Shale D. Associated loss of fat free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1286
124. Sebastian Wawrocki M, Magdalena K and Wieslawa R, . Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention, *Division of Cellular Immunology*, Vol. 63, No 1/2016 59-63.
125. Dima E, Koltsida O, Katsaounou P, Vakali S, Koutsoukou A, Koulouris N, et al. Implication of Interleukin (IL)-18 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cytokine*. 2015;74(2):313-7
126. Ierodiakonou D, Kampouraki M, Poulonirakis I Papadokostakis P, Lintovoi E et al. Determinants of frailty in primary care patients with COPD: the Greek UNLOCK study. *BMC Pulm Med*. 2019;19:63.
127. Emanuela Tudorache, Ariadna Petronela Fildan, Mirela Frandes, Elena Dantes, Doina Ecaterina Tofolean. Aging and extrapulmonary effects of chronic obstructive

- pulmonary disease. *Clin Interv Aging*. 2017; 12: 1281–1287. Published online 2017 Aug 16. doi: 10.2147/CIA.S14500
128. Masaaki K, Toru O, Saya N, Yoshinori H, Koichi N. Frailty and patient-reported outcomes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: are they independent entities? *BMJ Open Respir Res*. 2017; 4(1): e000196. Published online 2017 Jul 3. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000196
 129. Panita L, Siraphong P, Pratchaya I, Watchara B, Daris T, Jarin C. Frailty syndrome in ambulatory patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 1193–1198. Published online 2017 Apr 18. doi: 10.2147/COPD.S134233
 130. Mercier J, Robalo-Cordeiro C, Rodriguez-Manas L, Vellas B. Should we use gait speed in COPD, FEV1 in frailty and dyspnoea in both? *Eur Respir J*. 2016 Aug;48(2): 3971-3981
 131. Marengoni A, Vetrano L, Manes-Gravina E, Bernabei R, Onder G, Palmer K. The relationship between COPD and frailty: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Chest*. 2018;154:21–40.
 132. Buckinx F, Rolland Y, Reginster JY, Ricour C, Petermans J, Bruyere O. Burden of frailty in the elderly population: perspectives for a public health challenge. *Arch Public Health*. 2015;73:19.
 133. Walston J, Buta B, Xue Q. Frailty screening and interventions: considerations for clinical practice. *Clin Geriatr Med*. 2018;34:25–38.
 134. Fried L, Tangen C, Walston J, et al: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: 146-156
 135. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al: A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489-495
 136. Ng T.P, Feng L, Nyunt M.S, Larbi A, and Yap K.B. Frailty in older persons: multisystem risk factors and the Frailty Risk Index (FRI). *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 635-642
 137. Ersler W.B., and Keller E.T.: Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51: 245-270

138. Provinciali M, Cardelli M, and Marchegiani F. Inflammation, chronic obstructive pulmonary disease and aging. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: S3-S10
139. Verlaan S, Ligthart-Melis G.C, Wijers S.L, et al: High prevalence of physical frailty among community-dwelling malnourished older adults-a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 374-382
140. Celli B.R, Cote C.G, Marin J.M, et al: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012
141. Bernabeu-Mora R, García-Guillamón G, Valera-Novella E, et al: Frailty is a predictive factor of readmission within 90 days of hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study. *Ther Adv Respir Dis* 2017; 11: 383-392



EKLER

Ek 1. Tilburg Kırılgnlık Ölçeği (TKÖ)

1. Cinsiyetiniz nedir? 0 Erkek 0 Kadın
2. Kaç yaşındasınız? Yaş
3. Medeni haliniz nedir? 0 Evli/Birlikte yaşıyor
 0 Bekar
 0 Dul
 0 Ayrı yaşıyor/Boşanmış
4. Hangi ülkede doğdunuz? 0 Türkiye
 0 Diğer
5. Eğitim düzeyiniz nedir? 0 Okur – yazar değil
 0 Okur – yazar, okul bitirmedi
 0 İlkokul
 0 İlköğretim
 0 Ortaokul veya mesleki ortaokul
 0 Lise ve dengi okullar
 0 Yüksekokul veya fakülte
 0 Yüksek lisans, doktora
6. Net aylık geliriniz hangi kategoridedir? 0 600 TL veya daha düşük
 0 601 TL – 1300 TL
 0 1301 TL– 1500 TL
 0 1501 TL – 2500 TL
 0 2501 TL – 3500 TL
 0 3501 TL – 4500 TL
 0 4501 TL – 5500 TL
 0 5501 TL veya daha yüksek

7. Genel olarak yaşam tarzınızın ne kadar sağlıklı olduğunu söyleyebilir misiniz?

0 Sağlıklı

0 Ne sağlıklı ne de sağlıksız

0 Sağlıksız

8. İki veya daha fazla hastalığınız ve/veya kronik hastalığınız var mı?

0 Evet

0 Hayır

9. Son bir yıl içinde şu olayları yaşadınız mı?

- Sevdığınız birinin ölümü

0 Evet

0 Hayır

- Kendinizde ciddi bir hastalık

0 Evet

0 Hayır

- Sevdığınız birisinin ciddi bir hastalığı

0 Evet

0 Hayır

- Boşanma veya önemli duygusal bir ilişkinin sonlanması

0 Evet

0 Hayır

- Trafik kazası

0 Evet

0 Hayır

- Suç

0 Evet

0 Hayır

10. Evinizdeki yaşam ortamından memnun musunuz?

0 Evet

0 Hayır

Bölüm B Kırılganlık Bileşenleri

B1 Fiziksel Bileşenler

11. Fiziksel olarak sağlıklı hissediyor musunuz?

0 Evet

0 Hayır

12. Son zamanlarda isteğiniz dışında çok* kilo kaybettiniz mi?

0 Evet

0 Hayır

*(Çok'tan kasıt: Son 6 ayda 6 kg veya daha fazla, son bir ayda 3 kg veya daha fazla)

Gündelik hayatınızda şu sorunları yaşıyor musunuz?

13. Yürümede zorlanma

0 Evet 0 Hayır

14. Dengenizi sağlamada güçlük

0 Evet 0 Hayır

15. İşitme güçlüğü

0 Evet 0 Hayır

16. Görme güçlüğü

0 Evet 0 Hayır

17. Ellerinizde güçsüzlük

0 Evet 0 Hayır

18. Fiziksel yorgunluk

0 Evet 0 Hayır

B2 Psikolojik Bileşenler

19. Hafızanız ile ilgili sorun yaşıyor musunuz? 0Evet 0 Bazen 0 Hayır
20. Son bir ay boyunca çökkünlük hissettiniz mi? 0 Evet 0 Bazen 0 Hayır
21. Son bir ay boyunca sinirli veya endişeli hissettiniz mi? 0 Evet 0 Bazen 0 Hayır
22. Sorunlarla iyi baş edebiliyor musunuz? 0 Evet 0 Hayır

B3 Sosyal Bileşenler

23. Yalnız mı yaşıyorsunuz? 0 Evet 0 Hayır
24. Bazen yanınızda birilerinin olmasını özleyiyor musunuz? 0 Evet 0 Bazen 0 Hayır
25. Başka insanlardan yeterli ölçüde destek alıyor musunuz? 0 Evet 0 Hayır

B Bölümünün (Kırılganlık Bileşenleri) Puanlanması

11. Soru: Evet = 0, Hayır = 1
- 12 - 18. Sorular: Hayır = 0, Evet = 1
19. Soru: Hayır ve bazen = 0, Evet = 1
- 20 ve 21. Sorular: Hayır = 0, Evet ve bazen = 1
22. Soru: Evet = 0, Hayır = 1
23. Soru: Hayır = 0, Evet = 1
24. Soru: Hayır = 0, Evet ve bazen = 1
25. Soru: Evet = 0, Hayır = 1 Kesme noktası = 5