

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

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
ENDOKRİNOLOJİK BOZUKLUKLAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. HATİCE ÖZCAN

Tez yöneticisi
Doç. Dr. Fisun KARADAĞ

AYDIN, 2006

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI.....	4
2.1.1. TANIM	4
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.1.3. MORBİDİTE VE PREVALANS	5
2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.1.5. PATOGENEZ	6
2.1.6. PATOLOJİ	7
2.1.7. FİZYOLOGİ.....	8
2.1.8. TANI.....	9
2.1.9. KOAH ALEVLENMESİ	10
2.1.10. TEDAVİ.....	11
2.2. KOAH'IN SİSTEMİK ETKİLERİ	13
2.3. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA ENDOKRİNOLOJİK BOZUKLUKLAR.....	16
2.3.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA TİROİD HORMON BOZUKLUKLARI	17
2.3.2. NONTİROİDAL HASTALIK SENDROMU (NHS)	19
2.3.3. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA CİNSİYET HORMON BOZUKLUKLARI	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ	49
7. ÖZET.....	51
8. SUMMARY.....	52
9. KAYNAKLAR	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneğinin (ERS) ortak raporunda şu şekilde tanımlanmıştır: KOAİ, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAİ'nin tipik özelliği olan yerleşik hava akımı kısıtlanması, genellikle ilerleyicidir ve zararlı partiküllere karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. KOAİ akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açabilmektedir (1).

KOAİ'da hastalığın sistemik etkileri primer hastalığın özellikleri ile ilişkili olarak akciğer dışı yapı ya da organlarda ortaya çıkan yapısal ve/veya biyokimyasal değişimleri ifade etmektedir. Diğer birçok kronik inflamatuvar hastalık gibi, KOAİ da sistemik bulgular ile ortaya çıkabilmektedir (2).

Tiroid-dışı hastalıklarda tiroid hormon regülasyonu ile ilgili anormalliklerle sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu anormallikler arasında normal ya da azalmış total tiroksin (TT4) ve serbest tiroksin (fT4), azalmış total triiodotironin (TT3) ve serbest triiodotironin (fT3) ile birlikte çoğunlukla normal olarak saptanan tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri bulunmaktadır. Bu değişiklikler primer olarak açlık, sepsis, cerrahi ya da myokard infarktüsü (MI) gibi kritik hastalıklarda gözlenmektedir (3, 4). Bu anormallikleri tariflemek için "Non-tiroidal Hastalık Sendromu" (NHS) veya "Hasta Ötiroid Sendromu" (ESS) terimleri kullanılmaktadır (4).

KOAİ'da tiroid fonksiyonları yaygın bir şekilde incelenmemiştir. Daha önceki çalışmalar daha çok akut alevlenmeler ya da şiddetli hava akımı kısıtlılığı bulunan hastalar üzerinde odaklanmıştır. Uygulanan tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) karşı tamamen kaybolmuş ya da azalmış TSH yanıtlarının bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum, KOAİ'da bir dereceye kadar tiroid disfonksiyonunun bulunduğunu düşündürmektedir (5,6). Tiroid disfonksiyonu hipotalamo-hipofizer-tiroidal aksta, tiroid hormonlarının serum proteinlerine bağlanmasında, tiroid hormonlarının doku alımında ve/veya tiroid hormon metabolizmasında değişken, genellikle geri-dönüşlü bozukluklar sonucu oluşur (4).

KOAİ ve pulmoner fibrozisli hastalarda luteinizan hormon (LH), follikül stimule edici hormon (FSH) ve testosteronun bazal düzeylerinin değiştiği ve luteinize hormon salgılatıcı hormon (LHRH) ve tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) normalin altında yanıt

olduğu bildirilmiştir (5,6,7). Cinsiyet hormonu denge bozukluklarının altında yatan mekanizmalar ve bu bozuklukların sonucunda meydana gelen olayların yeterli bir analizi mevcut değildir. Erkeklerde cinsiyet hormonlarındaki değişiklikler KOAH ağırlığı ile korelasyon göstermiştir. Cinsiyet hormonları ve gonadotropinlerdeki değişikliklerin KOAH ağırlığındaki artışa karşı adaptif bir reaksiyon olabileceği dűřünülműřtir (8).

KOAH'ın yol ađtıđı hipoksemi, hipotalamik-hipofizer-gonadal aksı etkileyebilir ve hipokseminin dűzeltilmesiyle hormonal siklus normale dűnebilir (9,10). Hipotalamik-tiroidal akstaki deđişiklikler solunum yolu obstrűksiyonunun derecesi ile de iliřkili bulunmuřtur (5,11). Çalıřmamızda kronik obstrűktif akciđer hastalıđı bulunan hastalarda tiroid ve cinsiyet hormon dűzeylerindeki deđişiklikler ile bu deđişikliklerin belirleyicilerini arařtırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

2.1.1. TANIM

KOAH, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir (12).

KOAH'ta inflamasyon ve oksidatif stres sadece solunum yollarında sınırlı kalmamakta, periferik kanda, dolayısıyla tüm organizmada etkili olmaktadır (13).

KOAH tanısı alan bir hastada altta yatan patolojilere bakıldığında şu özellikler yer alır:

- Kronik bronşit
- Amfizem
- Küçük havayollarını tutan hastalık (obliteratif bronşiolit)

Kronik bronşit, başka bir pulmoner veya kardiyak nedene bağlı olmayan, 2 yıl içinde 3 ay üst üste öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının olması şeklinde tanımlanır.

Amfizem ise, patolojik bir tanımlamadır ve akciğerin gaz alış verişini yapan bölümlerinin distansiyonu ve yıkımı şeklinde tanımlanır (14).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Önemli bir halk sağlığı tehditi olan KOAH dünya çapında hastalık yükü olarak 12. sıradadır; yaşam süresi ve kalitesinde yol açacağı kayıplar nedeni ile 2020 yılında 5. sırayı alması beklenmektedir (15). Bugün tüm dünyada en sık rastlanan ölüm nedenleri içinde 5. sırada yer alan KOAH'ın, 2020 yılında 3. ölüm nedeni haline gelmesi beklenmektedir (16).

Türkiye'de 5 milyon kişiyi etkileyen, her yıl 25 bin kişinin ölümüne neden olan KOAH ülkemizin önemli bir halk sağlığı sorunudur. Adana ilinde yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının % 19.2 (erkeklerde % 29.3, kadınlarda % 9.9) olduğu bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün birlikte yürüttüğü Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalışmasında KOAH Türkiye'de ölüm nedenleri arasında üçüncü sıradadır (tüm ölümlerin % 5.8'i) (17).

2.1.3. MORBİDİTE VE PREVALANS

Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası'nın desteği ile yapılan Küresel Hastalık Yüklü Çalışması'nda 1990 yılında tüm dünyada KOAH prevalansı erkeklerde 9,34/1000, kadınlarda da 7,33/1000 olarak tahmin edilmiştir (12). Hastalık erkekler arasında yaygındır ve yaşla artmaktadır. Bu cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmesi ve mesleki nedenlerle toksik maddelerle daha çok karşılaşmalarıyla açıklanmaktadır. Sigara içme alışkanlığının kadınlarda giderek yaygınlaşması, bu farkın yakın gelecekte ortadan kalkacağını düşündürmektedir (18).

2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH'la ilişkili risk faktörleri hem konakçı ile ilgili faktörleri hem de çevresel maruziyetleri içermektedir (12). Sigara, mesleki ve çevresel toz ve gazlara maruz kalma, herediter α -1 antitripsin eksikliği KOAH gelişiminde belirlenmiş olan risk faktörleridir. Muhtemel risk faktörleri arasında hava kirliliği, pasif sigara dumanına maruz kalma, solunum infeksiyonları, bronş aşırı duyarlılığı, genetik ve ırk sayılabilir (19).

Epidemiyolojik çalışmalar, sigara ile amfizem arasında ilişki olduğunu göstermekle beraber, hangi mekanizmaların buna neden olduğu tartışmalıdır. Sigara içenlerin %15-20'sinde KOAH gelişmesinin nedeni tam anlaşılabilmiş değildir. İleri sürülen mekanizmalar sigara içimi, alveoler makrofajlar, kemoatraktanlar, nötrofiller, elastaz, endojen ve egzogen oksidanlar ile proteaz inhibitörleri, antioksidanlar ve akciğer bağ dokusu arasındaki etkileşimlerdir (20).

Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV₁ değeri, yaklaşık 35 yaşından sonra her yıl 25-30 ml kadar azalır. Bu azalma sigaranın zararlı etkilerine duyarlı kişilerde günlük sigara tüketimine paralel olarak daha hızlı olup, yılda 150 ml'ye kadar ulaşabilmektedir. Duyarlı sigara içenler olarak adlandırılan bu kişileri belirleyecek herhangi bir laboratuvar testi yoktur. Sadece kalıtsal α -1 antitripsin eksikliği laboratuvar testi ile saptanabilir. Ailede KOAH öyküsü, çocuklukta geçirilen solunum sistemi infeksiyonları, pasif sigara içiciliği ve bronş hiperreaktivitesi bireysel duyarlılığa yol açabilir. Sigaranın bırakılması FEV₁'deki azalma hızını yavaşlatır ve FEV₁ azalma hızı, hiç sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerdeki değerlere ulaşır. Bu nedenle sigaranın bırakılması hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir (21).

Mesleki tozlara ve kimyasallara (buharlar, iritanlar, gazlar), yeterli yoğunluk veya süre maruz kalındığında, sigara içmeden bağımsız olarak KOAH gelişebilir, eş zamanlı sigara içimi varlığında ise, hastalık gelişme riski artabilir (12). Ülkemizde özellikle kırsal kesimde yaşayan kadınlarda iyi havalandırılmayan kapalı ortamlarda yemek pişirmek, ısınmak gibi amaçlarla biyolojik katı yakıtların kullanılması KOAH için önemli bir risk faktörüdür (22). Solunumsal infeksiyonlar da KOAH'ın etyolojisinde, patogenezinde ve doğal seyrinde önemli etkilere sahiptir (23).

2.1.5. PATOGENEZ

KOAH hava yollarının, parankimin ve pulmoner damarların kronik inflamasyonu ile karakterizedir. Makrofajlar, T lenfositler (özellikle CD8+) ve nötrofiller akciğerin çeşitli bölümlerinde artmıştır. Akciğerlerdeki inflamasyon, inhale edilen zararlı gaz ve partiküllere maruziyet sonucu gelişir. Aktive olmuş inflamatuvar hücreler, akciğer yapılarında hasara yol açabilen ve/veya nötrofilik inflamasyonun sürmesini sağlayabilen lökotrien B4 (LTB4), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi bir dizi mediatör salar. KOAH'lı hastaların bronkoalveoler lavaj (BAL) ve balgamlarında nötrofil sayısı belirgin olarak yüksektir, BAL'da makrofaj sayısı da 5-10 kat artmıştır. İnterlökin-8 (IL-8) nötrofiller için seçici özellikte bir kemokindir ve KOAH'lı hastaların indüklenmiş balgamlarında yüksek seviyede bulunmaktadır. IL-8, makrofajlar, nötrofil ve hava yolu epitel hücrelerinden salgılanmaktadır. Nötrofiller için kemoatraktan özellikteki diğer bir sitokin LTB4'tür. Kemotaktik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılayarak parankim harabiyeti ve mukus hipersekresyonuna neden olurlar (12,24).

KOAH'da hava yolu inflamasyonu proteinaz ile proteinaz inhibitör kapasitesi arasındaki dengenin bozulmasına, oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır. Bunların tümü inflamasyonun bir sonucu olabileceği gibi, çevresel (tütün dumanındaki oksidan bileşikler) ya da genetik faktörlerden de (α -1 AT eksikliği) kaynaklanabilmektedir. Nötrofil elastaz, matriks metalloproteinaz gibi proteolitik enzimler hayvanlarda hava yollarına uygulandığında insanlardaki amfizem ve kronik bronşite benzer şekilde patolojik değişikliklere yol açmaktadır. Dahası, nötrofil elastaz inhibitörü olan α -1 antitripsin eksikliğinde kronik bronşit ve amfizem daha erken oluşabilmektedir. Kemotaktik yanıtın artması, degranülasyonun artmasına, böylece doku hasarının daha da yaygınlaşmasına yol

açar. İnflamasyon sırasında salınan çeşitli sitokinler, özellikle TNF- α inflamasyonun devamında ve KOAH'da gelişen kaşekside önemli bir mediatördür (25).

2.1.6. PATOLOJİ

KOAH'a özgü patolojik değişiklikler akciğerlerin dört farklı bölümünde (büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi, akciğer damarları) gerçekleşmekte ve her hastada bu değişiklikler farklı boyutlarda olmaktadır (17). Merkezi hava yollarında (trakea, bronşlar, iç çapları 2-4 mm'den büyük bronşiooller) inflamatuvar hücreler yüzey epitelini infiltre eder. Sigara dumanı ve diğer iritanlara maruz kalma, büyük hava yollarında submukozal bezlerin sayı ve büyüklüğünde ve yüzey epitelinde mukus salgılayan hücrelerin sayısında artışa yol açmaktadır. Ayrıca yerel skuamöz metaplazi ve siliyer hücrelerin sayısında azalma görülmektedir. Hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfosit ve makrofajların egemen olduğu bir inflamasyon mevcuttur (12,24).

Periferik hava yollarında (iç çapları 2 mm'den küçük bronş ve bronşiooller) muköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi gözlenmektedir. Kronik inflamasyon tekrarlayan hasar-onarım döngüsüne neden olur. Onarım süreci, hava yolu duvarında kollajen içeriğinde artış ve skar dokusu oluşumu ile karakterize yapısal değişikliklere (remodeling) yol açar. Bu durum hava yolu lümenini daraltır, kalıcı hava yolu obstrüksiyonu gelişimine neden olur (12,24).

KOAH'lı hastalarda akciğer parankiminin yıkımı tipik olarak sentrilobüler amfizem şeklinde gerçekleşir. Respiratuvar bronşioollerde dilatasyon ve yıkım vardır. Bu lezyonlar hafif olgularda akciğerin üst zonlarında daha sık görülürken, ilerlemiş olgularda tüm akciğer alanlarında yaygın olarak görülebilir ve akciğer kapiller yatağında da yıkıma neden olurlar (12).

KOAH'ta akciğer damarlarındaki değişiklikler, damar duvar kalınlaşması ile karakterizedir. İntimadaki kalınlaşma ilk yapısal değişikliktir. Bunu düz kasta artış ve damar duvarının inflamatuvar hücrelerce infiltrasyonu izlemektedir. KOAH ilerledikçe düz kas, proteoglikanlar ve kollajen miktarının artmasıyla damar duvarı daha da kalınlaşır (12).

KOAH'da ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına neden olan inflamasyon, düz kas kontraksiyonu ve dinamik hiperinflasyon kısmen geri dönüşümlü olan öğelerdir. Geri dönüşümsüz öğeler ise, hava yollarında fibrozis ve daralma, akciğer elastikiyetinin azalması ve periferik hava yollarının açık kalmasını sağlayan alveolar desteğin kaybıdır (26).

Tüm bu patolojiler sistemik hastalık belirtilerinin de ortaya çıkmasına neden olmakta ve hastanın yatağa bağımlı hale gelerek sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin bozulması ile sonuçlanmaktadır. KOAH'da küçük hava yolu obstrüksiyonu hava yolu duvarı kalınlaşması ile birliktedir. Bu kalınlaşma, doku tamirine bağlı yeniden yapılanma (remodeling) süreci ve doğal savunma mekanizması olan mukosiliyer temizlenmenin bozulması sonucunda lümeninde inflamatuvar eksüdanın toplanmasına bağlıdır. Alt hava yollarında kolonizasyon ve enfeksiyon, adaptif immun yanıt ile birlikte lenfositlerin artışına ve bu hücrelerin toplanarak ağır ve çok ağır KOAH'lı hastalarda hava yollarında lenfoid folliküllerin oluşmasına neden olmaktadır (27).

2.1.7. FİZYOPATOLOJİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığını fizyopatolojik olarak tanımlamak istersek;

- KOAH daha çok periferik solunum yollarında daralma, solunum yolu açıklığının korunmasında azalma ve elastik geri çekim basıncında (elastik recoil) azalmadan kaynaklanan ekspiratuvar itici basınçta azalma,
- Ventilasyonun ve kan akımının dengesiz dağılımının sebep olduğu hipoksemi ve ilerlemiş KOAH olgularında oluşan hiperkapni,
- Solunum mekaniğindeki değişikliklere ilave olarak çizgili kas performansındaki azalmalara bağlı olarak KOAH'da egzersiz performansında azalma,
- Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması yüksek volümlerde solunumu sürdüren KOAH'lılarda aşırı havalanmaya neden olur. Aşırı havalanma ekspirasyon sonu intrinsek pozitif basıncın (İPEEP) artmasına ve inspiratuvar solunum kasları üzerinde aşırı yük oluşmasına neden olur. İnspiratuvar solunum kas yorgunluğu ve güçte azalma,
- Total akciğer kapasitesi, statik kompliyans, elastik geri çekim basıncı ve difüzyonda azalma ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (28).

Akciğerlerdeki patolojik değişiklikler, mukus hipersekresyonu, silier disfonksiyon, hava akımı sınırlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gibi fizyolojik değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler genellikle hastalığın ilerlemesine paralel olarak sırayla ortaya çıkar (12). KOAH'da en önemli fizyolojik değişiklik, ekspiratuvar hava akım obstrüksiyonudur. Ekspiratuvar akım hızındaki azalma,

- proteolitik akciğer harabiyeti sonucu elastik geri çekilme özelliğindeki kayıp (amfizem),
- hava yolu direncinde artma (küçük hava yolu hastalığı),
- hava yollarının kollabe olma eğilimindeki artış mekanizmalarıyla gelişmektedir (29).

Uniform olmayan ventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon oranı (V/Q) KOAH'ın karakteristikleri olup, hava yollarında ve akciğer parankimindeki heterojen hastalık sürecini yansıtır. Kronik bronşitte hava yolu darlığının yeri düzensiz dağılım gösterirken, amfizematöz lezyonların şiddeti de bölgelere göre farklılık gösterir. Daha şiddetli etkilenen bölgeler, belirli bir soluk süresince yeterince boşalamadıklarından bu bölgelerde hava tutulması (dinamik hiperinflasyon) görülür ve bu bölgelerde ekspirasyon sonu pozitif basınç (intrensek PEEP) gelişir. Nitekim KOAH'ın tüm aşamalarında gaz değişimini bozan ve arter hipoksemi gelişimine yol açan temel mekanizma ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir (21).

Kronik hava yolu obstrüksiyonunun en önemli sonuçlarından biri, akciğerlerde aşırı hava birikimidir. Bu durum, rezidüel volüm (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve bazen de total akciğer kapasitesinde (TLC) artışa neden olur (21). İlerlemiş KOAH'da periferik hava yolu obstrüksiyonu, parankimal yıkım ve pulmoner damar anormallikleri akciğerin gaz değişim kapasitesini azaltır, hipoksemiye, daha sonra da hiperkapniye yol açar. KOAH'ın geç dönemlerinde gelişen pulmoner hipertansiyon KOAH'ın en önemli kardiyovasküler komplikasyonudur ve kor pulmonale gelişimi ve kötü prognozla ilişkilidir (12).

2.1.8. TANI

Öksürük, balgam çıkarma veya dispnesi bulunan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan bir hastada KOAH tanısı düşünülmelidir (12). Hastalığın erken dönemlerinde hastaların çoğunda hiçbir semptom bulunmaz. Başlangıçta aralıklı veya her gün öksürük yakınması vardır. Öksürük yakınmalarına genellikle balgam çıkarma eşlik eder. Balgam genellikle mukoid, alevlenme dönemlerinde pürülan görünümündedir. Kış aylarında enfeksiyona bağlı olarak öksürük ve balgam şiddetlenir. Dispne hastaların çözüm aradıkları temel semptomdur ve yıllar içinde ilerleyerek hastanın yatağa bağımlı hale gelmesine yol açabilir. KOAH'da semptomların şiddeti ile akciğer fonksiyonları arasında zayıf bir ilişki vardır (30).

Hastalar genellikle, 1.saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) değerleri beklenenin %50'si olduğunda hafif egzersizlerde nefes darlığı hissetmeye başlar. Hekime başvurdıklarında FEV₁ değeri genellikle 1.5 litrenin altındadır.

Tanı, hava akımı sınırlanmasının objektif bir yöntemle ölçülmesiyle, tercihen spirometri ile doğrulanmalıdır. Hasta semptomların düzeyine, spirometrik anormalliğin ağırlığına ve solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği gibi komplikasyonların varlığına göre değerlendirilir (12).

GOLD 2005'e Göre KOAH Sınıflandırılması (12):

Evre 0-Risk altında: Kronik öksürük ve balgam çıkarma; akciğer fonksiyonları normal.

Evre I-Hafif KOAH: Hafif hava akımı kısıtlanması (FEV₁/FVC < %70 ve FEV₁ ≥ %80 beklenenin) ve şart olmamakla birlikte genellikle kronik öksürük ve balgam çıkarma mevcudiyeti. Bu evrede kişi akciğer fonksiyonlarındaki anormalliğin farkında olmayabilir.

Evre II-Orta KOAH: İlerleyen hava akımı kısıtlanması (%50 ≤ FEV₁ < %80 beklenenin), ve genellikle eforla nefes darlığı ile birlikte semptomlarda progresyon olması.

Evre III-Ağır KOAH: İleri derecede hava akımı kısıtlanması (%30 ≤ FEV₁ < %50 beklenenin), artmış nefes darlığı, ve hastanın yaşam kalitesini etkileyecek tekrarlayan alevlenmeler. Hastanın yaşam kalitesini ve prognozunu etkileyecek semptom alevlenmeleri, özellikle FEV₁ beklenenin %50'sinden düşük hastalarda görülür.

Evre IV-Çok ağır KOAH: Ağır hava akımı kısıtlanması (FEV₁ < %30 beklenenin) ya da beklenenin %50'sinden düşük FEV₁ ve kronik solunum yetmezliği. Bu evrede, yaşam kalitesi çok bozulmuştur ve alevlenmeler yaşamı tehdit edici olabilir.

2.1.9. KOAH ALEVLENMESİ

Anthonisen ve arkadaşları, KOAH alevlenmesini “üst solunum yolu infeksiyonu semptomları ile birlikte veya birlikte olmaksızın nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansının en az birinde artma” şeklinde klinik olarak tanımlamıştır (31). ATS/ERS ise KOAH atağını

“hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin akut değişiklikler” olarak tanımlamıştır (1). Alevlenmenin temel semptomu nefes darlığında artmadır. Genellikle buna hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma, öksürük ve balgamın renginde ve/veya kıvamında değişiklik ve ateş eşlik eder. Akut atağın şiddetinin değerlendirilmesi, hastanın alevlenme öncesi tıbbi öyküsüne, semptomlarına, fizik muayenesine, akciğer fonksiyon testlerine, arteriyel kan gazı ölçümlerine ve diğer laboratuvar testlerine dayanır (12). Atağın şiddetine göre sınıflama, ayaktan olan (düzey I), hospitalizasyon gerektiren (düzey II) ve akut solunum yetmezliği (düzey III) şeklinde yapılmıştır (32).

2.1.10. TEDAVİ

Etkili bir KOAH tedavisinin hedefleri şunlardır: (12).

- Hastalığın ilerlemesini önlemek
- Semptomları gidermek
- Egzersiz toleransını iyileştirmek
- Sağlık durumunu iyileştirmek
- Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek
- Alevlenmeleri önlemek ve tedavi etmek
- Mortaliteyi azaltmak
- Tedaviye bağlı yan etkileri önlemek veya azaltmak

Etkili bir KOAH tedavisi dört bölümden oluşur (12):

1) Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi

- KOAH tanısı, semptomlar olsun ya da olmasın, risk faktörlerine maruz kalma öyküsünün ve tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanmasının varlığına dayanır.
- Risk faktörlerine maruz kalma öyküsü ile birlikte kronik öksürüğü olan ve balgam çıkaran hastalar, dispne olmasa bile, hava akımı sınırlanması yönünden araştırılmalıdır.
- KOAH tanısı ve değerlendirilmesi için spirometri altın standarttır. Çünkü spirometri, hava akımı sınırlanmasını ölçmede en tekrarlanabilir, standartize ve objektif bir yöntemdir.

FEV₁/FVC<%70 ve postbronkodilatör FEV₁<%80 (beklenenin) olması, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanmasının varlığını gösterir.

- FEV₁ beklenenin %40'ının altında olan hastalarla, solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliğini düşündüren bulguları olan hastalarda arter kan gazı ölçülmesi düşünülmelidir.

2) Risk faktörlerinin azaltılması

- Sigara dumanına, mesleki toz ve kimyasallara ve iç/dış ortam hava kirliliğine toplam bireysel maruziyetin azaltılması, KOAH'ın başlamasının ve ilerlemesinin önlenmesi açısından oldukça önemli bir hedeftir.
- Sigaranın bırakılması, KOAH gelişme riskini azaltan ve ilerlemesini durduran tek ve en önemli ve en ekonomik girişimdir.
- Kısa süreli sigara bağımlılığı tedavisi etkilidir ve sigara içen her hastaya her doktor ziyaretinde en azından bu tedavi önerilmelidir.
- Sigara bağımlılığının tedavisinde birçok etkin ilaç bulunmaktadır ve eğer zorunluysa ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa, bu ilaçlardan en az biri, bırakma önerisiyle birlikte hastaya verilmelidir.

3) Stabil KOAH'ın tedavisi

- Stabil KOAH'ın tedavisinde genel yaklaşım hastalığın şiddetine göre tedaviyi basamaklı olarak artırmak olmalıdır.
- Sağlık eğitimi, KOAH'lı hastaların becerilerinin, hastalıkla başa çıkabilme yetilerinin ve sağlık durumlarının iyileşmesinde rol oynayabilir.
- KOAH tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardan her biri, bu hastalığın temel özelliği olan akciğer fonksiyonunun uzun dönemdeki düşüşünü etkilememektedir. Bu nedenle KOAH'ta ilaç tedavisi semptom ve/veya komplikasyonları azaltmak için kullanılmaktadır.
- KOAH'ta semptomatik tedavinin temelini bronkodilatör ilaçlar oluşturmaktadır. Bu ilaçlar semptomları önlemek veya azaltmak amacıyla, gerektikçe veya düzenli olarak kullanılır.
- Temel bronkodilatör ilaçlar, β 2-agonistler, antikolinerjikler, teofilin ve bu ilaçların farklı kombinasyonlarıdır. İnhaler kortikosteroidler ise spirometrik yanıtı gösterilen semptomatik KOAH'lı hastalara veya FEV₁'i beklenenin %50'sinden daha düşük olan ve

antibiyotik ve/veya oral glikokortikoid tedavi gerektiren tekrarlayıcı alevlenmeleri olan hastalara verilmelidir.

- Uygun olmayan yarar/risk oranı nedeniyle sistemik glikokortikosteroidlerle kronik tedaviden kaçınılmalıdır.
- Tüm KOAH'lı hastalar, hem egzersiz toleransını hem de nefes darlığı ve yorgunluk semptomlarını iyileştirdiği için, egzersiz eğitim programlarından yarar görürler.
- Kronik solunum yetmezliği olan hastalara uygulanan uzun süreli oksijen tedavisinin (günde>15 saat), sağkalım oranını arttırdığı gösterilmiştir.

4) Alevlenmelerin tedavisi

- Solunum semptomlarının tıbbi müdahale gerektiren alevlenmeleri, KOAH'ta önemli klinik olaylardır.
- Alevlenmelerin en yaygın nedeni, trakeobronşiyal infeksiyonlar ve hava kirliliğidir. Ancak, şiddetli alevlenmelerin üçte birinde neden saptanamamaktadır.
- KOAH akut alevlenmelerinin etkin tedavisinde, inhale bronkodilatörler (özellikle inhale β_2 -agonistler ve/veya antikolinergikler), teofilin ve sistemik, tercihen oral, glikokortikosteroidler kullanılır.
- KOAH alevlenmesi geçirmekte olan hastalarda hava yolu infeksiyonunun klinik bulguları varsa (balgam miktarında artma, balgam renginde değişiklik ve/veya ateş) antibiyotik tedavisi yararlı olabilir.
- Noninvaziv intermitant pozitif basınçlı (NIPPV), akut alevlenmelerde kan gazlarını ve pH'yi iyileştirir, hastane mortalitesini azaltır, invaziv mekanik ventilasyon ve entübasyon gereksinimini azaltır ve hastanede kalış süresini kısaltır.

2.2. KOAH'IN SİSTEMİK ETKİLERİ

European Respiratory Society (ERS)'nin 1995 raporundaki tanımlamasına göre "KOAH hava yolu hastalığı ve amfizemin değişik derecelerde kombinasyonunun neden olduğu azalmış maksimum ekspiratuar akım ve akciğerlerin boşalması ile karakterli bir bozukluktur" (33). Bu tanım özellikle akciğerler üzerine odaklanmıştı. Bu durum son yıllarda yapılan çalışmalarla değişmekte ve solunum sistemi bulgularının "KOAH'ın sistemik etkileri" adı verilen önemli ekstrapulmoner anormalliklerle birlikte olduğu görüşü kabul görmektedir (34).

KOAH'ın sistemik etkileri (34):

Sistemik inflamasyon

- Oksidatif stres
- Aktive olmuş inflamatuvar hücreler
- Sitokin ve akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinde artış

Nütrisyonel anormallikler

- İstirahat enerji harcamasında artış
- Anormal vücut kompozisyonu
- Anormal aminoasit metabolizması

İskelet kas disfonksiyonu

- İskelet kas kaybı
- Anormal yapı/ fonksiyon
- Egzersiz kısıtlaması

Diğer potansiyel sistemik etkileri

- Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri
- Sinir sistemi üzerine etkileri
- İskelet sistemi üzerine etkileri

Sistemik inflamasyon: KOAH'da çeşitli zararlı gaz ve partiküllere karşı anormal bir inflamatuvar yanıt söz konusudur (12).

- Nötrofil, makrofaj ve CD8+ T lenfosit sayısı artmıştır.
- LTB₄, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin konsantrasyonu artmıştır.
- Tütün ve inflamasyon kaynaklı oksidatif stres artmıştır (12,34).

Düşük CD4/CD8 oranı KOAH'da pulmoner inflamatuvar yanıtın karakteristik özelliğidir (35). KOAH'lı hastaların periferel dolaşımlarında TNF- α ve reseptörleri (TNFR-55, TNFR-75), IL-6, IL-8, C-reaktif protein, lipopolisakkarid bağlayıcı protein, Fas ve Fas ligand gibi sitokin ve akut faz reaktan düzeylerinde artış bildirilmiştir (34).

Nütrisyonel anormallikler ve kilo kaybı: Birçok araştırmada KOAH'lı hastalarda nütrisyonel anormallikler tanımlanmıştır. Bu nütrisyonel anormallikler içerisinde kalori alımında, bazal metabolizma hızında, vücut kompozisyonunda değişim yer almaktadır (34). En çok izlenen klinik görünüm açıklanamayan kilo kaybıdır. Bu özellikle kronik solunum yetmezliği ve ağır KOAH'lı hastaların %50'sinde, hafif ve orta KOAH'lıların %10-15'inde görülmektedir. KOAH'ta kilo kaybının ana nedeni iskelet kas kitlesinin kaybıdır (36). KOAH

olgularında TNF- α ve IL-6 artışı, inflamasyon, oksidanların artışı, insülin ve IGF-1'de azalma, mitokondrilerde kalsiyumun azalması apoptozu başlatan nedenlerdir. Bu ise hem vücut hücrelerinde hem de kaslarda apoptozu neden olur, vücut kitle indeksi (BMI) ve yağsız vücut kitlesi (FFM) azalır, kişi zayıflar (37). Kilo kaybı, KOAH'lı hastalarda pulmoner disfonksiyonun derecesini yansıtan FEV₁ ve PaO₂'den bağımsız önemli bir prognostik faktördür (34). Celli ve ark., FEV₁'e ek olarak BMI, dispne skoru ve egzersiz kapasitesinden oluşan BODE indeksi ile yaşam beklentisinin daha doğru değerlendirilebileceğini bildirmiştir (38).

İskelet kas disfonksiyonu: KOAH'ın sistemik etkilerinden olan iskelet kas disfonksiyonu pek çok çalışmada incelenmiş de mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen iki mekanizma üzerinde durulmaktadır: 1) Net kas kitle kaybı (intrinsek musküler fenomen) 2) Kalan kasların disfonksiyon ya da malfonksiyonu olması. Kas malfonksiyonu hem intrinsek kas değişimlerine (mitokondriyal anormallikler ve kontraktıl protein kaybı), hem de eksternal çevredeki değişimlere (hipoksi, hiperkapni, asidoz) sekonder ortaya çıkabilmektedir (34).

KOAH'da sistemik olarak TNF- α , IL-6, IL-1 β artmıştır. Artan bu maddeler, iskelet kas liflerinde nükleer faktör-KB ve aktifleştirici protein-1'i (AP-1) aktifleştirir. NF-KB nükleusa geçerek MyoD'nin etkinliğini azaltır, baskılar. İskelet kas diferansiyasyonu ve tamiri zayıflar (37). İnsülin, growth hormon, insülin benzeri growth hormon ve anabolik hormonlar protein sentezini güçlendirirken, glikokortikoidler kas dokusunda daha belirgin olmak üzere proteolizisi stimüle etmektedir. Serum testosteron, growth hormon düzeyleri ile plazma leptin düzeyleri KOAH'lı hastalarda düşük seyretmektedir (2). Anabolik bir hormon olan testosteron kas dokusu üzerine iki yolla etkilidir; androjenik reseptörler ile yönlendirilen protein üretimini arttırırken, endojen glukokortikoidlerin etkisini nötralize ederek protein katabolizmasını inhibe eder (39).

Kardiyovasküler etkiler: KOAH'lılarda sigara içimi, ileri yaş ve inaktivite gibi benzer risk faktörleri olması nedeniyle koroner arter hastalığı da sık görülmektedir. KOAH'lıların akciğer örneklerinin invitro incelenmesinde endotel fonksiyon anormallikleri olduğu gösterilmiştir. KOAH'lı hastaların renal damarlarındaki endotelde de anormallikler saptanmıştır. Bu anormalliklerin diğer sistemlerde de olup olmadığı bugün için bilinmemektedir (34).

Sinir sistemi etkileri: KOAH'lı hastalarda yüksek rakımda yaşayanlarda izlendiği gibi beynin biyoenerjistik mekanizmasının değiştiği gösterilmiştir. KOAH'ın santral sinir sistemi

üzerine olan diğer potansiyel etkisi hastalarda yüksek sıklıkla görülen depresyondur. Depresyon muhtemelen kronik debilizan hastalıklara karşı oluşan fizyolojik bir cevaptır. Takabatake ve arkadaşları özellikle kilo kaybı olan ve leptinin normal sirkadien ritminin bozulduğu hastalarda anormal otonom sinir sistemi bulguları bildirmişlerdir (34).

İskelet sistemi üzerine etkileri: KOAH'lılarda osteoporoz artmış sıklıkla görülmektedir (40). KOAH'lı hastalarda %41 oranında FFM'de azalma ve %32 oranında osteoporoz tespit edilmiştir (41). Osteoporoz malnütrisyon, sedanter yaşam, sigara içimi, steroid tedavisi ve sistemik inflamasyon gibi faktörlerin tek başına veya kombine etkisi ile ortaya çıkmaktadır (34).

2.3. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA ENDOKRİNOLOJİK BOZUKLUKLAR

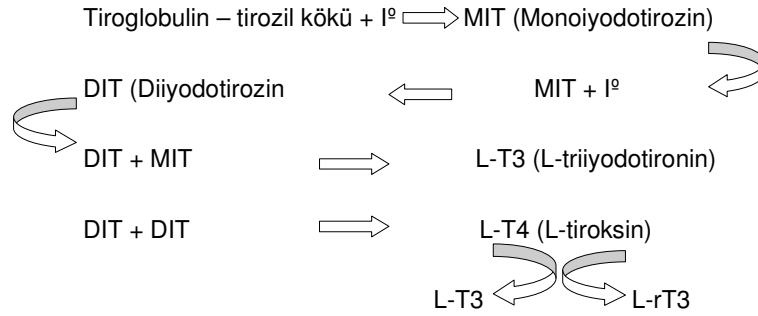
KOAH zaman içinde yavaş bir şekilde progresyon gösteren kronik hava akımı kısıtlılığı ile karakterizedir ve tanım gereği olarak hava yolu obstrüksiyonu büyük ölçüde geri dönüşümsüzdür (33). Bugün için KOAH'ın medikal tedavisi primer organ disfonksiyonu üzerine odaklanmış bulunmaktadır. Oysa optimal tedaviye rağmen primer organ bozukluğu ile hastalık maluliyeti ve yaşanan handikaplar arasında zayıf bir ilişki söz konusudur (42). KOAH'lı hastaların en önemli yakınmaları dispne ve azalmış egzersiz performansıdır. Azalmış egzersiz performansı azalmış kas fonksiyonu ile ilişkilidir (43,44). Anabolik hormon sisteminde görülen bozukluklar da iskelet kasının performansı için gerek duyulan anabolik yanıtları bozabilmektedir (42).

KOAH bulunan hastalarda kronik hipoksinin hipotalamik-pitüiter fonksiyon anomalileri oluşturabileceği öne sürülmüştür (6,45,46). Yükselmiş serum prolaktini, düşük serum testosteron, LH ve FSH konsantrasyonları ve TRH'a karşı gecikmiş TSH yanıtları gibi durumlar gözlenmiştir (6,45). Benzer anomaliler hipoksik pulmoner fibrozisde ve obstrüktif uyku apnesine bağlı hipoksemisi olan bir olguda da gözlenmiştir (7,47). Hipotalamik-pitüiter eksen anomalilerinin soğuğa yanıt ve kalori eksikliği durumlarında ve kronik böbrek yetmezliği, akciğer kanseri gibi hastalık durumları ile normal yaşlanma sürecinin bir parçası olarak da meydana geldiği bilinmektedir (5,48).

2.3.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA TİROİD HORMON BOZUKLUKLARI

Tiroid hormonlarının önemli bir fonksiyonu, metabolizmanın ve termogenezin regüle edilmesidir. Tiroid fonksiyonundaki anomaliler enerji dengesini ve vücut kompozisyonunu potansiyel bir şekilde etkilemektedir (42). Hipertiroid durum ve ileri KOAH arasında belirgin klinik benzerlik vardır. Her iki durumda taşikardi, kilo kaybı ve kas kitlesinin kaybı olabilir. Hipoksemi ile komplike KOAH'da bu özellikler artabilir, çünkü kronik ve aralıklı hipoksemi, yağdan yoksun kitle tükenmesine neden olan hipermetabolik bir duruma yol açabilir (49). Artmış hava yolu rezistansının doğrudan bir sonucu olarak solunum kaslarında ortaya çıkan yüksek oksijen gereksinimi, artmış total enerji gereksinimine katkıda bulunabilir (50). Hipertiroidizm, kemosenitivite ve respiratuar çalışmayı arttırarak solunum işini arttırır (51). Bu nedenle KOAH'da tiroid disfonksiyonunun erken saptanması önemlidir.

Tiroid hormonları büyük bir iyodine glikoproteinden elde edilir. İyot tutulması tiroid hormon sentezinde kritik olan birinci aşamadır. İyot H_2O_2 ve peroksidaz enzimi (TPO) aracılığıyla iyonize formdan elementer forma geçirilir. Tiroglobulindeki tirozil köküne bir I^0 bağlanır mono-iyodo-tirozin (MIT) oluşur. Daha sonra ikinci I^0 da moleküle girerek di-iyodo-tirozin (DIT) sentez olur. Bu süreç içinde TPO etkisi devam eder. Daha sonra ikilenme enzimi (yine TPO) aracılığıyla bunlardan L-tiroksin (T_4 = tetraiyodotironin) ve L-tri-iyodo-tironin (T_3) sentez olur. T_4 'den T_3 'e dönüşümde hücre içinde deiyodinazlar etkili olurlar. Deiyodinazlar T_4 'ü etkin hormon olan T_3 haline dönüştürdükleri gibi, hormonal etkisi olmayan reverse T_3 (rT_3) şekline de dönüştürebilirler (Şekil 1) (52).



Şekil 1. Hormon sentez kademeleri

Akciğerlerde tip I ve II pnömositlerde, fibroblastlarda ve keratinositlerde ortak olan triiyodotironin (T3) reseptörleri pek çok araştırmacı tarafından tespit edilmiştir (53). T4 tiroid bezinde T3'den 20 kat daha fazla salınır. T3 asıl aktif hormon olup %20'si tiroid bezinden ve geri kalan %80'i de tiroksinin (T4) periferik dokularda deiyodinasyonu yoluyla T3'e çevrilmesi sonucunda oluşmaktadır (53,54). Tiroid hormonlarının deiyodinasyonunu katalize eden 3 izoenzim mevcuttur. Tip I 5'deiyodinaz (DI), T4'in T3'e aktivasyonunu ya da reverse-triiodotironinin (rT3)'in diiyodotironin'e yıkımını katalize etmektedir. Tip II 5'deiyodinaz, tiroiddeki, karaciğerdeki ve böbreklerdeki 5'DI aktivitesinden bağımsız bir şekilde plazmadaki T4'den T3'ü oluşturmaktadır. DI karaciğerde, böbreklerde, tiroidde, kalpte, hipofiz bezinde ve akciğer hücrelerinde saptanmıştır. Akciğerlerde de T4'ün T3'e dönüşümü gerçekleşmektedir (53,55).

Tiroid hormonları üç protein fraksiyonu ile kanda taşınırlar. Bunlar tiroksin bağlayıcı protein (TBG), albumin (TBA) ve prealbümin (TBPA) veya diğer adıyla transtrentindir (TTR) (52). TBG'nin konsantrasyonu relatif olarak düşüktür, ancak tiroid hormonlarına olan yüksek afinitesinden dolayı bağlı hormonların yaklaşık %80'inin taşıma işini gerçekleştirir. Albüminin relatif olarak tiroid hormonlarına afinitesi düşüktür, ancak plazma konsantrasyonu

yüksek olduğundan, T4'ün %10'undan ve T3'ün %30'dan fazlasını taşıma işini yapar. TTR'de T4'ün %10'unu taşıırken, T3'ün çok az miktarının taşınmasında rol alır (55).

Çeşitli tiroid-dışı hastalıklarda tiroid fonksiyon anormallikleri sıklıkla ortaya çıkmaktadır (5). KOAH'da tiroid disfonksiyonunun prevalansı ve kaşeksiye katkısı araştırılmaktadır (42). Serum TSH konsantrasyonu normal iken serum total T3 (TT3) değerinin en düşük normal sınırın altında olması olarak tanımlanan Hasta Ötiroid Sendromu (Euthyroid Sick Syndrome-ESS), sistemik tiroid dışı hastalıkları olan, ameliyat geçiren veya aç kalan hastalarda gözlenen tiroid fonksiyon bozukluklarını tanımlar (56). Bu anormallikleri tariflemek için Nontiroidal Hastalık Sendromu (NHS) terimi de kullanılır (4). T4 monodeiyodinasyonunda yer alan enzimlerin azalmış aktivitesi, T4'ün T3'e düşük düzeyde lokal dönüşümünün ve aynı zamanda NHS'in başlıca nedenini teşkil etmektedir (53).

Kişi yaşlandıkça T4'ün metabolik temizlenme oranı, T4 ve T3'ün tiroid bağlanma proteinlerine bağlanma oranı düşer. T4'ün üretimi ve sekresyonu ve T3'e periferik dönüşümü azalır. Yaşlı insanların kullandığı bazı ilaçlar da bu değişiklikleri indükleyebilir (57). Ağır hastalıklar yaşlılarda, TSH sekresyonunun supresyonu ve TRH'a verilen yanıtın küntleşmesine ve hatta tamamen kaybolmasına neden olmaktadır. KOAH'ı ya da pulmoner fibrozisi bulunan hastalarda ise TRH'a karşı gecikmiş yanıtlar saptanmaktadır. Bu olgularda hipoksi nedensel bir faktör olarak suçlanmaktadır (5).

2.3.2. NONTİROİDAL HASTALIK SENDROMU (NHS)

NHS'deki tiroid fonksiyon bozuklukları; 1)düşük T3 sendromu 2)düşük T3-düşük T4 sendromu 3) yüksek T4 sendromu 4) diğer anormalliklerdir (4).

NHS'da en yaygın anormallik düşük serum total T3'dür (TT3). Hastaneye yatan hastaların %70'inde bulunur. Sistemik hastalığı olanlarda serum TT3 tespit edilmeyecek düzeyden normal düzeye kadar değişebilir, ortalama değeri yaklaşık normal düzeyin %40'ıdır. Serum serbest T3 (fT3) konsantrasyonu da azalır, ortalama değeri yaklaşık normalin %60'ıdır (4). Yaşlılarda dolaşımdaki TT3'de progresif azalma ve düşük T3 sendromunun yaygın olduğu gösterilmiştir (57). Serum serbest T4 (fT4) konsantrasyonu ve T4 üretim oranı (PR-T4) normal olduğu zaman T3 konsantrasyonu ve T3 üretim oranı (PR-T3) azalması, NHS'da T4'ün T3'e dönüşümünün azaldığını gösterir ve bu da rT3 artışına neden olur. Böbrek yetmezliği haricindeki tiroid-dışı hastalıklarda serum rT3 konsantrasyonu artar (4,55).

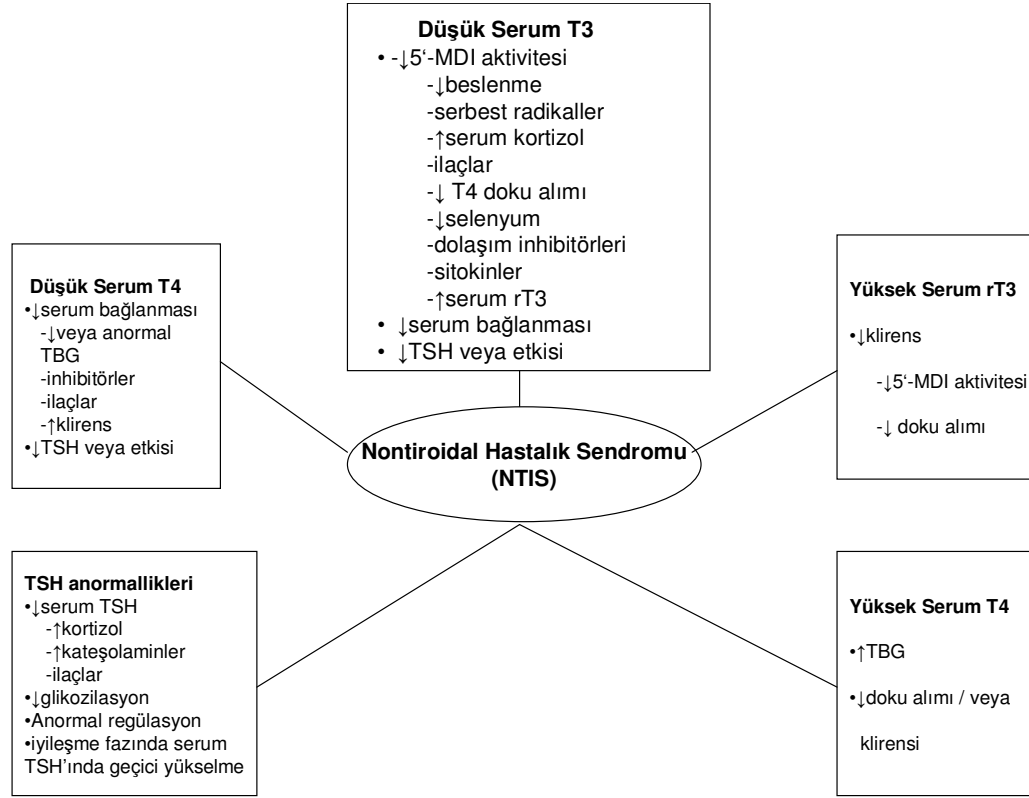
Deney hayvanlarında ve insan gönüllülerinde yapılan araştırmalarda TNF- α ve IL-1 β 'nın sistemik uygulamasının klinik hastalıklarda dolaşımdaki T3 konsantrasyonunun azalmasına ve rT3 konsantrasyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir (54). NHS'da serumda immunoassayable T4-bağlayan globulin (TBG) konsantrasyonu normal olsa da, total T4 sıklıkla dūřuktur. Bununla birlikte serbest T4 indeksi de genellikle dūřuktur. NHS'daki bu bulguların bileşimi, dolaşımda tiroid hormonunun serumda bağlanması bir inhibitörü varlığı ile ağıklanmakta, ancak bu inhibitörün natüri bilinmemektedir (4,54). Bazı araştırmacılar NHS'da böyle bir inhibitörün varlığı konusunda aynı fikirde değildir. Azalmış tiroid hormon bağlanma proteinlerinin, özellikle TBG'in serum konsantrasyonu ve/veya affinitesi NHS'da dūřük total T4 ve normal serbest T4 bulgularını ağıklayabilir (4).

Serum TSH düzeylerini dūřüren dopamin ve kortikosteroid kullanan olgulardaki NHS'da serum serbest T4 konsantrasyonu dūřuktur. Dūřük TSH düzeyinin yanı sıra, TSH sekresyonundaki bozukluklar, TSH'nın biyolojik aktivitesindeki azalma ve TSH'a olan azalmıř tiroid yanıtı da NHS'daki dūřük T4 düzeyine neden olabilir. Artmıř serum TBG konsantrasyonuna sahip bazı NHS hastalarında yüksek serum total T4 görölür. Yüksek T4'lü NHS'lı hastalarda serum rT3 konsantrasyonu artar (4).

NHS'nun patogenezi:

NHS'daki majör anormalliklere neden olan faktörlerden bazıları şekil 2'de gösterilmiştir (4). NHS'da tiroid-dışı dokularda T4'ün T3'e dönüşümünün azaldığına dair deliller mevcuttur ve bu azalmış 5'-MDI aktivitesi ve/veya konsantrasyonu ile ilişkili olabilir. Dokulardan T4 alımının azalması dokulardaki T3 oluşumunun azalmasını ağıklayabilir (4).

Serumdaki bağlı tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler NTH'daki tiroid hormon düzeylerini etkileyen önemli bir faktördür. Serum albuminine bağlanan bazı maddeler (örneğin yađ asitleri) tiroid hormonları ile yarışarak TBG'e bağlanma kapasitesine sahiptirler. NHS'daki serum albumin düzeyi dūřüklüđu, bu maddelerin dūřük afinitelerine karşın T4 ile yarışabilmesine neden olur. Buna ek olarak, TSH sentezi, salınımı, yapısı, düzenlenmesi ve etkinliğindeki anormalliklerle ilgili gözlemler mevcuttur (4).



Şekil 2. NHS'daki majör anormalliklere neden olan faktörlerden bazıları

NHS'nun klinik önemi: Tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerin şiddeti ve karakteri sistemik hastalıkların prognozunu etkiler. Düşük serum T3 düzeyi karaciğer sirozunun, ileri konjestif kalp hastalığının ve diğer birçok sistemik hastalıkların artmış mortalitesinin göstergesidir. Benzer şekilde düşük total T4 sistemik hastalıklarda mortalitenin artması ile ilişkilidir ve çok düşük serum T3 düzeyi olan düşük T4'lü hastalar en kötü prognoza sahiptir (4,55). Yüksek fT4 değerleri her zaman tiroid hiperfonksiyonunu göstermez, daha kötü bir klinik durumun işareti olabilir (57).

NHS'da tiroid hastalığı tanısı: NHS gösteren olgularda tiroid hastalığı tanısı koymak zor olabilir (4). Öyküden elde edilen bilgiler sınırlıdır. Değerlendirmede yararlı olabilecek bilgiler önceden tiroid hastalığı öyküsü, hastanın akut hastalığının şiddeti ve zaman içinde seyrinin değerlendirilmesi, tiroid hormon düzeylerini etkileyebilecek ilaçların dokümanite edilmesi, serbest tiroid hormonları ve TSH ile birlikte rT3'ün ölçümlerini kapsar (55).

Tiroid hastalığı olmayanların yaklaşık %12'sinde serum TSH normalin altındadır ve hastaların %3'ünden azında 20 µU/ml'nin üzerindedir (4). TSH düzeylerindeki dalgalanma,

hasta kişilerde tiroid fonksiyonlarının yorumlanmasında da sorunlar oluşturabilir. TSH düzeyleri 0,1 mU/L'den 20mU/L'ye kadar değişebilir, sistemik hastalığın iyileşmesinden sonra bu değerlerin normale gelmesi altta yatan tiroid hastalığı olmadığını kesinleştirir (55). NHS olgularının TSH supresif ilaçlar (dopamin, kortikosteroid, fenitoin, karbamezapin gibi) almadığı durumlarda serbest T4 konsantrasyonunun normalin altında olması hipotroidizmin güçlü göstergesidir.

Non-tiroidal hastalıklarda tiroid fonksiyon testlerinden sadece bir tanesine bel bağlamamak mantıklıdır ve primer hipotroidizmin ötiroid hastalardan ayrılmasında testlerin kombinasyonu düşünülmelidir. Sekonder hipotroidizmde serum TSH düzeyi düşük, normal veya minimal artmış olabilir. Azalmış plazma kortizol ve gonadotropin düzeyleri ve artmış prolaktin düzeyleri de santral (hipofizer veya hipotalamik) lezyonların tanısını destekler (4).

NHS'lı hastalar hipotiroid mi?: NHS'lı hastaların, en aktif tiroid hormonu olan T3'ün serum düzeyleri hipotiroid düzeyde olsa da, metabolik olarak ötiroid olduğuna inanılır. Bu inanışta birçok hastada serum TSH'nın normal olması önemli bir destektir. NHS'nun iyileşme döneminde serum TSH'da geçici artış olması hastalık sürecinde TSH'nın baskılanmış olduğunu gösterir. Hipofizer TSH baskılanması hastalığın stresine bağlı olup kortizol ve katekolamin düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. NHS'da görülen ötiroid durumun temeli net değildir fakat aşağıdaki açıklamalardan bir veya daha çoğu düşünülebilir:

- 1) Tiroid hormon düzeyindeki (T3) azalmanın orta derecede ve kısa süreli olması
- 2) Hipotiroidizmin belirgin klinik bulguları olmaması
- 3) T3'e karşı vücut dokularının artmış duyarlılığı (4).

NHS'nun tiroid hormonları (T4 ve/veya T3) ile tedavisi tartışmalıdır, fakat genellikle hipotiroidizmi düşündürecek öyküye ait veya klinik deliller olmadıkça tiroid hormonu verilmeden iyileşme süreci boyunca tiroid hormonlarının izlenmesi önerilmektedir (55).

2.3.3. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA CİNSİYET HORMON BOZUKLUKLARI

KOAH, idiopatik pulmoner fibrozis ve alveoler hipoventilasyonun sonucu olarak gelişen hipoksemi erkeklerde hipotalamo-pituiter-gonadal eksenin fonksiyonlarında bozukluklara neden olur (6,7,45,46,47,58,59). Hipoksemik kronik bronşitli ve amfizemli olguların testislerinde Leydig hücre popülasyonunun azalması endokrin dokuların stimülasyonlarında bir azalma olduğu zaman meydana gelen atrofi için tipik bir durumdur ve gonadotropinlerin,

özellikle de luteinizan hormonun (LH) azalmış düzeylerinin bir sonucu olarak kabul edilmektedir (9). Birçok kronik zayıflatıcı hastalığın azalmış anabolik hormon düzeyleri ve muhtemelen bunun bir sonucu olarak kas erimesi ve osteoporoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (42).

Hipogonadizmin altında yattığı öne sürülen faktörlerden biri, KOAH olgularının önemli bir bölümünde mevcut bulunan hipoksemidir. Sigara içmenin total testosteron düzeyleri üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Glukokortikoid tedavisi de hipogonadizmde rol oynuyor gibi gözükmektedir (42). Sistemik kortikosteroid, akut tedavi sırasında erkeklerde testosteron düzeylerini baskılamaktadır ve uzun dönemde testosteron düzeylerinde görünürde hem pitüiter hem de testiküler aracılı bir şekilde doza-bağımlı bir azalma oluşmaktadır (60-62). Sistemik glukokortikoidlerin KOAH'da, kas erimesinin derecesinden bağımsız bir şekilde solunumsal ve periferik kas güçsüzlüğüne katkıda bulunduğu da gösterilmiştir. Sistemik inflamatuvar yanıtın testosteron metabolizmasındaki yeri konusunda henüz yeterli bilgi mevcut olmamasına rağmen sağlıklı erkeklerden elde edilen deneysel veriler, tek bir doz insan rekombinant TNF'nin LH düzeyinde bir artışı ve ardından da serum total testosteronunda %50'lik bir azalmayı indüklediğini göstermektedir. Bu veriler TNF'in hipotalamus-pituiter-testis eksenini çeşitli düzeylerde etkilediğini ve sistemik hastalıklarda görülen hipogonadizmde yer alabileceğini düşündürmektedir (42).

Yüksek doz inhale kortikosteroidlerin çeşitli sistemik problemlere yol açabileceği giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Beklametazon dipropionat günlük dozu 1500 µg'ı aştığında adrenal supresyon gibi sistemik etkiler meydana gelmektedir (63,64). Yüksek doz inhale kortikosteroid tedavisinin adrenal süpresyon, dermal incelme ve total kemik kalsiyumunda azalma gibi çeşitli sistemik etkilere yol açabilmesine rağmen testosteron düzeyleri üzerindeki etkisi bilinmemektedir (65).

Cinsiyet hormonu denge bozukluklarının altında yatan mekanizmalar ve bu bozuklukların sonucunda meydana gelen olayların yeterli bir analizi mevcut değildir. Tespit edilen cinsiyet hormonu denge bozukluklarının KOAH şiddeti ile ilişkili olması mümkündür. Hastalık gelişimi sırasında cinsiyet hormonlarının düzeylerinde ve oranlarında meydana gelen değişikliklerin koruyucu ve adaptif olduğu ve hipotalamus-hipofiz-adrenal gland sisteminin aktivasyonu ve cinsiyet hormonları ile adrenal korteks hormonları arasındaki etkileşimler sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir. Hastalığın erken evrelerinde kronik nonobstrüktif bronşitte hipotalamo-hipofizer-gonadal eksenin (HHG) sadece periferik bağlanması etkilenirken ileri evrelerde santral kısmı da bozulmaktadır. Kompanse kor

pulmonale ile birlikte görülen ciddi KOAH'da ve özellikle de dekompanse kor pulmonale ile birlikte olan KOAH hastalarında HHG'nin santral ve periferik kısımlarında muhtemelen bir dengesizlik olmaktadır. Bu nedenle periferik hormonlar, HHG ekseninin santral bağlantısındaki değişikliklere karşı uygun olmayan bir şekilde yanıt vermektedirler. Bu bozukluklar esas olarak, testosteron ve östradiol sentezinin bozulduğu periferik cinsiyet organlarında meydana gelmektedir (8).

Ayrıca KOAH'da bunların dışında bazı bilinmeyen mekanizmalar da androjenik yetmezlikte ve östrojenizasyonda rol oynuyor olabilir. Bunlar genetik predispozisyonun etkisi, testosteron sentez inhibitörlerinin artmış konsantrasyonu ya da testosteronun östradiole dönüşümünü sağlayan katalizörlerin artmış konsantrasyonu olabilir (8).

Hastalık alevlenmesi sırasında LH ve FSH düzeylerindeki yükselme, artmış hipofiz aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmelidir. LH ve FSH sekresyonunun artışı hipofiz sisteminin testiküler fonksiyonun baskılanmasına karşı kompanzatuvar bir reaksiyonu ve hipofizin sinirsel ve humoral stimülasyonunun bir sonucudur. Gonadotropinlerin artmış düzeyi, adrenal kortekste östradiol biyosentezini arttırabilir, bu da sonuçta testosteron sentezini baskılar (8).

İlerlemiş KOAH'da LH ve FSH düzeylerindeki yükselme ve testosteron düzeyinin azalması HHG ekseninde çeşitli tiplerdeki bozulmayı ortaya çıkarmaktadır:

1. Gonadlarda cinsiyet hormonlarının üretim bozuklukları veya gonad reseptör affinitesi bozuklukları.
2. LH ve FSH için hücre reseptörlerinin sayısındaki azalma.
3. İntrasellüler düzeyde hormonal impuls transferi bozuklukları
4. Hormon metabolik temizlenmesindeki değişiklikler.

Bu mekanizmaların biri ya da çeşitli kombinasyonları söz konusu olabilir (8).

Androjenler kişinin sadece cinsel durumunu belirlemekle kalmamakta, aynı zamanda çok sayıda immun-koruyucu reaksiyonu da belirlemektedir (66). Cinsiyet hormonlarının dengesizliği KOAH gelişimi üzerinde vücudun immun direncindeki azalma yoluyla indirekt bir etkiye sahip olabilir. Cinsiyet hormonları T lenfositlerinde IL-5 gen ekspresyonunu ayarlamakta ve uygun steroid reseptörlerine sahip hücrelerde sitokin gen ekspresyonunu düzenleme potansiyeline sahip bulunmaktadır. Testosteron ve östradiolün immun olaylar üzerinde farklı etki noktaları vardır. Bu yüzden in vitro fizyolojik östrojen dozları, B lenfositleri ve her sınıftan immunglobulin üzerinde stimule edici bir etkiye sahiptir (8).

Solunum yetmezliği ve hipoksisi olan erkek hastalarda erektil disfonksiyonla sıklıkla karşılaşılmaktadır (10). Solunum yetmezliği olan hastalarda bu disfonksiyondan hipoksinin sorumlu olduğu öne sürölmüştür (6,7,59,67). Solunum yetmezliği bulunan hastaların bir kısmında cinsel impotansın düzelmesi sağlanabilmektedir. Ancak oksijen tedavisi yeterince uzun bir süre uygulanmalıdır (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Temmuz 2004 ile Haziran 2005 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliğine ve acil servise nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma yakınmaları ile başvuran ve GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) Tanı ve Tedavi Rehberine göre KOAH tanısı alan hastalar seçilerek prospektif, kesitsel, analitik olarak gerçekleştirildi (12). Çalışma protokolünü kabul eden ardışık, tamamı erkek 103 KOAH'lı hasta ile aynı cinsiyet ve yaş grubundan 30 kontrol olmak üzere toplam 133 olgu çalışmaya alındı.

Hastalar poliklinikte veya acil serviste görüldüklerinde stabil dönem ve alevlenme dönemi olarak değerlendirildi. Anthonisen kriterlerine göre KOAH alevlenmesi olan, 56-82 yaş arasındaki 20 hasta çalışmaya dahil edildi ve servise yatırılarak izlendi (31). KOAH yönünden stabil olan, 48-79 yaş arasındaki 83 erkek hasta çalışmaya alındı. Olgular KOAH yönünden semptomlar, fizik bakı bulguları, akciğer radyografisi ile değerlendirildi. Vücut kitle indeksleri (BMI) hesaplandı. Özgeçmişlerinde tiroid ve genitoüriner hastalık, eşlik eden hastalık varlığı, sigara ve ilaç öyküsü, hastalık süresi, ayrıntılı kortikosteroid kullanım öyküsü sorgulandı. Sürekli oral kortikosteroid veya hormon düzeylerini etkileyecek ilaç kullanımı, tiroid veya genitoüriner hastalık ve eşlik eden hastalığı (malignite, siroz, nörolojik hastalık, kontrolsüz diabetes mellitus v.b.) olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu olarak KOAH'lı hastalar ile aynı cinsiyet ve aynı yaş grubunda (50-80 yaş arası), solunum fonksiyon testleri normal olan, hormon düzeylerini etkileyebilecek ek hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan kişiler çalışmaya dahil edildi.

Solunum fonksiyon testi ölçümü için kuru spirometri cihazı (Minato AutospiroPal, Japonya) kullanıldı ve Amerikan Toraks Derneği standartlarına uygun en az üç zorlu ekspirasyon manevrası yaptırılarak içlerinden en iyi değerlere sahip manevra kaydedildi (68). Hastalar 15 dakika süreyle istirahat ettikten ve oda havasında solunum yaptıktan sonra radial arterden kan örnekleri alındı ve arter kan gazı ölçümleri (OMNIC, Roche, Avusturya) yapıldı.

Tiroid (TSH, TT3, TT4, fT3, fT4) ve cinsiyet hormonları (FSH, LH, testosteron, DHEA-SO₄, östradiol, prolaktin) serum düzeyleri stabil olarak değerlendirilen KOAH'lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda bir kez, KOAH alevlenme olarak değerlendirilen hastalarda ise yatışlarının ilk gününde, taburcu edilmeden önce (ortalama 10-14 gün sonra) ve taburcu edildikten bir ay sonra olmak üzere üç kez ölçüldü. Olguların sabah 11'de alınan açlık venöz kan örneği bir saat içerisinde santrifüj edildi. Serum tiroid hormon düzeyleri (Axsym,

Abbott, Almanya) ve cinsiyet hormon düzeyleri (Elecsys 2010, Roche, Japonya) “electrochemiluminescence immunoassay” yöntemiyle 3 saat içerisinde çalışıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 10,0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verildi. Hasta grupları ile kontrol grubunun karşılaştırılması için "Mann–Whitney U" testi kullanıldı. Stabil KOAH hastaları, KOAH alevlenmesi olan hastalar ve kontrol grubunun üçlü karşılaştırılması için "Kruskal–Wallis" testi kullanıldı. KOAH akut alevlenmesi olan hastaların başlangıç, taburculuk öncesi yapılan 1. kontrol ve 1 ay sonra poliklinikte yapılan 2. kontrollerindeki hormon parametrelerinin karşılaştırılması için "Friedman" testi kullanıldı. $p<0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. KOAH hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri

	Tüm KOAH	Stabil	Alevlenme	Kontrol
Olgu sayısı (n)	103	83	20	30
Ortalama yaş (yıl)	66,52 ± 7,59	65,54 ± 7,66	70,60 ± 5,87	61,10 ± 7,68
Sigara (paket yıl)	55,12 ± 25,07	53,58 ± 25,63	61,50 ± 22,05	16,77 ±15,78
Hastalık süresi (yıl)	9,12 ± 4,72	8,55 ± 4,75	11,50 ± 3,88	--
İnhaler steroid (yıl)	1,34 ± 1,33	1,22 ± 1,33	1,82 ± 1,24	--
Vücut kitle indeksi	25,01 ± 4,96	25,25 ± 4,84	24,00 ± 5,41	26,32 ± 3,07

Tüm KOAH olgularının, stabil dönem ve alevlenme dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun solunum fonksiyon parametreleri ve arter kan gazı değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. KOAH hastalarının ve kontrol grubunun solunum fonksiyon parametreleri ve KOAH olgularının arter kan gazı değerleri

	Tüm KOAH	Stabil	Alevlenme	Kontrol grubu
FVC (%beklenen)	74,99 ± 14,52	75,78± 14,97	71,69 ±12,25	89,40 ± 10,35
FEV ₁ (%beklenen)	44,39 ± 14,24	46,41 ± 14,43	36,00 ± 9,92	85,09± 10,24
FEV ₁ /FVC %	46,33± 12,20	47,99 ± 12,24	39,43 ± 9,51	76,03 ± 6,21
pH	7,40 ± 4,87	7,41 ± 2,75	7,37 ± 8,81	--
PaO ₂ (mmHg)	70,35 ± 13,23	74,24 ± 10,39	54,21 ± 11,58	--
PaCO ₂ (mmHg)	43,37 ±8,99	41,46 ± 6,00	51,30 ± 14,03	--
O ₂ satürasyonu (%)	92,78 ± 5,52	94,43 ± 3,03	85,93 ±7,91	--

Stabil KOAH olgularından 25'inin (%30), alevlenme grubundan 18'inin (%90) tiroid hormon parametreleri normal laboratuvar değerlerin dışında bulundu. Yapılan ileri tetkiklerle stabil dönemdeki 25 hastadan 3'ünde toksik multinodüler guatr, 2'sinde Haşimoto tiroiditi, 2'sinde toksik adenom, 1'inde sessiz tiroidit saptandı ve tedavileri düzenlenerek takibe alındı. 17 olgu (%20) Hasta Ötiroid Sendromu (ESS) olarak değerlendirildi. Bunlardan 13'ünde düşük TSH, 1'inde düşük fT3, 1'inde düşük TT3, 1'inde yüksek TT3 ve 1'inde düşük fT4 tespit edildi.

Alevlenme dönemi KOAH hastalarından 18 olgunun (%90) tiroid hormon parametreleri normal değerlerin dışında olup 3'ü toksik multinodüler guatr, 1'i Haşimoto tiroiditi olarak değerlendirildi. 2 hastada tiroid fonksiyonlarında değişiklik saptanmadı. Geri kalan 14 hasta (%70) Hasta Ötiroid Sendromu (ESS) olarak değerlendirildi. Bunlardan 8'inde düşük TSH, 3'ünde düşük TSH-düşük fT3, 2'sinde düşük TT3-düşük fT3 ve 1'inde düşük fT3 tespit edildi.

Kontrol grubunda ise 1 olguda toksik multinodüler guatr saptandı, 2 olguda TSH düzeyi normalin altında bulundu. TSH düzeyleri tekrarlandığında normal düzeylerde olduğu saptandı.

Tüm KOAH hastaları, stabil ve alevlenme dönemi KOAH hastaları ile sağlıklı kontrol olgularının serum tiroid hormon parametreleri Tablo 3'te gösterilmiştir. KOAH olgularında serum TT3, fT3 düzeyi ve TT3/TT4 oranı sağlıklı kontrol grubundan daha düşük bulundu.

Tablo 3. KOAH'lı hastaların ve kontrol grubunun ortalama serum tiroid hormon düzeyleri

	Tüm KOAH	Stabil	Alevlenme	Kontrol	p*
TSH (μIU/ml)	0,96 ± 0,98	1,07 ± 1,04	0,51 ± 0,48	0,83 ± 0,49	0,773
TT3 (ng/ml)	0,94 ± 0,41	0,95 ± 0,43	0,87 ± 0,32	1,12 ± 0,49	0,003
TT4 (μg/dl)	8,66 ± 2,33	8,50 ± 1,85	9,33 ± 3,72	8,25 ± 1,77	0,765
fT3 (pg/ml)	2,27 ± 0,68	2,28 ± 0,41	2,21 ± 1,32	3,05 ± 2,07	0,000
fT4 (ng/dl)	1,11 ± 0,40	1,05 ± 0,21	1,34 ± 0,78	1,13 ± 0,22	0,275
TT3 / TT4	0,11 ± 0,54	0,11 ± 0,58	0,09 ± 0,26	0,14 ± 0,84	0,002

*p değeri tüm KOAH'lı olgular ile kontrol grubunun karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

Stabil ve alevlenme dönemindeki olguları kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırdığımızda benzer şekilde stabil KOAH olgularında serum TT3, fT3 düzeyi ve TT3/TT4 oranı sağlıklı kontrol grubundan daha düşük bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Stabil dönem KOAH hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun serum tiroid hormon düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Stabil KOAH	Kontrol Grubu	p
TSH (μIU/ml)	1,07 ± 1,04	0,83 ± 0,49	0,716
TT3 (ng/ml)	0,95 ± 0,43	1,12 ± 0,49	0,007
TT4 (μg/dl)	8,50 ± 1,85	8,25 ± 1,77	0,815
fT3 (pg/ml)	2,28 ± 0,41	3,05 ± 2,07	0,000
fT4 (ng/dl)	1,05 ± 0,21	1,13 ± 0,22	0,136
TT3 / TT4	0,11 ± 0,58	0,13 ± 0,83	0,010

Alevlenme dönemi KOAH hastalarında ise sağlıklı kontrol grubuna göre serum TT3, fT3 düzeyleri ve TT3/TT4 oranı yanı sıra TSH da belirgin düşüktü (Tablo 5).

Tablo 5. Alevlenme dönemi KOAH hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun serum tiroid hormon düzeyleri açısından karşılaştırılması

	KOAH Alevlenme	Kontrol Grubu	p
TSH (μIU/ml)	0,51 ± 0,48	0,83 ± 0,49	0,030
TT3 (ng/ml)	0,87 ± 0,32	1,12 ± 0,49	0,011
TT4 μg/dl)	9,33 ± 3,72	8,25 ± 1,77	0,699
fT3 (pg/ml)	2,21 ± 1,32	3,05 ± 2,07	0,001
fT4 (ng/dl)	1,34 ± 0,78	1,13 ± 0,22	0,599
TT3 / TT4	0,09 ± 0,26	0,13 ± 0,83	0,001

Alevlenme dönemi KOAH hastalarında stabil KOAH'a göre serum TSH, fT3 ve TT3/TT4 düzeyleri daha düşük olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Stabil dönem ile alevlenme dönemi KOAH hastalarının serum tiroid fonksiyon testi parametreleri açısından karşılaştırılması

	Stabil	Alevlenme	p
TSH (μIU/ml)	1,07 ± 1,04	0,51 ± 0,48	0,008
TT3 (ng/ml)	0,95 ± 0,43	0,87 ± 0,32	0,123
TT4 (μg/dl)	8,50 ± 1,85	9,33 ± 3,72	0,653
fT3 (pg/ml)	2,28 ± 0,41	2,21 ± 1,32	0,015
fT4 (ng/dl)	1,05 ± 0,21	1,34 ± 0,78	0,075
TT3 / TT4	0,11 ± 0,58	0,09 ± 0,26	0,044

Stabil dönem, alevlenme dönemi KOAH hastaları ve kontrol grubu üçlü karşılaştırıldığında da serum TSH, TT3, fT3 düzeyleri ve TT3/TT4 oranı açısından farklılık saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Stabil dönem, alevlenme dönemi KOAH hastaları ve kontrol grubunun serum tiroid hormon düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Stabil	Alevlenme	Kontrol	p*
TSH (μIU/ml)	1,07 ± 1,04	0,51 ± 0,48	0,83 ± 0,49	0,026
TT3 (ng/ml)	0,95 ± 0,43	0,87 ± 0,32	1,12 ± 0,49	0,005
TT4 (μg/dl)	8,50 ± 1,85	9,33 ± 3,72	8,25 ± 1,77	0,881
fT3 (pg/ml)	2,28 ± 0,41	2,21 ± 1,32	3,05 ± 2,07	0,000
fT4 (ng/dl)	1,05 ± 0,21	1,34 ± 0,78	1,13 ± 0,22	0,108
TT3 / TT4	0,11 ± 0,58	0,09 ± 0,26	0,13 ± 0,83	0,002

*p değeri üç çalışma grubunun karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

KOAH akut atağı olan hastalarda, serum TSH, TT3, fT3 düzeyleri ve TT3/TT4 oranının başlangıçta düşük olup, taburculuk öncesi 1. kontrol ve 1 ay sonraki 2. kontrollerinde yükseldiği, ancak yine de TT3 ve fT3'ün sağlıklı kontrol grubu ortalamasına ulaşmadığı görüldü. TT4 ve fT4 düzeylerinde ise izlemde belirgin farklılık bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Alevlenme dönemi KOAH hastalarının başlangıç, 1. kontrol ve 2. kontrol serum tiroid hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	Başlangıç	1. Kontrol	2. Kontrol	p
TSH (μIU/ml)	0,52 ± 0,48	0,66 ± 0,63	1,22 ± 1,36	0,000
TT3 (ng/ml)	0,88 ± 0,33	0,76 ± 0,40	0,96 ± 0,29	0,041
TT4 (μg/dl)	9,33 ± 3,72	8,70 ± 3,46	8,04 ± 2,22	0,084
fT3 (pg/ml)	2,21 ± 1,32	2,18 ± 1,60	2,80 ± 0,68	0,001
fT4 (ng/dl)	1,34 ± 0,78	2,22 ± 3,79	1,15 ± 0,32	0,963
TT3 / TT4	0,09 ± 0,26	0,22 ± 0,28	0,19 ± 0,21	0,043

Serum cinsiyet hormon düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesinde ise KOAH'lı olgularda ortalama serum testosteron ve DHEA-SO4 düzeyleri normal laboratuvar değerlerine göre düşük, LH düzeyi yüksek bulundu. FSH, östradiol ve prolaktin düzeyleri normal sınırlarda idi. Kontrol grubunda ise cinsiyet hormon düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Tüm KOAH hastaları, stabil ve alevlenme dönemi KOAH hastaları ile sağlıklı kontrol olgularının serum cinsiyet hormon düzeyleri Tablo 9'da gösterilmiştir. KOAH grubunda kontrol grubuna göre serum testosteron ve DHEA-SO4 düzeyleri düşük, FSH düzeyleri yüksek bulundu. LH düzeyleri KOAH'ta kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 9. Tüm KOAH olguları, stabil ve alevlenme grubundaki hastalar ve kontrol grubunun ortalama serum cinsiyet hormon düzeyleri

	Tüm KOAH	Stabil	Alevlenme	Kontrol	p*
Testosteron (ng/ml)	3,78 ± 1,61	4,05 ± 1,53	2,68 ± 1,50	4,80 ± 1,60	0,004
LH (mIU/ml)	9,63 ± 7,75	8,86 ± 6,63	12,81 ± 10,95	7,03 ± 3,25	0,064
FSH (mIU/ml)	10,48 ± 9,47	10,10 ± 9,18	12,06 ± 10,70	7,84 ± 5,01	0,048
DHEA-SO4 (µg/ml)	94,43 ± 85,26	98,23 ± 87,76	78,64 ± 73,84	157,85 ± 98,49	0,000
Östradiol (pg/ml)	27,01 ± 13,80	28,25 ± 14,51	21,85 ± 8,92	30,23 ± 20,05	0,446
Prolaktin (ng/ml)	12,65 ± 6,64	12,53 ± 6,75	13,12 ± 6,29	12,46 ± 4,78	0,596

*p değeri tüm KOAH'lı olgular ile kontrol grubunun karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

Stabil dönem KOAH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre serum testosteron ile DHEA-SO4 düzeyleri düşüktü. Serum LH, FSH, östradiol, prolaktin düzeyleri açısından farklılık bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Stabil dönem KOAH hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun serum cinsiyet hormon düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Stabil KOAH	Kontrol Grubu	p
Testosteron (ng/ml)	4,05 ± 1,53	4,80 ± 1,60	0,045
LH (mIU/ml)	8,86 ± 6,63	7,03 ± 3,25	0,186
FSH (mIU/ml)	10,10 ± 9,18	7,84 ± 5,01	0,095
DHEA-SO4 (µg/ml)	98,23 ± 87,76	157,85 ± 98,49	0,000
Östradiol (pg/ml)	28,25 ± 14,51	30,23 ± 20,05	0,692
Prolaktin (ng/ml)	12,53 ± 6,75	12,46 ± 4,78	0,500

Alevlenme dönemi KOAH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre serum testosteron ile DHEA-SO4 düzeyleri düşük, LH ve FSH düzeyleri yüksek olarak saptandı. Östradiol, prolaktin düzeyleri açısından farklılık saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Alevlenme dönemi KOAH hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun serum cinsiyet hormon parametreleri açısından karşılaştırılması

	KOAH Alevlenme	Kontrol Grubu	p
Testosteron (ng/ml)	2,68 ± 1,50	4,80 ± 1,60	0,000
LH (mIU/ml)	12,81 ± 10,95	7,03 ± 3,25	0,050
FSH (mIU/ml)	12,06 ± 10,70	7,84 ± 5,01	0,029
DHEA-SO4 (µg/ml)	78,64 ± 73,84	157,85 ± 98,49	0,000
Östradiol (pg/ml)	21,85 ± 8,92	30,23 ± 20,05	0,111
Prolaktin (ng/ml)	13,12 ± 6,29	12,46 ± 4,78	0,919

Alevlenme grubu KOAH hastalarında stabil gruba göre serum testosteron ve östradiol düzeyleri düşük, LH düzeyi yüksek olarak saptandı. Ancak FSH, DHEA-SO4 ve prolaktin düzeyleri açısından farklılık saptanmadı. Alevlenme grubunda stabil gruba göre serum FSH düzeyi yüksek, DHEA-SO4 düzeyi düşük olmasına rağmen anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Stabil dönem ile alevlenme dönemi KOAH hastalarının serum cinsiyet hormon parametreleri açısından karşılaştırılması

	Stabil	Alevlenme	p
Testosteron (ng/ml)	4,05 ± 1,53	2,68 ± 1,50	0,000
LH (mIU/ml)	8,86 ± 6,63	12,81 ± 10,95	0,030
FSH (mIU/ml)	10,10 ± 9,18	12,06 ± 10,70	0,344
DHEA-SO4 (µg/ml)	98,23 ± 87,76	78,64 ± 73,84	0,247
Östradiol (pg/ml)	28,25 ± 14,51	21,85 ± 8,92	0,040
Prolaktin (ng/ml)	12,53 ± 6,75	13,12 ± 6,29	0,626

Stabil dönem, alevlenme dönemi KOAH hastaları ve kontrol grubu üçlü karşılaştırıldığında, KOAH gruplarında kontrol grubuna göre serum testosteron ve DHEA-SO4 düzeyleri düşük, LH düzeyi yüksek bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Stabil ve alevlenme dönemi KOAH hastaları ile kontrol grubunun serum cinsiyet hormon parametreleri açısından karşılaştırılması

	Stabil	Alevlenme	Kontrol	p*
Testosteron (ng/ml)	4,05 ± 1,53	2,68 ± 1,50	4,80 ± 1,60	0,000
LH (mIU/ml)	8,86 ± 6,63	12,81 ± 10,95	7,03 ± 3,25	0,017
FSH (mIU/ml)	10,10 ± 9,18	12,06 ± 10,70	7,84 ± 5,01	0,087
DHEA-SO4 (µg/ml)	98,23 ± 87,76	78,64 ± 73,84	157,85 ± 98,49	0,000
Östradiol (pg/ml)	28,25 ± 14,51	21,85 ± 8,92	30,23 ± 20,05	0,115
Prolaktin (ng/ml)	12,53 ± 6,75	13,12 ± 6,29	12,46 ± 4,78	0,753

*p değeri üç çalışma grubunun karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda, serum testosteron ve östradiol düzeylerinin başlangıçta düşük olup, taburculuk öncesi 1. kontrol ve 1 ay sonraki 2. kontrollerinde yükseldiği gözlemlendi. DHEA-SO4 düzeylerinin ise başlangıçta düşük olduğu, taburculuk öncesi 1. kontrolde daha da düştüğü ve 1 ay sonraki 2. kontrolde arttığı tespit edildi. Serum testosteron, LH, DHEA-SO4, östradiol, prolaktin düzeylerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı iken FSH düzeyinde belirgin fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Alevlenme dönemi KOAH hastalarının başlangıç, 1. kontrol ve 2. kontrol serum cinsiyet hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	Başlangıç	1. Kontrol	2. Kontrol	p
Testosteron (ng/ml)	2,68 ± 1,50	3,23 ± 1,98	5,09 ± 1,58	0,000
LH (mIU/ml)	12,81 ± 10,95	10,91 ± 10,70	9,20 ± 5,61	0,047
FSH (mIU/ml)	12,06 ± 10,70	12,54 ± 11,58	11,59 ± 8,12	0,705
DHEA-SO4 (µg/ml)	78,63 ± 73,84	55,97 ± 36,06	88,42 ± 46,62	0,001
Östradiol (pg/ml)	21,85 ± 8,92	25,60 ± 17,82	43,75 ± 26,01	0,024
Prolaktin (ng/ml)	13,11 ± 6,28	15,57 ± 6,81	14,01 ± 10,00	0,030

KOAH olguları hastalığın ağırlığına göre iki gruba ayrıldığında (orta KOAH: $FEV_1 \geq 50\%$ ve ağır KOAH: $FEV_1 < 50\%$) tiroid ve cinsiyet hormonlarının durumu Tablo 15’de verildi. Ağır KOAH’ta serum TT3, TT3/TT4, testosteron ve DHEA-SO4 düzeylerinin daha düşük olduğu dikkati çekti.

Tablo 15. Orta ($FEV_1 \geq 50$) ve ağır ($FEV_1 < 50$) KOAH olgularının serum tiroid ve cinsiyet hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	Orta KOAH	Ağır KOAH	p
TSH (μ IU/ml)	0,94 $\pm$ 0,94	0,97 $\pm$ 1,00	0,842
TT3 (ng/ml)	1,08 $\pm$ 0,66	0,88 $\pm$ 0,23	0,018
TT4 (μ g/dl)	8,68 $\pm$ 1,96	8,65 $\pm$ 2,48	0,650
fT3 (pg/ml)	2,34 $\pm$ 0,39	2,24 $\pm$ 0,77	0,085
fT4 (ng/dl)	1,08 $\pm$ 0,24	1,12 $\pm$ 0,45	0,928
TT3 / TT4	0,13 $\pm$ 0,08	0,10 $\pm$ 0,02	0,037
Testosteron (ng/ml)	4,52 $\pm$ 1,81	3,48 $\pm$ 1,43	0,007
LH (mIU/ml)	8,42 $\pm$ 7,09	10,12 $\pm$ 8,01	0,213
FSH (mIU/ml)	8,98 $\pm$ 9,63	11,09 $\pm$ 9,40	0,066
DHEA-SO4 (μ g/ml)	112,26 $\pm$ 64,01	87,10 $\pm$ 91,98	0,005
Östradiol (pg/ml)	29,31 $\pm$ 15,01	26,06 $\pm$ 13,27	0,180
Prolaktin (ng/ml)	11,27 $\pm$ 5,82	13,21 $\pm$ 6,90	0,135

Hipoksemisi ağır olan ($\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$) ve olmayan ($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$) KOAH olgularının tiroid ve cinsiyet hormonlarının durumu Tablo 16’da verildi. Ağır hipoksemik grupta TSH, TT3, fT3, testosteron, DHEA-SO4 düzeylerinin daha düşük, LH düzeyinin daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Tablo 16. Ağır hipoksemisi olan ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) ve olmayan ($\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$) KOAH olgularının serum tiroid ve cinsiyet hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	$\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$	$\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$	p
TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	$1,02 \pm 0,90$	$0,85 \pm 1,13$	0,050
TT3 (ng/ml)	$1,00 \pm 0,47$	$0,81 \pm 0,21$	0,001
TT4 ($\mu\text{g/dl}$)	$8,85 \pm 2,38$	$8,24 \pm 2,24$	0,163
fT3 (pg/ml)	$2,38 \pm 0,75$	$2,04 \pm 0,47$	0,015
fT4 (ng/dl)	$1,12 \pm 0,45$	$1,09 \pm 0,30$	0,614
TT3 / TT4	$0,11 \pm 0,06$	$0,10 \pm 0,03$	0,295
Testosteron (ng/ml)	$4,16 \pm 1,49$	$2,92 \pm 1,39$	0,000
LH (mIU/ml)	$9,14 \pm 7,97$	$10,58 \pm 7,44$	0,050
FSH (mIU/ml)	$9,11 \pm 7,34$	$13,25 \pm 12,49$	0,088
DHEA-SO4 ($\mu\text{g/ml}$)	$107,41 \pm 92,70$	$66,43 \pm 60,97$	0,004
Östradiol (pg/ml)	$27,96 \pm 14,31$	$24,11 \pm 11,30$	0,151
Prolaktin (ng/ml)	$11,92 \pm 5,14$	$14,34 \pm 8,73$	0,205

Hiperkapnisi olan ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) ve olmayan ($\text{PaCO}_2 \leq 45 \text{ mmHg}$) KOAH olgularının tiroid ve cinsiyet hormonları Tablo 17’de verildi. Hiperkapnisi olan grupta testosteron ve DHEA-SO4 düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlendi.

Tablo 17. Hiperkapnisi olan ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) ve olmayan ($\text{PaCO}_2 \leq 45 \text{ mmHg}$) KOAH olgularının serum tiroid ve cinsiyet hormon düzeylerinin karşılaştırılması

	$\text{PaCO}_2 \leq 45 \text{ mmHg}$	$\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$	p
TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	$1,06 \pm 1,11$	$0,77 \pm 0,62$	0,380
TT3 (ng/ml)	$0,98 \pm 0,48$	$0,86 \pm 0,21$	0,193
TT4 ($\mu\text{g/dl}$)	$8,71 \pm 2,49$	$8,55 \pm 2,02$	0,805
fT3 (pg/ml)	$2,33 \pm 0,77$	$2,15 \pm 0,46$	0,333
fT4 (ng/dl)	$1,13 \pm 0,47$	$1,08 \pm 0,21$	0,681
TT3 / TT4	$0,11 \pm 0,06$	$0,10 \pm 0,02$	0,427
Testosteron (ng/ml)	$4,20 \pm 1,56$	$2,97 \pm 1,41$	0,000
LH (mIU/ml)	$9,07 \pm 7,77$	$10,72 \pm 7,72$	0,119
FSH (mIU/ml)	$9,57 \pm 8,63$	$12,22 \pm 10,84$	0,115
DHEA-SO4 ($\mu\text{g/ml}$)	$100,98 \pm 84,08$	$81,69 \pm 87,30$	0,050
Östradiol (pg/ml)	$27,83 \pm 14,61$	$25,41 \pm 12,13$	0,360
Prolaktin (ng/ml)	$12,01 \pm 6,45$	$13,88 \pm 6,91$	0,116

KOAH grubunda BMI kontrol grubundan daha düşük bulundu (Tablo 1, $p=0.042$). BMI düşük (<19) olan KOAH olgularında serum TSH ($p = 0.008$), LH ($p = 0.013$), DHEA-SO4 ($p = 0.020$), östrodiol ($p = 0.050$) değerlerinin BMI normal-yüksek olan gruptan daha düşük olduğu belirlendi.

Korelasyon testlerinde stabil dönem KOAH hastalarının demografik verilerinden sigara kullanım süresi, hastalık süresi ve BMI ile tiroid hormonları arasında korelasyon saptanmadı. Ancak yaş ile TT3 ($r = -0,028$, $p = 0,038$), fT3 ($r = -0,278$, $p = 0,011$) ve TT3/TT4 ($r = -0.236$, $p = 0,032$) arasında negatif korelasyon saptandı. Cinsiyet hormonlarından DHEASO4 ile yaş ($r = -0,348$, $p = 0.001$) ve hastalık süresi ($r = -0,358$, $p = 0,001$) arasında negatif yönde korelasyon saptandı. BMI ile DHEASO4 ($r = 0,342$, $p = 0,002$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Arter kan gazı parametrelerinden pH ile TSH ($r = 0,255$ $p = 0,020$) arasında pozitif yönde, PaCO₂ ile TSH ($r = -0,229$, $p = 0,038$) arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

Alevlenme dönemi KOAH hastalarının korelasyon testlerinde ise PaO₂ ile fT4 ($r = 0,450$, $p = 0,046$) ve PaO₂ ile testosteron arasında ($r = 0,530$, $p = 0,016$) pozitif korelasyon izlendi. Solunum fonksiyon parametrelerinden FEV1/FVC oranı ile DHEASO4 ($r = 0,549$, $p = 0,012$) arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

5. TARTIŞMA

KOAH erkeklerde kadınlarda olduğundan daha sık görülmektedir ve hastalığın belirtileri 50 yaşın üzerindeki kişilerde, yani vücuttaki hormonal değişikliklerin belirgin olduğu dönemde ortaya çıkmaktadır (8). Kronik akciğer hastalıklarında endokrin değişikliklerin hipoksi ve/veya hiperkapni nedeniyle mi yoksa kaşektik durum, malnütrisyon, akut alevlenme, ek hastalıklar veya ilaçlar gibi ilişkili faktörler nedeniyle mi olduğu net değildir (69).

Tiroid-dışı hastalıklarda tiroid hormon regülasyonu ile ilgili anomalilerle sıklıkla karşılaşmaktadır; bu anomaliler arasında azalmış total (TT3) ve serbest (fT3) triiodotironin, normal ya da azalmış total (TT4) ve serbest (fT4) tiroksin ile birlikte çoğunlukla normal olarak saptanan TSH düzeyleri bulunmaktadır (70). Bugüne dek şiddetli hipoksemisi bulunan hasta alt grubunun haricinde KOAH'lı hastalarda ciddi bir şekilde bozulmuş tiroid fonksiyonu ile ilgili kanıtlar sunulmamıştır. KOAH'da tiroid disfonksiyonunun prevalansı ve tiroid disfonksiyonunun kaşeksiye katkısı yeterince çalışılmamıştır (42).

Semple ve arkadaşları, ortalama FEV₁ değerleri beklenenin %40'ından düşük olan stabil KOAH'lı 16 hastada serum TT3 ve TT4 düzeylerini ölçmüşler ve hiperkapnikler, normokapnikler ve kontrol olguları arasında fark tespit edememişlerdir (45). Aynı araştırmacılar daha sonra yaptıkları bir çalışmada şiddetli KOAH'ı (ortalama FEV₁ beklenenin %34'ü) olan 8 hipoksemik (ortalama PaO₂ 49 mmHg) stabil hastada TRH stimülasyon testleri yapmışlar ve bu hastaların istirahatteki tiroid hormon düzeylerinin normal olduğunu ve sadece iki hastanın gecikmiş TSH yanıtları sergilediklerini göstermişlerdir. Bu yüzden hipokseminin, hipotalamus-pituiter-tiroid (HPT) ekseninde hipotalamik-pituiter (santral) düzeyde en iyi ihtimalle minör bir değişikliğe yol açabileceği sonucuna varmışlardır (6).

Dimipoulou ve arkadaşları, KOAH'lı hastaların normal serum tiroid hormonu düzeylerine sahip olduklarını saptamışlardır. Çalışmalarında serum TSH, TT4, TT3 düzeyleri, resin T3 uptake'i (RT3U), revers triiyodotironin (rT3) düzeylerini ölçerek serbest tiroksin ve serbest triiyodotironin indeksleri (fT4I=RT3U/30TT4 ve fT3I = RT3U/30TT3) ile birlikte TT3/TT4 oranını hesaplamışlardır. TT3/TT4 oranı, tiroksin'in triiyodotironine periferik dönüşümünün bir göstergesi olarak kullanılmıştır. FEV₁ değerleri beklenenin %50'sine eşit ya da daha yüksek düzeyde olan hastalarda TT3, TT4 düzeyleri ve TT3/TT4 oranı ile yaş, FEV₁, PaO₂ ve inhale kortikosteroid kullanımı arasında korelasyon bulamamışlar; ancak FEV₁ değeri beklenenin <%50 olan hastalarda TT3/TT4 oranı ile PaO₂ arasında pozitif yönde güçlü

bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Tiroid hormonunun periferik metabolizmasını belirlemede hipoksemiye yol açması nedeniyle hastalığın şiddetinin önemli olduğunu bildirmişlerdir (70). Biz çalışmamızda, ortalama FEV₁ %44 ve ortalama PaO₂ değeri 70 mmHg olan toplam 103 KOAH'lı hasta ve 30 sağlıklı kontrol olgusunu değerlendirdik. KOAH grubunda kontrol grubuna göre TT3 ve fT3 düzeylerini ve TT3/TT4 oranını düşük bulduk. Ayrıca stabil grup, alevlenme grubu ve kontrol grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında TSH, TT3, fT3 düzeylerinde ve TT3/TT4 oranında belirgin farklılık saptadık. Çalışmamızda tüm hastaların %64'ünü ve alevlenme dönemi hastalarının %95'ini ağır ve çok ağır KOAH olguları oluşturmaktaydı. FEV₁'i %50'den düşük ağır KOAH'lı olgularda serum TT3 ve TT3/TT4 oranının daha düşük olduğunu belirledik. T4 düzeyinde değişiklik olmazken T3 ve fT3 düzeylerinin ve TT3/TT4 oranının ağır KOAH'ta ve hipoksemisi daha ağır olan alevlenme grubu hastalarda daha düşük olması nedeniyle hipokseminin ve KOAH'ın ağırlığının tiroid hormonlarının periferik metabolizmasını etkilediği görüşüne katılıyoruz. Öte yandan düşük TT3 düzeyi diğer birçok hastalıkta olduğu gibi KOAH'ta da hastalığın ağırlığını ve prognozunu belirlemede önemli bir gösterge olabilir, bu konuda da çalışmalar yapılmalıdır.

Gow ve arkadaşları ise ağır KOAH'ı (FEV₁ beklenenin %40'ı) bulunan 20 alevlenme hastasında tiroid fonksiyonlarını incelemişlerdir. KOAH hastalarında ve kontrol olgularında tiroid hormon düzeyleri birbirine yakın olup arter kan gazı parametreleri ile tiroid hormon düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamış ve KOAH'da tiroid fonksiyonlarını belirlemede yaşlılığın ve hastalığın kendisinin, hipoksemiden daha önemli olduğu öne sürülmüştür (5). Benzer şekilde Banks ve arkadaşları, çeşitli derecelerde hipoksi ve hiperkarbisi olan 25 KOAH hastasını çalışmışlardır. Tiroid hormonları ile PaO₂ veya PaCO₂ arasında ilişki bulamamışlar, ancak serum tiroksini ile oral prednisolonun günlük dozu arasında ters yönlü bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. T3/T4 oranında farklılık bulamamışlar, aktif kronik akciğer hastalığının tek başına T4'ün T3'e periferik dönüşümünde azalma ile karakterize Hasta Ötiroid Sendromuna neden olmadığını belirtmişlerdir. KOAH'a bağlanan tiroid disfonksiyonunun, hipoksi ya da hiperkapni dışında diğer nedenlerden dolayı olabileceğini savunmuşlardır (69). Okutan ve arkadaşları, KOAH bulunan hastalarda, akciğer fonksiyon testleri, kan gazları ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Ortalama tiroid hormon konsantrasyonları normal sınırlar içinde olmakla birlikte KOAH grubunda fT3'ü kontrol grubundan düşük bulmuş ve PaCO₂ ve fT3 arasında korelasyon saptamışlardır (71).

Biz çalışmamızda, alevlenme dönemindeki 20 KOAH'lı hastada (ortalama FEV₁ %36 ve ortalama PaO₂ 54 mmHg) kontrol grubuna göre TSH, TT3, fT3 düzeylerinin ve TT3/TT4 oranının düşük olduğunu, başlangıçtaki düşük olan değerlerin tedavi sonrası 1. kontrolde ve 1 ay sonraki 2. kontrolde yükseldiğini gözledik. Düşük olan TSH düzeylerinin hipoksemi düzeltildiğinde ve hastalık stabilize edildiğinde yükselmesi, hipoksemiye sekonder TRH'a karşı gecikmiş pitüiter yanıtı desteklemektedir. PaO₂<60mmHg olan olgularda, ağır hipoksemisi olmayan gruba göre TSH, TT3, fT3 düzeyleri daha düşüktü. PaCO₂>45mmHg olan hastalarda hiperkapnisi olmayan gruba göre tiroid hormon düzeylerinde farklılık saptamadık. Ancak stabil dönem KOAH hastalarında TSH ile PaCO₂ arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu. Bu nedenle hipoksinin yanında hiperkapninin de tiroid disfonksiyonunda rolü olabileceğini düşünüyoruz. Alevlenme dönemi KOAH hastalarında PaO₂ azaldıkça fT4 düzeylerinin de azaldığını gözlemledik. KOAH hastalarında solunum fonksiyon testleri ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda ağır KOAH'ta serum TT3 düzeyi ve TT3/TT4 oranının daha düşük olduğunu gördük. Alevlenme dönemi KOAH hastalarında yaş ile tiroid hormonları arasında ilişki saptanmazken, stabil dönem KOAH hastalarında yaş arttıkça TT3, fT3 düzeyleri ve TT3/TT4 oranının anlamlı derecede azalması, yaşlandıkça T4'ün metabolik temizlenmesinin ve periferik T3'e dönüşümünün azalmasına bağlı olabilir. Bu da hipoksemi dışında, yaşlılığın da tiroid disfonksiyonunda bir etken olabileceğini düşündürmektedir.

KOAH'daki tiroid hormon düzeylerindeki değişikliklerin hipoksi ve hiperkapni dışında başka faktörlerle de ilişkisi olabilir. Son yıllarda sitokinlerin tiroid disfonksiyonundaki rollerine karşı ilgi artmıştır. TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler, tiroid hormon metabolizmasını bozar ve Hasta Ötiroid Sendromu patogeneğinde yer alabilir. Her iki sitokin ayrıca IL-6 üretimini indükler. Stouthard ve arkadaşları, IL-6 uygulamasının TSH ve T3 düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğunu saptamışlardır. IL-6'nın, tiroid hormon metabolizmasında temel değişikliğe neden olduğu ve Hasta Ötiroid Sendromunda diğer bir patogenetik faktör olabileceği sonucuna varmışlardır (72). Davies ve arkadaşları, tiroid hastalığı bulunmayan 270 tiroid-dışı hastalık üzerinde çalışmışlar ve serum TT3 ve TT4 ile IL-6 arasında negatif yönde bir korelasyon saptamışlardır (54).

Bratel ve arkadaşları, 12 erkek, stabil hipoksemik KOAH hastasında en az 4 ay süreli uzun-dönemli oksijen tedavisinden (LTOT) önce ve sonraki nöroendokrin fonksiyonları incelemişlerdir. Hastalara, bu tedavi periyodundan önce ve sonra TRH stimülasyon testi uygulanmıştır. Tedavi öncesi tiroid hormon düzeylerini normal aralıklarda bulmuşlardır.

Düşük FEV₁ düzeyi, düşük bazal ve stimule edilmiş TSH düzeyleri ile birlikte olup, tüm çalışma grubunda ortalama 8 aylık LTOT sonrasında anlamlı hormonal değişiklikler tespit edilmemiştir. Ancak, LTOT uygulandığı sırada arteriyel oksijen saturasyonunda %7'yi aşan bir artış görülen 6 olguluk bir subgrupta serbest tiroksinin nokturnal ekskresyonu %20 oranında azalma göstermiştir. Bu yüzden kronik hipoksemili hastalarda tiroid fonksiyonu, şiddetli nokturnal hipoksemisi bulunan hasta alt grubunun dışında LTOT'dan etkilenmemektedir sonucuna varmışlardır (11). Biz çalışmamızda, KOAH akut atağı ile yatarak izlenen 20 KOAH'lı hastada TSH, fT3, TT3 düzeylerinin ve TT3/TT4 oranının taburculuk öncesi 1. kontrolde ve 1 ay sonraki 2. kontrolde belirgin yükseldiğini gözledik. Hipokseminin düzelmesi ile hormon düzeyleri arttığı için LTOT uygulamasının hormon düzeylerinde anlamlı iyileşme sağlaması beklenebilir, ancak stabil hastalarda LTOT uygulamasının tiroid hormon düzeylerine etkisini ortaya çıkarmak için bu yönde daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KOAH'lı hastalarda tiroid disfonksiyonunun prevalansı ile ilgili literatürde yeterli bilgi yoktur. Opasich ve arkadaşları, orta ve şiddetli kalp yetmezliği olan 199 hasta popülasyonunda, NHS prevalansını %18 olarak bildirmişlerdir (56). Biz de poliklinik takibinde olan 83 stabil KOAH hastasından 17'sinde (%20'sinde) NHS tespit ettik. KOAH'lı hastalarda tiroid disfonksiyonu prevalansını belirlemek için, daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Testiste Leydig hücrelerinde kolesterolden testosteron sentezi, hipofizden salgılanan LH tarafından kontrol edilir. FSH da Leydig hücre matürasyonunu indükleyerek testosteron salınımını arttırabilir. Hipoksemi hipotalamik-hipofizer-gonadal aksı etkilemektedir. Gosney'in erişkin erkek albino ratlarda yaptığı deneyde hipobarik hipoksiye maruz kalan deneklerde hipotalamik-hipofizer etkilenme sonucunda testis volümünün küçüldüğü ve Leydig hücre sayısının azaldığı gözlenmiştir (9). Aynı araştırmacı bir başka çalışmada en az 15 yıllık KOAH'ı, sağ ventriküler hipertrofisi olan olguların nekropsisinde testis volümünün kontrol grubundan küçük ve Leydig hücre atrofisi olduğunu göstermiştir. Bunu hipoksik olgularda LH salgılanmasında azalma sonucu testosteron düzeyinin düşmesine bağlamış, doğal yüksek irtifada akut olarak hipobarik hipoksiye maruz kalan olgularla benzerlik kurmuştur. Her iki durumunda hipokseminin düzeltilmesi ile geri dönüşümlü olduğunu belirtmiştir. KOAH'ta hangi aşamada Leydig hücre atrofisi olduğu bilinmediğinden, özellikle ağır KOAH'lı genç hastalarda hipokseminin erken düzeltilmesinin önemine dikkat çekmiştir (67).

Semple ve arkadaşları KOAH grubunda testosteronu kontrol grubundan düşük bulmuşlar, hastaları PCO₂'ye göre iki gruba ayırdıklarında hiperkapnik grubun serum testosteron düzeyinin normokapnik gruptan belirgin bir şekilde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Adrenal androjenlerden DHEA-SO₄ düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperkapnik grupta düşük olduğunu gözlemişlerdir. Serum pituitar LH ve FSH düzeylerinin normal ancak 3 hiperkapnik kişide yüksek serum prolaktin düzeylerinin mevcut olduğunu bildirmişlerdir (45). Biz de çalışmamızda benzer şekilde hiperkapnik olgularda serum testosteron ve DHEA-SO₄ değerlerini normokapnik gruptan daha düşük bulduk.

Yine Semple ve arkadaşları başka bir çalışmalarında KOAH'lı 19 stabil poliklinik hastası ve alevlenme dönemindeki 3 hasta üzerinde çalışmışlar ve hipoksemi derecesi ile testosteron düzeyi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu, ancak hiperkapni düzeyi ile testosteron düzeyi arasında biraz daha düşük korelasyon olduğunu bildirmişler ve hipokseminin serum testosteron değerlerini baskılayan majör bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır (59). Daha sonraki çalışmalarında da hipoksik olgularda hormon bağlayıcı globulin kapasitesi azalmamış olduğu için subnormal testesteron düzeylerinin gerçek olduğunu ve dolaşımdaki serbest testosteron düzeyindeki düşüşle birlikte bulunduğunu göstermişlerdir. Hipoksinin hipotalamo-hipofizer aksı hangi safhada etkilediğini belirlemek için KOAH'lı olgulara ön hipofiz stimülasyon testleri uygulamışlar ve serum testosteron, LH ve FSH'nın bazal düzeylerini kontrollerden düşük ve GnRH (gonadotropin releasing hormon) verilmesinden sonra LH yanıtı normalken FSH yanıtını düşük bulmuşlardır. LH ve FSH'ın bazal değerleri de düşük olduğundan, primer testiküler yetmezlik değil, hipotalamik veya hipofizer disfonksiyon olabileceğini, GnRH'ya LH yanıtı da normal olduğundan, hipotalamusun etkilenmiş olduğunu öne sürmüşlerdir (6). Başka bir çalışmalarında, hipoksik KOAH'ta olduğu gibi hipoksik pulmoner fibrozisli erkeklerde de düşük testosteron düzeyleri olduğunu tespit etmişlerdir. GnRH enjeksiyonu sonrası serum LH ve FSH yanıtının yetersiz olduğunu görmüşler ve hipoksik akciğer hastalığının, hipotalamo-pitüiter-testiküler yolu baskıladığı hipotezini desteklemişlerdir (7).

Biz KOAH'lı 83 stabil poliklinik hastası ile alevlenmesi olan 20 yatan hasta olmak üzere toplam 103 hasta ve 30 kontrol olgusu üzerinde çalıştık. KOAH grubunda kontrol grubuna göre düşük testosteron ve yüksek FSH düzeyleri saptadık; LH, östradiol ve prolaktin düzeylerinde belirgin bir değişme olmadığını gözledik. Alevlenme grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre testosteron ve DHEA-SO₄ düzeyleri düşüken, LH ve FSH düzeylerinin yüksek olduğunu tespit ettik. Alevlenme grubu hastalarda stabil gruba göre serum testosteron

ve östradiol düzeylerinin daha düşük, serum LH düzeyinin daha yüksek olduğunu, ancak serum FSH ve prolaktin düzeylerinde belirgin fark olmadığını saptadık. Alevlenme grubu, stabil grup ve kontrol grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında, serum testosteron düzeylerinin alevlenme grubunda stabil ve kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğunu, LH ve FSH düzeylerinin stabil ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğunu tespit ettik. Alevlenme ve stabil gruptaki KOAH hastaları arasında arter kan gazı parametreleri açısından farklılık mevcuttu. Nitekim $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ 'nın altında olan ağır hipoksemik KOAH olgularında testosteron ve DHEA-SO₄ düzeylerinin daha düşük olduğunu saptadık. Bu verilerle hipokseminin serum testosteron düzeylerini baskılayan majör bir faktör olduğunu düşünüyoruz.

Makarevich ve arkadaşları, 197 KOAH'lı hastada hastalığın şiddeti ile cinsiyet glandlarının, hipofizin, adrenal korteksin endokrin durumu arasındaki ilişkileri değerlendirmişlerdir. Hastalığın şiddeti arttıkça testosteron düzeyi azalırken östradiol düzeyinin arttığını ve kor pulmonale ile birlikte görülen ciddi KOAH'da 2 kat yükseldiğini, LH ve FSH hormon düzeylerinin de kompanzatuvar olarak arttığını bildirmişlerdir (8). Karadağ ve arkadaşları stabil KOAH'lı erkeklerde serum üreme hormon düzeyleri ile hipoksemi ve solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Cinsiyet hormonlarının serum değerleri normal aralıklarda olmakla birlikte $\text{FEV}_1 < \%50$ olan ağır KOAH grubunda serum testosteron düzeyini daha düşük bulmuşlar, PaO_2 ile hormon düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır (73).

Biz de çalışmamızda benzer şekilde FEV_1 'i $\%50$ 'den düşük olan ağır KOAH'lı olgularda ve $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ olan ağır hipoksemik olgularda testosteron düzeylerinin azaldığını, FSH ve LH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kompanzatuvar olarak arttığını gözlemledik. Alevlenme dönemindeki hastalarda LH ve FSH düzeylerinin stabil KOAH ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. FSH başlangıçta yüksek iken taburculuk öncesi 1. kontrolde daha da yükseldiğini ve bir ay sonraki 2. kontrolde düştüğünü ve her üç kontrol arasında belirgin farklılık olduğunu gözlemledik. Hipoksinin belirginleştiği alevlenme döneminde testosteron düzeylerinin düşmesi, kompanzatuvar olarak LH ve FSH düzeylerinin yükselmesi ve hastalık stabilleştiğinde hormonal değişikliklerin gerilemesi, hipoksinin hipotalamo-hipofizer-gonadal aksisi testiküler düzeyde etkilediğini düşündürmektedir. Ancak bunu doğrulamak için, saptanan endokrin değişikliklerin hipoksiden başka faktörlerden de kaynaklanabileceği göz önüne alınarak hipofiz stimülasyon testleri ile yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Benzer şekilde KOAH-kor pulmonale'li olgularda alevlenmenin iyileşme aşamasında, yani hipoksemi düzeltildiğinde serum üreme hormon düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği saptanmış ve hipoksinin neden olduğu hipotalamus veya pitüiter baskılanmasının geri dönüşümlü olduğuna dikkat çekilmiştir (46,74). Hjalmsen ve arkadaşları, normoksemik ve hipoksemik KOAH'lı olgularla sağlıklı kontrol grubunda oral glukoz tolerans testine (OGTT) üreme hormon yanıtını araştırmış ve OGTT sırasında tüm gruplarda LH'nın arttığını, hipoksemik grupta serbest testosteron düzeyinin daha düşük olduğunu ve oksijen tedavisi ile yükseldiğini belirlemişlerdir (75). İmpotans olan KOAH'lı olgularda uzun süreli oksijen tedavisi ile %42'sinde cinsel aktivitede artış saptanmıştır. Olumlu sonuç elde edilen olgularda PaO₂ ile paralel serum testosteron düzeyi de yükselmiştir (10).

Semple ve arkadaşları, stabil KOAH bulunan 16 erkek hastayı hiperkapnik ve normokapnik olarak iki gruba ayırmışlar, her iki grupta belirgin bir şekilde düşük testosteron değerleri olduğunu, adrenal androjenlerden dehidroepiandrosterone (DHEA-SO₄) düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında normokapnik grupta yüksek ve hiperkapnik grupta düşük olduğunu belirtmişlerdir. Serum LH ve FSH düzeyleri normalken 3 hiperkapnik kişide yüksek serum prolaktin düzeyleri mevcut olduğunu belirtmişlerdir. Adrenal ve testiküler fonksiyonlarda muhtemelen hipoksiye bağlı pitüiter supresyon nedeniyle majör değişikliklerin meydana gelebileceği sonucuna varmışlardır (45). Biz çalışmamızda, hem stabil hem de alevlenme grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre DHEA-SO₄ düzeylerinde düşüklük tespit ettik. Alevlenme grubundaki hastalarda DHEA-SO₄ düzeylerinin belirgin düşük olup, taburculuk öncesi 1. kontrolde daha da düştüğünü ve bir ay sonraki 2. kontrolde yükseldiğini ve her üç kontrol arasında belirgin farklılık olduğunu gözlemledik. Ayrıca stabil dönem KOAH hastalarında yaş ve hastalık süresi arttıkça DHEA-SO₄ düzeyinin düştüğünü ve BMI (vücut kitle indeksi) arttıkça DHEA-SO₄ düzeyinin arttığını saptadık. Alevlenme dönemi KOAH hastalarında ise solunum fonksiyon parametrelerinden FEV₁/FVC oranı azaldıkça DHEA-SO₄ düzeyinin düştüğünü saptadık. FEV₁<%50 olan ağır KOAH'lı olgularda, ağır hipoksemik olgularda ve hiperkapnik olgularda DHEA-SO₄ düzeyleri daha düşüktü.

Kronik hastalıklara eşlik eden hipogonadizm, BMI'in azalmasıyla ilişkilidir. KOAH'da sistemik inflamasyon ve oksidatif stres kilo kaybı, kas erimesi ve doku kaybına neden olur (42,76,77). Çalışmamızda KOAH olgularında BMI kontrol grubundan daha düşüktü. BMI normalden düşük olan malnütrisyonlu KOAH olgularında serum TSH, LH, DHEA-SO₄ ve östradiol değerlerinin BMI normal-yüksek olanlardan daha düşük bulunması KOAH'ta malnütrisyonun da hormonal değişikliklerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Testosteron replasmanı ile serum testosteron düzeylerinin hipogonadal düzeyden normal değ er aralığına y ukseltilmesi yağsız v ucut kitlesinde %8-10'luk bir artı a neden olmakta, testosteron düzeyleri suprafizyolojik dozlara çıkartıldığında ise, yağsız kitlede ve kas büyüklüklerinde daha da fazla artış olmaktadır (78).

Sigara içmenin testosteron düzeyleri üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Ağır sigara i icili inin erkeklerde serum testosteron düzeylerini d   rd    gösterilmiştir (79). English ve arkadaşları ise ya a ve boya göre e le tirilmi  sigara içmeyen erkeklerle kar ıla tırıldı ında sigara içen sağlıklı erkeklerde daha yüksek total ve serbest testesteron düzeyleri bulunduğunu, oysa testosteron bioyararlanımının gruplar arasında benzer düzeyde olduğunu bildirmişlerdir (80). Bu durum, sigara içmenin biyolojik olarak aktif testosteron fraksiyonu üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Semple ve arkadaşlarının çalıştıkları 19 KOAH'lı hastanın 6'sı sigara içmeyen hastalardı ve bu 6 hastanın 3'ünde çok düşük testosteron düzeyi mevcut olduğundan sigara içmenin testosteron düzeyinde önemli bir etkiye sahip olmadığı görüşüne varmışlardır (59). Biz  alı mamızda olguların sigara y    (paket-yıl) ile testosteron düzeyi arasında korelasyon saptamadık. Yanısıra, sigarayı bırakmış olan hastalarımızda da düşük testosteron düzeyleri mevcuttu. Bu nedenle sigara içmenin testosteron düzeyi üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını düşünüyoruz.

Uzun dönemli sistemik steroid tedavisinin testosteron düzeylerini d   rd    bildirilmiş olsa da inhaler steroid tedavisinin testosteron düzeyleri üzerindeki etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Morrison ve arkadaşları, 35 erkek hastadan uzun süreli sistemik prednizolon tedavisi alan 12'sinde testosteron düzeylerinin kontrol olgularından %33 düşük olduğunu, ancak uzun süreli inhale kortikosteroidlerle sadece %18 oranında d   kl   ortaya çıktığını; gonadotropin düzeylerinin ise steroid tedavi gruplarının hiçbirinde de i medi ini saptamışlardır. Yüksek doz inhale steroid (1500-2250 µg/gün beclometazonon ve e de eri) tedavisinin testosteron düzeyleri üzerinde belirgin etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (65). Kamischke ve arkadaşları, KOAH'lı hastalarda testosteron eksikliği ile steroid kullanımı arasındaki ilişkiyi incelemişler, glukokortikoid dozu ile serbest testosteron arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır (81). Çalışmamızda KOAH alevlenme tedavisi haricinde, sürekli sistemik steroid kullanan hasta yoktu.  nhaler steroid kullanmayan yeterli sayıda hastamız olmadığı için inhaler steroid kullananlarla hormon düzeyleri açısından karşılaştırma yapamadık.

Banks ve arkadaşları, serum hormon düzeyleri (triiodotironin, tiroksin, tirotropin, prolaktin, kortizol ve testosteron) ile PaO₂, PaCO₂, pH ve alveolar-arteriel gradient arasındaki

ilişkiyi kronik akciğer hastalığı bulunan 25 hastada araştırmışlardır. Lateral kafa grafisi, sella tursika BT'si ve hipofiz stimülasyonunda, temel hipofiz bezi etkilenimi bulgularının olmadığını saptamışlardır. Hormon düzeyleri ile akciğer fonksiyonları ve hipoksi, hiperkarbi, arteriel pH arasında ilişki bulunamadığını belirtmişlerdir. Kronik akciğer hastalığına bağlı olduğu düşünülen birçok endokrin bozukluğun, hipoksi ve hiperkarbi dışında başka faktörlere bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (69). Tümör nekroz faktör (TNF), hipotalamo-hipofizer-testiküler (HPT) fonksiyon bozuklukları ile giden birçok hastalığın bir mediatörü olarak gösterilmiştir. Tom van der Poll ve arkadaşları, 6 sağlıklı erkekte, bolus rekombinant insan TNF intravenöz enjeksiyonundan sonra, serum gonadotropin, testosteron ve cinsiyet hormon bağlanma globulinini (SHBG) aralıklı ölçmüşlerdir. 30. dakikada serum LH düzeylerinde erken ve geçici bir artış olduğunu, ancak FSH düzeylerinde değişiklik olmadığını, 4. saatte serum LH düzeyindeki artışa testosteron düzeyindeki düşmenin eşlik ettiğini ve dikkate değer bir şekilde LH düzeylerinin normale döndüğünü, SHBG düzeylerinin TNF'den etkilenmediğini saptamışlardır. Sonuç olarak, TNF'nin HPT aksını birçok düzeyde etkilediğini ve sistemik hastalıklarda direkt ya da indirekt olarak dolaşımdaki testosteron düzeylerinin azalmasında rol aldığını öne sürmüşlerdir (82).

Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda KOAH'lı hastalarda LH, FSH ve testosteron bazal düzeylerinin değiştiği ve LHRH ve TRH'a normalin altında yanıt olduğu belirtilmektedir (6,7,8,45,59,73). Kalp yetmezliği, kanser, KOAH gibi tiroid-dışı hastalıklarda tiroid hormon regülasyonu ile ilgili anormalliklere sıklıkla rastlanmaktadır (4,56). Bizim çalışmamızda da KOAH olgularında tiroid ve cinsiyet hormon düzeylerinde belirgin değişiklikler saptanmıştır. KOAH alevlenmesi sırasında düşen hormon düzeylerinin bir ay sonraki kontrolde artış gösterdiği gözlenmiştir. Alevlenme sırasında testosteron ve östradiol düşerken FSH ve LH'nın yükselmesi ilerlemiş KOAH'a bağlı gonadlarda cinsiyet hormonlarının üretim bozuklukları veya gonad reseptör affinitesi bozuklukları, LH ve FSH için hücre reseptörlerinin sayısındaki azalma ve intraselluler düzeyde hormonal impuls transferi bozuklukları gibi HHG ekseninde çeşitli tiplerdeki bozulmaya bağlı olabilir. Bu değişiklikler hipofiz sisteminin, testiküler fonksiyonun supresyonuna karşı kompanzatuvar bir reaksiyonu olarak ve hipofizin sinirsel ve humoral stimülasyonunun bir sonucu olarak kabul edilebilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada 83 stabil dönem ve 20 alevlenme dönemi olmak üzere toplam 103 KOAH hastası ile 30 sağlıklı kontrol olgusunda tiroid ve cinsiyet hormon düzeylerindeki değişiklikler ile bu değişikliklerin belirleyicileri araştırılmıştır. KOAH grubunda kontrol grubuna göre TT3, fT3, testosteron, DHEA-SO4 düzeyleri ile TT3/TT4 oranının belirgin olarak düştüğü, FSH düzeyinin arttığı saptanmıştır. Stabil dönem KOAH hastalarında kontrol grubuna göre TT3, fT3, testosteron, DHEA-SO4 düzeyleri ve TT3/TT4 oranında düşme saptanırken, alevlenme dönemi KOAH hastalarında kontrol grubuna göre ayrıca TSH düzeylerinde düşme ve FSH ve LH düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır.

Alevlenme dönemi KOAH hastalarında stabil dönem KOAH hastalarına göre, TSH, fT3, testosteron, östradiol düzeyleri ile TT3/TT4 oranının belirgin derecede düşük olduğu ve LH düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda, başlangıçta düşük olan TSH, TT3, fT3, testosteron, DHEA-SO4, östradiol ve prolaktin düzeyleri ile TT3/TT4 oranının, taburculuk öncesi 1. kontrol ve 1 ay sonra yapılan 2. kontrolde yükseldiği izlenmiştir. Serum LH düzeyinin ise başlangıçta yüksek olup sonraki kontrollerde düştüğü görülmüştür.

FEV₁'i %50'den düşük olan ağır KOAH olgularında TT3, testosteron, DHEA-SO4 düzeyleri ve TT3/TT4 oranı daha düşük saptanmıştır. PaO₂<60mmHg olan ağır hipoksemik olgularda, TSH, TT3, fT3, testosteron, DHEA-SO4 düzeyleri ve TT3/TT4 oranı düşük, LH yüksek saptanırken; PaCO₂>45mmHg olan hiperkapnik olgularda testosteron ve DHEA-SO4 düzeyinin daha düşük olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre KOAH olgularında kontrol grubuna göre T4 düzeyleri değişmezken TT3, fT3 ve TT3/TT4 oranının düşük olması, özellikle alevlenme grubu hastalarda stabil gruba göre daha da düşük seviyelerde olması nedeniyle hipoksemi ve hastalık ağırlığının tiroid hormonlarının periferik metabolizması üzerinde etkili olduğunu düşünüyoruz. Alevlenme dönemi KOAH hastalarında TSH düzeylerinin başlangıçta düşük olup sonraki kontrollerde yükselmesi ve normale dönmesi hipotalamo-pitüiter-tiroid ekseninde hipoksemiye bağlı santral düzeyde de baskılanma olduğunu düşündürmektedir.

Stabil dönem KOAH hastalarında yaş ile TT3, fT3 düzeyleri ve TT3/TT4 oranının negatif yönde korelasyon göstermesi, bu değişikliklerde ileri yaşın da kısmen etkili olabileceğini göstermektedir. BMI normalden düşük olan malnütrisyonlu KOAH olgularında serum TSH, LH, DHEA-SO4, östrodiol değerlerinin BMI normal-yüksek olanlardan daha düşük bulunması KOAH'ta malnütrisyonun da hormonal değişikliklerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Alevlenme dönemi KOAH hastalarında ve ağır KOAH'lı, ağır hipoksemik ve hiperkapnik olgularda testosteron, DHEA-SO₄, östradiol düzeyleri düşerken FSH ve LH düzeylerinin yükselmesi, hipofiz sisteminin hastalığın şiddetine, hipoksemiye ve hiperkapniye bağlı testikuler fonksiyonun baskılanmasına karşı kompanzatuvar bir reaksiyonu olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada sistemik bir hastalık olan KOAH'ta tiroid ve cinsiyet hormon düzeylerinin de etkilendiği, hormonal değişikliklerin özellikle hastalığın ağırlığı ve hipoksemi ile ilişkili olduğu, stabil ve alevlenme dönemleri arasında hormon düzeyleri açısından farklılıklar olduğu, hormonal değişikliklerin alevlenme döneminde belirginleşerek bir ay sonra hastalık stabilleştiğinde kısmen gerilediği saptanmıştır.

7. ÖZET

KOAH sadece akciğerlerde değil, aynı zamanda sistemik dolaşımdaki inflamasyonla karakterizedir ve klinik olarak belirgin sistemik biyokimyasal ve organ fonksiyon değişikliklerine neden olur. KOAH'taki sistemik inflamasyon oksidatif stress ve inflamatuvar mediatörlerin dolaşımdaki düzeylerinin artmasıyla ilişkilidir. KOAH'ta hipoksemi, alevlenme, ilaçlar, malnütrisyon gibi birçok nedenle endokrinolojik değişiklikler meydana gelmektedir. KOAH olgularında tiroid ve cinsiyet hormon düzeylerindeki değişiklikler ile bu değişikliklerin belirleyicilerinin araştırıldığı bu çalışmada, 103 KOAH'lı hasta ve 30 kontrol olgusu incelendi. 83 stabil dönem KOAH'lı hasta ve 30 kontrol olgusu poliklinikte değerlendirildi, KOAH alevlenmesi olan 20 hasta servise yatırılarak izlendi, taburculuk öncesi ve 1 ay sonra kontrole alındı.

Hem stabil, hem de atak dönemindeki hastalarda TT3, fT3, TT3/TT4 oranının kontrol grubundan düşük olduğu, ek olarak alevlenme dönemindeki hastalarda TSH düzeylerinin de düştüğü gözlemlendi. Cinsiyet hormon parametrelerinden testosteron ve DHEA-SO4 düzeylerinin kontrol grubundan düşük olduğu, alevlenme dönemindeki hastalarda ek olarak FSH ve LH düzeylerinin de yükseldiği saptandı.

Alevlenme dönemi KOAH hastalarında TSH, TT3, fT3, testosteron, DHEA-SO4, östradiol, prolaktin düzeyleri ve TT3/TT4 oranının, taburculuk öncesi 1. kontrol ve bir ay sonra yapılan 2. kontrolde yükseldiği, LH düzeyinin ise başlangıçta daha yüksek olup, sonraki kontrollerde düştüğü izlendi.

FEV₁'i %50'den düşük olan ağır KOAH olgularında ve PaO₂<60mmHg olan ağır hipoksemik olgularda TT3, testosteron, DHEA-SO4 düzeyleri ve TT3/TT4 oranı düşük olup, ağır hipoksemik olgularda TSH ve fT3 düzeyleri de daha düşük bulundu. PaCO₂>45mmHg olan hiperkapnik olgularda testosteron ve DHEA-SO4 düzeyleri daha düşüktü.

Sonuç olarak bu çalışmada sistemik bir hastalık olan KOAH'ta tiroid ve cinsiyet hormon düzeylerinin de etkilendiği, hormonal değişikliklerin özellikle hastalığın ağırlığı ve hipoksemi ile ilişkili olduğu, stabil ve alevlenme dönemleri arasında hormon düzeyleri açısından farklılıklar olduğu, hormonal değişikliklerin alevlenme döneminde belirginleşerek bir ay sonra hastalık stabilleştiğinde kısmen gerilediği saptanmıştır.

8. SUMMARY

ENDOCRINOLOGICAL CHANGES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

COPD is characterized by significant chronic inflammation not only in the pulmonary compartment, but also in systemic circulation and this disorder is associated with clinically significant systemic alterations in biochemistry and organ function. Systemic aspects of COPD include oxidative stress and altered circulating levels of inflammatory mediators. Several factors such as hypoxemia, exacerbation, drugs, malnutrition lead to endocrinological changes in COPD. The aim of this study was to evaluate the alterations in thyroid and sex hormone levels and the determinants of these alterations in COPD.

103 COPD patients and 30 control subjects were admitted to the study. 83 stable COPD patients and 30 control subjects were evaluated as outpatients. 20 patients with COPD exacerbation were hospitalised and evaluated before discharge and after one month.

TT3, fT3, TT3/TT4 levels of both stable and exacerbation COPD groups were lower than the control subjects. Besides TSH was also lower than controls during exacerbation. Testosterone and DHEA-SO4 levels of both COPD groups were lower than the control group. FSH and LH levels were increased during exacerbation.

TSH, TT3, fT3, testosterone, DHEA-SO4, estradiol, prolactin levels and TT3/TT4 ratio increased in controls before discharge and after one month in COPD exacerbation group; whereas LH level was higher during hospitalization and decreased in follow-up.

TT3, testosterone, DHEA-SO4 levels and TT3/TT4 ratio was lower in severe COPD ($FEV_1 < 50\%$) and in patients with severe hypoxemia ($PaO_2 < 60\text{mmHg}$). TSH and fT3 levels were also lower in severely hypoxemic patients. Testosterone and DHEA-SO4 levels were lower in hypercapnic patients ($PaCO_2 > 45\text{mmHg}$).

In conclusion, there are alterations in thyroid and sex hormone levels in COPD which is a systemic disease. The hormonal alterations are especially related to severity of the disease and hypoxemia. There are differences in hormone levels during stable and exacerbation phases of COPD; the hormonal changes are marked during exacerbation and partially regress after one month when the disease is stabilised.

9. KAYNAKLAR

1. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
2. Gülbay E, Acıcan T. KOAH'ın Sistemik Etkileri. In: Saryal S.B, Acıcan T, eds. *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*, 1. baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 2003:345-357.
3. De Groot LJ: Dangerous dogmas in medicine: The nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:151-164.
4. Chopra IJ: Clinical Review 86: Euthyroid sick syndrome: Is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:329-334.
5. Gow SM, Seth J, Beckett GJ, et al: Thyroid function and endocrine abnormalities in elderly patients with severe chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987;42:520-525.
6. Semple Pd'A, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Hypothalamic-pituitary dysfunction in respiratory hypoxia. *Thorax* 1981;36:605-609.
7. Semple Pd'A, Beastall GH, Brown TM, Stirling KW, Mills RJ, Watson WS. Sex hormone suppression and sexual impotence in hypoxic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1984;39:46-51.
8. Makarevich AE: Disorders of sex hormone status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Wiad Lek* 2003;56(3-4):140-146.
9. Gosney JR. Effects of hypobaric hypoxia on the Leydig cell population of the testis of the rat. *J Endocrinol* 1984;103:59-62.
10. Aasebo U, Gyltnes A, Bremnes RM, Aakvaag A, Slordal L. Reversal of sexual impotence in male patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypoxemia with long term oxygen therapy. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993;46(6):799-803.
11. Bratel T, Wennlund A, Carlstrom K. Impact of hypoxaemia on neuroendocrine function and catecholamine secretion in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Effect of long-term oxygen treatment. *Respir Med* 2000;94:1221-1228.
12. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (Updated 2005).

13. Umut S. KOAH'ta sistemik etkiler. In: Umut S, Yıldırım N, eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). 1. baskı. Turgut yayıncılık İstanbul, 2005:288-291
14. Çelik G, Erdem F, Alper D. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. In: Numanoglu N, ed. Solunum sistemi ve hastalıkları. 2. baskı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTİP AŞ Yayınları, Ankara, 2001:379-400.
15. Varkey AB. Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10(2):98-103.
16. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease. Definition and epidemiology. *Respir Care* 2003;48:1185-1191.
17. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Derneği 4. Kış Okulu. <http://www.toraks.org.tr>.
18. Demir T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında epidemiyoloji ve etiyolojik faktörler. In: Umut S(ed). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Seminer Notları III. Format Matbaacılık, İstanbul, 2001;9-11.
19. Buist AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996,(6)39, 253-258.
20. Polatlı M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının yarını. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. In: Umut S, Erdinç E, eds. Toraks Kitapları Turgut Yayıncılık İstanbul, 2000:283-288.
21. Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1(2):1-25. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005;99(1):93-98.
23. Sanjay S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000;117;286-291.
24. Senior RM, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, pathophysiology and pathogenesis In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, eds. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. New York, Mc Graw Hill 1998:659-682.
25. Stockley RA. Cellular mechanisms in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 1996; 39:264-269.
26. Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996, 39(6):259-263.
27. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-2653.

28. Yıldırım N. KOAH Fizyopatolojisi. In: Umut S, Yıldırım N, eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). 1. baskı. Turgut yayıncılık İstanbul, 2005:58-70.
29. Erk M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yapısal değişikliklerin akciğer fonksiyonları ile ilişkisi. *Toraks Dergisi* 2000;1(3):71-77.
30. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1185-1189.
31. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196–204.
32. Martinez FJ, Anzueto A. Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med* 2005;118 (7A):39S-44S.
33. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assesment and management of obstructive pulmonary disease (COPD). European Respiratory Society consensus statement. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420.
34. Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-360.
35. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8+ T, lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-826.
36. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EFM. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-1156.
37. Yıldırım N. KOAH Patogenezi. In: Umut S, Yıldırım N, eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). 1.nci baskı. Turgut yayıncılık İstanbul, 2005:41-57.
38. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2004;350(4):1005-1012.
39. Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121:127-130.
40. Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94:1079-1084.
41. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-1293.

42. Creutzberg E.C, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22: suppl.46,76s-80s.
43. Meek PM, Schwartzstein RM, Adams L, et al. Dyspnea-mechanisms, assesment, and management: A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321-340.
44. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symtom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2021-2031.
45. Semple Pd'A, Watson WS, Beastall GH, et al. Diet, absorption, and hormone studies in relation to body weight in obstructive airways disease. *Thorax* 1979;34:783-788.
46. Semple Pd'A, Watson WS, Beastall GH, Hume R. Endocrine and metabolic studies in unstable cor pulmonale: *Thorax* 1983;38:45-49.
47. Semple Pd'A, Graham A, Malcolm Y, Beastall GH, Watson WS. Hypoxia, depression of testosterone and impotance in Picwickian syndrome reversed by weight reduction. *Br Med J* 1984;289:801-802.
48. Şirin Y, Topcuoğlu R, Bilaçeroğlu S, Çelikten E, Büyüksirin M, Perim K. Akciğer kanserli erkeklerde serum testosteron ve gonadotrop hormon düzeylerinin araştırılması. *Solunum hastalıkları* 1998;9(1):33-41.
49. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weigth loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-1797.
50. Farber MO, Mannix ET. Tissue wasting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Neurol Clin.* 2000 18(1):245-262.
51. Pino-Garcia JM, Garcia-Rio F, Diez JJ, et al. Regulation of breathing in hyperthyroidism: relationship to hormonal and metabolic changes. *Eur Respir J* 1998;12:400-407.
52. Kabalak T. İyod metabolizması, hormon sentez, salgı, taşınma, endorgan etkisi. In: Kabalak K, Yılmaz C, Tüzün M, eds. *Endokrinoloji el kitabı*. 3.baskı. İzmir Güven Kitabevi İzmir, 2004;149-164.
53. Wawrzynska L, Sakowicz A, Rudzinski P, Langfort R, Kurzyna M. The conversion of thyroxine to triiodothyronine in the lung: comparison of activity of type I iodothyronine 5' deiodinase in the lung cancer with peripheral lung tissues. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003;59(2):140-145.
54. Davies PH, Black EG, Sheppard MC, et al. Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in patients with non-thyroidal illness. *Clin Endocrinol (OxF)* 1996;44:199-205.

55. Jameson LJ, Weetman A. Disorders of the Thyroid Gland. Principles of Internal Medicine Kasper DL, Braunwarld E, Hauser SL, Fauci AS, Jameson JL, Lango DL (eds). 16th Edition. New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division 2005;2104-2127.
56. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, et al. Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996;17:1860-1866.
57. Blum JC, Lafont C, Ducasse M, et al. Thyroid function tests in ageing and their relation to associated nonthyroidal disease. *J Clin Endocrinol Invest* 1989;12:307-312.
58. Semple Pd'A, Beastall GH, Hume R. Sexual dysfunction, low serum testosterone, and respiratory hypoxia. *Br J Sex Med* 1980;7:48-53.
59. Semple Pd'A, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Serum testosterone depression associated with hypoxia in respiratory failure. *Cli Sci* 1980;58:105-106.
60. Doerr P, pirke KM. Cortisol induced supression of plasma testosterone in normal adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:622-629.
61. Reid IR, Ibbertson HK, France JT, Pybus J. Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids. *BMJ* 1985;291:574.
62. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986;104:648-651.
63. Smith MJ, Hodson ME. Effects of long term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Thorax* 1983;38:676-681.
64. Brown PH, Blundell G, Greening AP, Crompton GK. Hypotalamo-pitüitary-adrenal axis supression in asthmatics inhaling high dose corticosteroids. *Respir Med* 1991;85:510-510.
65. Morrison D, Capewell S, Reynolds P, Thomas J, Ali NJ, Read GF: Testosterone levels during systemic and corticosteroid therapy. *Repiratory Medicine* 1994;88:659-663.
66. Bogateli C, Bremmer W. Androgens in men—uses and abuses. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 707-713.
67. Gossney JR. Atrophy of Leydig cells in the testes of men with longstanding chronic bronchitis and emphysema. *Thorax* 1987;42:615-619.
68. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136.
69. Banks WA, Cooper JA. Hypoxia and hypercarbia of chronic lung disease: Minimal effects on anterior pituitary function. *South Med J* 1990;83:290-293.
70. Dimopoulou I, İlias I, Mastorakos G, et al Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function. *Metabolism* 2001;50:1397-1401.

71. Okutan O, Kartaloğlu Z, Onde ME, et al. Pulmonary function tests and thyroid hormone concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Princ Pract* 2004;13:126-128.
72. Stouthard JM, van der Poll T, Endert E, et al. Effect of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1342-1346.
73. Karadağ F, Karul A, Polatlı M, Çam M, Çildağ O. KOAH'lı hastalarda serum üreme hormon düzeylerinin hipoksemi ve solunum fonksiyonları ile ilişkisi. *Akciğer Arşivi*: 2001;1:7-10.
74. Biber Ç, Aral Y, Aral S, Erdoğan Y, Başer Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında hormonal seviyelerdeki değişiklikler. *Solunum* 1991;16:145-156.
75. Hjalmarson A, Aasebo U, Aakvaag A, Jorde R. Sex hormone responses in healthy men and male patients with chronic obstructive pulmonary disease during an oral glucose load. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56(7):635-640.
76. Karadağ F, Karul AB, Çildağ O, et al. Determinants of BMI in patients with COPD. *Respirology* 2004;9:70-75.
77. Karakas S, Karadağ F, Karul AB, et al. Circulating leptin and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pract* 2005;59:1167-1170.
78. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:407-413.
79. Briggs MH. Cigarette smoking and infertility in men. *Med J Aust* 1973; 24;1(12):616-617.
80. English KM, Pugh PJ, Parry H, Scutt NE, Channer KS, Jones TH. Effect of cigarette smoking on levels of bioavailable testosterone in healthy men. *Clin Sci* 2001;100:661-665.
81. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998;11(1):41-45.
82. Pollvander T, Romijn JA, Endert E, Sauerwein HP. Effects of tumor necrosis factor on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in healthy men. *Metabolism* 1993;42:303-307.