T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA KOMORBİDİTE DURUMU

Dr. Kadir SOYKÖK

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

SİVAS

2015

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA KOMORBİDİTE DURUMU

Dr. Kadir SOYKÖK

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

DOÇ. DR. Sulhattin ARSLAN
Danışman Öğretim Üyesi

SİVAS
2015

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2010/12 sayılı kararı ile kabul edilen Tez Yazım Kılavuzu'na göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

Prof. Dr. Yeltekin DEMİREL

Prof. Dr. Zehra SEYFİKLİ

Yrd. Doç. Dr. Ramazan TETİKÇOK

Bu tez, 22/07/2015 tarih ve 2015/6 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları olan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Okay Bulut

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasını gerçekleştirirken;

Eğitimim ve tezimle ilgili yardımlarını, desteğini, bilgi birikimini benden esirgemeyen, yanında çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, pozitif duruşu, yapıcı eleştirileri ve herzaman güler yüzüyle hoş sohbet edebilme fırsatı bulabildiğim, örnek aldığım çok değerli çok sevdiğim yardımcı tez danışmanı hocam, sayın Prof. Dr. Yeltekin DEMİREL'e,

Bende ve tez çalışmamda büyük emeği olan, vakit ayırıp tecrübesini cömertçe paylaşan tez danışmanım ve değerli hocam, sayın Doç. Dr. Sulhattin ARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin her aşamasında tüm desteği ve içtenliği ile yanımda olan sevgili hemşiremiz Aysun Biçer'e,

Tez hazırlığında tecrübelerini esirgemeyen Uzm. Dr. Pınar Kalpakçı'ya,

Çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan çok değerli asistan arkadaşlarım Dr. Ayşe ÇINAR, Dr. Sevgi ATEŞ, Dr. H. Kemal KÖKSAL, tez hazırlarken desteğiyle ve sevgisiyle yanımda olan, bana devamlı güç veren, sonsuz anlayış gösterip beni teşvik eden diğer yarım, biricik eşim Gülay SOYKÖK'e ve hayatımın anlamı biricik kızım Gülseli'ye

Hayatta başarılı olmam için sürekli çalışan ve sonsuz fedakârlıklarda bulunan canım aileme ve kardeşime,

Teşekkür ederim…

Dr. Kadir SOYKÖK

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Komorbidite Durumu,

Dr. Kadir SOYKÖK, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sivas, 2015

Günümüzde kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ile doğrudan ilişkisi olup olmamasına bakılmaksızın KOAH'a eşlik eden pek çok komorbid hastalık tanımlanmaktadır. KOAH'da komorbiditelerin görülme oranı fazladır ve bu hastalıkların prognoz üzerine önemli etkileri olabilir.

KOAH'da en sık görülen komorbiditeler, iskelet kas anormallikleri, hipertansiyon, diabet, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kanser, pulmoner vasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıklardır.

Bu çalışmanın amacı KOAH'da ensık rastlanan komorbid hastalıkları tespit ederek, bu hastalıklar hakkında farkındalık sağlamak, tanı ve tedavilerini yaparak KOAH'ın kötüye gidişini önlemektir.

Bu çalışma 30.09.2014-28.02.2015 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014'e göre KOAH tanısı almış 179 hasta alınarak yapıldı. Komorbiditeler Charlson komorbidite indeksine göre değerlendirildi. Hastaların komorbidite tanıları yüz yüze görüşme yöntemi ve hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek saptanmıştır. Hastaların arteryel kan gazı (AKG), C-reaktf protein (CRP), hemoglobin (HGB), Hemotokrit (Hct) ve ortalama eristrosit hacmi (MCV) değerleri dosyaları retrospektif olarak incelenerk kayıt altına alınmıştır.

Çalışmaya alınan olguların yaşları 29 ile 85 yıl arasında değişmekteydi. (ortalaması 64.51±11.04) idi. Hastaların %64.8'inde enaz bir komorbidite vardı. Olgularda ensık görülen komorbiditeler (%60.9) hipertansiyon (HT), (%27.4) diyabetes mellitus (DM), (%33) koroner arter hastalığı (KAH), (%20.1) konjestif kalp yetmezliği (KKY), (%8.4) serebrovasküler hastalık (SVH), (%19.6) depresyon, (%13.4) anemi, (%11.2) peptik ülser, (%15.6) gastroözefajiyal reflü (GÖR), (%3.4)

akciğer kanseri, (%15.6) osteoporoz, (%8.9) obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), (%4.5) kronik böbrek yetmezliği (KBY), (%9.5) periferik damar hastalığı (PDH) ve (%4.5) pulmoner hipertansiyon (PHT) idi.

Yapılan değişik çalışmalarda komorbidite prevelansları, incelenen hasta grubunun sayı ve niteliklerine, incelenen komorbiditelere, komorbidite belirleme yöntemlerine ve komorbid hastalıkların ülke ve/veya bölgesindeki perevelans farklılıklarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda ensık rastalanan komorbiditelerin HT, KAH ve DM olduğu saptandı. Bu Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla uyumluydu.

Sonuç olarak, KOAH olgularında sık hastane başvurusu ve yatışlarının azaltılabilmesi, KOAH'ın erken tanısı, etkin tedavisi, beslenme desteğinin yanısıra komorbid hastalıkların multidisipliner anlayışla kontrol altına alınması bağlıdır. Böylece KOAH'ın komorbid hastalıklar nedeniyle kötüye gidiş önleneceği gibi hastaların bu nedenle hastanede kalış süreleride azaltılabilinir.

Anahtar kelimeler: KOAH, komorbidite, KOAH ve sistemik etkiler, KOAH ve koroner arter hastalığı, KOAH ve konjestif kalp yetmezliği.

ABSTRACT

Comorbidity Status In Chronic Obstructive Pulmonary Disease,

Kadir SOYKÖK MD., Cumhuriyet University, Medical Faculty, Sivas, 2015

Up to now, various conditions comorbid to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) have been demonstrated regardless of whether they are directly related to COPD or not. Comorbidities are common in COPD and they may have important effects on prognosis.

The mostfrequent comorbidities in COPD including; musculoskletal abnormalities, hypertension, diabetes, heart failure, cancers and coronary artery, pulmonary vascular and cerebrovascular diseases.

The aim of this study is to detect the most common comorbidities in COPD. Thus, it may be possible that provide making an early diagnosis for COPD, as well as prevent the comorbidity-dependent worsening of COPD, and an awareness will be able to created in corresponding disciplines.

Our study has been conducted on 179 patients diagnosed with COPD according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014, who have admitted to Outpatient Clinic of Pulmonology Department of the Cumhuriyet University from 30.09.2014to 28.01.2015. Comorbidities were analyzed depending on Charlson Comorbidity İndex. Comorbidities of patients were recorded through direct conversation with them and researching their folder retrospectively. Certain parameters of patients were recorded such as arterial blood gas (ABG), C-reactive protein (CRP), hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct) and mild cellular volume (MCV) through analyzing of their folders retrospectively.

Mean age was 64.51±11.04 (ranged between 29 and 85), and 64,8% of patients had at least one comorbidity. The most common comorbidities included hypertension (HT; 60,9%), diabetes (DM; 27,4%), coronary artery disease (CAD; 33%), congestive heart failure (CHF; 20, 1%), cerebrovascular disease (CVD; 8,4%), depression (19,6%), anemia (13,4%), peptic ulcer (11,2%), gastroesophageal reflux

(GER; 15,6%), lung cancer (3,4%), osteoporosis (15,6%), obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (8,9%), chronic renal failure (4,5%), peripheral vessel disease (PVD; 9,5%) and pulmonary hypertension (PHT: 4.5%).

Comorbidity prevalence rates reported by various studies were very heterogeneous depending on nature and number of the patient group, studied comorbidities, comorbidity identification techniques, and on prevalence variations in the countries and/or areas in which comorbidities were studied. Most frequent comorbidities were hypertension, coronary artery disease and diabetes mellitus on our study. That was correlated with other studies performed in Turkey.

As a result, reducing of the frequent admissions and hospitalization cases in COPD depends on early diagnosis and effective treatment of COPD and nutritional support as well as on keeping the comorbidities under control with multidisciplinary understanding. Thus, worsening of COPD due to comorbidities may be prevented, as well as hospitalization durationfor those with COPD may be reduced.

Key words: COPD, Comorbidity, COPD and systemic effects, COPD and Coronary Artery Disease, COPD and Congestive Heart Failure.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **İ**

ÖZET ..... **İİ**

ABSTRACT ..... **İV**

İÇİNDEKİLER ..... **Vİ**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **İX**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **Xİ**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2. 1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanımı **3**

2.2. Epidemiyoloji **3**

2.2.1.Mortalite 3

2.2.2.Morbidite 3

2.2.3.Prevelans 4

2.3.Risk Faktörleri **4**

2.3.1.Genler 4

2.3.2.Yaş ve Cinsiyet 4

2.3.3. Akciğerlerin Büyüme Gelişmesi 5

2.3.4. Partikül Maruziyeti 5

2.3.5. Sosyo Ekonomik Durum 6

2.3.6. Astım/ Bronşiyal Hiperaktivite 6

2.3.7. Enfeksiyonlar 6

2.4. Patogenez **7**

2.4.1. Kronik İnflamasyon 7

2.4.2. Proteaz/Antiproteaz Denge Bozukluğu 7

2.4.3.Oksidatif Stress..... 8

2.4.4. Yaşla İlgili Değişiklikler ve Hücresel Yaşlanma 8

2.5.Fizyopatoloji 8

2.5.1. Aşırı Mukus Sekresyonu Ve Siliyer Disfonksiyon 8

2.5.2. Hava Akımı Sınırlaması Ve Hiperenflamasyon 9

2.5.3. Gaz Değişimi Anormallikleri 9

2.5.4.Pulmoner Hipertansiyon 9

2.5.5. Sistemik Etki 9

2.6. KOAH Tanısı 10

2.7. Tedavi..... 10

2.7.1. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri 11

2.7.2. Nonfarmokolojik Tedavi Yöntemleri 11

2.8. KOAH'da Sistemik Etkiler ve Komorbiditeler 11

2.8.1. KOAH ve Komorbiditeler 12

2.8.1.1 KOAH ve Kardiyovasküler Hastalık 13

2.8.1.2. KOAH ve Pulmoner Hipertansiyon 14

2.8.1.3. KOAH Ve Osteoporoz 14

2.8.1.4. KOAH ve Anemi 15

2.8.1.5. İskelet Kas Disfonksiyonu ve Malnütrisyon 16

2.8.1.6. KOAH ve Diabetes Mellitus 17

2.8.1.7. KOAH ve Depresyon 17

2.8.1.8. KOAH ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu 18

2.8.1.9. KOAH Gastroözefagial Reflü ve Peptik Ülserü 18

2.8.1.10.KOAH ve Akciğer Kanseri 19

3. GEREÇ VE YÖNTEM 20

3.1. İstatistiksel İncelemeler 21

4. BULGULAR 23

5. TARTIŞMA 37

6.SONUÇ 43

7. KAYNAKLAR 45

SİMGELER VE KISALTMALAR

KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KHY	: Küresel Hastalık Yükü
DSÖ	**:** Dünya Sağlık Örgütü
GOLD	**:** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
pb	: post bronkodilatatör
FEV1	**:** Zorlu Ekspiratuvar Volüm Birinci Saniye
FVC	**:** Zorlu Vital Kapasite
SY	**:** Solunum Yetmezliği
AAT	**:** Alfa-1 Antitripsin
TNF-α	**:**Tümör Nekrozis Faktör Alfa
MMP-2	**:** Matrik Metalloproteinaz
V/Q	**:** Ventilasyon / Perfüzyon
KKY	**:** Konjestif kalp yetmezliği
KY	**:** Kalp Yetmezliği
DM	**:** Diabetes Mellitus
LTB4	**:** Lökotrien B4
IL8	**:** İnterlökin 8
IL1	**:** İnterlökin 1
IL6	**:** İnterlökin 6
Sürfaktan Prorein D	**:** SPD
Hct	**:** Hemotokrit
Hb	**:** Hemoglobin
MCV	**:** Ortalama Eritrosit Hacmi
AKG	**:** Areteryel kan gazı

PHT **:** Pulmoner hipertansiyon

GÖR **:** Gastroözefagial Reflü

HT **:** Hipertansiyon

KAH **:** Koroner arter hastalığı

PDH **:** Periferik damar hastalığı

SVH **:** Serebrovasküler hastalık

OUAS **:** Obstruktif uyku apne sendromu

RANKL **:** Reseptör aktivatör nükleer kapa ligand

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: KOAH'da Risk Faktörleri 5

Tablo 2.2: KOAH' da Spirometrik Sınıflama 11

Tablo 3.1: Charlson Kormorbitide İndeksi 21

Tablo 3.2: Charson Komorbitide İndeksi Sınıflaması 21

Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı 23

Tablo 4.2: Hastaların GOLD Evrelemesine Göre Dağılımı 23

Tablo 4.3: Hastaların Solunum Yetmezliği Tipine Göre Dağılımı 24

Tablo 4.4: Hastaların Ağırlık ve pH Tiplerinin Dağılımı 24

Tablo 4.5: Hastaların Hemogram ve İnflamasyon Dağılımı 25

Tablo 4.6: Komorbidit Hastalıklarının Dağılımı (n=179) 26

Tablo 4.7: Hastaların Charlson Komorbidite Indekslerinin dağılımı 27

Tablo 4.8: Cinsiyetlere Göre Komorbiditelerin Değerlendirilmesi 28

Tablo 4.9: GOLD Evrelerine Göre Komorbiditelerin Değerlendirilmesi 29

Tablo 4.10: GOLD Evrelerine Göre CKİ Değerlendirilmesi 30

Tablo 4.11: Sigara Kullanımına Göre Komorbidite Değerlendirilmesi 31

Tablo 4.12: KOAH Derecesine Göre Komorbiditelerinin Değerlendirilmesi 32

Tablo 4.13: Hemogram'a Göre KomorbiditelerinDeğerlendirilmesi 33

Tablo 4.14: İnflamasyon'a Göre Komorbiditelerin Değerlendirilmesi 34

Tablo 4.15: Ph Tiplerine Göre KomorbiditelerinDeğerlendirilmesi 35

Tablo4.16: Solunum Yetmezliğine Göre KomorbiditelerinDeğerlendirilmesi 36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), akciğerlerin zararlı partikül veya gazlara anormal inflamatuar yanıtı ile oluşan ve tam olarak geri dönüşlü olmayan ilerleyici hava kısıtlaması ile karakterize klinik durumdur. Küresel hastalık yükü (KHY) çalışmasına göre 1990 yılında ensık ölüm nedenleri arasında altıncı olan KOAH, 2020 yılında üçüncü ölüm nedeni ve 2030 yılında dördüncü ensık ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir (1,2).

Hastalığın gelişiminden büyük oranda sigara içimisorumludur. Sigara içimi sadece havayolları ve akciğerde inflamasyona sebep olmaz; aynı zamanda sistemik hücresel ve humoral inflamasyon, sistemik oksidatif stres, vazomotor ve endotel fonksiyonlarında değişiklik ve prokoagülan faktörlerinde artışa neden olur (3).Sigara içimi ile uyarılan sistemik inflamasyon kalp yetmezliği, metabolik sendrom ve diğer kronik hastalıklara da neden olarak KOAH'ın doğal seyrini ve klinik gidişatını etkileyebilir (1).

Komorbidite terimi söz konusu medikal durumdan bağısız olarak gelişen ve o duruma eşilik eden medikal sorun olarak tanımlanabilinir. KOAH'da hastalığın doğası gereği birçok komorbidite altta yatan hastalığın sonucu olabilir. Bu nedenle sistemik belirtiler ve komorbiditeler arasındaki farkı tanımlamak zordur. KOAH'da ensık görülen komorbiditeler arasında, iskelet kas anormallikleri, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), korener arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği (KY), solunumsal infeksiyonlar, kanser ve pulmoner vasküler hastalıklardır (4,5).

1997'de yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla KAH, KKY, lokal maliğn tümörler, SVH, gastrit ve peptik ülser prevelansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6). Komorbiditeler, KOAH'da prognozu belirgin derecede etkiler. KOAH'lı hastalardaki mortaliteden sorumlu hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklar (%25), kanserler özelliklede akciğer kanseri(%20-33) ve diğer sebepler (%30) gibi solunumsal olmayan hastalıklar sorumludur (7).

KOAH sadece akciğerleri etkileyen bir hastalık olarak düşünülmemeli, hastalığa yönelik tedavi planlanırken hastalığın tüm olası sistemik etkileride göz önüne alnmalıdır (1). Komorbid durumlar sıklıkla hastalığa eşlik etmekte, hastaların

yaşam kalitesine ve prognozuna olumsuz etkileri olabilmektedir. Bu komorbid hastalıklar mortalite ve hastaneye yatışları etkiler. Bu nedenle rutin olarak bu hastalıklar araştırılmalı ve uygun tedavi verilmelidir. Bu çalışmanın amacı, KOAH'da komorbidite sıklığını belirleyerek, farkındalık yaratmak ve komorbid hastalıkların erken tedavilerini sağlayarak KOAH'ın prognozunun daha iyi seyretmesi için yardımcı olmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanımı

KOAH zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava kısıtlaması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur (1).

Zararlı partikül ve gazların uzun süre solunum yoluyla alınması sonucu akciğerlerde gelişen kronik inflamasyon küçük havayollarında yapısal değişikliklere ve daralmaya neden olur. Genetik olarak duyarlı kişilerin uygun çevresel risk faktörleri ile uzun süre karşılaşması, hastalık gelişimine sebep olur. KOAH, değişken bir doğal gelişim göstermekte, aynı risk faktörleri ile karşılaşan kişilerde hastalık farklı seyir izleyebilmektedir (1).

2.2. Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Neden olduğu büyük ekonomik ve sosyal yük giderek artmaktadır. Hastalığın mortalite, morbidite ve prevelansı ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki değişik gruplarda büyük farklılıklar göstermektedir (8).

2.2.1.Mortalite

Günümüzde tüm dünyada 3. ölüm nedeni haline gelen KOAH, tüm ölümlerin %5.5'den sorumludur. KHY göre 2030 yılında KOAH'ın 4. ölüm nedeni olacağı hesaplanmıştır (8).

2.2.2.Morbidite

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) öngörülerine göre KOAH'ın 2020 yılında bütün dünyada hastalıkların ve sakatlıkların5. nedeni olurken, mortalitenin de 6. sırada

nedeni olacağıdır. GOLD 2014 rehberine göre KOAH'ın 2020 yılında ölüme en sık neden olan 3. hastalık olacağı hesaplanmaktadır (1,9).

2.2.3.Prevelans

Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda, metadolojik farklılıklar olmakla beraber KOAH prevelansı (%13,6-20) arasında bulunmuş olup, ülkemizde halen 3 milyon civarında KOAH'lı hasta olduğu düşünülmektedir (10,11). On iki ülkede yapılan BOLD çalışmasında, 40 yaş üstü nüfusda KOAH prevelansının %25'lere ulaştığı gösterilmiştir. Yapılan PLATİNO ve BOLD çalışmalarında bu oranın çoğu ülkede (%20) civarında olduğu, yaş ve sigara içme yoğunlığı ile bu oranın arttığı bildirilmiştir (12,13). Türkiye'de 2010, 2011 ve 2012 yıllarında en sık görülen ölüm nedenleri arasında solunum sistemi hastalıkları en sık görülen 3. ölüm nedenidir (14).

2.3.Risk Faktörleri

KOAH'ın gelişiminde genetik ve çevresel faktörler rol alır. Hastalığa neden olan risk faktörleri Tablo 1.1 de gösterilmiştir (1).

2.3.1.Genler

KOAH'ta en iyi bilinen genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir ve hastaların %1-2'sinde görülür (15).

2.3.2.Yaş ve Cinsiyet

Yaş, KOAH için bir risk faktörüdür. Fakat yaşın yaşam boyu toplam maruziyeti mi yansıttığı, yoksa bizzat yaşlanmanın mı hastalık gelişimine katkıda bulunduğu çok iyi bilinmemektedir. KOAH'ın esas olarak bir erkek hastalığı olduğu şeklindeki tarihsel inanışa karşın, son 20 yılda hastalığın prevalansı ve mortalite artma eğilimi erkeklere göre kadınlarda daha fazla artmıştır. Bu değişiklik büyük oranda son 50 yıldaki sigara içme eğilimlerindeki değişikliğe bağlıdır (16,17).

2.3.3. Akciğerlerin Büyüme Gelişmesi

Gebelikte ve çocuklukta akciğer büyümesini etkileyen herhangi bir faktör(annenin sigara içimi, çocuklukta aktif veya pasif sigara dumanına maruziyet, çocukluk astımı, bronşiyal hiperreaktivite, çocukluk solunumsal enfeksiyonları vb) KOAH gelişme riskini arttırma potansiyeline sahiptir (18).

Tablo 2.1: KOAH'da Risk Faktörleri

1. Genetik faktörler
2. Partikül maruziyeti
   a. Sigara içimi
   b. Mesleki maruziyet (organik ve inorganik tozlar)
   c. Ev içi hava kirliliği (havalandırması az olan ortamlarda ısınma veya yemek pişirmek için biomass kullanımı)
   d. Açık havada hava kirliliği
3. Akciğer büyüme ve gelişimi
4. Oksidatif stres
5. Cinsiyet
6. Yaş
7. Solunumsal enfeksiyonlar
8. Düşük Sosyoekonomik durum
9. Kötü Beslenme
10. Eşlik eden hastalıklar

2.3.4. Partikül Maruziyeti

Hastalığın ortaya çıkışında en önemli risk faktörünün sigara olduğu kabul edilmekle birlikte, sigara içmeyenlerde de KOAH ortaya çıkabilmektedir. KOAH'lı hastaların %80-90' ından sigara sorumlu iken, sigara içenlerin %15-20'sinde klinik olarak KOAH gelişmektedir. İç ortam hava kirliliğinden sorumlu iki faktör olan pasif tütün dumanı maruziyeti ve biomass yakıtlarından ortaya çıkan kirleticilere maruziyet de KOAH gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde iyi havalandırılmayan yaşam ortamlarında pişirme ve ısınma amaçlı

kullanılan organik yakıtların neden olduğu iç ortam kirliliği KOAH için önemli risk faktörüdür (19).

2.3.5. Sosyo Ekonomik Durum

Yoksulluğun KOAH için bir risk fktörü olduğu açıktır, ancak bunda yoksulluğun farklı bileşenlerinin katkı düzeyi halen yanıtlanmamıştır. Yoksulluk pek çok risk faktörüne maruziyet olasılığını artırdığı için KOAH gelişiminde çok önemlidir (20). Çin'de yapılan bir çalışmada düşük eğitim düzeyi ve düşük ev halkı gelirinin KOAH riskini artırdığı bildirilmiştir (21). İskoçya'da yapılan başka bir çalışmada multi morbidite prevelansının toplumun en yoksul kesimlerinde %11, en varlıklı kesimlerinde ise %5,9 olduğu ve multimorbiditenin en yoksul kesimlerde 10-15 yıl erken başladığı saptanmıştır (22). Bir çalışmada da KOAH gelişme riskinin sosyo ekonomik durumla ters orantılı olduğunu saptamıştır (23). Ülkemizde organik yakıt maruziyeti kırsal kesimde yaşayanlarda, özellikle kadınlarda KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (18).

2.3.6. Astım/ Bronşiyal Hiperaktivite

Astım KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Fakat mevcut kanıtlar henüz bu ilişkiyi kesinleştirmiş değildir. Yapılan çalışmalarda astımlı hastaların yaklaşık %20'sinde geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği ve difüzyon kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (19). Klinik astım tanısı olmadan da bronşiyal hiperaktivite olabilir ve bu durum KOAH açısından bir risk faktörüdür (24).

2.3.7. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar KOAH alevlenmelerinde rol oynamakla birlikte, hastalık gelişimindeki etkileri çok açık değildir. Daha önce tüberküloz geçiren kişilerin %26-68'inde hava akımı obstrüksiyonu geliştiği, tüberkülozun hava akımı obstrüksiyonu gelişme riskini 2-6 kat artırdığı bildirilmiştir (25,26).

2.4. Patogenez

KOAH'lı hastaların solunum yollarındaki inflamasyonun, solunum yolunu sigara dumanı gibi irritan maddelerle verdiği enflamatuar yanıtın değişikliğe uğraması sonucu geliştiği düşünülmektedir (1). KOAH patogenezinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir.

2.4.1. Kronik İnflamasyon

KOAH'da akciğerlerdeki inflamasyon, inhale edilen zararlı gaz ve partiküllere maruziyet sonucu gelişir. Aktive olmuş inflamatuar hücreler, hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlardaki yapısal hücrelerle etkileşime girerek hasara neden olurlar (27). Bu patolojik değişiklikler; akciğerin farklı bölgelerinde sayıları artmış inflamatuar hücrelerin kronik inflamasyonu sonucu gelişen değişikliklerdir. Genel olarak bakıldığında, hava yollarındaki inflamatuar ve yapısal değişiklikler hastalık ilerledikçe artar ve sigara içiminin bırakılmasına rağmen devam eder (1,27).

2.4.2. Proteaz/Antiproteaz Denge Bozukluğu

Solunum yollarına zararlı gaz ve partikuller ulaştığında α1-antitripsin, α1-kimotripsin, α2-makroglobulin, epitelyum kaynaklı lökoproteaz inhibitörü ve dokumetalloproteaz inhibitör devreye girmektedir. İnflamatuar sitokinlerin aktive ettiği makrofajlar oksidan ve proteazları serbestleştirerek doku hasarına sebep olurken aynı zamanda büyüme faktörlerinide serbestleştirmektedir. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde matriks metelloproteinaz (MMP) 2 ekspresyonu artmıştır ve akciğer fonksiyonunda progresif olarak bozulma ve amfizemde artış gösterilmiştir. Bu olay, MMP-2'nin şiddetli KOAH'da doku remodelingi ve inflamasyonda rolü olduğunu düşündürmektedir (28).

2.4.3.Oksidatif Stress

KOAH'lı hastaların akciğerlerinde oksidan-antioksidan dengesizliği aşırı oksidatif strese neden olmaktadır. Oksidatif stres sigara içicilerde sadece hava yolu inflamasyonunu şiddetlendirmez, aynı zamanda akciğer yapısal hücrelerinin(özellikle alveoler epitelyum ve endotel hücreleri) ölümünü uyarır. Akciğerde yapısal hücrelerin ölümü ve yenilenmesi arasındaki dengenin bozulması, alveoler septumun yıkımına artırır ve amfizeme yol açmaktadır (29).

2.4.4. Yaşla İlgili Değişiklikler ve Hücresel Yaşlanma

Yaşla ilgili değişiklikler ve hücresel yaşlanma, akciğerlerin tekrarlayıcı sigara dumanı maruziyetine bağlı zedelenmelerine yanıt olarak gelişen doku tamirini ileri derecede bozmaktadır. Akciğer amfizemi ve hücresel yaşlanma bazı ortak özelliklere sahiptir. Yaşlılık, hücrelerin çoğalma özelliğini kaybetmesine fakat metabolik olarak aktivitelerini sürdürmesine yol açmakta, bu durum inflamasyonda artışa, hücre tamirinde azalmaya neden olarak bireyleri karsinogenezise eğilimli hale getirmektedir (27).

2.5.Fizyopatoloji

Yukarıda tartışılan farklı patolojik mekanizmalar sonucu gelişen mukus hipersekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı sınırlaması, hiperinflamasyon, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon gibi fizyopatolojik anormallikler meydana gelmektedir (30).

2.5.1. Aşırı Mukus Sekresyonu Ve Siliyer Disfonksiyon

KOAH'ta mukus hipersekresyonunun nedeni, kronik hava yolu irritasyonuna bağlı olarak goblet hücrelerinin sayısında artış ve submukozal bezlerin genişlemesidir. Aşırı mukus salgılanması sonucu epitelyum hücrelerinde squamöz metaplazi gelişmektedir (1,30).

2.5.2. Hava Akımı Sınırlaması Ve Hiperenflamasyon

Ekspirasyon hava yolu kısıtlaması KOAH ‘ın fizyolojik özelliğidir. Hava kısıtlılığı daha çok küçük havayollarında (çapı 2mm küçük) fibrozis ve daralma ile meydana gelmektedir. Küçük hava yollarındaki inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve luminal eksüdasyon yaygınlığı FEV1’de ve FEV1/FVC oranındadaki azalma ve muhtemelen KOAH’ın tipik bir özelliği olan hızlanmış FEV1 azalması ile ilintilidir. Bu durum, dispneye ve egzesiz kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır (1).

2.5.3. Gaz Değişimi Anormallikleri

KOAH’lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, solunum mekaniğinde değişime, pulmoner hiperinflamasyon ve hızlı yüzeyel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya neden olabilir (1).

2.5.4.Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon normalde şiddetli gaz değişim anomalisi geliştikten sonra ortaya çıkmaktadır. KOAH’da pulmoner hipertansiyona (PHT) neden olan faktörler arasında pulmoner arterlerde hipoksik vazokontriksiyon sonucunda gelişen intimal hiperplazi ve düz kas hipertrofisinin etkisi bulunmaktadır. Bunların hepsinin kombinasyonu sonucunda sağ ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu gelişmektedir (31).

2.5.5. Sistemik Etki

KOAH’ta akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanısıra, sistemik bir inflamasyonunda geliştiği kanıtlanmıştır. Akciğer periferin’deki inflamasyon TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma geçmesine yol açarak CRP, fibrinojen, serum amiloid ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Ataklar sırasında bu artışlar daha belirgin olmaktadır (32).

Sistemik inflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksi gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu inflamasyon iskemik kalp hastalığı, KKY, osteoporoz, anemi, DM, metaboliksendrom ve depresyon gibi komorbiditelerin gelişimini başlatabilmekte veya şiddetini artırabilmektedir (32).

2.6. KOAH Tanısı

Nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam çıkarma yakınması olan ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunanlarda KOAH düşünülmeli, tanı spirometriyle doğrulanmalıdır. Kırk yaş üzerindeki bir kişinin eğer kronik ilerleyici özellikle egzersizle artış gösterennefes darlığı, bazen aralıklı olarak öksürük veya balgam çıkarma öyküsü varsa, sigara içiyorsa, evde ısınma ve pişirme amaçlı kullanılan biomas yakıtların dumanına, mesleksel olarak toz veya kimyasallara maruz kalma öyküsü varsa KOAH olma olasılığı yükselmektedir (33).

KOAH'da hastalığa özgü semptomlar günlük değişkenlik gösterir. Risk faktörlerine maruz kalan kişilerde kronik öksürük ve balgam çıkarma, hava kısıtlanması gelişiminden yıllar önce ortaya çıkabilir. Bu semptomlarla başvuran hastalara spirometri yapılması gerekir (34,35).

KOAH tanı ve değerlendirilmesinde spirometri gereklidir. KOAH düşünülen hastada bronkodilatatör sonrası 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin (FEV1), zorlu vital kapasiteye (FVC) oranı; FEV1/FVC < %70 ise hastada hava akımı kısıtlamasının varlığı saptanır ve hasta KOAH olarak tanı alır.. Tipik KOAH'da hem FEV1 hemde FVC değerlerinde azalma vardır. KOAH'da spirometrik sınıflama tablo 2'de gösterilmiştir (1).

2.7. Tedavi

KOAH' da tedavinin hedefleri; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları iyileştirmek, egzersiz toleransını artırmak, yaşam kalitesini yükseltmek, komplikasyonlarını önlemek ve mortaliteyi azaltmaktır. Tedavi programı; risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH'ın tedavisi ve alevlenmelerin tedavisini içermektedir (1).

Tablo 2.2: KOAH' da Spirometrik Sınıflama

EvreI	FEV1/FVC <0,70 FEV1 eklenenin≥%80
EvreII	FEV1/FVC <0,70 %50≤FEV1<%80 (beklenenin)
Evre III	FEV1/FVC <0,70 %30≤FEV1<%50(beklenenin)
EvreIV	FEV1/FVC <0,70 FEV1<%30 (beklenenin)

2.7.1. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Farmakolojik tedavide bronkodilatatörler, inhaler kortikosteroidler ve kombinasyon tedavileri yeralır (30**).(36)**KOAH'da tedavinin temelini bronkodilatatör ilaçlar oluşturur ve tedavinin her aşamasında kullanılır. Günümüzde kullanılan bronkodilatatörler; antikolinerjikler,β_2 agonistler ve teofilindir. İnhalasyon yolu tercih edilmelidir. Tedavi ile bronkodilatör sonrası FEV1'de küçük çapta değişiklik olmasına karşın, sıklıkla akciğer hacimlerinde daha büyük değişiklikler meydana gelir ve bu durum hissedilen nefes darlığı şiddetinde azalmaya neden olur (1,37).

2.7.2. Nonfarmokolojik Tedavi Yöntemleri

Rehabilitasyon, oksijen tedavisi, ventilasyon desteği ve cerrahi tedavilerdir.

2.8. KOAH'da Sistemik Etkiler ve Komorbiditeler

KOAH günümüzde, pulmoner ve ekstra pulmoner etkileri olan, sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. KOAH'na bağlı olarak görülen sistemik etkiler sonucunda ortaya çıkan; kilo kaybı, beslenme bozuklukları, iskelet kas fonksiyon bozukluğu, hareketsizlik, yetersiz beslenme, inflamasyon ve hipoksi gibi birden fazla nedene bağlıdır. Bazı ek hastalıklar KOAH'dan bağımsız gelişir (16).Hastalıkta oluşan bu sitemik etkiler daha çok sitemik inflamasyonla ilişkili olarak artan

oksidatif stres, dolaşımda artan inflamatuar sitokinler ve akut faz proteinleri vasıtasıyla gerçekleşir (38). Günümüzde KOAH'da oluşan sistemik inflamasyon sonucunda gelişen akciğer dışı etkileri KOAH'ın sistemik etkileri olarak adlandırılır (39).

Deneysel veriler alveolar makrofaj ve bronşiyal epitelyum hücrelerinin inhale edilen gaz ve partiküllerin işlenmesinde önemli rolü olduğunu, hava kirliliği yada sigaranın neden olduğu hava yolu inflamasyonunun sistemik bir inflamasyona yol açabileceğini göstermektedir (40).

KOAH'da izlenen sistemik iflamasyon KOAH ile ilişkili komplikasyonların ilerlemesinde rol oynamaktadır, ancak rutin klinik kullanım için bir plazma belirteci yoktur. Sistemik inflamasyonun güçlü bir göstergesi olan serum artmış CRP düzeyi ile kardiyovasküler olaylar, kanser ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Kardiyovasküler olaylar ve kanserde KOAH'lı hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Klinik pratikte CRP, IL-6 ve plazma fibrinojen düzeylerinin KOAH'da mortalite ve morbiditenin öngörülmesi amacıyla kullanılabileceği bildirilmektedir, ancak bu biyomarkerlar büyük ölçüde karaciğer tarafından sentezlenmesi nedeniyle akciğer ilişkili bir olayın takibinde yeterli özgünlüğe sahip değildir ve kullanımı sınırlıdır (41).

2.8.1. KOAH ve Komorbiditeler

Komorbidite, KOAH'la ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalık tanımlanmaktadır. KOAH'da komorbiditeler sık görülmekte ve hastalığın prognozuna etki etmektedirler (42**).** KOAH'lı hastalarda komorbiditelerin oluşumunda iki farklı görüş vardır, birincisi komorbiditelerin KOAH' lı hastaların akciğerinde başlayan inflamasyonun sistemik yayılımının sonucu oluştuğu, ikinci görüş ise multipl organ tutulumu ile seyreden sistemik inflamatuar durumun akciğer komponentinin olduğudur (43). İki görüşde tedavi edici sonuçlar açısından önemlidir. İlkinde tedavi akciğer merkezli iken diğerinde sitemik inflamatuar durum tedavi hedefi olmaktadır. Sistemik inflamasyonun KOAH'ın tamir ve savunma mekanizmalarında koruyucu rol oynayabileceği daha az olasılıkla düşünülmektedir (44).

2.8.1.1 KOAH ve Kardiyovasküler Hastalık

KOAH'ı olan hastalarda sigara, ileri yaş gibi ortak risk faktörleri nedeniyle KAH ve KKY sık görülmektedir. Ayrıca primer akciğer hastalığına bağlı kalp hastalıklarıda (PHT, ventriküler disfonksiyon) görülebilir. Akciğerler ve kalp arasında mevcut olan anatomik ve fonksiyonel ilişki kuvvetli olduğundan, organlardan birini etkileyen bir disfonksiyonun diğerinde de bazı sonuçlar oluşturmaktadır. Hafif ve orta KOAH 'lı olgularda ölüm nedenleri incelendiğinde; kardiyovasküler hastalık ve akciğer kanserinin ilk sırada yer aldığı gösterilmiştir (45).

KOAH'da kardiyovasküler hastalık riskindeki artışın hastalığın kendisiyle ilişkili sistemik inflamasyonun mu, yoksa ortak etiyolojik faktörlerin bir sonucumu olduğu halen aydınlatılamamıştır. KOAH'da gelişen düşük dereceli sistemik inflamasyon sistemik belirteçler aracılığı ile özellikleKAH gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (46).

İnflamasyon dışı mekanizmalarda KOAH'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olmaktadır. KOAH'lı hastalarda, özellikle ileri evrelerde solunum yükünün ve oksijen tüketiminin artışı kalp fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Hiperinflamasyona bağlı artan intratorasik basınç, venöz dönüşte ve kardiyak outputda azalmaya yol açmaktadır. KOAH'da bozulmuş nöroregülatör sistem ritim bozukluklarına neden olmaktadır. KOAH tedavisinde kullanılan$\beta_2$agonistler myokard iskemisini arttırmakta ve aritmi gelişmesine yol açabilmektedir (47).

Kardiyovasküler hastalıklar her yaşta, önemli bir morbidite etkenidir ve prevelansı gün geçtikçe artmaktadır. Tıkayıcı KAH genellikle koroner arter aterom plaklarıyla daralması sonucu gelişmektedir. Aterom plağı dışında konjenital anomaliler, radyasyon ve koroner arterleri tutan arterit gibi durumlarda da KAH görülmektedir. KAH altında yatan esas neden ateroskleroza yol açan endotel fonksiyon bozukluğudur (46).

Sin ve arkadaşlarının çalışmasında hava akım kısıtlaması ile lipid profili, kan basıncı, sigara öyküsü eşleştirildiğinde ağır hava akım kısıtlaması olanlarda daha

yüksek CRP ve CIIS (kardiyak zedelenme skoru) düzeyi saptanmıştır (48). İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda KOAH'lı hastalarda kardiyovasküler kaynaklı ve akciğer kanserli ölümlerin solunum yetmezliği nedeniyle gelişen ölümlerden daha sık olduğu gösterilmiştir (49,50). Semptom ve belirtileri birbiri ile karıştığı için KOAH'da kalp yetmezliğinin tanısı zordur. KOAH'lı hastalar arasında koroner ateroskleroz ile ilişkili kalp yetmezliği sıklığı %20 tespit edilmiştir (51).

2.8.1.2. KOAH ve Pulmoner Hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon KOAH'ın sık görülen komplikasyonudur, sağkalımı olumsuz etkiler ve ataklar nedeniyle hastaneye yatış riskini artırır. PHT, pulmoner arter duvarında kalınlaşma, pulmoner arter lümeninde daralma ve pulmoner vasküler direnç artışı ile karakterizedir. Son dönem KOAH'da prekapiller tip görülür (51).

PHT, deniz seviyesinde ve istirahat halinde ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 20mmhg'yı aşması olarak tanımlanmaktadır. Birçok kronik akciğer hastalığı PHT'a neden olabilmektedir ancak ensık rastlanılan neden KOAH'dır (52).

2.8.1.3. KOAH Ve Osteoporoz

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik mineral yapısında bozulma ile karakterize, kemiklerde kırıklara sebep olabilen sistemik kemik hastalığıdır. Osteoporozun klinik öncesindeki dönemine osteopeni denir. Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre bu tanımlamalar kemik mineral dansitesi ölçümleriyle yapılmaktadır. Kemik dansitometrisi ölçümünde dünyada en çok kullanılan metod dual enerji x-ray absorbsimetridir (DEXA). Bu metoda göre osteopenide T skoru -1 ile -2,5aralığında iken osteoporozda T skoru < -2,5'dur(40).KOAH olan hastalarda osteoporoz prevelansı oldukça yüksektir. Bu hasta grubunda hastalarda osteoporoz prevelansı %4-59 arasında değişmektedir. Birçok çalışmada KOAH'lı hastalarda, hafif evrede bile, kemik mineral dansitesinin düşüklüğü ve osteoporoz prevalansı çok yüksek bulunmuştur (52,53). İlginç olarak osteoporoz erkeklerde kadınlardan daha sık gözlenmiştir (54). KOAH'lı hastalarda osteoporoz riski için ileri yaş, hareketsizlik,

sigara, kötü beslenme, düşük BMI ve steroid kullanımı (yuksek doz inhale ve sistemik steroid) sayılabilir (55).

Sistemik inflamasyonun KOAH'da osteoporoz gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α, ve IL6 gibi önemli enflamatuar sitokinlerin reseptör aktivatör nükleer faktör kapa B ligand (RANKL) ekspresyonunu ve RANKL kaynaklı kemik rezorpsiyonunu uyardığı gösterilmiştir. Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand preosteoklastların üzerindeki reseptörü reseptör aktivatör nükleer kappa B'e bağlanarak, onların osteoklastlara dönüşmesini uyarır ve böylece kemik rezorpsiyonu oluşur. Osteoprotegerin ise RANKL için yalancı reseptör görevi görür ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. KOAH'da uzun süreli kullanılan glukokortikosteroidlerinde osteoprotegerin salınımını inhibe ederek osteoporoza neden olduğuna inanılmaktadır (56,57).

2.8.1.4. KOAH ve Anemi

Anemi, dolaşımdaki eritrosit kitlesinin veya kanın Hgb içeriğinin normal kabul edilen değerlerin altında olması durumudur. Anemi (DSÖ) göre; erkeklerde Hb 13 gr/dl, Htc'in %39'un altında, kadınlarda ise Hb12 gr/dl, Htc'in %36'ın altında olmasıdır. Polisitemi ise erkelerde Hgb değerlerinin 17gr/dl, kadınlarda 15gr/dl'nin üzerinde olması olarak tespit edilmiştir (58,59).

KOAH'daki eritropoez çeşitli faktörlerden etkilenerek polisitemi veya anemi gelişimine neden olur. Anemi veya polisitemi gelişimi hipoksi ve inflamatuar uyaranlar arasındaki dengeye bağlıdır ve anemi polisitemiden daha yaygındır (57). KOAH'da anemi mekanizması muhtemelen kronik hastalığa bağlı gelişen hepcidin ferroportin ekseni ve sitokin aracılığı ile gelişen eritropoietin direnciyle ilişkilidir. Diğer birçok kronik hastalıkta olduğu gibi KOAH'da da anemi prevelansının yüksek olması, immün mediyatörlerin (IFN-γ, TNF-α, IL-6) rol oynadığı inflamatuar yanıtla açıklanmıştır. Bu mekanizmanın, diğer kronik hastalıklarda da benzer olduğuna inanılmaktadır. İnflamatuar sitokinlerin artmış seviyeleri, kırmızı kan hücrelerinin oluşumunda hafif bir artış yaratsada ömrünü uzatmaktadır (58).

2.8.1.5. İskelet Kas Disfonksiyonu ve Malnütrisyon

KOAH'da malnütrisyon sıklıkla gözlenmektedir. Bu durumun başlıca nedeni, KOAH'da hipermetabolizma ve artan solunum işine bağlı olarak artan enerji gereksiniminin solunum güçlüğü nedeniyle bozulan beslenme ile karşılanamamasıdır. KOAH 'da malnütrisyon, solunum fonksiyonlarından bağımsız olarak, protein sentezinde azalmaya yol açarak vücut yağ ve kas kitlesinde azalmaya neden olur. Diyafragma ve diğer yardımcı solunum kasları gibi çizgili kaslarda disfonksiyon yaratarak egzersiz kapasitesini sınırlar ve parankimde amfizematöz değişikliklere yol açabilir. Ayrıca malnütrisyonun solunum merkezi kontrolünüde etkilediği, hipoksi ve hiperkapniye ventilasyon yanıtını, solunum dakika volüm azalttığı ve KOAH'lı olgularda akut solunum yetmezliği insidansını artırdığı düşünülmektedir (60).

Kas kitlesi kaybı, substrat ve protein metabolizma kontrolündeki değişiklikler ile kas hücresinin rejenerasyonu, apopitozu ve farklılaşmasını içeren karmaşık bir süreçtir, ancak KOAH'da bu dengenin hangi parçalarının bozuk olduğu ve bunun azalmış protein sentezinin mi yoksa artmış protein yıkımının bir sonucumu olduğu açık değildir. Kaşektik KOAH'nda miyofibriler protein yıkımının arttığı gösterilmiştir ancak maalesef protein sentezi ile ilgili hiçbir veri yoktur. İleri derecede düşük kilolu KOAH hastalarının iskelet kası hücrelerinde apopitoz artmıştır. Ancak bu gözlem kas erimesi olan ve kilosu stabil olan KOAH hastalarında henüz doğrulanmamıştır. KOAH'da inflamasyona ek olarak iskelet kas disfonksiyonunun gelişmesi ve progresyonu oksidatif stres artışı, reaktif oksijen türevlerinin (ROT) üretiminin artışı ve/veya antioksidan kapasitesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. ROT kas proteolizini artırabilir, kasa spesifik protein ekspreyonunu inhibe edebilir ve kas hücrelerinde apopitozu artırabilir. KOAH hastalarından alınan iskelet kası biyopsileri, oksidatif stresteki artışın bir kanıtı olarak protein karbonilasyonunun arttığını göstermektedir (44).

KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu (ör. β2 adrenerjik ilaçlar) iskelet kas fonksiyonlarını bozmaktadır. β2 adrenerjik ilaçlar oksijen tüketimini artırmakta ve oksidatif strese yol açmakta, oral kortikosteroidler ise iskelet kas güçsüzlüğüne neden olmaktadır (41).

2.8.1.6. KOAH ve Diabetes Mellitus

DM hastalarda ateroskleroza bağlı kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları diyabeti olmayanlara göre oldukça yüksektir (61). KOAH'da gelişen kronik hipoksinin, sistemik kortikosteroid kullanımının ve kronik inflamasyonun insülin rezistansı üzerine etkisi vardır. KOAH ile DM arasındaki ilişki net bilinmemektedir, ancak dolaşımdaki sitokinlerin etkisi üzerinde durulmaktadır. Dolaşımdaki artmış sitokin düzeylerinin insülin rezistansı üzerinden etki ederek Tip 2 DM gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. TNF-α ve IL-6 gibi sitokinlerin, insülin reseptöründe sinyal oluşumunu bloke ederek insülin direncini uyarır ve Tip 2 DM gelişme riskini artırır (44,61).

DM, KOAH'nın %1.6-16'sında görülmektedir. İleri evrelerde bu risk artmaktadır. KOAH'da kardiyovasküler hastalık riskinin araştırıldığı bir çalışmada, GOLD evre3 veya 4 olan hastalarda Tip2 DM prevelansının diğer evrelere oranla yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada kadınlarda DM riski 1,8 kat daha fazla bulunmuştur (62).

2.8.1.7. KOAH ve Depresyon

Depresyon, günlük etkinliklerinin yerine getirilmesinde zorlanma, konsantrasyon güçlüğü, zamanın geçişine ilgisizlik, yaşamdan zevk alamama, karamsarlık, ümitsizlik, aşırı keder, irritabilite gibi duygusal, zihinsel, davranışsal ve bedensel belirtilerin bulunduğu bir duygu durum bozukluğudur. Bedensel hastalığı olanlarda gerek belirti, gerek sendrom düzeyinde oldukça sık görülmekte olan depresyon prognoza'da olumsuz etkilidir. KOAH'da göreceli olarak yaş, kadın cinsiyet, sigara içimi ve FEV1 düşüklüğü ile bağlantılıdır (29).

Fiziksel bozuklukları nedeniyle KOAH'lı sıklıkla çevreden izoledir ve sosyal aktivitelere katılamaz. KOAH'da anksiyete ve depresyonun çok sık görülmesi sürpriz değildir ve diğer kronik hastalıklara göre daha yaygın görülmektedir. Klinik açıdan önemli depresif semptomların tüm hastaların %10-80'inde ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (38). Solunum kliniğinde yapılan bir çalışmada depresyon sıklığı %40 olarak tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada şiddetli KOAH olan

kişilerde depresyon sıklığı %25, hafif KOAH olanlarda %19.6 ve kontrol grubunda ise bu oran %17.5 bulunmuştur (63).

KOAH'lı hastalarda depresyondan bağımsız olarak, hipoksi, hiperkapni, hiperventilasyon ve solunum yetmezliği doğrudan beyin işlevlerini etkileyerek kognitif bozukluklar ve bellek işlev bozuklukları yaratarak kaygı, korku hissinden, konfüzyon ve deliryuma dek birçok bulguya neden olabilir (64).

2.8.1.8. KOAH ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

1997 yılında ASDA (American SLeep Disorders Association) OUAS tanımını; uykuda tekrarlayan üst solunum yolu tıkanmaları ile karakterize ve sıklıkla oksijen satürasyonunda azalmayla birlikte görülen bir sendrom olarak tariflemiştir. Hastalığın prevelansı %1-5 arasındadır (65). KOAH'da özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve yaşla birlikte uyku bozukluklarında görülme sıklığı artar. KOAH ve OUAS'nun birlikte görülmesi (overlap sendromu) ensık görülen uyku bozukluğudur (18). OUAS'lı hastalarda KOAH prevelansının normal popülasyona göre daha sık olmamasına karşılık ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara gibi ortak risk faktörlerine bağlı olarak iki hastalık sıklıkla birlikte görülmektedir (66).

2.8.1.9. KOAH Gastroözefagial Reflü ve Peptik Ülserü

Mide içeriğinin kardiyadan özefagusa doğru yer değiştirmesine gastroözefagial refü denir. GÖR normal bireylerde genellikle yemeklerden sonra günde 8-10 kez gözlenen fizyolojik bir olaydır ancak bu olay hastada semptom ve bulgulara yol açmışsa ve/veya distal özefagusta irritasyon ve zedelenmeye neden olmuşsa GÖR adı verilir (67). KOAH'da GÖR oluşumu için bir çok predispozan faktör vardır. Diafram düzleşmesi, intraabdominal ve negatif intratorasik basınçta artış, teofilin ve$\beta_2$agonist gibi alt özefagus sfinkter basıncını azaltan ilaçların kullanımı reflü oluşumunu artırır (68,69).

Özellikle KOAH'da kulanılan teofilin veβ_2 agonist GÖR prevelansınında artışa neden olmaktadırlar. Yapılan bir çalışmada $\beta_2$agonist kullanan hastalarda GÖR

görülme oranı %94 olarak bulunmuştur. Sigara alt özefagus sfinkter basıncını azaltarak GÖR görülme oranını artırır (69).

2.8.1.10.KOAH ve Akciğer Kanseri

Sigara içen KOAH olgularında akciğer kanseri gelişme oranı KOAH'ı olmayan sigara içicilerine göre 3-4 kat daha fazla görülmektedir. Bu durum KOAH'da gelişen aşırı miktardaki sistemik inflamasyon ve oksidatif stresle açıklanmaktadır. KOAH'da akciğer kanseri prevelansı kesitsel çalışmalarda %40 olarak bulunmuştur. Bu durum yaş, cinsiyet ve sigara kullanımına bağlıdır (41,70). Hem aktif sigara içenlerde hemde sigarayı bırakmış olanlarda FEV1 değeri akciğer kanseri gelişimi için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür ve hava akımı kısıtlaması ağırlaştıkça akciğer kanseri insidansı artmaktadır (47).

İnvitro çalışmalarda KOAH benzeri hava yolu inflamasyonu varlığında tiplendirilmeyen Haemophilus influenza kolonizassyonunun proliferasyonunu uyaran, apoptozisi inhibe eden sinyal yolaklarının aktive olmasıyla karsinogenezise katkıda bulunduğu gösterilmiştir (71). KOAH'da akciğer kanseri riski, kronik hava yolu inflamasyonu gözönüne alındığında, inhale kortikosteroidler mümkün kemopreventif ajanlar olarak kabul edilmiştir. Bir çalışmada inhale kortikosteroid kullanımının akciğer kanseri riskinde doza bağımlı azalma sağladığı gösterilmiştir (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelenerek, 29.09.2014 tarihinde 2014-09/06 nolu kararla onaylanmış olan bu çalışma Ekim 2014- Şubat 2015 tarihleri arasında 2014 Objectives The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) kriterlerine göre KOAH tanısına uyan toplam 179 hasta ile yapıldı. Spirometrik değerlendirmede bronkodilatatör sonrası FEV1/FVC 'nin <%70 altındaolan ve göğüs hastalıkları uzmanlarınca KOAH tanısı konmuş hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmadaki tüm hastalardan aydınlatılmış onam belgesi alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait sosyo-demografik özellikleri, sigara içme, alkol kullanımı, komorbid hastalıkları ve ek hastalıkları sorgulanarak kaydedildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi, SFT, Hb, Htc, MCV, CRP ve AKG değerleri kaydedildi.

Hastalar GOLD 2014 kriterlerine göre bronkodilatatör sonrası FEV1 değerine göre KOAH şiddeti spirometrik olarak, dört evrede değerlendirildi. GOLD 1-2 ağır olmayan GOLD 3-4 ağır olan hastalık olarak ayrıca iki gruba ayrıldı. Hastalara yüz yüze görüşme yöntemi ve retrospektif olarak dosyaları incelenerek komorbid hastalıkları kaydedildi. Komorbiditeler Charlson komorbidite indeksine göre belirlendi ve derecelendirildi. Bu puanlamaya göre 0 puan hafif, 1-2 puan orta, 3-4 puan ağır ve 5 ve üstü puan alanlar çok ağır olarak sınıflandırıldı (Tablo3.1) (73).

Hastaların AKG sonuçları göre solunumyetmezliği tipi üç'e ayrıldı. Bunlar; tip1 solunum yetmezliği (hipoksik $PaO_2 \leq 55$ mmHg) tip2 solunum yetmezliği (hiperkapnik $PCO_2 > 45$ mmHg) ve tip3 (normal kan gazı değerleri) olarak sınıflandırılmıştır (74,75).

Anemi tanısı DSÖ kriterlerine göre konuldu (erkeklerde Htc<39, kadınlarda Htc<36). Yine DSÖ kriterleri uyarınca Htc>55 olması polisitemi olarak kabul edildi. Hastalarda CRP değerleri <8 mg/l olanlar normal ve > 8mg/l olanlar ise infilamasyon olarak değerlendirildi (76),

Tablo 3.1: Charlson Kormorbitide İndeksi

Puan		
1	Koroner Arter Hastalığı	Hafif Karaciğer Hastalığı
	Kalp Yetmezliği	Serebro vasküler hastalık
	Kronik Akciğer Hastalığı	Bağ Doku Hastalığı
	Peptik Ülser	Diabetes Mellitus
	Periferik Damar Hastalığı	Demans
2	Hemipleji	Herhangi Bir Tümör
	Orta-Ağır Böbrek Hastalık	Lösemi
	Uç organ Hasarı İle Diyabet	Lenfoma
3	Orta ve Ağır Karaciğer Hastalığı	
4	Metastatik Solıd Tümör	
	AIDS	

Tablo 3.2: Charson Komorbitide İndeksi Sınıflaması

Hafif	0 Puan
Orta	1-2 Puan
Ağır	3-4 Puan
Çok Ağır	> ve eşit 5

3.1. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatiksel analizler için IBM SPSS Statistic 20(IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılım uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatiksel metodların (ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında

normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Turkey HDS testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Continutiy (Yates) düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılanların 117'si (%65.4) erkek, 62'si (%34.6) kadındı. Hastaların yaşları 29 ile 85 arasında değişmekte olup, ortalaması 64.51±11.04 yıldır. Hastaların 5'i (%2,8) alkol kullanmaktaydı. Hastaların 52'si (%29,1) halen sigara içerken, 70'i (%39,1) içmemekteydi ve 57'si (%31,8) ise eski içiciydi (tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

		n	**%**
Cinsiyet	Erkek	117	65,4
	Kadın	62	34,6
Alkol Kullanımı	Var	5	2,8
	Yok	174	97,2
Sigara Kullanımı	İçiyor	52	29,1
	İçmiyor	70	39,1
	Eski içici	57	31,8

Hastaların 21'i (%11.7) GOLD Evre 1, 73'ü (%40.8) Evre 2, 63'ü (%35.2) Evre 3 ve 22'si (%12.3) Evre 4'tü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastaların GOLD Evrelemesine Göre Dağılımı

		n	**%**
GOLD Evre	Evre 1	21	11,7
	Evre 2	73	40,8
	Evre 3	63	35,2
	Evre 4	22	12,3

Hastaların 122'sinde (%68,2) solunum yetemezliği görülmezken, 28'inde (%15,6) Tip 1, 29'u (%16,2) Tip 2 olarak görülmektedir (Tablo 4. 3).

Tablo 4. 3: Hastaların Solunum Yetmezliği Tipine Göre Dağılımı

		n	**%**
Solunum Yetmezliği	Yok	122	68,2
	Tip 1	28	15,6
	Tip 2	29	68,2

Hastaların 91'i (%50,8) ağır tip hasta değilken, 88'i (%49.2) ağır tip hastaydı. Hastaların 129'unda (%72,1) Ph tipi normal, 10'unda (%5,6) respiratuvar asidoz, 25'inde (%14) respiratuvar alkaloz, 3'ünde (%1.7) metabolik asidoz, 12'sinde (%6,7) metabolik alkalozdur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hastaların Ağırlık ve pH Tiplerinin Dağılımı

	n	**%**
Hastalık tipi		
Ağır olmayan	91	50,8
Ağır olan	88	49,2
Ph tipi		
Normal	129	72,1
Respiratuvar Asidoz	10	5,5
Respiratuvar Alkaloz	25	14
METB Asidoz	3	1,7
METB Alkaloz	12	6,7

Hastaların 146'sında (%81,6) hemoglobini normaldi, 18'inde (%10,1) anemi ve 15'inde (%8.4) polisitemi vardı. Hastaların 90'ında (%50,3) inflamasyon yokken, 89'unda (%49,7) vardı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Hastaların Hemogram ve İnflamasyon Dağılımı

	n	**%**
Hemogram		
Normal Hemoglobin	146	81,5
Anemi	18	10,1
Polisitemi	15	8,4
İnflamasyon		
Normal (CRP<8mg/l)	90	50,3
Yüksek (CRP>8mg/l)	89	49,7

En sık görülen komorbid hastalıklar kardiyovasküler hastalıklardı (HT, KAH, KY) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Komorbidit Hastalıklarının Dağılımı (n=179)

	n	**%**
Hipertansiyon	109	60,9
Diyabet	49	27,4
Koroner Arter Hastalığı	59	33,0
Kalp Yetmezliği	36	20,1
Serebro Vasküler Hastalık	15	8,4
Depresyon	35	19,6
Anemi	24	13,4
Peptik Ülser	20	11,2
Gastro Özefagial Reflü	28	15,6
Akciğer Kanseri	6	3,4
Osteoporoz	28	15,6
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	16	8,9
Renal Hastalık	8	4,5
Periferik Damar Hastalığı	17	9,5
Pulmoner Hipertansiyon	8	4,5
DiğerHastalıklar*	110	61,5

* Troid Hastalığı, Bening Prostat Hiperplazisi, Glokom, Geçirilmiş Tüberküloz

Hastaların CKİ değerleri 1 ile 7 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.39±1.4'tür. Hastaların 101'inde (%56.4) CKI derecesi orta, 62'sinde (%34.6) ağır ve 16'sında (%8.9) çok ağırdır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Hastaların Charlson Komorbidite Indekslerinin dağılımı

		Min-Max	**Ort±SS**
CKI		1-7	2,39±1,4
		n	%
CKI Derecesi	Orta	101	56,4
	Ağır	62	34,6
	Çok ağır	16	8,9

Cinsiyetlere göre HT, KAH, KY, SVH, depresyon, gastro özefagial reflü, akciğer kanseri, obstrüktif uyku apne sendromu, renal hastalık, PDH ve diğer hastalıkların görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kadın hastalarda DM görülme oranı (%38.7), erkek hastalardan (%21.4) istaistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Kadın hastalarda anemi görülme oranı (%22.6), erkek hastalardan (%8.5) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).Kadın hastalarda peptik ülser görülme oranı (%19.4), erkek hastalardan (%6.8) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Kadın hastalarda osteoporoz görülme oranı (%35.5), erkek hastalardan (%5.1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.001). Kadın hastalarda PHT görülme oranı (%11.3), erkek hastalardan (%0.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.01$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Cinsiyetlere Göre Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

	Cinsiyetler		
	Erkek	**Kadın**	**p**
	n (%)	**n (%)**	
[1]Hipertansiyon	67 (%57,3)	42 (%67,7)	0,228
[1]Diyabet	25 (%21,4)	24 (%38,7)	0,021*
[1]Koroner Arter Hastalığı	40 (%34,2)	19 (%30,6)	0,755
[1] Kalp Yetmezliği	21 (%17,9)	15 (%24,2)	0,426
1Serebrovasküler Hastalık	(%6,8)	7 (%11,3)	0,460
[1]Depresyon	20 (%17,1)	15 (%24,2)	0,346
[1]Anemi	10 (%8,5)	14 (%22,6)	0,017*
[1]Peptik Ülser	8 (%6,8)	12 (%19,4)	0,023*
[1]Gastro Özefagial Reflü	17 (%14,5)	11 (%17,7)	0,729
[2]Akciğer Kanseri	4 (%3,4)	2 (%3,2)	1,000
[1]Osteoporoz	6 (%5,1)	22 (%35,5)	0,001**
[1]OUAS	13 (%11,1)	3 (%4,8)	0,261
[2]Renal Hastalık	5 (%4,3)	3 (%4,8)	1,000
[1]Periferik Damar Hastalığı	11 (%9,4)	6 (%9,7)	1,000
[2]Pulmoner Hipertansiyon	1 (%0,9)	7 (%11,3)	0,003**
[1]Diğer Hastalıklar*	69 (%59)	41 (%66,1)	0,439

*[1]Continuity (Yates) Düzeltmesi [2]Fisher-Exact Test *p<0.05 **p<0.01*

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

** Troid Hastalığı, Bening Prostat Hiperplazisi, Glokom, Geçirilmiş Tüberküloz*

GOLD evreleri arasında hipertansiyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05). Farklılığın hangi evreden kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, Evre 1 olan hastalarda hipertansiyon görülme oranı (%33.3), Evre 2 (%67.1) ve Evre 3 (%65.1) olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeydedüşük bulundu(p1:0.011; p2:0.022;). Diğer evrelerde anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (p>0.05).

GOLD evreleri arasında KY görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.050). Farklılığın hangi evreden kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, Evre1 olan hastalarda

KY görülme oranı (%0), Evre2 (%19.2), Evre3 (%23.8) ve Evre4 (%31.8) olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p1:0.034; p2:0.017; p3:0.009). Diğer evreler arasında KY görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0.05).

GOLD evreleri arasında diğer komorbidite hastalıklarının görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (p>0.05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: GOLD Evrelerine Göre Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

	GOLD Evreleri				
	Evre 1	**Evre 2**	**Evre 3**	**Evre 4**	**p**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
Hipertansiyon	7 (%33,3)	49 (%67,1)	41 (%65,1)	12 (%54,5)	0,033*
Diyabet	7 (%33,3)	14 (%19,2)	23 (%36,5)	5 (%22,7)	0,126
Koroner Arter Hastalığı	2 (%9,5)	26 (%35,6)	24 (%38,1)	7 (%31,8)	0,101
Kalp Yetmezliği	0 (%0)	14 (%19,2)	15 (%23,8)	7 (%31,8)	0,050*
Serebrovasküler Hastalık	2 (%9,5)	5 (%6,8)	6 (%9,5)	2 (%9,1)	0,944
Depresyon	5 (%23,6)	13 (%17,8)	10 (%15,9)	7 (%31,8)	0,387
Anemi	5 (%23,8)	8 (%11)	10 (%15,9)	1 (%4,5)	0,245
Peptik Ülser	3 (%14,3)	10 (%13,7)	7 (%11,1)	0 (%0)	0,328
Gastro Özafagial Reflü	4 (%19)	14 (%19,2)	7 (%11,1)	3 (%13,6)	0,588
Akciğer Kanseri	2 (%9,5)	1 (%1,4)	1 (%1,6)	2 (%9,1)	0,102
Osteoporoz	2 (%9,5)	11 (%15,1)	12 (%19)	3 (%13,6)	0,745
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	1 (%4,8)	5 (%6,8)	9 (%14,3)	1 (%4,5)	0,311
Renal Hastalık	1 (%4,8)	1 (%1,4)	5 (%7,9)	1 8%4,5)	0,331
Periferik Damar Hastalığı	0 (%0)	7 (%9,6)	8 (%12,7)	2 (%9,1)	0,398
Pulmoner Hipertansiyon	0 (%0)	3 (%4,1)	2 (%3,2)	3 (%13,6)	0,143
Diğer Hastalıklar	14 (%66,7)	40 (%54,8)	42 (%66,7)	14 (%63,6)	0,505

Ki-Kare Test **p<0.05*

GOLD evreleri arasında CKİ sınıflamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p>0.05) (Tablo 4.8).

Tablo 4.10: GOLD Evrelerine Göre CKİ Değerlendirilmesi

	GOLD Evreleri				
CKİ	**Evre 1**	**Evre 2**	**Evre 3**	**Evre 4**	**P**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
Orta	13 (%61,9)	46 (%63)	30 (%47,6)	12 (%54,5)	
Ağır	6 (%28,6)	22 (%30,1)	26 (%41,3)	8 (%36,4)	0,715
Çok Ağır	2 (%9,5)	5 (%6,8)	7 (%11,1)	2 (%9,1)	

Ki-Kare Test

Sigara kullanımına göre KAH, KY, SVH, depresyon, anemi, GÖR, akciğer kanseri, renal hastalık ve PHT görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktayken (p>0.05) sigara kullanımı ile obstrüktif uyku apne sendromu(p:0.012), hipertansiyon (p:0,001) ve osteoporoz arasında (p:0.001) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

Tablo 4.11: Sigara Kullanımına Göre Komorbidite Değerlendirilmesi

	Sigara kullanımı		
	İçiyor ve eski içici	**İçmiyor**	**p**
Hipertansiyon	22(%20.2)	87(%79.8)	0,001*
Diyabet	11(%22,4)	38(%77,6)	0,232
KAH	12(%20,3)	47(%79,7)	0,072
Konjestif Kalp Yetmezliği	6(%16,79)	30(%83,3)	0,067
Serebro Vasküler Hastalık	3(%20)	12(%80)	0,420
Depresyon	11(%31,4)	24(%68,6)	0,730
Anemi	7(%29,2)	17(%60,8)	0,989
Peptik Ülser	6(%30)	14(%70)	0,921
Gastro Özefagial Reflü	10(%35,7)	18(%64,3)	0,398
Akciğer Kanseri	3(%50)	3(%50)	0,359
Osteoporoz	1(%3,6)	27(%96,4)	0,001*
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	9(%56,3)	7(%43,8)	0,012*
Renal Hastalık	3(%37,5)	5(%62,5)	0,59
Lenfoma	1(%100)	0(%100)	0,29
Periferik Damar Hastalığı	3(%17,6)	14(%82,4)	0,276
PHT	50(%29,2)	121(%70,8)	0,796
Diğer Hastalıklar	24(%59,4)	86(%40,6)	0,092
P<0,005			

KOAH'nın derecesine göre hastalarda hipertansiyon, diyabet, KAH, konjestif kalp yetmezliği, serebro vasküler hastalık, depresyon, anemi, peptik ülser, gastro özefagial reflü, akciğer kanseri, osteoporoz, obstrüktif uyku apne sendromu, renal hastalık, periferik damar hastalığı, PHT ve diğer hastalıkların görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: KOAH Derecesine Göre Komorbiditelerinin Değerlendirilmesi

	Ağır olmayan	Ağır olan	p
	n (%)	n (%)	
[1]Hipertansiyon	55 (%60,4)	54 (%61,4)	0,899
[2]Diyabet	21 (%23,1)	28 (%31,8)	0,253
[1]Koroner Arter Hastalığı	27 (%29,7)	32 (%36,4)	0,341
[2] Kalp Yetmezliği	13 (%14,3)	23 (%26,1)	0,073
[2]Serebro Vasküler Hastalık	7 (%7,7)	8 (%9,1)	0,946
[2]Depresyon	17 (%18,7)	18 (%20,5)	0,912
[2]Anemi	13 (%14,3)	11 (%12,5)	0,896
[2]Peptik Ülser	13 (%14,3)	7 (%8)	0,268
[2]Gastro Özefagial Reflü	18 (%19,8)	10 (%11,4)	0,179
[3]Akciğer Kanseri	2 (%2,2)	4 (%4,5)	0,439
[2]Osteoporoz	13 (%14,3)	15 (%17)	0,762
[2]Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	5 (%5,5)	11 (%12,5)	0,167
[3]Renal Hastalık	2 (%2,2)	6 (%6,8)	0,164
[2]Periferik Damar Hastalığı	7 (%7,7)	10 (%11,4)	0,560
[3]Pulmoner Hipertansiyon	3 (%3,3)	5 (%5,7)	0,492
[1]Diğer Hastalıklar	53 (%58,2)	57 (%64,8)	0,229

[1]Ki-Kare Test [2]Continuity (Yates) Düzeltmesi [3]Fisher-Exact Test

Hemogram grupları arasında hipertansiyon, diyabet, KAH, depresyon, gastro özefagial reflü, akciğer kanseri, osteoporoz, obstrüktif uyku apne sendromu, lenfoma, periferik damar hastalığı, PHT ve diğer hastalıkların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (p>0.05). Fakat hemogram grupları arasında KY (p:0.023) ve ranal hastalık (p:0.001) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 4.13: Hemogram'a Göre KomorbiditelerinDeğerlendirilmesi

	Hemogram			
	Normal hemoglobin	**Anemi**	**Polisitemi**	**p**
	n (%)	n (%)	n (%)	
[1]Hipertansiyon	85 (%58,2)	15 (%83,3)	9 (%60)	0,119
[2]Diyabet	35 (%24)	9 (%50)	5 (%33,3)	0,056
[1]KoronerArter Hastalığı	51 (%34,9)	7 (%38,9)	1 (%6,7)	0,073
[2] Kalp Yetmezliği	26 (%17,8)	8 (%44,4)	2 (%13,3)	0,023*
[2]Serebro Vasküler Hastalık	8 (%5,5)	5(%27,8)	2 (%13,3)	0,004**
[2]Depresyon	29 (%19,9)	5 (%27,8)	1 (%6,7)	0,306
[2]Peptik Ülser	12 (%8,2)	7 (%38,9)	1 (%6,7)	0,001**
[2]Gastro Özefagial Reflü	24 (%16,4)	3 (%16,7)	1 (%6,7)	0,606
[3]Akciğer Kanseri	5 (%3,4)	1 (%5,6)	0 (%0)	0,673
[2]Osteoporoz	21 (%14,4)	6 (%33,3)	1 (%6,7)	0,069
[2]Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	12 (%8,2)	1 (%5,6)	3 (%20)	0,272
[3]Renal Hastalık	3 (%2,1)	4 (%22,2)	1 (%6,7)	0,001**
PeriferikDamarHastalığı	13 (%8,9)	2 (%11,1)	2 (%13,3)	0,831
[3]Pulmoner Hipertansiyon	6 (%4,1)	2 (%11,1)	0 (%0)	0,272
[1]Diğer Hastalıklar	91 (%62,3)	12 (%66,7)	7 (%46,7)	0,441

*Ki-Kare Test *p<0.05 **p<0.01*

İnfilamasyon derecesine göre hastalarda KAH, serebo vasküler hastalık, depresyon, anemi, peptik ülser, gastro özefagial reflü, akciğer kanseri, osteoporoz, obstrüktif uyku apne sendromu, renal hastalık, lenfoma ve PHT görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamazken ($p>0.05$) hipertansiyon, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, renal hastalık ve periferik damar hastalığı görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark mevcuttu (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: İnflamasyon'a Göre Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

	İnfilamasyon		
	Normal	**Yüksek**	**p**
	n (%)	**n (%)**	
[1]Hipertansiyon	45 (%50)	64 (%71,9)	0,003**
[2]Diyabet	17 (%18,9)	32 (%36)	0,017*
[1]Koroner Arter Hastalığı	25 (%27,8)	34 (%38,2)	0,138
[2] Kalp Yetmezliği	12 (%13,3)	24 (%27)	0,037*
[2]Serebro Vasküler Hastalık	4 (%4,4)	11 (%12,4)	0,101
[2]Depresyon	18 (%20)	17 (%19,1)	1,000
[2]Anemi	8 (%8,9)	16 (%18)	0,118
[2]Peptik Ülser	10 (%11,1)	10 (%11,2)	1,000
[2]Gastro Özefagial Reflü	17 (%18,9)	11 (%12,4)	0,319
[3]Akciğer Kanseri	3 (%3,3)	3 (%3,4)	1,000
[2]Osteoporoz	12 (%13,3)	16 (%18)	0,516
[2]Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	8 (%8,9)	8 (%9)	1,000
[3]Renal Hastalık	1 (%1,1)	7 (%7,9)	0,034*
[2]Periferik Damar Hastalığı	3 (%3,3)	14 (%15,7)	0,011*
[3]Pulmoner Hipertansiyon	4 (%4,4)	4 (%4,5)	1,000
[1]Diğer Hastalıklar	50 (%55,6)	60 (%67,4)	0,103

*[1]Ki-Kare Test [2]Continuity (Yates) Düzeltmesi [3]Fisher-Exact Test *p<0.05 **p<0.01*

Ph tipleri arasında hastalarda hipertansiyon, diyabet, KAH, KY, SVH, depresyon, peptik ülser, GÖR, akciğer kanseri, osteoporoz, OSAS, renal hastalık, lenfoma, PDH, PHT ve diğer hastalıkların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktayken ($p>0.05$). Ph tipleri arasında hastalarda anemi görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.016$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Ph Tiplerine Göre KomorbiditelerinDeğerlendirilmesi

Ph tipi	**Normal**	**Respiratuvar Asidoz**	**Respiratuvar Alkaloz**	**METB Asidoz**	**METB Alkaloz**	**p**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
Hipertansiyon	7 (%70)	18 (%72)	75 (%58,1)	3 (%100)	6 (%50)	0,33
Diyabet	2 (%20)	8 (%32)	34 (%26,4)	1 (%33,3)	4 (%33,3)	0,93
Koroner Arter Hastalığı	6 (%60)	10 (%40)	36 (%27,9)	1 (%33,3)	6 (%50)	0,14
Kalp Yetmezliği	3 (%30)	4 (%16)	25 (%19,4)	0 (%0)	4 (%33,3)	0,56
Serebro Vasküler Hastalık	2 (%20)	3 (%12)	8 (%6,2)	0 (%0)	2 (%16,7)	0,36
Depresyon	3 (%30)	4 (%16)	23 (%17,8)	2 (%66,7)	3 (%25)	0,23
Anemi	0 (%0)	1 (%4)	18 (%14)	2 (%66,7)	3 (%25)	0,02 *
Peptik Ülser	0 (%0)	2 (%8)	14 (%10,9)	1 (%33,3)	3 (%25)	0,26
Gastro Özefagial Reflü	1 (%10)	2 (%8)	22 (%17,1)	1 (%33,3)	2 (%16,7)	0,69
Akciğer Kanseri	1 (%10)	1 (%4)	4 (%3,1)	0 (%0)	0 (%0)	0,75
Osteoporoz	3 (%30)	4 (%16)	18 (%14)	1 (%33,3)	2 (%16,7)	0,63
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	2 (%20)	2 (%8)	12 (%9,3)	0 (%0)	0 (%0)	0,55
Renal Hastalık	1 (%10)	0 (%0)	5 (%3,9)	1 (%33,3)	1 (%8,3)	0,08
Periferik Damar Hastalığı	0 (%0)	3 (%12)	12 (%9,3)	0 (%0)	2 (%16,7)	0,69
Pulmoner Hipertansiyon	1 (%10)	1 (55)	5 (%3,9)	0 (%0)	1 (%8,3)	0,85
Diğer Hastalıklar	9 (%90)	19 (%76)	75 (%58,1)	1 (%33,3)	6 (%50)	0,10

Ki-Kare Test **p<0.05*

Solunum yetmezliği tipleri arasında hastalarda HT, DM, KAH, KY, SVH, depresyon, anemi, peptik ülser, GÖR, akciğer kanseri, osteoporoz, renal hastalık, lenfoma, PDH, PHT ve diğer hastalıkların görülme oranları açısından istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken (p>0.05) obstrüktif uyku apne sendromu görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.021). Farklılığın hangi solunum yetmezliği tipinden kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, Solunum yetmezliği Tip 2 olan hastalarda obstrüktif uyku apne sendromu görülme oranı (%20.7), solunum yetmezliği Tip 1 olan hastalardan (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.023) (Tablo4.16).

Tablo4.16: Solunum Yetmezliğine Göre KomorbiditelerinDeğerlendirilmesi

	Solunum Yetmezliği			
	Tip 1	**Tip 2**	**Yok**	**p**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	
Hipertansiyon	15 (%53,6)	21 (%72,4)	73 (%59,8)	0,316
Diyabet	10 (%35,7)	12 (%41,4)	27 (%22,1)	0,063
Koroner Arter Hastalığı	11 (%39,3)	10 (%34,5)	38 (%31,1)	0,698
Kalp Yetmezliği	5 (%17,9)	10 (%34,5)	21 (%17,2)	0,108
Serebro Vasküler Hastalık	2 (%7,1)	3 (%10,3)	10 (%8,2)	0,902
Depresyon	5 (%17,9)	6 (%20,7)	24 (%19,7)	0,963
Anemi	5 (%17,9)	3 8%10,3)	16 (%13,1)	0,697
Peptik Ülser	5 (%17,9)	2 (%6,9)	13 (%10,7)	0,401
Gastro Özefagial Reflü	6 (%21,4)	3 (%10,3)	19 (%15,6)	0,515
Akciğer Kanseri	0 (%0)	2 (%6,9)	4 (%3,3)	0,350
Osteoporoz	4 (%14,3)	3 (%10,3)	21 (%17,2)	0,643
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	0 (%0)	6 (%20,7)	10 (%8,2)	0,021*
Renal Hastalık	2 (%7,1)	3 (%10,3)	3 (%2,5)	0,137
Periferik Damar Hastalığı	3 (%10,7)	6 (%20,7)	8 (%6,6)	0,064
Pulmoner Hipertansiyon	2 (%7,1)	3 (%10,3)	3 (%2,5)	0,137
Diğer Hastalıklar	19 (%67,9)	17 (%58,6)	74 (%60,7)	0,735

Ki-Kare Test **p<0.05* ***p<0.01*5

5. TARTIŞMA

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde KOAH bilinci giderek artmaktadır. KOAH akciğer ve akciğer dışı etkileri olan bir hastalıktır. Hastalığın oluşturduğu inflamasyon hem akciğerlerde hemde sistemik olarak etki gösterir. Sistemik inflamasyon hastalığın prognozunuda etkileyen pek çok komorbiditeyi birlikte getirir. Son yıllarda KOAH'ın akciğerle sınırlı bir hastalık olmadığı, sistemik inflamasyon nedeniyle ortak risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde sistemik etkilerin oluştuğu bildirilmiştir (77).

İncalzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ağır KOAH'lı hastalarda en sık saptanan komorbid hastalıkların HT (%28), DM (%14) ve iskemik kalp hastalığı olduğu bildirilmiştir (78). Hastanede yatışı sırasında ölen KOAH'lı hastalarda yapılan bir çalışmada en sık eşlik eden komorbid durumların krdiyovasküler hastalıklar ve DM olduğu tespit edilmiştir (79). Yapılan başka bir çalışmada akut atakla hastaneye yatan KOAH'lı olgularda en sık görülen komorbiditenin HT olduğu gösterilmiştir. Bu çaışmada HT takiben en sık görülen komorbiditelerin KBY, DM ve kardiyovasküler hastalıklar olduğu belirtilmiştir (80). Bizim çalışmamızda en sık rastlanan komorbid hastalıklar HT, KAH ve DM olarak saptanmıştır. İnflamasyonu yüksek ola hastalarda HT(%71,9) ve DM (%36) görülme oranı normal olan hastalara göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Bu durum bazı çalışmalarda olduğu gibi inflamasyonun komorbiditeye etkisi olabileceğini düşündürmektedir (81,82).

İspanya'da 10.711 KOAH'lı hastanın kendi ifadelerine dayanan bilgilere göre sosyo-demografik özellikler ve komorbiditelerin incelendiği çok merkezli bir çalışmada KOAH'lı kadınlarda en sık HT, DM, depresyon ve anksiyete, KOAH'lı erkeklerde ise en sık HT, KAH, anksiyete ve peptik ülser saptanmıştır (83). Adanada yapılan bir çalışmada KOAH'lı erkeklerde en sık görülen komorbiditeler sırasıyla HT (%42,5), metabolik sendrom (%35,4), osteoporoz (%29,1), KAH (%19), PHT (%16,5) iken, KOAH'lı kadınlarda en sık görülen komorbiditeler sırasıyla depresyon (%46,7), metabolik sendrom (%46,7), HT (%33,3), osteoporoz (%26,7), DM (26,7) dir (77). Bizim çalışmamızda erkeklerde en sık görülen komorbiditeler sırasıyla HT, KAH, DM ve KY iken kadınlarda en sık görülen komorbiditeler sırasıyla HT,DM, osteoporoz ve KAH idi. Bu farklılığın sebebinin metadoloji farklılığından, ülkeler ve

bölgeler arasındaki hastalık prevelansı farklılıklardan, erkek ve jadınların risk faktörlerine maruziyetteki ve bu risk faktörlerine duyarlılıklarının farklılığından kaynaklanabilir.

KOAH ve birçok hastalığın arka planında sistemik inflamasyon görünsede semptom ve belirtileri birbiri ile karıştığı ve klinik tanımlamaların yetersizliği yüzünden KOAH'lı hastalardaki sol ventrikül yetmezliğinin sıklığı bilnmemektedir. Hasta ifadelerine dayalı doktor tanılı komorbiditelerin arştırıldığı bir çalışmada kalp yetmezliği prevelansı %14,5 olarak saptanmıştır (84). KOAH hastalarında tıbbi kayıtların incelenmesi ile belirlenen kalp yetmezliği prevelansı iki çalışmada %13,5 ve %19 olarak bildirilmiştir (85,86). Rutten ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, daha önce tanı almamış KOAH'da sol ventrikül yetmezliği prevelansının %20 olduğunu göstermişlerdir (87) Bizim yaptığımız çalışmada KY görülme sıklığı %20,1 olarak tespit edildi. Bu oran yapılan diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Akciğer fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte DM gelişme riski arasında ilişki tartışmalıdır. KOAH'lı hastalarda DM sıklığı %10-14 arasında değişmektedir (88). Loukides ve Polyzogopulos KOAH'lı hastaların %15'inde DM'un eşlik ettiğini göstermişlerdir (89). Çilli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DM oranı %7,4 bulunmuştur (90). Yapılan bir çalışmada KOAH ve DM arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (91). Bolton ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DM olmayan KOAH'lı hastalarda sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek insülin direnci saptanmış ve insülin direncinin sistemik inflamasyon artışı ile birlikte kardiyovasküler hastalık ve tip2 DM gelişimi için risk artışına neden olduğunu göstermişlerdir (92). KOAH'lı hastalarda DM varlığının infeksiyon sıklığını ve diğer komorbiditelere benzer olarak alevlenmeleri ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (93). Bizim çalışmamızda DM sıklığı %27,4 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda inflamasyon seviyeleri yüksek olan hastalarda DM görülme oranı inflamasyonu olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur. Bu verilerde diğer çalışmalarda olduğu gibi inflamasyon ile DM görülme sıklığının artışının bir göstergesi olabilir. DM görülme oranın yüksekliği bölgesel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Amerika'da yapılan iki ayrı çalışmada KOAH'da anemi prevalansı sırasıyla %10,6 ve %5,3 olarak bulunmuştur (94).

Halpern ve arkadaşlarının geniş populasyonlu serilerinde ise bu oran %21 olarak tespit edilmiştir (59). Yapılan başka bir çalışmada KOAH'nın %8,4'ünde polisitemi tespit etmelerine karşın, aynı çalışmada erkeklerde %12,6 ve kadınlarda %8,2'lik anemi prevelansı bildirmişlerdir. Bu çalışmada anemili hastaların hastaneye yatış sürelerinin uzadığı, yanı sıra yaşam sürelerinin azaldığı sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada Htc'in %5'lik artışına karşılık rölatif ölüm riskinde %14'lük bir azalma hesaplamışlardır (95). 2009 yılında İstanbulda yapılan bir çalışmada KOAH'da anemi görülme %19,6 kronik hastalık anemisi olarak KOAH'a bağlı anemi oranı ise %13,7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada polisitemi oranı ise %4,9 olarak tespit edilmiştir (96). Shorr ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir başka retrospektif çalışmada, hastaların yaklaşık yarısının kadın olduğu gözlenmiş, anemi prevalansı %33, polisitemi %8 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ek hastalıkların oranına bakılmiş ve kardiyovasküler hastalık %87, DM %29 ve KBY %10 olarak saptanmıştır. Bu ek hastalıkların anemisi olan hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir (97). Bizim yaptığımız çalışmada anemi görülme prevalansı %13,4 ve polisitemi görülme oranı ise %8,4 olarak tespit edilmiştir. Bu oranın düşük çıkmasının sebebinin bölgesel farklılık ve olgu sayısının az olması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda anemisi olan hastaların %44,4 KY, %38,9 KAH ve %50'sinde DM tespit edildi. Bu verilerin diğer çalışmalarla uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

TORCH çalışması için toplanan 6000 KOAH'lı hastanın yarısından fazlasında osteoporoz veya osteopeni Dexa ile tespit edilmiştir (98). Bir çalışmada osteoporoz sıklığı GOLD Evre 4 hastalarında %75 olarak bildirilmiştir. Bu oranın kadınlarda daha fazla olsa bile erkekler için yüksek olduğu bildirilmiştir (99). Sinn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada osteoporoz prevelensı erkeklerde %10 kadınlarda %33 saptanmıştır. Osteoporoz riski orta dereceli KOAH'ı olanlarda 2,1 kat, ciddi KOAH'ı olanlarda ise 2,4 kat artmıştır. Üstelik bu hastalarda osteoporotik fraktür riskide yüksek bulunmuştur (100). Bizim çalışmamızda osteoporoz prevelansı %15,6 olarak tespit edilmiştir. Hastalığın ağırlığı ile osteoporoz sıklığı arasında anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. KOAH'da eşlik eden sistemik inflamasyon osteoporoz gelişimi için risk faktörüdür (101). Bizim çalışmamızda ise inflamasyonla osteoporoz

arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmamıza katılan hasta sayısının eksikliğinden ve hastaların vermiş olduğu bilgilerin eksikliğinden kaynaklanabilir.

Bir sistematik literatur çalışmasında KOAH 'lı hastalarda depresyon prevelansı %7-42 olarak bildirilmiştir (102). Elik ve arkadaşları KOAH'nın %25'inde depresif bozukluk, %44,4'nde psikojenik anksiyete saptamışlardır (103). Sözer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada depresyon ve anksiyete oranının KOAH'lı hastalarda sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (104). Başka bir çalışmada KOAH'lı hastalarda %50'ye varan oranda depresyon bildirilmiştir (105). Özkan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH'lı hastalarda depresyon yaygınlığı %2-42 arasında değiştiği belirtilmiştir (106). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise KOAH'lı hastalarda major depresyon sıklığının %39,5 olduğu bildirilmiştir (107). Dahlen ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH'lı hastaların %40'ında anksiyete ve depresyon olduğunu tespit etmişlerdir (108), ECLİPSE çalışmasında KOAH'lı ve KOAH'ı olmayan sigara içicisinde ve sigara içmeyen kişilerde depresyon prevelansı değerlendirilmiştir. Depresyon prevalansı KOAH'ı olan hastalarda (%26), KOAH'ı olmayan sigara içenlerden (%12) ve sigara içmeyenlerden (%7) daha yüksek olarak bulunmuştur (109,110). Bizim çalışmamızda depresyon prevelansı %19,6 olarak tespit edilmiştir. Sigara içmeyenlerde depresyon oranı %68,6 ve içenlerde ise bu oran %31,4 olarak bulundu.

KOAH ve böbrek yetmezliği arasındaki ilişki KOAH'lı yaşlı hastaların (ortalama yaş: 75,4 yıl) değerlendirildiği bir seride araştırlmış ve bu hastaların %43'ünde böbrek yetmezliği saptanırken KOAH'ı olmayan yaşlı erişkinlerin %23'ünde böbrek yetmezliği bulunmuştur. Bu çalışmada KOAH hastalarında gizli ve aşikar KBY prevelansı sırasıyla %20,8 ve %22,2 olarak bulunmuştur (111). Başka bir çalışmada KOAH'lı hastaların %11,3'ünde KBY tespit edilmiştir (112) Bizim çalışmamızda KBY görülme oranı %4,3 olarak saptandı. Bu oranın düşüklüğü hasta sayısının azlığına bağlandı.

Yapılan iki çalışmada KOAH'da GÖR görülme prevelansı sırasıyla %37 ve %26,8 olarak bildirilmiştir (113,114). Yapılan bir anket çalışmasında GÖR prevelansı %30 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada GÖR semptomlarının FEV1<%50 olan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda

GÖR prevelansı %15,6 olarak saptanmış ve GOLD evreleri arasında veya ağır hastalığı olanlarda bir farklılık tespit edilememiştir.

Kroeker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH olmayan hastalara göre peptik ülser prevelansının 14 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (115). 1968 ve 1986 yılları arasında yapılan üç epidemiyolojik çalışmada peptik ülser hastalığı olanlarda KOAH prevalansı olmayanlara göre 2 ila 3 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (116). Bizim çalışmamızda peptik ülser görülme oranı %11.2 olarak saptanmıştır.

İlk kez Chaouat ve arkadaşları 265 OUAS'li hastanın 30'unda (%11) KOAH tespit etmişlerdir (117). Köktürk ve arkadaşları ise, KOAH'lı hastaların %6,1 OUAS saptamış ve bu olguların hafif KOAH'lı olduğunu, daha ağır KOAH'lılarda bu oranın daha yüksek olabileceğini ifade etmişlerdirn(118). Bu konuda yapılmış bir çalışmada 5954 erişkinin 1132'sinde KOAH bulunmuştur. Bu çalışmada KOAH'lılardaki OUAS prevalansı (%22,3) ile KOAH'lı olmayanlar (%28,8) arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (119). Güllü ve arkadaşları da 33 KOAH'lı olgunun 23'ünde (%69,7) polisomnografide OUAS tespit etmişlerdir (120). Yapılan bir çalışmada KOAH ve OUAS'nun birlikte görülmesi (overlap sendromu) KOAH'lı hastaların %14'ünde, OUAS hastalarının %11'inde rastlanılmaktadır (121). Bizim çalışmamızda OUAS prevelansı %8,9 olarak bulunmuştur. Bu oranın düşük çıkması hasta sayısının düşüklüğünden kaynaklandığı düşünülmektedir.

KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bunun en temel nedeni sağ kalp kateterizasyonunun yaygın olarak uygulanmamasıdır. Otopsi çalışmalarında, KOAH'lı hastaların %40'ında sağ ventrikül hipertrofisi olduğu gösterilmiştir (122). Sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner arter basıncının direkt ölçümleri yalnızca küçük hasta serilerinden elde edilmiştir. Weitzenblum ve arkadaşları, ortalama FEV1/FVC oranının %40 olduğu 175 hastayı kapsayan hasta grubunda PHT oranını %35 olarak belirlemişlerdir (123). Scharf ve arkadaşları ise, şiddetli amfizemli 120 hastanın %91'inde ortalama pulmoner arter basıncının üzerinde bulmuşlardır (124). Thabut ve arkadaşları, şiddetli KOAH'lı (FEV1 öngörülenin %24'ü) aralarında akciğer küçültme cerrahisi

ve kciğer transplantasyonu adaylarınında olduğu 215 hastanın %36,7, %9,8 ve%3,7 sinde sısıyla, hafif (ortalama PAB 26-35mmHg), orta (36-45 mmHg) ve şiddetli (>45 mmHg) düzeylerinde PHT bulunduğu bildirilmiştir (125). Çalışmamızda PHT görülme oranı %4,5 olarak saptanmıştır. Bu oranın düşük çıkması PHT tanısının zorluğundan kaynaklanbilir.

KOAH olan bir grup hastanın 14,5 yıllık takibinde hastaların %33'ünün akciğer kanseri nedeniyle yaşamını yitirdiği görülmüştür (126**).** Akciğer kanseri, KOAH'lı hastalarda mortalite ile morbiditeyi etkileyen, sağlıklı topluma göre nispeten sık rastladığımız bir hastalıktır. Akciğer kanseri görülme sıklığı bu hastalarda 4/1000 ile 17/1000 arasında değişmektedir. İleri yaş, aktif tütün kullanımı, karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde azalma (<%80),solunum fonksiyonlarında orta düzeyde bozulma olan hastalar kanser gelişimi yönünden riskli gruplar olarak kabul edilselerde, bugün için altta yatan mekanizma halen netleştirilememiştir (127). Geniş bir seride, hiç sigara içmemiş KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri sıklığı, KOAH'lı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (128). Yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastaların 15 yıl boyunca izlenmesi sonucu %33'ünde akciğer kanseri geliştiği gösterilmiştir (129). Bir başka çalışmada KOAH''lı hastalar ile kontrol grubu 10 yıl boyunca izlenmiş ve akciğer kanseri gelişenlerin oranlar sırasıyla %8,8 ve %2 olarak saptanmıştır (130). Bir başka çalışmada KOAH 'lı hastalar 60 ay boyunca izlenmiş ve bu süre boyunca akciğer kanseri prevalansı %1,67 olarak bulunmuştur (131). Bizim çalışmamızda akciğer kanseri tanıs konan hasta oranı %3.4 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken bazı kısıtlamalar dikkate alınmalıdır. İncelenen hasta sayısının az olması ve bu nedenle saptanabilen komorbiditelerin sayısal düşüklüğü, komorbiditelerin saptanmasında kullanılan subjektif ölçüm, birçok çalışmada hastaların kendi bildirimlerinin gerçeklik payının düşük olduğunu göstermişlerdir (132,133).

6.SONUÇ

Çalışmaya alınan olguların yaşları 29 ile 85 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 64.51±11.04 yıldı. Hastaların %64,8'inde enaz bir komorbidite mevcuttu. Ogularda ensık görülen komorbiditeler arasında 109'unda (%60,9) HT, 59'unda (%33) KAH, 49'unda (%27,4) DM, 36'sında (%20,1) KY sahipti. Bu durum diğer çalışmalarla uyumluydu. HT olgularının fazla çıkması bölgesel farklılığa bağlı olarak değerlendirildi.

Yaptığımız çalışmada anemi görülme oranı %13,4 ve polisitemi görülme oranı ise %8,4 olarak tespit edilmiştir. Anemisi olan hastalarda KY normal hemoglobin değeri olanlar ve polisitemisi olanlardan daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu verilerin diğer çalışmalarla uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. İnflamasyonu yüksek olan hastalarda HT, KY ve DM görülme oranı inflamasyon değerleri normal olan olgulara göre yüksek bulunmuştur. Bu durum yapılan diğer çalışmlarla uyumlu idi ancak inflamasyonun anemi ve komorbiditeye etkisini doğrulayan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tip2 solunum yetmezliği olan olgularda tip1 solunum yetmezliğine sahip olgulara göre OUAS görülme oranı yüksek olarak saptanmıştır. Bu sonuçla ilgili geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KOAH'da en sık saptanan komorbid hastalıklar hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diabetes mellitustur. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. KOAH ve komorbid hastalıkların giderek artan sıklığı ve neden oldukları toplumsal yük nedeniyle, bu hastalıklara farklı bir yaklaşım gerekmektedir. KOAH ve komorbidhastalıklar, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Böylece KOAH'ın komorbid hastalıklar nedeniyle kötüye gidişi önleneceği gibi, KOAH'lıların erken evrede tanı almalarını sağlamak mümkün olacak ve ilgili disiplinler içinde de, farkındalık yaratılacaktır.

KOAH olgularında sık hastane başvurusu ve yatışlarının azaltılabilmesi, KOAH'ın etkin primer tedavisi, infeksiyon kontrolü veprofilaksisi, kronik solunum yetmezliği tedavisi, beslenme desteği yanı sıra ek hastalıkların multidisipliner anlayışla kontrol altına alınmasına bağlıdır. Mevcut haliyle önemli bir morbidite

sorunu olan sık hastane başvurulu KOAH olgularındaki sık hastane başvuruları veyatışları azaltma amacıyla komorbid hastalıkların KOAH tedavisine ek olarak multidisipliner bir şekilde ele alınmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global straregy fort he diagnosis, managment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: uptated 2014. www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD report 2014 feb 07 pdf.

2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis fort he Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095_128.

3. Mannino DM, Watt G, Hole D. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2006; 27:627-43. management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2014.

4. Agusti A. Thomas A Neff lecture: chronic obstructive pulmonary disease a systemic disease. Proc Am Thorac Soc 2006; 3:478-81.

5. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. Thorax 2004; 59:574-580.

6. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructivepulmonary disease. A case-control study in a healthmaintenance organization. Arch Intern Med 2000; 160:2653.

7. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:333.

8. Lozano R, Naghavi M,Foreman K, et al. Global and regionalmortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012:380:2095-128.

9. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1498-1504.

10. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. Tüberküloz ve Toraks 1976;24:3-18.

11. Kocabaş A, Hancıoğu A, Türkyılmaz S, Ünalan T, Umut S, Çakır B, Vollmer W, Buist S. Prevalance COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3(Abstrac Issue):A543.

12. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victoria CG. Chronic Obstructive Pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005;366:1875-81.

13. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Crapo RO, Jensen RL, Burney PG. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design COPD 2005;2:277-83.

14. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2010, 2011, 2012. TUİK Haber Bülteni 2013; Sayı: 15847.

15. Foreman MG, Campos M, Celedon JC. Genes and chronic obstructive pulmonary disease. Med Clin North Am 2012:96:699-711.

16. Kamil F, Pinzon I, Foreman MG. Sex and race factors in early onset COPD. Curr Opin Pulm Med 2013:19:140-4.

17. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. Trans Res 2013, May 15 (Epub ahead of print).

18. 18. Kocabaş A, Atış S, Çöplü T, Ertürk E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, et al. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu Türk Toraks Derneği KOAH Koruma Tanı Ve Tedavi Raporu 2014.

19. Elbi H, et al. Family physicians' approach to COPD according to GOLD guidelines 2013 SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi Cilt 2014;5(3).

20. Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. COPD 2012; 9:216-26.

21. Yin P, Zhang M, Li Y, Zhao W. Prevalence of COPD and its association with socioeconomic status in China: findings from China Chronic Disease Risk Factor Surveillance 2007. BMC Public Health 2011;22:11:586.

22. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research and medical education: a cross-sectional study. Lancet 2012; 380:37-43.

23. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: result from the Copenhagen city Heart Study Eur Resir J 199;13;1109-14.

24. De Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:891-7.

25. Brashier BB, Kodgule R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). J Assoc Physicians India 2012;60:17-21.

26. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factor,prevalence and future trends. Lancet 2007;370:765-73.

27. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 2014; 35: 71-86.

28. Baraldo S, Bazzan E, Zanin ME, Turato G, Garbisa S, Maestrelli P, Papi A, Miniati M, Fabbri LM, Zuin R. Matrix metalloproteinase-2 protein in pulmonary periphery is related to COPD progression. Chest 2007; 132:1733-40.

29. Yıldırım N. KOAH Patogenezi. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. 6, Bursa: Galenos Yayıncılık, 2008; 36-52.

30. American Thoracic Society Standards for Diagnosis and Managemant Patients with COPD. Copyrights 2004 American Thoracic Society and European Respiratory Society. 31 of 222.

31. Kocabaş A. KOAH'da Doğal Gelişim. Umut S, Yıldırım N. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), İstanbul: Turgut Yayıncılık 2005;10-27.

32. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 2014; 35:17-27.

33. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med 2011;155:179-91.

34. Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European crosssectional study. Eur Respir J 2011; 37:264-72.

35. Kuyucu T, Güçlü SZ, Saylan B, et al. Turkey SUNRISE Study Group. A cross-sectional observational study to investigate daily symptom variability effects of symptom on morning activities and therapeutic expectations of patients and physicians in COPD-SUNRISE study. Tuberk Toraks 2011;59:328-39.

36. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Yates JC, Willits LR, Vestbo J. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. Respir Res. 2009; 10: 59- 68.

37. Calverley PMA. Symptomatic broncodilator tretment. In Calverly PMA, Pride NB, eds. COPD. London: Chapman and Hall 1995: 419-45.

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

39. Agusti AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. Respir Med 2005; 99(6):670-82.

40. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977; 1(6077):1645-8.

41. Bozbaş S, Ulubay G. KOAH sistemik etkileri Turkiye Klinikleri Arch Lung 2010;11(2).

42. Irmak İ, Bodur S, Karabay C, İçmeli Ö, Kasapoğlu Ö, Atagün P, Armağan H. KOAH Olgularında Komorbiditenin Sık Hastane Yatışına EtkisiİzmirGöğüs Hastanesi Dergisi, Cilt XXVIII Sayı 2, 2014.

43. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity a common inflammatory phenotype Respir Res 2006:7:70.

44. Barnes P.J,B.R. Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33:1165–1185.

45. Gürgün A, Gürgün C. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyovasküler sistem. Tuberk Toraks 2008; 56:464-71.

46. Onat A. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. TEKHARF Çalışması Türk Kardiyoloji Derneği Dergisi 2009; 2: 19-26.

47. Akpınar E.E. KOAH sistemik etkileri. Solunum Hastalıkları Dergisi Cilt 22, Sayı 3, 2011,107–114.

48. Don D. Sin, MD, Paul Man, MD. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 2003; 107: 1514-19.

49. Maclay JD, Davids A, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. Respirology 2007; 12: 634–641.

50. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, et al. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. J Bras Pneumol 2006; 32: 161-71.

51. Okutan O, Omer A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve Komorbiditeler Derleme Solunum 2012;14(3):182–183.

52. Sansoy V. Dünyada ve Türkiye'de Metabolik Sendrom. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:13-15.

53. Park, YW, Zhu, S, Palaniappan, L. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003; 163:427.

54. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. Respir Med 2007;101:177-85.

55. Uzun K, Maden E. KOAH'da Sistemik Sorunlar ve Yaklaşım Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2013; 1 (1) : 152-160.

56. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA. Interleukin-6 and interleukin11 support human osteoclastformation by a RANKL-independent mechanism Bone 2003;32(1):1-7.

57. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact Lung India. 2015 Mar-Apr; 32(2): 142–151. doi: 10.4103/0970-2113.152626

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

59. Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Cost Eff Resour Alloc 2006; 4: 17.

60. Kömürcüoğlu B. KOAH hatsallarında beslenme durumu. Toraks Dergisi, 2002;3(3):236-241.

61. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27: 5-14.

62. JRH. Archer, EH Baker. Diabetes and metabolic dysfunction in COPD respiratory medicine: copd updat e 5 (2 0 0 9) 6 7 – 7 4.

63. K. Hill, R. Geist, R.S. Goldstein ve Y. Lacasse S. Son Dönem KOAH'da Anksiyete ve Depresyon. Eur. Respir J 2008; 31:667-677 DOI: 10.1183/09031936.00125707 Copyright©ERS Journals Ltd 2008.

64. Ann. Coll. Med. Mosul 2006 32(1&2):18_22 received: 25th Dec. 2005 Accepted 23 Aug.2006.

65. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (Ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New york; McGraw Hill Book Company 1998: 1617-37.

66. Salepci B, Fidan A, Kıral N, Parmaksız E, Saraç G, Cömert S. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda KOAH ile Astım Sıklığı ve Bu Hastalıkların Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Şiddeti İle Uyku Kalitesine Etkisi. Solunum Dergisi 2012;14(3):141-147.

67. Sivri B, Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek Ş, Gören A. Gastroözefagial Reflü Hastalığı Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji 1. Ankara: Mn Medikal ve Nobel Yayıncılık 2007; 23-31.

68. Köktürk N. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Komorbiteler. Bilgiç H, Karadağ M,Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı,6,Bursa: Galenos Yayıncılık 2008:73-82.

69. Casanova C, Baudet J.S, M. del Valle Velasco, Martin J. M, Aguirre-Jaime A, Pablo de Torres J, Celli B. R. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD Eur Respir J 2004; 23: 841–845 DOI: 10.1183/09031936.04.00107004.

70. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history Eur Respir J 2009; 34: 380–386 DOI: 10.1183/09031936.00144208

71. Moghaddam Sj, Li H, Cho SN, et al. Promotion of lung carcinogenesis by chronic obstructive pulmonary disease like airway inflammation in K-ras-induced Mouse model. Am J Respir Cell Mol Biol 2009:40:443-53.

72. Lung Cancer in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Enhancing Surgical Options and OutcomesAmerican Journal Of Respıratory And Crıtıcal Care Medıcıne Vol 183 2011.

73. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and Validation. J Chronic Dis 1987;40(5): 373-83.

74. Qaseem A,Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. American College of Physicians (ACP),Clinical Guideline,179-192,2011.

75. Ferri FF. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ferri's Clinical Advisor 5 Books in 1.Ferri FF (ed). 1;244-247,2013.

76. Kocabaş A, Tezçağırır G. KOAH'lı Hastalarda Komorbiditeler İle Sistemik infilamasyon Arasındaki İlişki Uzmanlık Tezi 2011 ADANA.

77. M.Fabbril L, F Rabe K.From COPD to chronic systemic infilammatory syndrome? Lancet 2007; 370:797-99.

78. Incalzi RA, Fuso L, Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997; 10: 2794-800.

79. Rubinsztajn R, Chazan R. Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients. Pneumonol Alergol Pol. 2011;79(5):343-6.

80. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, Petroianni A, Ceccarelli D, Graziani E, Mariotta S et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study.Lung.2010 Aug; 188(4):321-9.

81. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway andsystemic inflammation and decline in lung function in patientswith COPD. Chest 2005; 128: 1995-2004.

82. Hurst JR, Donaldson GC, Perea WR, et al. Utility of plasma biomarkersat exacerbation of chronic obstructive pulmonarydisease. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 867-874.

83. Garrido PC, Miguel-Díez J, Gutierrez JR, Centeno AM, Vázquez EG, Barrera1 VH, Miguel AG, Garcia RJ. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in Spain from a gender perspective. *BMC Pulmonary Medicine* 2009:9;2.

84. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, Fabbri L M, Clini E M. Role of Comorbidities in a Cohort of COPD Patients Undergoing Pulmonary Rehabilitation. *Thorax* 2008; 63:487-492.

85. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructivepulmonary disease. A case-control study in a healthmaintenance organization. *Arch Intern Med* 2000; 160:2653–2658.

86. Curkendall S, Deluıse C, Jones JK, Lanes S, Stang MR. Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada Cardiovascular Disease in COPD Patients. *Ann Epidemiol* 2006;16:63–70.

87. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? Eur J Heart Fail 2006; 8: 706-711.

88. Laghi F, Adiguzel N, Tobin MJ. Endocrinological derangementsin COPD. Eur Respir J 2009; 34: 975-96.

89. Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. Respiration 1996; 63: 170-3.

90. ÇilliA, Uslu A, Öğüş C, Özdemir T.KOAH'da Komorbiditenin Prognoza Etkisi Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2004; 52(1): 52-55.

91. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, et al. Association between glycemic state and lung function: The Framingham Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 911-6.

92. 92.Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RHK. Insulin Resistance and inflammation. A Further Systemic Complication of COPD. Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2008; 6: 121–126.

93. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. Cardiovascular Diabetol 2012; 11:13.

94. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis care of patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:77-121.

95. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T and the ANTADIR observatorygroup. Prognostic value of the hematocrit in patients with severeCOPD receivinglong term oxygen therapy. Chest 2005; 128:1201-1208.

96. Tokmak M, Çağlayan B. KOAH'da Anemi Sıklığı Ve İlişkili Faktörler İstanbul 2000.

97. Shorr AF, John D, Lee S, Margarita D, Marya DZ, Current Medical Research and Opninion 2008; 24:1123-1130.

98. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructivepulmonary disease. N Engl J Med 2007; 356: 775-789.

99. .99. Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat free mass. Osteoporosis Int 2007;18:1197-1202.

100. Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. Am J Med 2003;114(1):10-14.

101. Lam J, Takeshita S, Barker JE, et al. TNF-α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. J Clin Invest 2000;106:1481-85.

102. Van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depressionin patients with chronic obstructive pulmon- arydisease: a systematic review. Thorax 1999; 54: 688-92.

103. Elik P, Esen A, Akın M ve ark. Kronik obstruktif akciğer hastalığı olgularında depresyon. Solunum Hastalıkları 1998;9:25-32.

104. Light RW, Merril EJ, Despars JA, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. Relationship to functional capacity. Chest 1985;87:35-8.

105. Sözer K, Öngen G, Songar A (1990) Diffüz Obstrüktif Akciğer Hastalarında Depresyon ve Anksiyete Görülme Sıklığı, Solunum, 18:1-7.

106. Özkan S (1994) Psikiyatrik Tıp: Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi, Roche, s: 109-113 İstanbul.

107. Aydın İ (2000) Tüberküloz ve KOAH' da Depresyon Anksiyete ve Yeti yitimi Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri A.B.D., Uzmanlık Tezi, Ankara.

108. Dahlen I, Jansob C (2002) Anxiety and Depression are Related to the Outcome ofEmergency Treatment in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chest 122: 1633- 1637.

109. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, et al. Determinantsof depression in the ECLIPSE chronic obstructivepulmonary disease cohort. Am J Respir Crit Care Med2011; 183: 604-11.

110. Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, Ross JS. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 134-7.

111. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, et al. Chronic renalfailure: A neglected comorbidity of COPD. Chest 2010;137: 831-7.

112. Y.R. Van Gestel, M. Chonchol, S.E. Hoeks, et al, Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients, Nephrol. Dial. Transplant. (2009) 1–5.

113. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991; 144:12021218Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. Chest 2006; 130: 1096–1101.

114. Yasuo Shimizu, Kunio Dobashi,4 Motoyasu Kusano1 and Masatomo Mori1 Different gastoroesophageal reflux symptoms of middle_aged to elderly asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients J. Clin. Biochem. Nutr. | March 2012 | vol. 50 | no. 2 | 169–175 doi: 10.3164/jcbn.11_75.

115. Kroeker EJ, Leon AS. The association of diffuse obstructive pulmonary emphysema and chronic gastroduodenal ulceration. Dis. Chest 1962; 42: 413–21.

116. Roussos A, Philippou N, Krietsepi V et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 2005; 99: 279–84.

117. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifondza TH, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:82-86.

118. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Fırat H, Çetin N. "Overlap Sendromu" kronik obstrüktif akciğer hastalarında obstrüktif sleep apne sendromu. Tüberküloz ve Toraks 1996;44:187-192.

119. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:7-14.

120. Güllü Z, İtil O, Öztura İ, Aslan Ö, Ceylan E, Baklan B ve ark.. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Birlikteliği (Overlap sendromu). Toraks Dergisi 2002; 3:161-167.

121. Zamarrón C, García Paz V, Morete E, del Campo Matías F. Association of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea consequences International Journal of COPD 2008; 3:671-682.

122. 122.Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension inchronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;21:892-905.

123. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1981;36:752-758.

124. 124.Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. National Emphysema Treatment Trial (NETT) Group. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:314-322.

125. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. Chest 2005 ;127:1531-1536.

126. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142:233-9.

127. Yohannes AM. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease is a double blow Expert Rev. Respir. Med. 2012;6:3-6.

128. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:285-90.

129. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005; 142: 233-239 [PMID: 15710956 DOI: 10.7326 /0003-4819-142-4-200502150-00005.

130. 130.Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. Ann Intern Med. 1986;105:503–507.

131. De Torres JP, Marin JM, Casanova C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, Baz-Davila R, Zulueta JJ, Aguirre-Jaime A, Saetta M, Cosio MG, Celli BR. Lung cancer in patient with chronic obstructive pulmonary disease incidence and predicting factors. Am J. Respir Crit Care Med. 2011 Oct. 15;184(8):913-9.

132. Haapanen N, Miilunpalo S, Pasanen M, et al. Agreementbetween questionnaire data and medical records of chronicdiseases in middle aged and elderly Finnish men andwomen. Am J Epidemiol 1997; 145: 762-9.

133. Katz JN, Chang LC, Sangha O, et al. Can comorbidity be measured by questionnaire rather than medical record review? Med Care 1996; 34: 73-84.