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

Doç. Dr. Sulhattin ARSLAN

Yrd. Doç. Dr. Ramazan TETİKÇOK

Bu tez, 17/06/2015 tarih ve 2015/4 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 her zaman 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 ve Dr. Kadir Soykök, Dr. Sevgi Ateş, Dr. Bulut Garip, Dr. Nuriye Dinç, Dr. Serdar Aktı, Dr. Selime Kuş, Dr. Tuğba Efe'ye,

Tez hazırlarken desteğiyle ve sevgisiyle yanımda olan, bana devamlı güç veren, sonsuz anlayış gösterip beni teşvik eden diğer yarım, biricik eşim Soyhan Çınar'a,

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

Teşekkür ederim…

Dr. Ayşe Çınar

Sivas - 2015

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Egzersiz Kapasitesinin Yağsız Vücut Kitlesi ve Vücut Kitle İndeksi İle İlişkisi

Dr. Ayşe Çınar

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sivas

2015

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) sistemik enflamasyon, hipoksi, protein yapımında azalma, protein yıkımında artma, kortikosteroidler, hipermetabolizma ve endokrinolojik anormallikler gibi faktörlerle iskelet kas fonksiyon bozukluğu oluşur. İskelet kas güçsüzlüğü, KOAH'ın temel sistemik belirtilerinden birisidir. Solunum ve iskelet kaslarında meydana gelen değişikliklerle oluşan güçsüzlük nedeniyle dispne ve egzersiz kapasitesinde azalma ortaya çıkmaktadır. Altı dakika yürüme testi (6 DYT) KOAH gibi diğer solunumsal hastalıklarda işlevsel egzersiz kapasitesi için önemli hale gelmiştir.

KOAH'da bozulmuş egzersiz kapasitesi ve periferal kas zayıflığına belirgin olarak katkıda bulunan kas kütlesi kaybı, yağsız vücut kitlesindeki (YVK) azalma aracılığıyla gösterilebilir. Vücut kitle indeksi (VKİ) ve mortalite arasındaki ilişki KOAH'ın şiddetine göre değişiklik göstermektedir. Şiddetli KOAH hastalarında ise mortalite oranı VKİ arttıkça azalmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; KOAH'lı hastalarda iskelet kas disfonksiyonu olabileceğinden dolayı YVK ve VKİ'nin egzersiz kapasitesi üzerinde etkisinin olup olmamasını incelemektir.

Çalışmamız; 30.09.2014-30.01.2015 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014'e göre KOAH tanısı almış 70 KOAH hastası ve kontrol grubu olarak 70 sağlıklı birey değerlendirmeye alınarak yapılmıştır. Hastaların VKİ, YVK, vücut yağ kitlesi (VYK), VYK yüzdesi

ise TANITA body composition analyzer (TBF-300) aleti ile ölçülmüştür. Altı DYT yapılmıştır.

Çalışmamızdaki tüm olguların yaş ortalaması 58.96±11.95 olup, kontrol grubunda sigara içme oranı daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunun VYK ölçüm ortalaması, VYK yüzde düzeyi, 6 DYT hasta grubundan daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunu ağırlık derecelerine göre 2 gruba ayırıp baktığımızda ise, 6 DYT ile VKİ, YVK, VYK arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda ağır olmayan KOAH grubunda VKİ, VYK ile FEV1 ve FVC arasında ters yönlü, YVK ile FEV1 ve FVC arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Ağır olan KOAH grubunda ise YVK ile FEV1 ve FVC arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak, 6 DYT testinin hasta grubunda daha düşük saptanması KOAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesinin etkilendiğini göstermektedir. Çalışmamızda solunum fonksiyon testleri ile VKİ, YVK arasındaki anlamlı ilişki bize vücut kompozisyon değişikliklerinin KOAH'lı hastalarda önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Altı DYT ile VKİ, YVK, VYK arasında bir ilişki saptanmamış olup, bu parametreleri esas alan daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Egzersiz kapasitesi, vücut kitle indeksi, yağsız vücut kitlesi, vücut yağ kitlesi, 6 dakika yürüme testi

ABSTRACT

Relationship of Exercise Capacity with Fat Free Mass and Body Mass Index in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Ayşe Çınar, M.D.

Cumhuriyet University, Faculty of Medicine

Sivas

2015

In chronic obstructive pulmonary disease (COPD), skeletal muscle dysfunction and factors such as systemic inflammation, hypoxia, decrease in protein synthesis, increased protein degradation, corticosteroids, hypermetabolism and endocrine abnormalities occur. Skeletal muscle weakness is one of the fundamental systemic manifestations of COPD. Dyspnea and decreased exercise capacity arise due to weakness caused by changes occurring in the respiratory and skeletal muscles. Six-minute walk test (6 MWT) has become important for functional exercise capacity in other respiratory diseases such as COPD.

In COPD, impaired exercise capacity and muscle mass loss, contributing significantly to peripheral muscle weakness, can be indicated through reduction of fat free mass (FFM). The relationship between body mass index (BMI) and mortality varies according to the severity of COPD. In patients with severe COPD mortality rate reduces while BMI increases.

The purpose of this study is to examine the existence of FFM and BMI effect on exercise capacity since skeletal muscle dysfunction may occur in patients with COPD.

Our study is conducted on 70 COPD patients, applied to Outpatient Clinic of Cumhuriyet University Chest Diseases Department between 30.09.2014 and 30.01.2015 and received the diagnosis of COPD according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014, and 70 healthy subjects as

control group. BMI, FFM, fat mass (FM), and the percentage FM were measured by the TANITA body composition analyzer (TBF-300) instrument. 6 MWT is made.

The average age of all cases in our study was 58.96 ± 11.95 and the control group had higher smoking rates. Average measurement of FM, FM percentage level, 6 MWT of the control group was determined to be higher than patients group. When the patients group was divided into 2 groups according to severity level, there was no correlation between 6 MWT and BMI, FFM, FM. In non-severe COPD patients in our study a negative significant relationship was found between BMI and FM with FEV1 and FVC, and a positive significant relationship was found between FFM with FEV1 and FVC. In the group with severe COPD significant correlation between FFM with FEV1 and FVC was found.

As a result, 6 MWT test being lower in the patient group shows that the exercise capacity of patients with COPD is affected. In our study, the significant relationship between pulmonary function tests with BMI, FFM shows that body composition changes have an important role in patients with COPD. No relationship was detected between 6 MWT with BMI, FFM, FM. Further studies based on these parameters are needed.

Key Words: Exercise capacity, body mass index, fat free mass, fat mass, 6-minute walk test

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI ..... **İİ**

TEŞEKKÜR ..... **İİİ**

ÖZET ..... **İV**

ABSTRACT ..... **Vİ**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **X**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **Xİ**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2. 1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANIMI **2**

2. 2. EPİDEMİYOLOJİ **2**

2. 3. RİSK FAKTÖRLERİ **3**

2. 3. 1. Sigara *3*

2. 3. 2. Mesleksek Maruziyet *3*

2. 3. 3. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği *3*

2.3.4 Beslenme *4*

2.3.5. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği *4*

2.3.6 Cinsiyet *4*

2.3.7. Bronş Hiperreaktivitesi *5*

2.3.8. Sosyoekonomik Düzey *5*

2. 4. PATOGENEZ **5**

2.4.1. Kronik İnflamasyon *5*

2.4.2. Protez-Antiproteaz Dengesizliği *6*

2.4.3. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği *6*

2.4.4. Yaşla İlgili Değişiklikler ve Hücresel Yaşlanma *6*

2.4.5. Otoimmünite *6*

2.4.6. İmmün Düzenlemede Bozulma *6*

2.4.7. Tamir Mekanizmalarında Bozulma *6*

2. 5. FİZYOPATOLOJİ 7

2.5.1. Mukus Hipersekresyonu 7

2.5.2. Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi 7

2.5.3. Gaz Değişimi Anormallikleri 7

2.5.4. Pulmoner Hipertansiyon 8

2. 6. SİSTEMİK ÖZELLİKLER 8

2.7. ALEVLENMELER.....9

2.8. SEMPTOMLAR 10

2.9. TANI VE EVRELEME 10

2.9.1. Spirometri 10

2.9.2. Altı Dakika Yürüme Testi 11

2.9.3 Vücut Kompozisyonu 12

2.9.4. Vücut Yağı 12

2.9.5. Yağsız Vücut Kitlesi 13

2.9.6. Vücut Kitle İndeksi 14

2.9.7. Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BİA) 14

2.9.8. Arter Kan Gazı 15

2.9.9. Kan Tetkikleri 15

3. GEREÇ VE YÖNTEM 16

3. 1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 18

4. BULGULAR 19

5. TARTIŞMA.....27

6. SONUÇ 34

7. KAYNAKLAR 35

SİMGELER ve KISALTMALAR

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

6 DYT: Altı Dakika Yürüme Testi

YVK: Yağsız Vücut Kitlesi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

VYK: Vücut Yağ Kitlesi

TBF-300: TANITA body composition analyzer

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FEV1: Zorlu Ekspiratuvar Volüm Birinci Saniye

FVC: Zorlu Vital Kapasite

SO2: Kükürtdioksit

TAP: Total Asılı Partikül

AAT: Alfa-1 antitripsin

IL: Interlökin

TNF-α: Tümör Nekroz Faktör Alfa

SLPI: Sekretuvar Lökosit Proteinaz İnhibitörü

TIMP: Doku Metalloproteinaz İnhibitörleri

V/Q: Ventilasyon / Perfüzyon

BİA: Biyoelektrik İmpedans Analizi

AKG: Arter Kan Gazı

CRP: C-Reaktif protein

Htc: Hemotokrit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

Hgb: Hemoglobin

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. KOAH'ın Sistemik Belirtileri ……..8

Tablo 2.2. KOAH'da İskelet Kas Disfonksiyonunun Potansiyel Mekanizmaları …….9

Tablo 2.3. Bronkodilatatör Sonrası FEV1'e Göre Sınıflandırılma.. …… 11

Tablo 2.4. Vücut Yağ Yüzdesi ……. 13

Tablo 2.5. VKİ: Vücut ağırlığı (kg) / Boy uzunluğu (m^2)……. 14

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri …… 19

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuar Sonuçları…….…..20

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının SFT Sonuçlarının Değerlendirilmesi ……..21

Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarının AKG Sonuçlarının Değerlendirilmesi ……..21

Tablo 4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Vücut Kompozisyonu ve 6 DYT Değerlendirilmesi…….22

Tablo 4.6. Hasta Grubunun Ağırlık Derecelerine Göre 6 DYT ile Parametrelerin Korelasyonu…….22

Tablo 4.7. Hasta Grubunun Ağırlık Derecelerine Göre 6 DYT ile SFT Karşılaştırması …….....23

Tablo 4.8. Ağır Olmayan KOAH Grubunda Korelasyonlar ……24

Tablo 4.9. Ağır Olan KOAH Grubunda Korelasyonlar…….25

Tablo 4.10. KOAH Gruplarının Laboratuar Sonuçlarının Karşılaştırılması ..26

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüm dünya ülkelerinde önemli mortalite ve morbidite nedeni bir hastalıktır (1). KOAH'lı hastaların büyük çoğunluğunda, hastalığın kendisi ve komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesi kötüdür ve hastalar erken yaşlarda kaybedilirler (2). Tüm dünyada KOAH risk faktörlerine maruziyetin devamı ve toplumun yaşlanması nedeniyle hastalık yükünün önümüzdeki yıllarda daha da artacağı öngörülmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre 2002 yılında dünyada 5. ölüm nedeni olan KOAH, 2030 yılında 3. Ölüm nedeni haline gelecektir (3). KOAH, egzersiz kapasitesi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde kısıtlanmalara neden olan, ilerleyici havayolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik bir durumdur (4).

KOAH; kilo kaybı, kas kütlesinde azalma, azalmış fonksiyonel kapasite, anemi ve osteoporoz gibi etkilerin eşlik ettiği sistemik bir hastalıktır (5). KOAH'ta malnütrisyon, solunum fonksiyonlarından bağımsız olarak, protein sentezinde azalmaya yol açarak vücut yağ ve kas kütlesinde azalmaya neden olur. Malnütrisyon diyafram ve diğer yardımcı solunum kasları gibi çizgili kaslarda fonksiyon bozukluğu yaratarak egzersiz kapasitesini sınırlar (6).

Egzersiz kapasitesinde kısıtlanmaya neden olan semptomlar genellikle aktivite sırasında ortaya çıkmaktadır. Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi hastalığın prognozunun belirlenmesinin yanında hastanın tedavisini yönlendirmede ve takibinde de önemlidir. Bu nedenle günümüzde KOAH'lı olguların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerinde, egzersize fizyolojik ve subjektif yanıtların belirlenmesinde egzersiz testleri kullanılmaktadır (7-9).

KOAH'lı hastalarda hastalık süresi ve hastalık ağırlığına göre değişik derecelerde solunum fonksiyon testinde bozukluk, egzersiz kapasitesinde kısıtlanma tespit edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda KOAH'ta, Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'nin mortalite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (8).

Bu çalışmanın amacı; KOAH'lı hastalarda yağsız vücut kitlesinin ve vücut kitle indeksinin egzersiz kapasitesi üzerinde etkisinin olup olmamasını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanımı

KOAH, hava yollarında ve akciğerlerde zararlı partikül yada gazlara karşı güçlü bir kronik enflamatuar yanıtla ilişkili ve genellikle ilerleyici nitelikte kalıcı hava akımı kısıtlanmasıyla karakterize önlenebilir ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalıktır (10).

KOAH'da, kronik hava akımı obstrüksiyonu, hem akciğerlerde gelişen enflamasyonun yol açtığı parankim harabiyeti, hemde küçük hava yollarındaki daralma sonucu geliştiğinden, daha önce 'KOAH'ın kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu' olarak tanımlanmıştır (10,11).

Kronik bronşit, yakınmaları açıklayacak bir hastalık yok ise, birbirini izleyen iki yıl, yılda en az üç ay boyunca öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır (11). Amfizem ise, terminal bronşiolun distalinde kalan anatomik yapıların destrüksiyonu nedeniyle kalıcı olarak genişlemesi halidir. KOAH, kronik bronşit ve amfizemin semptomlarını ve fonksiyonel değişikliklerini yansıtan bir hastalık olarak karşımıza çıkar (11).

2. 2. Epidemiyoloji

KOAH geçmişteki tanımlama sorunları nedeniyle hakkında yeterli epidemiyolojik verilerin olmadığı bir hastalıktır. Dünyadaki KOAH'lı hastaların ancak %25-40'ı, ülkemizde ise %8.4'ü KOAH tanısı almaktadır. KOAH en önemli ölüm nedenleri arasında, dünyada 4. sırada ülkemizde ise 3. sırada yer almaktadır (12).

KOAH, tüm dünyada önemli ve giderek artan bir morbidite ve mortalite nedenidir. DSÖ tahminlerine göre 2002 yılında dünyada 5. ölüm nedeni olan KOAH, 2030 yılında 3. Ölüm nedeni haline gelecektir. KOAH'dan ölümlerin %90'dan fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde geliştiği, risk faktörlerine karşı bir önlem

alınmadığı takdirde ise önümüzde 10 yılda ölümlerin %30 artacağı öngörülmektedir (3). 2005 yılında 3 milyondan fazla kişinin KOAH'dan öldüğü ve bu ölümlerin dünyadaki toplam ölümlerin %5'ini oluşturduğu bildirilmiştir (3).

2. 3. Risk Faktörleri

2. 3. 1. Sigara

Sigara içimi KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörüdür (13). Aktif sigara içici oranı KOAH'lılarda normal topluma göre daha yüksektir (13). Sigara içenlerin %20'sinde KOAH meydana gelmektedir (14). Sigara içicileri arasındaki KOAH'a yatkınlık farklılığının nedeninin, kısmen bu kişilerin kümülatif oksidatif strese değişik adaptif cevap vermeleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (14). Sigaranın bırakılması ile birlikte, hastalığın progresyonu yavaşlamakta, yıllık FEV1 kaybı azalmakta, semptomlar iyileşmekte, alevlenmeler azalmaktadır. Sigara içmeyi bırakan KOAH'lı hastalarda mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (13).

2. 3. 2. Mesleksek Maruziyet

Epidemiyolojik veriler KOAH hastalarının %19'nun iş yerinde maruz kalınan zararlı gaz ve partiküllerden kaynaklandığını göstermektedir. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında tahıl çiftçiliği, hayvan yetiştiriciliği, maden işçiliği (altın, kömür gibi), inşaat ve ulaşım sektörü çalışanları, marangoz ve tekstil işçiliği gelmektedir (15).

2. 3. 3. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

Günümüzde yaşayan insanların yarısından çoğu tezek, odun, bitki artıkları gibi maddeleri kapsayan ve genel olarak biomass olarak adlandırılan katı yakıtları enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Bu yakıtların yakılması, çocukluk çağından itibaren bunların solunması ve evlerdeki yetersiz havalandırma koşulları nedeniyle zamanla KOAH'a neden olmaktadır (16).

Son 40 yıldır yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hava kirliliğinin total mortaliteyi ve yetişkinlerde solunum hastalıkları morbiditesini artırdığı bildirilmiştir (17). Ağır endüstrilerin bulunduğu kentsel bölgelerde KOAH insidansı ve mortalite

hızı daha yüksek bulunmaktadır. Kükürtdioksit (SO2) ve total asılı partikül (TAP) yoğunluğunun olduğu dönemlerde KOAH akut alevlenmeleri daha sık gözükmektedir (17).

2.3.4 Beslenme

Malnütrisyon, KOAH olan hastalarda sık görülen komplikasyonlardan olup, fonksiyonel kapasite ve mortaliteyi belirleyen bir faktördür (18). Malnütrisyon, periferik kaslarla birlikte solunum kaslarında hem kütle azalmasına hemde fonksiyon bozukluğuna neden olur. KOAH'lı hastalarda kilo kaybı sonucu ideal vücut ağırlığının %90'nın altına inmesi morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. Yetersiz beslenme sonucu solunum fonksiyonları bozulmuş hastalarda nütrisyonel destek ile düzelme görülmektedir (18).

Oksidan, antioksidan dengesizliği ve oksidatif hasar KOAH'ın gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu ilişki antioksidan vitaminlerin koruyucu rolünü ortaya koymuş ve KOAH tedavisinde nonspesifik antioksidan vitamin kullanımı önerilmiştir (18).

Grievink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek doz vitamin C ve beta-karoten alımının FEV1 ve FVC için koruyucu olduğu, solunum semptomlarında etkisi olmadığı gösterilmiştir. Vitamin E alımının ise akciğer fonksiyonlarına ve respiratuar semptomlarına bir etkisi olmadığı belirtilmektedir (19).

2.3.5. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği

Sigara bağımlısı olan ya da aynı çevresel koşullar söz konusu olan kişilerde KOAH gelişmesi ve bazı ailelerde KOAH'ın sık görülmesi, patogenezde genetik faktörlerin önemli bir yeri olduğunu gösterir (20). Yapılan çalışmalarda, KOAH sahibi bireylerin kardeşlerinde kontrol gurubuna göre KOAH gelişmesi 2-3 kat daha fazladır ve erkek kardeşlerde daha sık gözükmektedir. En iyi bilinen KOAH genetik risk faktörü konjenital alfa-1 antitripsin(AAT) eksikliğidir (20).

2.3.6 Cinsiyet

Uzun yıllar KOAH erkeklerde görülen bir hastalık olmuş ve bu nedenle erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak ele alınmıştır. Ancak son yıllarda kadınlarda sigara içmenin artmasına bağlı olarak mortalite verileri kadınlar ve erkeklerde eşitlenmiş, bazı çalışmalarda ise kadınların daha duyarlı olmaları vurgulanmıştır (21).

2.3.7. Bronş Hiperreaktivitesi

KOAH ve astım hastalıkları arasında benzerlikler ve farklılıklar olsa bile, obstrüktif hava yolu hastalığı bulunan bir kısım hasta bu iki hastalığın fizyolojik ve patolojik özelliklerini sergileyebilirler. Bu durum astım ve KOAH'ın patogenezi ile ilgili bazı ortak mekanizmaları paylaştığını düşündürmektedir (22).

2.3.8. Sosyoekonomik Düzey

Düşük sosyoekonomik durum kişinin sağlık durumu, maluliyeti, düşük doğum ağırlığı ile yakından ilişkilidir ve KOAH'a neden olabilecek diğer risk faktörleri ile sıklıkla bir arada gözlendiğinden KOAH gelişme riski açısından sorunun önemli bir parçası olarak düşünülebilir. Yapılan 20 çalışmanın metaanalizinde sigara, mesleki maruziyet, ırk gibi faktörler çıkarıldıktan sonra akciğer hastalıklarının ve özellikle akciğer fonksiyonlarının kişinin sosyoekonomik düzeyi ile ters orantılı olması bu görüşü desteklemektedir (21).

2. 4. Patogenez

KOAH'ın temel özelliği, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır (10,23). Küçük hava yollarının yeniden yapılanması ve parankimin amfizematöz yıkımı sonucu elastik geri çekim gücünün (recoil) azalması, FEV1'in ilerleyici azalmasına, akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamamasına ve sonuçta statik ve dinamik hiperinflasyona neden olur (10,23).

KOAH patogenezinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar şunlardır (24) ;

2.4.1. Kronik İnflamasyon

KOAH'ın karakteristik özelliği, sigara dumanı inhalasyonuna yanıt olarak, sigara içen fakat akciğer hastalığı olmayan kişiler ile karşılaştırıldığında, akciğerde abartılı bir inflamasyonun gelişmesidir (25). Genetik duyarlılık, epigenetik değişiklikler gibi konakçı faktörler ve oksidatif stres gibi faktörler inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadırlar (25). KOAH'daki inflamasyonun lider hücresi makrofajlardır (26). İnflamasyona katılan sitokinler (interlökin (IL) IL-4, IL-8, tümör nekrozis faktör (TNF-alfa gibi) ve bu sitokinlerin uyardığı hücreler (makrofaj, nötrofil, eozinofil, T lenfositler gibi) ve bu hücrelerden salınan mediatörler akciğerlede hasar gelişimine neden olmaktadırlar (27).

2.4.2. Protez-Antiproteaz Dengesizliği

Amfizem proteazlarla antiproteazlar arasındaki dengesizlikten oluşur ve akciğer parankiminde yıkımla sonuçlanır. Klasik örnek olan Alfa-1 antitripsin eksikliğinde, genç yaşlarda proteolitik aktivitenin artması sonucu amfizem gelişmektedir (24).

2.4.3. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği

KOAH'da artmış oksidan aktivitenin kaynağı, sigara dumanı ve aktifleşmiş nötrofil ve makrofaj gibi hücrelerden salınan oksidan maddelerdir. Normal bireylerde akciğerlerde bulunan süperoksit dismutaz, glutatyon, vitamin C gibi antioksidanlar oksidatif stresten organizmayı korurlar. Fakat KOAH'da artmış oksidan strese karşılık antioksidan seviyelerinde de azalma olduğu gösterilmiştir (28).

2.4.4. Yaşla İlgili Değişiklikler ve Hücresel Yaşlanma

Yaşlılık, hücrelerin çoğalma özelliğini kaybetmesine fakat metabolik olarak aktivitelerini sürdürmesine yol açar. Bu durum, inflamasyonda artışa, hücre tamirinde azalmaya ve bireyleri karsinogenezise eğilimli hale getirir (24).

2.4.5. Otoimmünite

İlerlemiş KOAH'lı hastalarda B-hücre lenfoid foliküllerinin varlığı ve bir grup KOAH'lı hastanın serumunda farklı otoantikorların saptanması, KOAH'ın otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Bazı çalışmalarda KOAH'lı hastalarda amfizem şiddeti ile korelasyon gösteren antielastin antikorlar ve T helper-1 yanıtın varlığı gösterilmiştir (24).

2.4.6. İmmün Düzenlemede Bozulma

Düzenleyici T lenfositleri, immün yanıtın hafifletilmesi ve kontrolsüz inflamasyonun gelişimini önler. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde ise bu hücrelerin azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın proinflamatuar T helper 17 hücresi artar. Bu durum KOAH'ta immün düzenlemenin bozulduğunu düşündürmektedir (24).

2.4.7. Tamir Mekanizmalarında Bozulma

KOAH'daki inflamasyonda yer alan makrofaj, nötrofil ve lenfosit gibi hücrelerden salınan enzim ve mediatörler, oksijen radikalleri bronş duvarında ve parankimde destrüksiyona neden olurlar. Bunu normalde bir tamir proçesi takip eder. Bu tamir mekanizmalarında koruyucu moleküller olarak alfa-1 antitripsin, sekretuvar

lökosit proteinaz inhibitörü (SLPI) ve doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP) görev alırlar (29). KOAH'da bu normal koruyucu moleküller ile yıkıcı enzimler arasındaki denge bozulmuştur (29).

2. 5. Fizyopatoloji

KOAH'ta en önemli fizyopatolojik değişiklikler; mukus hipersekresyonu ve silier disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve sistemik bulgulardır (30). Bu fizyopatolojik değişiklikler KOAH'lı hastalarda nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma, egzersiz performansında azalma, hipoksemi, hiperkapni, kilo kaybı ve depresyon gibi semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur (28).

2.5.1. Mukus Hipersekresyonu

Hava yollarında inflamasyona neden olan enfeksiyonlar ve inhale toksinlerin etkisi ile salınan mediatörler goblet hücrelerinde hiperplaziye neden olur, bunun sonucunda ise sekresyonlar artar (31). Mukus hipersekresyonun semptomu ise kronik produktif öksürüktür (10). KOAH'lı hastaların bir kısmında ise bu semptom gözükmemektedir (10).

2.5.2. Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi

KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu eforla daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır (24). Küçük hava yollarındaki inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve luminal eksüdasyon varlığı FEV1'de ve FEV1/FVC oranındaki azalma ve muhtemelen KOAH'ın tipik özelliği olan hızlı FEV1 azalması ile ilişkilidir (10,24). Bu periferik hava yolu obstrüksiyonu ekspirasyonda havayı giderek artan oranlarda tutar ve bu durum hiperinflasyonla sonlanır (10,24). Hiperinflasyon, özellikle egzersiz sırasında (dinamik hiperinflasyon) fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırarak, inspiratuvar kapasiteyi azaltır (10). Bu durum dispneye ve egzersiz kapasitesinde azalmaya yol açar (10).

2.5.3. Gaz Değişimi Anormallikleri

KOAH olgularında hipokseminin en önemli nedeni ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliğidir (28). Genellikle hastalık ilerledikçe oksijen ve karbondioksit değişimi kötüleşir (10). KOAH'lı hastalarda V/Q dengesizliği, solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeyel solunum biçimi gaz alışverişinde

bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir (24). Alveolar ventilasyondaki anormallik ve pulmoner damar yatağının azalması V/Q dengesizliğini daha da bozar (24).

2.5.4. Pulmoner Hipertansiyon

KOAH'da hastalığın ileri evrelerinde küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonuna bağlı pulmoner hipertansiyon gelişebilir (10). Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale gelişir (24).

2. 6. Sistemik Özellikler

Birçok KOAH'lı hastada fonksiyonel kapasitesinin bozulması, dispnenin kötüleşmesi, sağlık ile ilişkili yaşam kalitesinin azalması ve mortalitenin artmasına neden olan bazı sistemik belirtiler birliktedir (32). Komorbiditelerin KOAH hastalarında, özellikle hava yolu obstrüksiyonu şiddetli hale geldiğinde hastaneye yatış ve mortalite riskini arttırdığına, sağlık-bakım maliyetlerini arttırdığına dair şüphe yoktur. KOAH ile birlikte görülen sistemik belirtiler Tablo 2.1'de özetlenmiştir (32).

Tablo 2.1. KOAH'ın Sistemik Belirtileri

• İskelet kas zayıflığı	• Osteoporoz
• Kaşeksi, yağsız kitle kaybı	• Normositik anemi
• Akciğer kanseri	• Diyabet
• Pulmoner hipertansiyon	• Metabolik sendrom
• İskemik kalp hastalığı	• Obstrüktif uyku apnesi
• Konjestif kalp yetmezliği	• Depresyon

Kas kitlesinin ve fonksiyonlarının kaybı, hastalık semptomlarını ve prognozu etkileyen, KOAH'ın önemli sonuçlarından birisidir. KOAH'lı olgulardaki kas disfonksiyonu ilk kez, iskelet kası yorgunluğuna bağlı egzersiz kısıtlanmasının bir çalışmada gösterilmesiyle ortaya atılmıştır. Kas gücü azalması; fonksiyonel kapasiteyi yansıtır, egzersiz testleriyle ölçülebilir ve mortalitenin de prediktörüdür (33).

İskelet kas güçsüzlüğü, KOAH'ın temel sistemik belirtilerinden birisidir (32). Periferik kas disfonksiyonu muhtemelen KOAH'ın en fazla üzerinde çalışılmış

sistemik etkisi olmasına rağmen mekanizması hala net anlaşılamamıştır (32). İskelet kas disfonksiyonundan sorumlu tutulan 2 mekanizma söz konusudur (34). Birincisi, net kas kitle kaybıdır ve intrensek musküler fenomen olarak adlandırılır. Diğer açıklayıcı mekanizma ise kalan kasların disfonksiyon yada malfonksiyonudur (34). Kas malfonksiyonu; mitokondrial anormallikler ve kontraktil protein kaybı gibi intrensek kas değişimlerine hem de hipoksi, hiperkapni, asidoz gibi eksternal değişimlere ikincil ortaya çıkabilmektedir (34). İskelet kas disfonksiyonunun potansiyel mekanizmaları Tablo 2.2'de gösterilmiştir (34).

Sonuçta solunum ve iskelet kaslarında meydana gelen değişikliklerle oluşan güçsüzlük nedeniyle dispne ve egzersiz kapasitesinde azalma ortaya çıkmaktadır (35).

Tablo 2.2. KOAH'da İskelet Kas Disfonksiyonunun Potansiyel Mekanizmaları

•Sedanter yaşam	•Anormal nitrik oksit regülasyonu
•Nütrisyonel anormallikler	•Sigara
•Doku hipoksisi	•Bireysel duyarlılık
•Sistemik inflamasyon	•Elektrolit değişiklikleri
•İskelet kas apopitozisi	•Hormonal değişiklikler
•Oksidatif stres	•İlaçlar

2.7. Alevlenmeler

KOAH'da alevlenmeler, hem hastalığın prognozu üzerinde olumsuz etkilidir hemde mortalite ve morbidite üzerinde büyük oranda belirleyicidir (31). Alevlenmeler genel olarak solunum semptomlarındaki artış olarak tanımlanır. Nefes darlığında artma, öksürük ve balgam çıkarmadaki artış, kor pulmonaleli olgularda pretibial ödem olması hastalığın alevlendiğinin önemli göstergesidir. KOAH alevlenmelerinde neden ister infeksiyon, sigara, ister başka bir tetikleyici faktör olsun, akciğerde artan inflamasyona paralel olarak sistemik inflamasyonda da artış görülür (31).

2.8. Semptomlar

KOAH genellikle 50 yaş üstünde ve 20 paket/yıldan daha fazla sigara içenlerde görülmektedir (36). KOAH'ın en önemli semptomları eforla gelen nefes darlığı, kronik öksürük ve balgam çıkarmadır. Klinik semptomların ortaya çıkışı, hastalık şiddeti ve hastalığın ilerleme hızı açısından hastalar arasında heterojenite bulunmaktadır (36).

2.9. Tanı ve Evreleme

Klinik uygulamada KOAH tanısı; öksürük, hırıltılı solunum ve nefes darlığı şikayetlerinin kronik ve ilerleyici varlığın, 20 paket/yıl veya daha fazla sigara kullanım hikayesi, risk faktörlerine maruziyet ve normal tedavi ile geri dönmeyen hava yolu obstrüksiyonunun spirometri ile gösterilmesiyle konulur (37).

2.9.1. Spirometri

KOAH'ta solunum fonksiyon testleri tanı, izlem ve prognozun belirlenmesi için kullanılabilir (37). Spirometri ile derin inspiryum sonrası derin ve zorlu ekspiryumun 1. saniyesindeki gaz hacmi zorlu ekpirasyon volümü (FEV1) ve zorlu ekspiryum ile akciğerlerden ekshale edilen gaz hacmi, yani zorlu vital kapasite (FVC) ölçülmekte ve kişinin yaşına, cinsiyetine, boyuna ve etnik kökenine göre normal değerler ile karşılaştırılmaktadır (38). Ekspiratuvar akımdaki kısıtlanma FVC ile değerlendirilir (37). FEV1 kolay ölçülebilmesi ve havayolu dinamiğini yansıtan parametrelere oranla daha az değişiklik göstermesi nedeniyle hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde daha sık kullanılmaktadır (37). Ancak FEV1 genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıttığı için KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir (37). Bu nedenle hafif şiddetteki KOAH'ta FEV1/FVC oranı daha duyarlı bir indeks olarak kabul edilmektedir (37).

KOAH teşhisinde önemli nokta ise FEV1/FVC değerinin ister pre-bronkodilatatör isterse post-bronkodilatatör değerleri üzerinden olsun 0.7' nin altında olması gerektiğidir. Standart spirometrik ölçümler arasında yer alan PEF, FVC, FEF 25-75 değerleri de genellikle FEV1 ile uyumlu olacak şekilde KOAH'lı hastalarda düşük bulunur (39).

Spirometrik ölçümler kısa etkili bronkodilatör (ya da bronkodilatatör) inhalasyonu sonrasında yapılarak değişkenliğin en aza indirilmesi önerilmektedir (24). Hava akımı kısıtlamasına göre KOAH ağırlığının sınıflandırılması Tablo 2.3'de görülmektedir (10,24).

Tablo 2.3. Bronkodilatatör Sonrası FEV1'e Göre Sınıflandırılma

GOLD	Spirometri
1-Hafif	FEV1 ≥ %80 (beklenenin)
2-Orta	%50 ≤ FEV1 < %80 (beklenenin)
3-Ağır	%30 ≤ FEV1 < %50 (beklenenin
4-Çok Ağır	FEV1 < %30 (beklenenin)

KOAH nedeni ile bronkokonstriksiyon çok şiddetli hale gelmişse FEV1'de 0.7 veya daha fazla düşüş, hastanın klinik durumu ile korele olmayabilir. Bu durumda hastaların yaşam kalitesi, egzersiz sırasında oksijen satürasyonunun ve 6 dakika yürüme mesafesinin ölçümü ve diğer faktörlerin değerlendirilmesi hastalığın progresyonu ya da tedaviye yanıtın tahmini için spirometriden daha anlamlıdır (38).

2.9.2. Altı Dakika Yürüme Testi

Altı DYT KOAH gibi diğer solunumsal hastalıklarda da işlevsel egzersiz kapasitesi için önemli hale gelmiştir (40). Altı DYT basit, uygulanması kolay, ucuz, günlük aktivitelerle uyumlu ve klinik çalışmaların sonuç ölçümleri için uygun bir değerlendirme yöntemidir (41).

Yürüme testlerinde yürüme mesafesi ile FEV1, FVC, PEF gibi fonksiyonel parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır (42). Hasta bir iki denemeden sonra teste adapte olmaktadır, bu nedenle gerçek ölçümden önce deneme testleri yapılması önerilmektedir (42). Altı DYT özellikle orta-ileri dereceli KOAH'lılarda etkin olmaktadır, çünkü hafif olgularda yürüme eforu ile stres oluşmamaktadır (43). FEV1'i 1 lt'nin altındaki olgularda yürüme mesafesi ve fonksiyonel parametreler arasındaki ilişki daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (43). KOAH ile ilgili yapılmış 14 çalışmanın 13'ünde ise 6 dakika yürüme mesafesi kısa olanlarda artmış mortalite ilişkisi gösterilmiştir (44).

Altı DYT sırasında meydana gelen oksijen desatürasyonu, egzersiz kaynaklı desatürasyon, hastalık şiddeti ve prognozu hakkında bilgi vermektedir. Egzersiz

kaynaklı desatürasyon, bozulmuş günlük fiziksel aktivite, FEV1'de hızlı düşüş ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (44).

2.9.3 Vücut Kompozisyonu

Vücut bileşimi, vücudun oluştuğu yağ, kemik, kas hücreleri ve diğer organik maddeleri ile hücre dışı sıvıları ifade eden bir terimdir (45). Erişkin bir kimsenin vücut bileşimini %18-20'sini protein, %15-25'ini yağ, %50-60'ını su, %4-5'ini mineral, %1'inden azını karbonhidrat oluşturur (46). Vücut bileşimi genetik, iklim, yaş, cinsiyet ve beslenme ile değişmektedir (45). Örneğin kadınların yağ kütlesi erkeklerden daha fazladır, buna karşın bebeklerin ve çocukların ise vücuttaki su miktarları erişkinlere göre daha fazladır ancak yaş ilerledikçe bu oran düşmektedir (45). Yağsız vücut kitlesi ve yağ oranı bazı hastalıklarda da farklılık gösterir (45).

Vücut kompozisyonu KOAH gelişiminde risk oluşturmaktadır (47). Önemli bir komorbidite olarak kabul edilen vücut kompozisyon değişimleri (yağsız kütle, yağ kütlesi ve kemik mineral içeriği gibi) klinik olarak anlamlı kilo kaybı olmayan KOAH'lı hastalarda da görülmektedir. Vücut kompozisyon değişiminin nedenleri net olmamakla beraber, solunum işindeki artışa paralel gelişen, solunumla ilişkili enerji tüketimindeki artış, metabolik ve fonksiyonel kapasitelerdeki bozulmanın yol açtığı negatif enerji dengesi bu değişimi açıklamak için kullanılmaktadır (48).

Vücut ağırlığının %36-45'ini kas, %12-15'ini kemik, %3-12'sini esansiyel yağ, %12-15'ini depo yağı oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda vücudun vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kitlesi olarak iki bölümlü olarak incelenmesi gerekmektedir (45).

2.9.4. Vücut Yağı

Vücut yağı başlıca iki tip halinde, esansiyel lipidler ve diğer genel yağ depoları olarak depo edilir (49). Esansiyel yağlar kemik iliği, merkezi sinir sistemi ve diğer organlarda bulunmaktadır. Genel yağ depoları ise adele içi ve arası yağ, iç organları ve gastrointestinal sistemi çeviren yağ ve ciltaltı yağdan oluşmaktadır (49). Vücut yağ kitlesi; yağ dokusu ve hücre membranındaki fosfolipidler ve sinir hücrelerinin çevresindeki myelin gibi diğer yağları da kapsamaktadır (49).

KOAH'ta düşük yağ kütlesi, hastalığın sistematik etkilerinin artması ile sonuçlanmaktadır (50). Abdominal obezite, total vücut yağı, yağsız vücut kitlesi,

akciğer fonksiyonları ile yakından ilişkili olup, özellikle de akciğer fonksiyonlarında iyi bir belirteçtir (51,52). Bigaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, yüksek vücut yağının mortalitenin bağımsız habercisi olduğu belirtilmiştir (53).

Yetişkinlerde vücut yağ yüzdesi referans değerleri Tablo-2.4.' de özetlenmiştir (54).

Tablo 2.4. Vücut Yağ Yüzdesi

Sınıflama	Erkek	Kadın
1-Zayıf	<8	<15
2-Sağlıklı	8-15	15-22
3-Hafif şişman	16-20	23-26
4-Şişman	21-24	27-32
5-Çok şişman	>25	>32

2.9.5. Yağsız Vücut Kitlesi

Yağsız kitle, bütün çıkarılabilir yağlardan (toplam vücuttaki yağ kütlesinden) sonra kalan vücut ağırlığını tanımlamak için kullanılır. Yağsız kitle; vücut hücre kütlesi, ekstraselüler su ve ekstraselüler katılar olmak üzere üç temel hücresel veya fizyolojik bölümden oluşur (45). Ekstraselüler katıların bölümleri ise toplam vücut kalsiyum ve kemik mineral içeriği olarak tanımlanabilir. Bu nedenle yağsız kütle kemik yoğunluğu, vücut suyu, yaş, ırk, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenir. Erkeklerde kadınlara oranla yüksektir ve yaş artışı ile birlikte kadınlarda daha da azalır (45).

Yağsız vücut kitlesinin kaybı genellikle kilo kaybı ile birlikte görülürken, kilosu stabil olan olgularda da yağsız vücut kitlesinde azalma olabilmektedir (12). Yağsız vücut ağırlığı özellikle periferal kas kuvvetine katkıda bulunan önemli faktörlerdendir. Yağsız vücut ağırlığının fazla olmasının aşırı kilolu/obez KOAH'lı olgularda solunum kas kuvvetini koruduğu düşünülmektedir. Yağsız vücut ağırlığının az olmasına bağlı olarak vücut kitle indeksi düşük olan hastaların submaksimal ve maksimal egzersiz kapasitelerinin daha düşük olduğu kanısı yaygındır (55).

Yağsız vücut kitlesinin önemli bir kısmını kas kütlesi oluşturduğu için, KOAH'da bozulmuş egzersiz kapasitesi ve periferal kas zayıflığına belirgin olarak katkıda bulunan kas kütlesi kaybı, yağsız vücut kitlesindeki azalma aracılığıyla

gösterilebilir (56). KOAH'lı olgularda yağdan bağımsız kas kütlesinde azalma olduğu ve bu azalmanın mortalite riski ile çok yakın ilişkili olduğu saptanmıştır (35).

2.9.6. Vücut Kitle İndeksi

Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının (kg), uzunluğunun (m^2) karesine bölünmesi ile elde edilen değerdir (46). VKİ tüm yaş grupları için kullanılmaktadır. DSÖ'ne göre yapılan sınıflandırma Tablo 2.5.' de gösterilmektedir (57).

Tablo 2.5. VKİ: Vücut ağırlığı (kg) / Boy uzunluğu (m^2)

VKİ değerleri (kg/m^2)	Sınıflama
18.5 kg/m2'nin altında ise	Zayıf
18.5-24.9 kg/m2 arasında ise	Normal kilolu
25-29.9 kg/m2 arasında ise	Fazla kilolu
30-34.9 kg/m2 arasında ise	I.Derece obez
35-39.9 kg/m2 arasında ise	II.Derece obez
40 kg/m2 üzerinde ise	III.Derece morbid obez

2.9.7. Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BİA)

Biyoelektrik impedans analizi vücut bileşimin saptanmasında kullanılan indirek bir yöntemdir (58). Bu yöntem; yağsız doku kitlesi ile yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalıdır. Yöntemde zayıf elektriksel akım (800 µA; 50 Khz) impedansı ölçülür. BİA ile vücut yağ miktarı, vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut kitlesi, vücut kitle indeksi, vücut su miktarı ve diğer birçok veri elde edilmektedir (46). Biyoelektrik impedans analizi, kullanımm kolaylığı, hızlı ve ucuz oluşu nedeniyle tercih edilmektedir (59).

Ölçüm öncesi;

• 24-48 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapılmaması,

• 24 saat öncesi alkol kullanılmaması,

• En az 2-4 saat önceye kadar yemek yenilmemesi,

• Test öncesi çok su içilmemesi,

• Testten 4 saat öncesi çay kahve içilmemesi,

• Bireyin üzerinde metal takı vb. bulunmaması,

• Ölçüm yapılan kişide kalp pili bulunmaması gerekmektedir (54).

2.9.8. Arter Kan Gazı

KOAH'da başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette hipoksemi vardır. Bu vakalarda oksimetri ile ölçülen oksijen satürasyonu yeterli bilgi verebilir. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir (60). FEV1<%35 olan ya da solunum veya kalp yetersizliğine ait bulguları olan olgularda SpO_2 ölçülmelidir. SpO_2<%92 ise arter kan gazı (AKG) bakılması önerilmektedir (24). Atak halinde gelen KOAH'lı hastalarda ise ciddi hipoksemi ve hiperkapni sıklıkla görüleceği için, özellikle tedavinin başlangıç döneminde sık arter kan gazı ölçümlerine ihtiyaç duyulmaktadır (39).

2.9.9. Kan Tetkikleri

Standart kan sayımı tetkikinde stabil dönem KOAH'lılarda en önemli bulgu hematokrit yüksekliğidir (39). Hematokritin kadınlarda %47'nin, erkeklerde %52'nin üzerinde olması eritrositoz olarak kabul edilir. Eritrositoz, ciddi hipoksemili olup SaO_2 düzeyi %80'nin altında olan KOAH'lılarda beklenen bir bulgu olmakla birlikte, yüksek SaO_2 seviyelerine sahip KOAH'lılarda, sigaraya devam edilmesi, yüksek rakımda yaşanması gibi faktörler eritrositoz oluşumunu tetikleyebilir (39). Şiddetli KOAH'lı hastalarda polistemi oldukça nadir görülmesine rağmen (%6) anemi sıklığı %15-30 gibi yüksek sıklıkta görülmektedir. Bazı çalışmalarda aneminin artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. KOAH'da görülen anemi kronik hastalıklarda görülen normokromik normositer anemi şeklindedir (61).

C-Reaktif Protein (CRP), KOAH atak da dahil olmak üzere birçok akut inflamatuvar durumun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İnflamasyon değerlendirmesinde klinik ve laboratuar çalışmalarda kullanımı tercih edilen bir parametredir. KOAH'ta da inflamasyonda rol oynayan belirteçlerden birisi olan CRP, atak döneminde olduğu gibi stabil dönemde de yüksek seyredebilir (62). KOAH akut atakta artan CRP düzeyleri ağır bir atağı gösterir, artmış CRP düzeyi de solunum fonksiyonları ile ters orantılıdır. FEV1 değeri düşük olan ağır KOAH'lı hastalarda CRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (63).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından incelenerek, 29.09.2014 tarihinde 2014-09/05 No'lu kararla onaylanmış olan bu çalışmada, 30.09.2014-30.01.2015 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 'Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease' GOLD 2014'e göre KOAH tanısı almış hastalar ve kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler değerlendirmeye alınmıştır. Kontrol grubu ise, daha önce KOAH tanısı olmayıp başka nedenlerle Göğüs Hastalıkları ve Aile Hekimliği polikliniğine başvuran, mevcut tetkikleri yapılmış olan sağlıklı gönüllülerden oluşmuştur.

Polikliniğimize başvuran hastalara öncelikle araştırma hakkında genel bilgi verildi. ''Cumhuriyet Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar için bilgilendirilmiş olur formu'' çalışmaya dahil olmak isteyenler tarafından imzalandı. 30.09.2014 - 30.01.2015 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, çalışmaya dahil olmak isteyen 70 sağlıklı birey ve 70 KOAH hastası olmak üzere toplam 140 kişi çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan ve kontrol grubundan yaşı, cinsiyeti, sigara gibi alışkanlıkları sorgulandıktan sonra geriye dönük olarak dosya numaralarından; hastaların tanı aşamasında varolan solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı değerleri, hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi (MCV), hemotokrit (Htc) ve C-Reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi.

Hastaların solunum fonksiyon test sonuçları değerlendirildikten sonra, postbronkodilatatör FEV1'e göre KOAH şiddetinin sınıflaması (Tablo 2.3.) GOLD 2014 kriterlerine göre yapıldı (10). KOAH hastaları dört evre olarak sınıflandırıldı (10).

Hastaların arter kan gazı sonuçları değerlendirilip üç bölümde sınıflandırılmıştır. Bunlar; Tip 1 solunum yetmezliği (hipoksik $PaO_2 \leq 55$ mmHg) (64), tip 2 solunum yetmezliği (hiperkapnik $PCO_2 > 45$ mmHg) (65), tip 3 (normal kan gazı sonuçları) olarak sınıflandırılmıştır.

Altı DYT ise hastaların egzersiz kapasitesini değerlendirmek için uygulandı. Hastalara uygulanacak olan altı dakikalık yürüme testi; kapalı bir alanda, düz ve uzun bir koridorda 30 metre mesafede yapıldı. Gerekli malzemeler (kronometre, bir tekerlekli sandalye, oksijen tüpü, tansiyon aleti vb) hazırlandı. Test öncesi hasta bilgilendirildi. Yürüyüş için uygun ve rahat giysi ve ayakkabı giyinmesi, son iki saat içinde aşırı egzersiz yapmaması, düzenli kullandığı ilaçları alması söylendi. Teste başlamadan 10-15 dakika kadar hasta dinlendirildi. Test sırasında istediği takdirde durup dinlenebileceği sonrasında tekrar devam edebileceği anlatıldı. Yürüme desteğine ihtiyaç duyan hastalar walker ile birlikte yürümeye devam ettirildi. Hasta başlama çizgisine gelip yürümeye başlayınca kronometre çalıştırıldı ve hastaya moral desteği verilerek altı dakika boyunca yürümesi sağlandı. Test bitiminde yürüme mesafesi metre cinsinden kaydedildi.

Ertesi gün hastaların boyu ve kilosu ölçüldü. Hastaların vücut ağırlığı, 0.1 kilogram duyarlılığa sahip, kalibrasyonu yapılmış dijital bir baskül ile, ceket, hırka gibi giysilerin ve ayakkabıların çıkarılması istendikten sonra ve yemekten önceki bir zamanda ölçüldü.

Hastaların boy uzunluğu, 0.01 metre duyarlılığa sahip, duvara sabitlenmiş metre ile, ayakkabı, saç tokası gibi aksesuarlar çıkarılıp, sırtını ve omuzlarını düz tutacak şekilde, yere paralel olarak tam karşıya baktığı, ayakların yan yana hafif açık konumda ve bacakların düz olduğu bir pozisyonda olması sağlandıktan sonra ölçüldü.

Hastaların vücut kitle indeksi, yağsız vücut kitlesi, vücut yağ kütlesi, vücut yağ kütlesi yüzdesi ise TANITA body composition analyzer (TBF-300) aleti ile ölçüldü. Hastaların ölçümleri sabah saat 8-10 arasında, akşam açlığını takiben sıvı ve gıda alımı olmadan, tuvalet ihtiyaçları karşılanmış olarak yapıldı. Ölçüm sırasında hafif elbiseler tercih edilerek ve ayakkabısız ve çorapsız bir şekilde çıplak ayakla ölçüm yapıldı. Vücut kitle indeksi sınıflandırılması Tablo 2.5.' deki DSÖ kriterlerine uygun şekilde yapıldı (57). Vücut yağ kitlesi yüzdesine göre yapılan sınıflandırma ise Tablo 2.4.'e uygun şekilde yapıldı.

3. 1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız 30.09.2014-31.01.2015 tarihleri arasında yaşları 29 ile 87 yıl arasında değişmekte olan, 69'u (%49.3) erkek, 71'i (%50.7) kadın olmak üzere toplam 140 olgu üzerinde yapılmıştır. Tüm olguların ortalama yaşı 58.96±11.95 yıldır. Olguların 70'i (%50) KOAH tanısı konulan hasta grubundan, 70'i (%50) ise kontrol grubundan oluşmaktadır.

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

	HASTA	**KONTROL**	**p**
[1]**Yaş (yıl)** *Ort±SS*	65,51±11,25	52,41±8,59	0,001**
[2]**Cinsiyet** *n,%*			
Kadın	43 (%61,4)	26 (%37,1)	0,004**
Erkek	27 (%38,6)	44 (%62,7)	
[1]**Boy** *Ort±SS*	163,27±9,67	162,09±8,61	0,445
[1]**Kilo** *Ort±SS*	76,39±14,24	80,16±13,1	0,106
[1]**VKİ (kg/m^2)** *Ort±SS(Medyan)*	28,79±5,66	30,66±5,47	0,048*
[2]**VKİ sınıf** *n,%*			
Düşük kilolu	1 (%1,4)	0 (%0)	0,338
Normal	14 (%20)	9 (%12,9)	
Fazla kilolu	27 (%38,6)	27 (%38,6)	
1.derecede obezite	19 (%27,1)	20 (%28,6)	
2.derecede obezite	8 (%11,4)	8 (%11,4)	
Morbid obezite	1 (%1,4)	6 (%8,6)	
[2]**Sigara** *n,%*			
İçiyor	18 (%25,7)	32 (%45,7)	0,014*
İçmiyor	33 (%47,1)	30 (%42,9)	
Eski içici	19 (%27,1)	8 (%11,4)	
[3]**Alkol** *n,%*	10 (%14,3)	3 (%4,3)	0,081
[3]**Ek hastalık** *n,%*	58 (%82,9)	0 (%0)	0,001**

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

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunun VKİ ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.048; p<0.05). Hasta ve kontrol gruplarına göre sigara kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.014; p<0.05). Kontrol grubunda sigara içenlerin görülme oranı (%45.7) hasta grubundan (%25.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.022; p<0.05). Hasta grubunda eski sigara içicilerin görülme oranı (%27.1), kontrol grubundan (%11.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.032; p<0.05). Hasta ve Kontrol gruplarına göre diğer sigara kullanım durumlarının görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Hasta ve kontrol grubuna ait laboratuar sonuçları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Hasta grubunun Htc ve CRP düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Laboratuar Sonuçları

	HASTA	**KONTROL**	**p**
	Ort±SS (Medyan)	**Ort±SS (Medyan)**	
[1]**Hemoglobin**	15,07±2,48	14,58±1,59	0,165
[1]**Hematokrit**	46,07±6,32	43,26±4,23	0,002
[2]**MCV**	88,74±6,67 (88,55)	86,79±8,53	0,135
[2]**CRP**	25,92±53,18 (5,76)	6,86±8,08	0,016

[1] Student t Test [2] Mann-Whitney U Test

Hasta ve kontrol grubuna ait solunum fonksiyon testi sonuçları Tablo 4.3.' de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının SFT Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	HASTA	KONTROL	p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
[1]**FEV1%**	54,84±21,81	101,16±15,92	0,001
[1]**FEV1 LT**	1,37±0,63	2,72±0,71	0,001
[1]**FVC%**	74,81±23,98	106,36±16,21	0,001
[1]**FVC LT**	2,31±0,93	3,45±0,94	0,001
[1]**FEV1/FVC**	57,94±10,12	79,66±5,38	0,001

[1] Student t Test

Hasta ve kontrol grubuna ait AKG sonuçları Tablo 4.4.' de gösterilmiştir. Kontrol grubunun PO2, PCO2, SO2 düzeyi, hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Gruplarının AKG Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	HASTA	KONTROL	p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
[1]**pH**	7,41±0,04	7,4±0,03	0,558
[1]**PO2**	62,75±15,44	79,38±5,89	0,001
[1]**PCO2**	36,96±7,99	39,46±3,11	0,017
[1]**SO2**	90,01±8,5	96,43±1,33	0,001
[1]**HCO3**	23,11±4,68	23,6±1,84	0,412

[1]Student t Test

Hasta ve kontrol gruplarına göre vücut kompozisyonunun ve 6 DYT değerlendirilmesi Tablo-10'da gösterilmiştir. Kontrol grubunun VYK ölçüm ortalaması, VYK yüzde düzeyi, 6 dk yürüme testi hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Tablo 4.5. **Hasta ve Kontrol Gruplarının Vücut Kompozisyonu ve 6 DYT Değerlendirilmesi**

	HASTA	KONTROL	p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
[1]YVK	52,48±8,74	52,27±8,76	0,890
[1]VYK	23,91±10,65	27,89±10,71	0,029
[1]VYK yüzdesi	30,28±10,26	34,21±9,9	0,023
[1]6DYT	360,13±155,84	560,09±113,49	0,001

[1] *Student t Test*

Ağır olmayan KOAH grubunda; 6 DYT ile kilo arasında pozitif yönde, %34.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır (r: 0.347; p:0.026, p<0.05). Altı DYT ile VKİ, YVK, VYK ve VYK yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

Ağır olan KOAH grubunda; 6 DYT ile kilo, VKİ, YVK, VYK ve VYK yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05). (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. **Hasta Grubunun Ağırlık Derecelerine Göre 6 DYT ile Parametrelerin Korelasyonu**

	6DYT			
	Ağır olmayan KOAH		Ağır olan KOAH	
	r	p	r	p
Kilo	0,347	0,026*	0,180	0,351
VKİ	-0,301	0,056	0,012	0,951
YVK	0,100	0,533	0,150	0,437
VYK	-0,161	0,314	0,007	0,973
VYK yüzdesi	-0,129	0,422	0,004	0,986

Pearson Korelasyon Analizi **p<0.05*

Ağır olmayan KOAH grubunda; 6 DYT ölçümleri ile FEV1%, FVC% arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

6 DYT ile FEV1 LT arasında pozitif yönde, %47 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır (p:0.002, p<0.01). Altı DYT ile FVC LT arasında pozitif yönde, %39.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir bulunmaktadır (p:0.011, p<0.05).

6 DYT ile FEV1/FVC arasında pozitif yönde, %30.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.048, p<0.05).

Ağır olan KOAH grubunda; 6 DYT ile FEV1% arasında pozitif yönde, %45.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır (p:0.013, p<0.05).

6 DYT ile FEV1 LT arasında pozitif yönde, %51.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır (p:0.004, p<0.01). Altı DYT ile FVC% arasında pozitif yönde, %54 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır (p:0.003, p<0.01). Altı DYT ile FVC LT arasında pozitif yönde, %58.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır (p:0.001, p<0.01).

6 DYT ile FEV1/FVC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05). (Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. Hasta Grubunun Ağırlık Derecelerine Göre 6 DYT ile SFT Karşılaştırması

	6DYT			
	Ağır olmayan KOAH		**Ağır olan KOAH**	
	r	**p**	**r**	**p**
FEV1%	0,274	0,083	0,457	0,013
FEV1 LT	0,470	0,002**	0,515	0,004
FVC %	0,200	0,209	0,540	0,003
FVC LT	0,399	0,011*	0,583	0,001
FEV1/FVC	0,305	0,048*	0,003	0,986

Pearson Korelasyon Analizi

Ağır olmayan KOAH grubunda; FEV1%, FVC% ile VKİ, YVK, VYK ve VYK yüzdesi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

FEV1 LT ile VKI arasında ters yönlü, %33.7 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.031; p<0.05). FEV1 LT ile YVK arasında pozitif yönlü, %70 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.001; p<0.01). FEV1 LT ile VYK arasında ters yönlü, %32 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.041; p<0.05). FEV1 LT ile VYK yüzdesi arasında ters yönlü, %49.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.001; p<0.01).

FVC LT ile VKİ arasında ters yönlü, %39.3 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.011; p<0.05). FVC LT ile YVK arasında pozitif yönlü, %73.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.001; p<0.01). FVC LT ile VYK arasında ters yönlü, %37.9 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.014; p<0.05). FVC LT ile VYK yüzdesi arasında ters yönlü, %56.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.001; p<0.01).

FEV1/FVC ile VKİ, YVK, VYK ve VYK yüzdesi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Ağır Olmayan KOAH Grubunda Korelasyonlar

	Ağır olmayan KOAH							
	VKİ		**YVK**		**VYK**		**VYK yüzdesi**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**		
FEV1%	-0,013	0,934	-0,002	0,992	0,059	0,716	0,079	0,622
FEV1 LT	-0,337	0,031*	0,700	0,001**	-0,320	0,041*	-0,496	0,001**
FVC %	-0,109	0,498	-0,012	0,942	-0,098	0,544	-0,064	0,689
FVC LT	-0,393	0,011*	0,731	0,001**	-0,379	0,014*	-0,561	0,001**
FEV1/FVC	0,252	0,113	-0,034	0,834	0,264	0,096	0,254	0,109

Pearson Korelasyon Analizi **p<0.05* ***p<0.01*

Ağır olan KOAH grubunda; FEV1%, FVC% ile VKİ, YVK, VYK ve VYK yüzdesi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

FEV1 LT ile YVK arasında pozitif yönlü, %40.4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.030; p<0.05). FEV1 LT ile VKİ, VYK ve VYK yüzdesi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

FVC LT ile YVK arasında pozitif yönlü, %44.8 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0.015; p<0.05). FVC LT ile VKİ, VYK ve VYK yüzdesi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05).

FEV1/FVC ile VKİ, YVK, VYK ve VYK yüzdesi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Ağır Olan KOAH Grubunda Korelasyonlar

	Ağır olan KOAH							
	VKİ		**YVK**		**VYK**		**VYK yüzdesi**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**		
FEV1%	-0,100	0,605	-0,201	0,296	-0,087	0,652	0,037	0,850
FEV1 LT	-0,023	0,906	0,404	0,030*	0,026	0,894	-0,086	0,658
FVC %	-0,229	0,232	-0,132	0,493	-0,170	0,379	-0,095	0,626
FVC LT	-0,121	0,531	0,448	0,015*	-0,062	0,750	-0,231	0,227
FEV1/FVC	0,213	0,267	-0,175	0,364	0,146	0,451	0,234	0,222

Pearson Korelasyon Analizi **p<0.05* ***p<0.01*

Hasta grubunda; ağır olan ve ağır olmayan gruplarına göre hemoglobin, hematokrit ve MCV ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Ağır olan KOAH grubunun CRP düzeyi, ağır olmayan KOAH grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.002; p<0.01) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. KOAH Gruplarının Laboratuar Sonuçlarının Karşılaştırılması

	KOAH grupları		p
	Ağır olmayan KOAH	Ağır olan KOAH	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
[1]**Hemoglobin**	14,93±2,66	15,27±2,	0,583
[1]**Hematokrit**	45,11±5,52	47,43±7,18	0,132
[2]**MCV**	88,87±6,34 (88,8)	88,56±7,22 (88,3)	0,830
[2]**CRP**	11,09±20,78 (5,28)	46,88±74,66 (14,7)	0,002**

*[1]Student t test , [2]Mann-Whitney U Test , **p<0.01*

5. TARTIŞMA

KOAH, hava yollarında ve akciğerlerde zararlı partikül yada gazlara karşı güçlü bir kronik enflamatuar yanıtla ilişkili ve genellikle ilerleyici nitelikte kalıcı hava akımı kısıtlanmasıyla karakterize önlenebilir ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalıktır (10).

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimidir. Sigara içmeye başlama yaşı, toplam paket/yıl sigara maruziyeti ve mevcut sigara içme durumu KOAH mortalitesini etkileyen faktörlerdendir (47,66). Sigara içenlerin her sigarada trilyonlarca radikale ve binlerce reaktif kimyasal ve partiküllere maruz kalması nedeniyle oksidan stresin KOAH patogenezinde merkezi bir faktör olduğuna inanılmaktadır (67,68). Çalışmamızda kontrol grubunda sigara içenlerin görülme oranı %46 iken hasta grubunda %26 olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda eski sigara içicilerin görülme oranı %27.1 iken kontrol grubunda %11.4' tür. Bu durum ise, hastaların hastalıklarından ötürü sigara kullanmayı bıraktıklarını göstermektedir.

KOAH'ta genellikle dispne, besinleri sindirmede zorluk nedeni ile yetersiz besin alımı ve sistemik inflamasyon kaynaklı iskelet kaslarında aşırı apoptozis görülmektedir (55). Bu faktörler hastalığın ilerlemesi ile negatif enerji dengesinin bozulması ve vücut ağırlığının azalmasına neden olur. Vücut ağırlığındaki azalma temel olarak iskelet kas kütlesinde azalma ile ortaya çıkar (55).

VKİ ve mortalite arasındaki ilişki KOAH'ın şiddetine göre değişiklik göstermektedir (69). Hafif şiddetli KOAH hastalarında normal kilolu ve aşırı kilolu hastaların ölüm riski en az orandadır. Şiddetli KOAH hastalarında ise mortalite oranı VKİ arttıkça azalmaktadır (69).

Landbo ve arkadaşlarının yaptığı 2.132 olgu içeren çalışmada 17 yıllık izlem sonucu VKİ'nin prognostik önemi araştırılmış, düşük VKİ ile mortalite arasında özellikle ağır KOAH grubunda anlamlı ilişki saptanmıştır (69).

Annemie ve ark. 400 KOAH'lı hastayı incelediklerinde KOAH'da kilo kaybının mortalite için bir risk faktörü olduğunu ve VKİ'nin 25 kg/m^2'nin eşik değer olarak mortaliteyi göstermede bir faktör olduğunu göstermişlerdir (70).

Gönlügür ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 479 KOAH tanılı birey retrospektif olarak taranmış, VKİ ve solunum fonksiyonları arasında pozitif korelasyon saptanmış ve kilo kaybı ve solunum fonksiyon kaybının erkek cinsiyette daha belirgin olduğu saptanmıştır (71). Ulubay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise VKİ'si 20 kg/m^2'den düşük olan olguların %75'i ağır ve çok ağır KOAH'lıydı ve bu olguların FEV1, FVC değerleri VKİ'si 19 kg/m^2'den yüksek olan olgulara göre düşük olarak bulunmuştur (72). Cingözler ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise FEV1(%) ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (48).

Coşkun ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise FEV1/FVC değerleri ve VKİ arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır. VKİ'si düşük olan hastalarda FEV1/FVC oranı daha düşüktür (56).

Bizim çalışmamızda ise VKİ ortalaması 28,79±5,66 kg/m^2 olarak bulunmuş olup, hasta grubunun VKİ ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. Ağır olmayan KOAH grubunda ise VKİ ile FEV1 ve FVC arasında ters yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ağır olan KOAH grubunda ise VKİ ile FEV1 ve FVC arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

KOAH'lı hastalarda kilo kaybı tespit edilmese de vücut kompozisyonunda (yağsız vücut kütlesi, yağ kütlesi ve kemik mineral içeriği gibi) değişiklikler gelişebilmektedir (73). KOAH'da bozulmuş egzersiz kapasitesi ve periferal kas zayıflığına belirgin olarak katkıda bulunan kas kütlesi kaybı, biyoelektrik impedans ile ölçülen YVK'deki azalma aracılığıyla gösterilebilir (56).

Malnütrisyonda yağsız doku kitlesi azalmaktadır (56). Düşük kilolu hastalarda başlıca solunum kası olan diyafragmanın kas kütlesinde ve kalınlığında azalma olduğu bildirilmiştir. KOAH'lı hastalarda, YVK ve solunum kas gücü arasında pozitif ilişki bulunmuştur (56). Yağsız vücut ağırlığı özellikle periferal kas kuvvetine katkıda bulunan önemli faktörlerdendir. Yağsız vücut ağırlığının fazla olmasının aşırı kilolu/obes KOAH'lı olgularda solunum kas kuvvetini koruduğu düşünülmektedir (55).

Ağırlık kaybı ile birlikte olmasa da, stabil KOAH'lı hastaların %10'unda biyoelektriksel impedansla ölçülen YVK'de bir azalma gözlenmiştir (56). YVK'deki

azalma ağır şiddette hava akımı obstrüksiyonu olan hastalarda olduğu kadar, orta KOAH'lı hastalarda da belirgin bir problemdir (56).

Yılmaz ve ark. yaptığı çalışmada ise VKİ'nin normal olmasına rağmen hastaların %8'inde yağsız vücut kitlesinin düşük olduğu saptanmıştır (74). Sabino ve ark. VKİ'si yüksek olan obez KOAH hastalarında daha yüksek YVK'sine sahip olduklarını bulmuşlar ve bu hastaların egzersiz kapasitesinin daha iyi olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmaya göre de YVK egzersiz kapasitesini gösteren önemli bir ölçümdür (75).

Schols ve ark. 412 KOAH hastasında yaptığı çalışmada yağsız vücut kitlesinin VKİ'ne göre hastalığın şiddetini göstermede daha iyi bir belirteç olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda yağ kütlesine bakılmaksızın yağsız vücut kitlesi KOAH'da mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu sonucuna varmışlardır (76).

Yazdanpanah ve ark. evre 2 (%28.6), 3 (%50.8) ve 4 (%20.6) 63 KOAH'lı hastayı incelemişlerdir. Bu çalışmada hastalık şiddeti arttıkça antropometrik ölçümlerin azaldığını fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, fakat hastalığın şiddeti arttıkça yağsız vücut ağırlığının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (77).

Çalışmamızda kontrol ve hasta grubu arasında yağsız vücut kitlesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta grubunda FEV1 LT ve FVC LT ile YVK arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuç ise, hastalığın şiddeti arttıkça YVK'nin anlamlı olarak azaldığını göstermektedir.

Abdominal obezite, total vücut yağı, yağsız vücut kütlesi, akciğer fonksiyonları ile yakından ilişkili olup, özellikle de akciğer fonksiyonlarında iyi bir belirteçtir (51,52). KOAH'da kilo kaybının varlığı hava yolu obstrüksiyonunun ve hipokseminin derecesi ile değişmektedir. Vücut yağ oranının KOAH patogenezinde önemli olduğu vurgulanmaktadır (78). Bigaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, yüksek vücut yağının mortalitenin bağımsız habercisi olduğu belirtilmiştir (53).

Kayan'ın yaptığı bir çalışmada ise; KOAH, astım ve sağlıklı bireylerden oluşan 3 grubu karşılaştırılmış olup, KOAH hastalarının ortalama yağ oranı % 25,2±13,4 (min % 3,3, mak % 50,5) ve gövde yağ oranı % 24,8±12,6 (min % 3, mak % 45) olarak bulunmuştur. Üç grubun vücut yağ oranları ve gövde yağ oranları

karşılaştırıldığında, KOAH grubunun en düşük değere sahip olduğu görülmüştür (79).

Bizim çalışmamızda ise, KOAH grubunda VYK ölçüm ortalaması 23,91±10,65 kg, VYK yüzde düzeyi % 30,28±10,26 iken, sağlıklı bireylerde VYK ortalaması 27,89±10,71 kg, VYK yüzde düzeyi %34,21±9,9 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun VYK ölçüm ortalaması ve yüzde düzeyi hasta grubundan anlamlı derecede yüksektir.

Adipoz dokunun artması solunum fonksiyonlarının bozulması ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada yağ kütlesinin artması, düşük solunum fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur (50).

Baccioğlu ve ark. 180 orta, ağır ve çok ağır evredeki stabil KOAH hastası ve 50 sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmada KOAH'lı hastaların %10.6'sında vücut yağ kütlesinde azalma saptanmıştır. Beden kompozisyonunda değişiklik sadece zayıf, normal ve fazla kilolu KOAH hastalarında değil aynı zamanda sağlıklı bireylerde de vardı. VKİ'ne göre normal ya da fazla kilolu olan sağlıklı bireylerin %10'unda, KOAH'lı hastaların ise %44'ünde yağ kütlesinde azalma saptanmıştır. FEV1 (L) ve FEV1/FVC'de düşüklük; zayıf ve yağ oranı düşük hastalarda, normal ve fazla kilolu hastalara göre daha belirgindi. Normal ve fazla kilolu hastalardan yağ oranı düşük olanlar, diğerlerine göre daha sık KOAH atağı geçirdiği tespit edilmiştir (80).

Genç'in yaptığı bir çalışmada KOAH ve sağlıklı kontrollerin VKİ değerleri arasında anlamlı fark olmamasına rağmen KOAH'lılarda vücut yağ yüzdesinin kontrollerden fazla olduğu bulunmuş olup, vücut yağ yüzdesi ile FVC, FEV1 arasında orta düzeyde negatif korelasyonlar bulunmuştur (81).

Bizim çalışmamızda ise ağır olmayan KOAH grubunda VYK ile FEV1,FVC arasında ters yönlü bir ilişki saptanmış olup, ağır olan KOAH grubunda VYK ile FEV1, FVC arasında bir ilişki saptanmamıştır.

KOAH'ta hastalık ilerledikçe hava yolu obstrüksiyonunun şiddetinde artma ve dispne, yorgunluk gibi semptomlarda giderek kötüleşme söz konusudur (82,83). KOAH'ın neden olduğu kronik hasar, hastaların günlük yaşamdaki bağımsızlıklarını etkileyecek düzeye ulaşabilir (84) .

KOAH'lı hastalarda havayolu direncinin artması, akciğer mekanikleri, metabolik yollar, gaz değişimi ve kardiyak performansın bozulması, solunum ve periferal kaslarının zayıflaması nedeni ile egzersiz performansının azaldığı düşünülmektedir (85).

Egzersiz toleransı KOAH hastalarında bozulmuştur ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin önemli bir belirleyicisidir. KOAH hastalarında istirahatte ölçülen FEV1 ile egzersiz kapasitesi belirlenemez. Egzersiz düzeyindeki bozulmayı, prognozu ve müdahalelerin etkisini incelemede egzersiz testleri önemlidir (86,87).

Günümüzde KOAH hastalarında yaygın olarak kullanılan 6 DYT pulmoner, kardiyovasküler ve kas sistemi bileşenlerinin genel ve birleşik yanıtlarını değerlendiren, günlük fiziksel etkinliklerde işlevsel egzersiz düzeyini yansıtan güvenli, ucuz ve kolay uygulanabilir olduğu kanıtlanmış bir testtir (88).

1966 –2000 yılları arasında yapılmış toplam 52 çalışmayı kapsayan bir derlemede 5 çalışma 2 dakika yürüme testi, 29 çalışma altı dakika yürüme testi, 13 çalışma 12 dakika yürüme testi ve 6 çalışma kendi başına yürüme testi (self-paced walk test) ve 4 çalışmada da mekik testi kardiyopulmoner hastalık tanısı alan hastalarda uygulanmış sonuçta 6DYT'nin en kolay uygulanabilir, tolere edilebilir ve günlük aktiviteyi en çok yansıtan test olduğu sonucuna varılmıştır (89).

Casanova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada şiddetli KOAH'ı olan hastalar 6 DYT yürüme mesafesi ile izlenerek testin prognostik değeri tanımlanmış; mortalite için FEV1 ve VKİ'den daha iyi bir ölçüt olduğu belirtilmiştir (40). Cote ve ark.'nın çalışmasında KOAH hastaları için 6 DYT mesafesi ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmış. Yürüme mesafesi 350 metrenin altına inince mortalitenin anlamlı olarak arttığı görülmüş ve bu mesafenin prognostik önemi vurgulanmıştır (90).

Çalışmamızda ise hasta grubunun yürüme mesafesi 360,13±155,84 m olup, kontrol grubunun yürüme mesafesi 560,09±113,49 m olarak bulunmuştur. Hasta grubunun 6 dakika yürüme mesafesi kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktür.

Uçar ve ark.'nın yaptığı çalışmada yürüme mesafesi ort. 384,71±73,27 m (244-498 m) olarak ölçülmüş olup, FEV1, FEV1/FVC ile aynı yönlü ancak zayıf derecede bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (91). Savcı ve ark.'nın 65 KOAH hastasında

yaptığı yalnızca şiddetli obstrüksiyonu olan KOAH grubunda FEV1 yüzdesi ile 6DYT mesafesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (41).

Clarice ve ark.'nın 60 stabil KOAH hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 6 dakika yürüme testinin yaş, FVC %,FEV1 %, FEV1/FVC% ile lineer bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (92). Gümüş ve ark'nın yaptığı çalışmada ise FEV1, FVC ile 6DYT arasında anlamlı pozitif ilişki gösterilmiştir (93).

Chlumsky ve arkadaşları maksimal egzersiz kapasitesini en iyi yansıtabilecek SFT parametrelerini araştırdıkları çalışmalarında 6DYT toplam mesafesi, FEV1 ve FEV1/FVC ile pozitif yönde korele bulunmuştur (94).

Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak, KOAH hastalarında 6 DYT ölçümleri ile FEV1 LT, FVC LT arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki bulunmaktadır.

Savcı ve ark.'nın yaptığı 65 KOAH'lı hastanın şiddetli obstrüksiyonu olan grubunda 6 DYT mesafesi ile boy ve VKİ arasında ilişki bulunmuştur (41). Bautista ve arkadaşları, benzer havayolu limitasyonu olan 10 obez (35 kg/m^2≤VKİ) ve 10 obez olmayan (21≤VKİ≤ 30 kg/m^2) KOAH'lı hastanın fonksiyonel kapasitelerini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonunda, obez olan yani VKİ'si daha yüksek olan KOAH'lı hastaların 6 DYT mesafesini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (95). Yapılan başka bir çalışmada, aşırı kilolu/obez grubun fonksiyonel kapasiteleri normal kilolu bireylerden yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada VKİ ile egzersiz kapasitesi arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Fonksiyonel kapasitenin daha fazla olmasının, yağsız vücut ağırlığının daha yüksek olmasından kaynaklandığı ifade edilmiştir (75).

VKİ ile egzersiz kapasitesi arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (96 - 98).

Gümüş ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise VKİ ile 6 DYT arasında bir ilişki saptanmamıştır (93). Sağlam ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise aşırı kilolu ve obez (25≤VKİ≤ 34.9 kg/m^2) olan KOAH'lı olgular ile normal kilolu (18.5≤VKİ≤ 24.9 kg/m^2) hastalar arasında 6 DYT'nin kullanıldığı fonksiyonel kapasite arasında belirgin bir fark bulunmamıştır (55).

Bizim çalışmamızda ise yapılan bazı çalışmalarla uyumlu olarak VKİ ile 6 DYT arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Submaksimal egzersiz performansı ile YVK arasında pozitif korelasyonu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (99,100). Deveci ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise KOAH'lı olgularda YVK kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuş ve YVK ile 6 DYT arasında pozitif ilişki saptanmıştır (101).

Bayındır'ın yaptığı bir çalışmada ise hastalarda obstrüksiyon derecesi arttıkça YVK azalmasına karşılık, 6 DYT ile YVK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (102).

Bizim çalışmamızda ise, pek çok çalışma ile uyumlu olarak 6 DYT ile YVK ve VYK arasında bir ilişki saptanmamıştır.

CRP çoğunlukla doku hasarı ve/veya inflamasyona yanıt olarak sentezlenen akut faz proteinidir. Broekhuizen ve arkadaşlarının klinik açıdan stabil 102 KOAH'lı hasta ile yaptıkları çalışmada CRP düzeyi 48 hastada (% 47) yüksek bulunmuş, yüksek CRP düzeyine sahip hastaların bronkodilatör sonrası FEV1 değerleri daha düşük bulunmuştur (63). CRP düzeyleri yüksek hastaların, IL-6 seviyesi ve istirahatteki enerji tüketimleri yüksek, VKİ'leri ise düşük saptanmıştır. Bu çalışma ile KOAH hastalarında hava akımındaki kısıtlılığın daha çok inflamasyonla bağlantılı olduğu ve yüksek CRP düzeyinin, enerji metabolizmasındaki bozukluk, fonksiyonel kapasitede azalma, respiratuvar semptomlardaki artış ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (63).

Thorleifsson ve arkadaşlarının, İzlanda'da BOLD çalışmasına katılmış hastalarla yaptıkları bir çalışmada, serum CRP ve IL-6 nın, düşük FEV1 ve FVC ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (103).

Yapılan birçok çalışmada kontrol grubuna göre KOAH hastalarında CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (62). Çalışmamızda ise hasta grubunun CRP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Ağır olan KOAH grubunun CRP düzeyi, ağır olmayan KOAH grubundan anlamlı düzeyde daha yüksektir.

6. SONUÇ

Çalışmaya alınan olguların 70'i (%50) KOAH tanısı konulan hasta grubundan, 70'i (%50) ise kontrol grubundan oluşmaktadır. Tüm olguların ortalama yaşı 58.96±11.95 yıldır.

Kontrol grubunda sigara içenlerin görülme oranı hasta grubundan anlamlı düzeyde yüksektir. Hasta grubunda ise, eski sigara içicilerin görülme oranı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksektir. Bu durum ise, hasta olan grubun hastalıklarından ötürü sigara kullanmayı bıraktıklarını göstermektedir.

Kontrol grubunun VYK ölçüm ortalaması, VYK yüzde düzeyi, 6 DYT hasta grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.

Hasta grubunu ağırlık derecelerine göre 2 gruba ayırıp baktığımızda ise, 6 DYT ile VKİ, YVK, VYK arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu iki grupta, 6 DYT ile FEV1 ve FVC arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda ağır olmayan KOAH grubunda VKİ, VYK ile FEV1 ve FVC arasında ters yönlü, YVK ile FEV1 ve FVC arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Ağır olan KOAH grubunda ise YVK ile FEV1 ve FVC arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak, 6 DYT testinin hasta grubunda daha düşük saptanması KOAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesinin etkilendiğini göstermektedir. Çalışmamızda solunum fonksiyon testleri ile VKİ, YVK arasındaki anlamlı ilişki bize vücut kompozisyon değişikliklerinin KOAH'lı hastalarda önemli olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda 6 DYT ile VKİ, YVK, VYK arasında bir ilişki saptanmamış olup, bu parametreleri esas alan daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med, 163 (5): 1256 – 1276, 2001.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J, 27: 397-412, 2006.
3. World Health Organization. Global Burden Disease. WHOhttp://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/ (Erişim Tarihi 28.01.2015)
4. Bourjeily G, Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. Clinics In Chest Medicine, 21 (4): 763-781, 2000.
5. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. Eur Respir J, 20: 539-544, 2002.
6. Fitting JW. Nutritional support in chronic obstructive lung disease. Thorax, 47: 141 – 143, 1992.
7. Nici L. Mechanisms and measures of exrcise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. Clinics In Chest Medicine, 21 (4): 693-704, 2000.
8. Gilberth EM, Weisman IM. Role of exercise stress testing in preoperative evaluation of patients for lung resection. Clinics In Chest Medicine, 15(2): 389-403, 1994.
9. Morgan ND, Singh SJ. Cardiopulmonary function testing. In: Weber BA, Pryor JA (Ed). Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems. 4.Ed. New York, Churchill-Living stone; 47-67, 1996.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy fort he diagnosis, managment, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2014. http://www.goldcopd.org/ uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf

11. Mirici A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Tanımlama ve Ayırıcı Tanı. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları, 1-9, 2008.
12. Umut S, Saryal SB ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi, 1-63, 2010.
13. Özge C, Aytemur ZA ve ark. Sigara Bırakma Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Derneği, 48-51, 2014.
14. Raymond J, Heath J. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.In: Paulman PM, Paulman AA, Harrison JD (Ed). Taylor Aile Hekimliği El Kitabı, 3. Ed,Lippincott Williams & Wilkins, 351-354, 2011.
15. Yıldırım N. Mesleki Etkenlere Bağlı Gelişen KOAH; 79-82 http://www.klinikgelisim.org.tr/kg_234/14.pdf (erişim tarihi 10.02.2015).
16. Gani H, Seyfikli Z, Çelik VK, Akkurt İ, Abadoğlu Ö. Kırsal alanlardaki kadınlarda biomass maruziyetininlipid peroksidasyon ve antioksidan enzim aktivitelerine etkileri. Toraks Dergisi, 1: 13-18, 2000.
17. Koç Y, Karagöz N, Seven AS. Hava Kirliliğinin Sivas Göğüs Hastalıkları Hastahane'sine Yatışlar Üzerine Etkisi. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastahanesi Tıp Dergisi, 13: 2, 75-78, 2002.
18. Saka M, Balkan A, Demirci N, Sarıkayalar Ü. Solunum Fonksiyonları ve Beslenme. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, Ankara, 51(4): 461-466, 2003.
19. Grievink L, Smit HA, Ocke MC. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function. Thorax, 53: 166-171, 1998.
20. Erkoç MA, Bereketoğlu C, Alptekin D. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Genetik Risk Faktörleri. Adana, 19: 168-179, 2010.
21. Polatlı M. Tütünle İlişkisiz KOAH. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi; 1: 105-114, 2013.
22. Hizawa N. Genetic Backgrounds of Asthma and COPD. Allergology International, 58: 315-322, 2009.
23. Barnes PJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clin Chest Med; 35: 71-86, 2014.

24. Türk Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu. 1-11, 2014.
25. Decramer M, Janssen W, Miravitlis M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Lancet, 379: 1341-51, 2012.
26. Chang CH, Chung CH, Hsu CC, Huang TY, Huang TF. A novel mechanism of cytokine release in phagocytes induced by aggretin, a snake venom C-type lectin protein, through CLEC-2 ligation. J Thromb Haemost, 8 (11): 2563-70, 2010.
27. Chung KF. Cytokines in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur Respir J Suppl, 34: 50-59, 2001.
28. Başyiğit İ. KOAH Patogenezi ve Fizyopatolojisi. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni, 2 (1): 114-118, 2010.
29. Köktürk N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Gelecek Tedavisi. Solunum Dergisi, 3: 134-140, 2004.
30. Biber Ç. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Fizyopatolojisi. Turkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics, 3 (1): 22-8, 2010.
31. Yetkin Ö,Günen H. KOAH Alevlenmelerinde Fizyopatolojik Değişiklikler. Solunum Dergisi, 11-13, 2009.
32. Barnes PJ, Celli BR. Systemic Manifestations and Comorbidities of COPD. Eur Respir J, 33: 1165-1185, 2009.
33. Gürgün A. Kronik Akciğer Hastalarında Nutrisyonel Değerlendirme ve Destek. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Pulmoner Rehabilitasyon. Toraks Kitapları, 7: 238-255, 2009.
34. Erginel MS. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Sistemik Etkiler. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları, 73-82, 2008.
35. Ekren PK, Gürgün A. KOAH'da Pulmoner Rehabilitasyon: Kime? Ne Zaman? Nasıl?. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi, 1 (1): 124-135, 2013.
36. Tatlıcıoğlu T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Geleceği. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 55 (3): 303-318, 2007.
37. Şahin EM. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Önleyici Yaklaşım. Aile Hekimliği Dergisi, 2 (3): 12-15, 2011.

38. Kaya ÇA. KOAH İzleminde Spirometri Kullanımı, Yorumlanması. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics, 1(4), 43-45, 2010.
39. Günen H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Klinik Bulgular ve Tanısal Yaklaşım. In Bilgiç H,Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları, 83-92, 2008.
40. Casanova C, Cote CG, Marin JM et al. 6-min Walking Distance: Long-Term Follow Up in Patients with COPD. Eur Respir J, 29(3): 535-40, 2007.
41. Savcı S, İnce Dİ, Arıkan H. Orta ve Şiddetli Obstrüksiyonu Olan KOAH'lı Hastalarda Altı Dakika Yürüme Testini Belirleyen Faktörler. Solunum Hastalıkları, 11: 231-236, 2000.
42. Knox AJ, Morrison JF, Muers MF. Reproducibility of Walking Test Results in Chronic Obstructive Airways Disease. Thorax, 43 (5): 388-92, 1988.
43. Saryal SB. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyon Testleri. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları, 93-106, 2008.
44. Holland AE, Spruit MA, Troosters T,Puhan MA, Pepin V et al. An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J, 44: 1428–1446, 2014.
45. Köksal E.Obezite Saptama Yöntemleri. In Arslan P, Dağ A, Türkmen EG (eds). Her Yönüyle Obezite Önleme ve Tedavi Yöntemleri. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını, 1: 48-60, 2012.
46. Applegate L. Beslenme ve Diyet Temel İlkeleri. Özpınar H (çeviri ed). İstanbul Tıp Kitabevi, 2: 1-165, 2011.
47. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med, 176 (6): 532-55, 2007.
48. Cingözler Ö, Özge C, Tamer L, Yıldırım H, Taşdelen B ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Kilo Kaybı ile Hiperinflasyon, Serum

Adiponektin, Grelin ve Leptin Düzeyleri Arasındaki İlişki. Eurasian J Pulmonol, 16 (1): 21-6, 2014.

49. Kutlutürk F, Orhan Y. Enerji Alımının Düzenlenmesi. In Orhan Y, Bozbora A(eds). Obezite Medikal ve Cerrahi Tedavisi .İstanbul Tıp Kitabevi, 2: 73-93, 2008.
50. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. Am J Respir Crit Care Med, 1; 173(1): 79-83, 2006.
51. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men. Am J Clin Nutr, 82 (5): 996-1003, 2005.
52. Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P, Sempos CT, Freudenheim JL et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. Chest, 129 (4): 853-62, 2006.
53. Bigaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K et al. Body fat and fat-free mass and all-cause mortality. Obes Res, 12 (7): 1042-9, 2004.
54. Pekcan, G. Beslenme Durumunun Saptanması. Diyet El Kitabı. In Baysal A, Aksoy M (eds). Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, 5; 67-143, 2008.
55. Sağlam M, Savcı S, Yağlı NV, Kütükçü EÇ, Arıkan H ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Obezitenin Solunum Kas Kuvveti, Fonksiyonel Kapasite ve Fiziksel Aktivite Düzeyi ile İlişkisi. Türk Fizyoterapi Ve Rehabilitasyon Dergisi, 24(3): 157-162, 2013.
56. Coşkun Ö, Uğurman F, Akkalyoncu B, Gözü A, Önde G, Samurkaşoğlu B. KOAH'da Nütrisyonel Durumun Belirlenmesi ve Solunum Parametreleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları, 16: 153-160, 2005.
57. http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi (Erişim tarihi:01.03.2015)
58. Özbayramoğlu A. Vücut Bileşiminin Saptanması Amacıyla Sıklıkla Kullanılan Cihazlar . In Arslan P, Dağ A, Türkmen EG (eds). Her Yönüyle

Obezite Önleme ve Tedavi Yöntemleri. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını, 1; 60-71, 2012.

59. Mollaoğlu H, Üçok K, Akgün L, Baş O. Biyoelektrik Empedans Analizi ve Antropometrik Yöntemler ile Ölçülen Vücut Yağ Yüzdelerinin Karşılaştırılması. Kocatepe Tıp Dergisi, 7 (2): 27-31, 2006.
60. Erk M. KOAH: Klinik ve Tanısal Yaklaşım. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds). Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi, 1: 693-700, 2010.
61. Uzun K, Maden E. KOAH'da Sistemik Sorunlar ve Yaklaşım. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi, 1 (1) : 152-160, 2013.
62. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta analysis. Thorax, 59: 574–580, 2004.
63. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AM. CRP levels mark metabolic and functional impairement in advanced COPD. Thorax, 61: 17-22, 2006.
64. 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.
65. Ferri FF. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ferri's Clinical Advisor 5 Books in 1.Ferri FF (ed). 1; 244-247, 2013.
66. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition epidemiology and natural history of COPD. Eur Respir J, 30: 993-1013, 2007.
67. Rahman I. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD: implications for therapy. Treat Respir Med, 4 (3): 175-200, 2005.
68. Stevenson CS, Koch LG, Brıtton SL. Aerobic capacity, oxidant stress, and chronic obstructive pulmonary disease--a new take on an old hypothesis. Pharmacol Ther, 110 (1): 71-82, 2006.

69. Landbo C, Prescott E, Lange P et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med, 160 (6): 1856-1861, 1999.
70. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med, 157: 1791-7, 1998.
71. Gönlügür U, Akkırt İ, Efeoğlu T, Çınar Z. KOAH olgularında body mass indeksi. Akciğer Arşivi,1: 35-9, 2004.
72. Ulubay G, Görek A, Ulaşlı SS, Akçay Ş, Eyüboğlu FÖ. Subjective Global Değerlendirmenin KOAH'da Hastalık Evresi, Solunum Fonksiyon Testleri ve Antropometrik Ölçümler ile İlişkisi. Toraks Dergisi; 8(1): 26-30, 2007.
73. Augusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E Pons J. Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J, 21: 347–360, 2003.
74. Yılmaz D, Çapan N, Canbakan S, Besler HT. Dietary intake of patients with moderate to severe COPD in relation to fat-free mass index: a cross-sectional study. Nutrition Journal, 14:35, 2015.
75. Sabino PG, Silva BM, Brunetto AF. Nutritional status is related to fat-free mass, exercise capacity and inspiratory strength in severe chronic obstructive pulmonary disease patients. Clinics (Sao Paulo); 65 (6): 599-605, 2010.
76. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr; 82 (1): 53-9, 2005.
77. Yazdanpanah L, Shidfar F, Moosavi JA, Heidarnazhad H, Haghani H. Assesment of Nutritional Status in chronic obstructive pulmonary disease patients. Iranian J Publ Health; 38 (3): 39-45, 2009.
78. Yıldırım F,Turgut T, Kırkıl G,Üstündağ B. KOAH Akut Atağında Serum Rezistin Düzeyleri ile Hava Yolu Obstrüksiyonu Arasındaki İlişki, Solunum; 15 (1): 50-55, 2013.
79. Kayan T.Astım ve KOAH hastalarının besin tüketimi,antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimlerinin karşılaştırılması.Yüksek Lisans Tezi,

İstanbul, 2012. (http://acikerisim.istanbulbilim. edu.tr:8080/ xmlui/ bitstream/handle/11446/162/T%C3%BBba%20Kayan.pdf?sequence=1&is Allowed=y)

80. Baccioglu A, Gulbay BE, Acıcan T. Body Composition in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Comparison with Malnutrition in Healthy Smokers. Eurasian J Med; 46: 169-75, 2014.
81. Genç A. Hafif ve orta derece KOAH'lılarda oksidatif stres, aerobik kapasite, günlük fiziksel aktivite ve solunum fonksiyonlarının araştırılması. Doktora Tezi, Afyonkarahisar, 2010.
82. Falter LB, Gignac MA, Cott C. Adaptation to disability in chronic obstructive pulmonary disease: neglected relation relationship to older adults, perceptions of independence. Disabil Rehabil; 25: 795-806, 2003.
83. Belza B, Steele BG, Hunziker J et al. Correlates of physical activity in chronic obstructive pulmonary disease. Nurs Res; 50: 195-202, 2001.
84. Bestall JC, Paul EA, Garott R et al. Usefullness of Medical Resaerch Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax, 54: 581-6, 1999.
85. Pepin V, Saey D, Laviolette L, et al. Exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms of limitation. COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 4 (3): 195-204, 2007.
86. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St.George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis, 145: 1321-1327, 1992.
87. Dowson LJ, Newall C, Guest PJ et al. Exercise capacity predicts health status in oxiantitrypsind eficiency. Am J Respir Crit Care Med 2; 163: 936-941, 2001.
88. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med; 166: 111-117, 2002.
89. Solway S, Brooks D, Lacasse Y et al. A Qualitative Systematic Overview of the Measurement Properties of Fuctional Walk Test Used in the Cardiorespiratory Domain. Chest; 119: 256-270, 2001.

90. Cote CG, Casanova C, Marın JM et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. Eur Respir J; 31: 571–578, 2008.
91. Uçar N, Akpınar S, Dursun AB, Alpar S, Kurt B. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (KOAH) 6 Dakika Yürüme Mesafesi ve Yürüme İşinin Solunum Fonksiyon Testi ve Diffüzyon Kapasitesiyle İlişkisinin Değerlendirilmesi. Solunum Hastalıkları; 24,1: 1–4, 2013.
92. Clarice G. Freitas-Santos,Carlos Alberto d.Pereira, Carlos Alberto d. Viegas,İnspiratory capacity, 6 minutes walk test and COPD severity. Chest; 128: 132S, 2005.
93. Gümüş A, Kayhan S, Çınarka H, Yavuz A, Yüce S. Six Minute Walk Distancein Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Clin Anal Med; 6 (3): 274-7, 2015.
94. Chlumsky J, Sterbova L, Smolikova L et al. Relation between pulmonary ventilation parameters, exercise tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive lung disease. Vnitr Lek, 48: 320-324, 2002.
95. Bautista J, Ehsan M, Normandin E, et al. Physiologic responses during the six minute walk test in obese and non-obese COPD patients. Respir Med; 105: 1189-1194, 2011.
96. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med; 350: 1005-12, 2004.
97. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. Chest; 132: 164-9, 2007.
98. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. Chest; 132: 1778-85, 2007.
99. Schols AM, Mostert R, Soeters PB, Wouters EF. Bodycomposition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax; 46: 695-9, 1991.

100. Kobayashi A, Yoneda T, Yoshikawa M, et al. The relation of fat-free mass to maximum exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lung, 178: 119-27, 2000.

101. Deveci F, Tuğ T, Turgut T ve ark. KOAH olgularında beslenme durumu, solunum fonksiyonları ve egzersiz performansı, Tüberküloz ve Toraks Dergisi; 53: 330-339, 2005.

102. Bayındır S. KOAH'lı hastalarda vücut kompozisyon değişikliği leptin,visfatin,insülin direnci,egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonlarının ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Mersin, 2008.

103. Thorleifsson SJ, Margretardottir OB, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediktsdottir B, Janson C, Buist AS, Gislason T. Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: Results from the BOLD study in Iceland. Respiratory Med; 103: 1548-53, 2009.