

**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI
VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EAH**

**STABİL KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN
HASTALARDA CRP DEĞERLERİNİN FONKSİYONEL PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİ, CRP DEĞERLERİ ÜZERİNE SİGARA İÇİMİ VE PULMONER
HİPERTANSİYONUN ETKİSİ**

**Dr. Funda Aksu
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2009**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	..ii
ÖZET	..iii
ABSTRACT	..vi
KISALTMALAR	vii
I. GİRİŞ VE AMAÇ	..1
II.GENEL BİLGİLER	
II.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	
II.1.a Tanım	..6
II.1.b Epidemiyoloji	..7
II.1.c Risk faktörleri	..9
II.1.d Patoloji.....	11
II.1.e Patogenez	12
II.1.f Patofizyoloji	25
II.1.g Tanı	29
II.1.h Evreleme	34
II.1.i Tedavi	34
II.1.j KOAH'ta İzlem Kriterleri	37
II.2 C-Reaktif Protein (CRP)	
II.2.a Yapı ve Biyolojik Özellikleri	48
II.2.b Genetik	49
II.2.c İşlev	49
II.2.d Klinik Kullanımı	50
II.2.e Tarihsel Süreçte Metodolojideki Gelişmeler.....	53
II.2.f Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler	54
III- GEREÇ VE YÖNTEM	55
IV. BULGULAR	61
V. TARTIŞMA.....	80
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	96
VII. KAYNAKLAR	98

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca kliniklerinde çalışma şansını bulduğum, bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, ufkumu genişleten, iş disiplini, çalışma azmini ve insani yönünü örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Bahar Kurt, 4. Göğüs Hastalıkları Kliniği Klinik Şefi Doç. Dr. Nermin Çapan, 5. Göğüs Hastalıkları Kliniği Klinik Şef Yardımcısı Uz. Dr. Tuğrul Şipit ve 6. Göğüs Hastalıkları Kliniği Klinik Şef Yardımcısı Uz. Dr. Güngör Dulkar başta olmak üzere tüm diğer klinik şefi hocalarıma ve hastanemiz başhekimisi Sayın Doç. Dr. Nurettin Karaoğlanoğlu'na; birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başasistanlarım Uz. Dr. Sibel Alpar, Uz. Dr. Nazire Uçar, Uz. Dr. Osman Örsel, Uz. Dr. Selma Fırat Güven, Uz. Dr. Zafer Aktaş, Uz. Dr. Özlem Selçuk Sönmez, Uz. Dr. Dilek Ernam, Doç. Dr. Şeref Özkara, Doç. Dr. Sema Canbakan, Doç. Dr. Arzu Ertürk, Uz. Dr. Ruhsar Oflluğlu, Doç. Dr. Ebru Ünsal, Allerjik Hastalıklar Ünitesi sorumlu hekimi Doç. Dr. Berna Dursun, Uyku Laboratuvarı sorumlu hekimi Uz. Dr. Bülent Çiftçi başta olmak üzere tüm başasistanlarıma; yoğun bakım eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anestezi ve Reanimasyon Klinik Şefi Uz. Dr. Eser Şavkılıoğlu ve Uz. Dr. Mehtap Tunç'a; tezimin seçimi ve yazılması aşamasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Nermin Çapan ve Uz. Dr. Ruhsar Oflluğlu'na; birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım, 8, 11 ve 1. servis hemşire ve çalışanlarına; Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Mehmet Taşyaran ve Klinik Şefi Yard. Doç. Dr. Rahmet Çaylan'a, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım 4.Dahiliye Klinik Şefi Uz. Dr. Engin Sennaroğlu, 2.Dahiliye Klinik Şefi Uz. Dr. Erdal Eskioğlu'na ve 3. Radyoloji Klinik Şefi Doç. Dr. Süha Koparal'a; İsveç Skaraborg Skövde Hastanesi'nde geçirdiğim 2 aylık eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Uyku Tıbbi Ünitesi Şefi Doç. Dr. Yüksel Peker'e; tezin yürütülmesi sırasında CRP ölçümlerindeki teknik desteği için İlknur Filiz Burdurlu'ya, istatistiksel analizlerdeki yardımları için Fersin Keskin'e ve hastanemiz kütüphane sorumlusu Satılmış Afat'a; çalışmalarım sırasında her konuda bana destek olan sevgili eşim Uz. Dr. Kurtuluş Aksu'ya ve bugünlere gelmemde her konuda koşulsuz desteklerini hep hissettiğim sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Funda AKSU

Ankara, 2009

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)'nın sistemik bir hastalık olduğuna dair kanıtların artmasına bağlı olarak sistemik biyomarker arayışları artmıştır. KOAH'ta sistemik inflamasyon belirteçleri arasında en çok üzerinde durulan ise C-reaktif proteindir. Stabil KOAH'lı hastalarda CRP yüksekliğinin hem solunum fonksiyonlarında ve egzersiz kapasitesinde azalma ile yaşam kalitesinde bozulma gibi fonksiyonel göstergelerle hem de tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35, 36). Yine KOAH'ta klinik değerlendirme için günümüzde değerli bir çok bileşenli ölçüt olan BODE indeksi ile de CRP seviyelerinin pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimi ile sistemik inflamasyon arasındaki ilişki ise tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı stabil KOAH'lı hastalarda CRP değerlerinin hastalığın prognostik değere sahip fonksiyonel parametreleri ile ilişkisini ve sigara içimi, biyomass maruziyeti ve PH'un serum CRP seviyeleri üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya GOLD evreleme sistemine göre her 4 evreden hastanın dahil edildiği stabil dönemde 89 KOAH'lı hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eş olan kontrol grubuna 60 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. Tüm olgularda detaylı anamnez alınarak fizik muayene yapıldı, biomass maruziyeti, sigara içme öyküsü sorgulandı vücut kitle indeksleri hesaplandı, solunum fonksiyon testi ve pulse oksimetri ile oksijen saturasyonu (SpO₂) ölçümü ve transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ek olarak KOAH'lı hastalarda 6 dakika yürüme testi ve MMRC dispne sklasası ile dispne değerlendirmesi yapıldı ve her hasta için BODE indeksi skoru hesaplandı. Serum CRP ölçümü için tüm olgulardan sabah 09.00'da aç karnına kan alındı ve ölçümler high sensitive CRP yöntemi ile yapıldı.

Stabil dönem KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre serum CRP seviyeleri yüksek bulundu (7,22 ±9,84 ve 3,14 ± 2,27 mg/L, p=0,005). Hastalarda CRP seviyelerinin yaş, beyaz küre sayısı ve LDL seviyesi arttıkça, hemoglobin seviyeleri ise düştükçe arttığı saptandı. CRP seviyeleri hastalığın süresi ve inhale kortikosteroid kullanımından ise bağımsızdı. KOAH'ta prognostik değere sahip fonksiyonel parametreler arasından 1. saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁;-0.403), beklenene göre FEV₁ yüzdesi (-0.318), zorlu vital kapasite (FVC; -0.471), beklenene göre FVC yüzdesi (-0.387), SpO₂ (-0.291), MMRC dispne derecesi (0,373), 6DYT mesafesi (-0.398) ve BODE indeksi skoru (0.419) ile serum CRP seviyeleri arasında ilişki bulundu.

Çoklu doğrusal regresyon analizi değerlendirmesi sonucunda ise CRP seviyeleri için en güçlü belirleyiciler BODE indeksi skoru ve hipertansiyon varlığı olarak bulundu.

Çalışma grubunda sigara içme öyküsünün veya biyomass maruziyetinin serum CRP seviyelerine etkisi saptanmazken bu çalışma ile ilk defa sigara içme öyküsü olmayan ancak biyomass maruziyeti olan KOAH'lı hasta grubunda da sağlıklı kontrollere göre serum CRP seviyelerinin yüksek olduğu gösterildi ($9,16 \pm 10,03$ ve $3,14 \pm 2,27$ mg/L; $p=0,028$). Ekokardiyografik inceleme sonucunda KOAH'lı hastalardan 21'inde PH varlığı (sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB ≥ 35 mmHg) saptandı. PH'u olan KOAH'lı hastalarda olmayan gruba göre serum CRP seviyeleri daha yüksek saptandı ($11,86 \pm 13,38$ ve $5,78 \pm 8,05$; $p=0,012$) ancak sPAB değerleri ile CRP seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptandı.

Çalışmamızın sonucunda stabil KOAH'lı hastalarda serum CRP seviyelerinin sigara içimi ve biyomass maruziyetinden bağımsız olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. CRP seviyeleri ile gösterilen inflamasyonun derecesi hastalığın fonksiyonel belirteçleri ile ilişkili olup en güçlü korelasyon BODE indeksi ile bulunmuştur ve inhale kortikosteroidler inflamasyonu baskılamada etkisizdir. Eşlik eden sistemik hipertansiyon varlığı ise serum CRP seviyelerini etkileyen önemli bir karıştırıcı faktördür. Sigara içme öyküsü olmayan KOAH'lı hastalarda da CRP seviyelerinin yüksek saptanması KOAH'ta saptanan sistemik inflamasyonun yalnızca sigara içimine bağlanamayacağını düşündürmektedir. PH'u olan KOAH'lı hastalarda CRP seviyelerinin daha da yüksek saptanmış olması sistemik inflamasyonun PH gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmekle birlikte sistemik inflamasyon KOAH'ın şiddeti ile ilişkili olması sebebi ile de bu hastalarda CRP seviyeleri daha yüksek saptanmış olabilir. Sonuç olarak sistemik inflamasyonun göstergesi olan CRP ölçümü ileride KOAH'lı hastaların takibinde kullanılabilecek bir biyomarker olabilir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, CRP, BODE indeksi, biyomass maruziyeti, pulmoner hipertansiyon

ABSTRACT

With the growing awareness of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a systemic disease, serum or plasma biomarkers have been the focus of interest in the last decade. Many different inflammatory markers appear to be increased in the serum of stable COPD patients and the best studied of which is the C-reactive protein (CRP). In patients with stable COPD, increased CRP levels are associated with poor lung function, reduced exercise capacity and quality of life and are found to be significant predictor of all-cause mortality. CRP levels are also directly associated with the BODE index, a simple multidimensional grading system which is a good predictor of subsequent survival and for the assessment of the disease severity. Data regarding the potential role of systemic inflammation in pulmonary hypertension secondary to COPD however is yet unclear. The aim of this study was to determine the relationship between CRP levels and factors known to predict outcome in stable COPD patients and to assess the impact of smoking behavior and biomass exposure as well as the pulmonary hypertension on CRP levels.

In the present study 89 clinically stable COPD patients, GOLD stage 1-4, and 60 age- and sex-matched healthy subjects were enrolled. Clinical assessments included a complete medical history including current smoking status as well as smoking history and biomass exposure, detailed physical examination, pulmonary function tests, body-mass index, transthoracic echocardiography and detection of oxygen saturation (SpO₂) with finger pulse oxymeter in both COPD patients and controls. Additionally 6 minute walk test and assessment of dyspnea using MMRC dyspnea scale were performed in COPD patients and BODE index scores were calculated accordingly. Blood samples for CRP measurement were drawn from all subjects at the same time of the day (09.00) in fasting state and measurement was performed using high sensitivity CRP assay.

CRP levels were higher in COPD patients than in controls ($7,22 \pm 9,84$ versus $3,14 \pm 2,27$ mg/L, $p=0,005$). CRP levels were directly associated with age, white blood cell count and low-density lipoprotein levels and inversely related to haemoglobin levels in COPD patients however the levels were independent of the duration of the disease and the use of inhaled corticosteroids. Correlation was found with CRP levels and the following potential predictors of severity of COPD: forced expiratory volume in one second (FEV₁; -0.403), FEV₁% predicted (-0.318), forced vital capacity (FVC; -0.471), FVC% predicted (-0.387), SpO₂ (-0.291), MMRC dyspnea scale (0,373), 6MWD (-

0.398) and BODE score (0.419). Using multivariate analysis, BODE index scores and history of hypertension manifested the strongest association with CRP levels.

Regarding the risk factors for COPD, impact of smoking and history of biomass exposure on CRP levels were evaluated. No difference was found in CRP levels between smokers and nonsmokers. Neither history of biomass exposure was related to the CRP levels. Serum CRP levels of COPD patients with no history of smoking but a positive history for biomass exposure is assessed for the first time in the current study and a significant difference in the CRP level between this subgroup of COPD patients and healthy controls ($9,16 \pm 10,03$ vs $3,14 \pm 2,27$ mg/L; $p=0,028$).

According to echocardiographic evaluation pulmonary hypertension (systolic pulmonary arterial pressure (sPAP) ≥ 35 mmHg) was present in 21 patients. When compared to the rest of the COPD patients serum CRP levels were higher in those 21 patients ($11,86 \pm 13,38$ vs $5,78 \pm 8,05$; $p=0,012$), however CRP levels were not significantly related to sPAP levels.

Our results suggest that CRP levels are raised in stable COPD patients independent of smoking behavior and history of biomass exposure and the levels are best correlated with BODE index among the predictors for severity of COPD. Also hypertension is found to be a significant confounding factor for CRP levels. Use of inhaled corticosteroids do not reduce the systemic inflammation in COPD. Increased CRP levels are demonstrated not only in COPD patients with smoking history but also in those who have never smoked suggesting that indicating that smoking cannot be the only factor inducing systemic inflammation in COPD. In patients with pulmonary hypertension the serum CRP levels were found even higher. One of the possible explanation of this finding is that systemic inflammation might be partially responsible for pulmonary hypertension. However since systemic inflammation relates to COPD severity, this could be another explanatory factor for elevated CRP levels in COPD patients with pulmonary hypertension. In conclusion CRP in COPD patients, as an indicator of systemic inflammation, might be a potential biomarker for clinical assessment of the disease.

Key words: COPD, CRP, BODE index, biomass exposure, pulmonary hypertension

KISALTMALAR

µg: mikrogram
6DYT: 6 dakika yürüme testi
AAT: α-1 antitripsin
AHA: American Heart Association
AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome
ATS: American Thoracic Society
BAL: bronkoalveoler lavaj
BDI/TDI: baseline and transition dyspnoea index
BODE indeksi: "Body-mass index, Degree of airflow obstruction, Degree of dyspnea, Exercise capacity" indeksi
BOLD: Burden of Lung Disease Initiative
Borg CR-10: Borg Clinical Rating for Dyspnea
BPQ: Breathing Problems Questionnaire
BT: bilgisayarlı tomografi
CalvNO: mean alveolar concentration of NO
CCQ: Clinical COPD Questionnaire
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
CO: karbon monoksit
CRP: C-reaktif protein
CRQ: Kronik Solunum Anketi (Chronic Respiratory Disease Questionnaire)
CW: Continuous wave
DALY: Disability-Adjusted Life Year (=Sakatlığa göre düzeltilmiş yaşam yılı)
dL: desilitre
DLCO/VA: difüzyon kapasitesinin alveoler volüme oranı
DLCO: difüzyon kapasitesi (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)
DM: diabetes mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ECM: ekstrasellüler matriks
ECP: eozinofilik katyonik protein
EGF: Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor)
EKG : elektrokardiyografi

EKO: ekokardiyografi
EQ-5D: EuroQol 5D
ERS:European Respiratory Society
FeNO: Soluk havasında nitrik oksit (Fractional exhaled nitric oxide)
FEV1: Forced expiratory volume in one second (Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi)
FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC: Zorlu vital kapasite
GM-CSF: Granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
H₂O₂: hidrojen peroksit
Hb: Hemoglobin
Hct: Hematokrit
HDL: yüksek dansiteli lipoprotein (High -density lipoprotein)
HIV: Human immunodeficiency virus
HNE: human neutrophil elastase
hs-CRP: yüksek duyarlıklı CRP (high-sensitivity CRP)
HT: hipertansiyon
IC: inspiratuar kapasite
IFN- γ : interferon- γ
IgA: İmmunoglobulin A
IgG: İmmunoglobulin G
IL-10: interlökin-10
IL-1 β : interlökin-1 β
IL-6: interlökin-6
IL-8: interlökin-8
İKS: inhale kortikosteroid
Kda: kilodalton
kg/m²: kilogram /metre²
KKH: koroner kalp hastalığı
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testleri
LDL: düşük dansiteli lipoprotein (Low -density lipoprotein)
LTB4: lökotrien B4
m:metre
MCP:Monosit kemoatraktan protein-1 (Monocyte chemoattractant protein-1)
MEFT: Multipl ekshalasyon akım tekniği
mg/dL: miligram/desilitre
mg/L: miligram/litre
mg: miligram
MIP-1 β : Makrofaj inflamatuvar protein-1 β
ml: mililitre
MMP: Matrix metalloproteinaz
mPAB : ortalama pulmoner arter basıncı
MPO: myeloperoksidaz
MR: manyetik rezonans
MRC: Medical Research Council
MYT: mekik yürüme testi
NF- κ B: transkripsiyon faktörü nükleer faktör- κ B
NHP: Nottingham Health Profile
NO: nitrik oksit
P02: oksijen basıncı
Pa02: arteriyel oksijen basıncı
PC02: karbondioksit basıncı
PEEPi : pozitif ekspirasyon sonu basınç
PET: pozitron emission tomography
PFSDQ: Pulmonary Function Status & Dyspnoea Questionnaire
PFSS: Pulmonary Function Status Scale
PGE2: Prostaglandin E2
PGF2 α : Prostaglandin F2 α
PH : pulmoner hipertansiyon
ROS: reaktif oksijen radikalleri
RV: rezidüel volüm

SF-36: Short Form-36
SFT: Solunum fonksiyon testi
SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire
SIP: Sickness Impact Profile
SLPI: Sekretuvar lökoproteaz inhibitörü
sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı
SpO2: oksijen saturasyonu
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
TAK: total akciğer kapasitesi
TGF- β : transforming growth factor- β
TIMP: Tissue inhibitors of MMP (doku metalloproteinaz inhibitorü)
TNF- α : tümör nekrotizan faktör- α (tumor necrosis factor- α)
UCSD: University of California, San Diego
UHY: Ulusal Hastalık Yüğü
UHY-ME: Ulusal Hastalık Yüğü Maliyet Etkililik
V/Q oranı: ventilasyon/perfüzyon oranı
VKİ: vücut-kütle indeksi
VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein (Very low -density lipoprotein)
VO2max: maksimal oksijen alımı
Vr: relaksasyon volümü
YSH : yoğunlaştırılmış soluk havası (exhaled breath condensate)

I-GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) günümüzde ciddi bir sağlık sorunu olup hem dünyada hem de ülkemizde önde gelen ilk beş ölüm nedeni arasındadır (1-3) ve hastalığın mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli artışlar beklenmektedir (4). Diğer taraftan KOAH sadece önemli bir mortalite nedeni değil giderek artan oranlarda kronik sakatlık nedenidir (4). Hastalık tüm dünyada sigara içme alışkanlığı ve yaşlı nüfusun artmasına bağlı olarak giderek artmaktadır ve önemli derecede ekonomik ve sosyal yük oluşturmaktadır (5).

Sigara içimi KOAH için en iyi bilinen sebep olmakla birlikte genetik ve çevresel diğer bazı risk faktörlerinin hastalığın gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle bizim ülkemiz gibi sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde ısınmak veya yemek pişirmek amacı ile iyi havalanmamış evlerde odun, tezek, kurutulmuş bitki atıkları ve kömürün açık ateş veya iyi çalışmayan sobalarda kullanılması sonucu ortaya çıkan iç ortam hava kirliliğinin de KOAH için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (6). KOAH, gelişiminde pek çok inflamatuvar hücrenin ve mediyatörün rol oynadığı, akciğerlerin kompleks kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak kabul edilmektedir. Sigara dumanı ve diğer zararlı partiküllere maruziyet sonucu hava yollarında ve alveollerde ortaya çıkan inflamasyon klinikte hava akımı kısıtlanması ve akciğer parankiminde harabiyet ile sonuçlanmaktadır (7,8). Akciğerlerdeki inflamasyon periferik ve santral solunum yollarının duvar ve lümeninde, akciğer parankiminde ve pulmoner damarların duvarında saptanmaktadır (9).

KOAH'lı hastalarda izlenen bu kronik inflamatuvar yanıt yalnızca akciğer dokularında değil sistemik dolaşımda da saptanmaktadır ve KOAH'ın sistemik etkileri olarak adlandırılan malnütrisyon ve kilo kaybı, iskelet kası disfonksiyonu, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar ve anemi gibi, akciğer dışı etkilerin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (10). KOAH'lı hastalarda lokal ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamış olsa da, sistemik dolaşımda inflamatuvar belirteçlerin artmış olduğu gösterilmiştir (11,12).

KOAH, hava akımı kısıtlanması, hava yollarının inflamasyonu ve yapısal değişiklikler, mukosilyer fonksiyon bozukluğu ve akciğer dışı sistemik etkileri içeren çeşitli patolojik değişikliklerle karakterize bir hastalıktır (13-16). Hastalığın mortalite ve yaşam kalitesi başta olmak üzere önemli klinik sonuçları akciğere ait ve akciğer dışı etkilerinin ortak sonucudur (17,18). KOAH'ın bu çok bileşenli karakteri dolayısıyla her olguda klinik tablo, birlikte bulunan hastalıklar, altta yatan akciğer patolojileri, hastalığın şiddeti ve hastalığın ilerleme hızı farklıdır. İlgili patolojik mekanizmaların farklı düzeylerde olması nedeniyle, tek bir ölçüm ile doğru bir şekilde KOAH'ın şiddetini belirleyebilmek, prognozunu öngörebilmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek; böylece hastalığın tüm boyutlarını ölçebilmek mümkün görünmemektedir (19, 20). Yıllarca hastalığın takibinde birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1) değerleri esas alınmışken son zamanlarda yapılan çalışmalar hipoksi, hiperkapni, yürüme mesafesinin düşüklüğü, dispnenin derecesinin yüksekliği, düşük vücut-kütle indeksi (VKİ) gibi belirteçlerin hastalığın şiddetini belirlemede, ölüm riski ve tedavi etkinliğini değerlendirmede yararlı ve mortalite ile de yakından ilişkili olduğu göstermiştir (17). Dolayısıyla, şiddetli KOAH olgularında birkaç faktörün birlikte değerlendirilmesi hastalık etkilerini öngörmeye daha anlamlı olmaktadır (19) ve bu sebeple hastalığın değerlendirilmesinde çok yönlü indekslerin kullanımının daha uygun olduğu düşünülmektedir (17, 18).

Celli ve arkadaşlarının, 207 kişilik bir KOAH'lı hasta grubunda geliştirerek 625 hastadan oluşan daha büyük bir kohortta geçerli kıldıkları BODE (Body-mass index, Degree of airflow obstruction, Degree of dyspnea, Exercise capacity) indeksini 2004 yılında yayınlamışlardır. Vücut kitle indeksi (B), FEV1 olarak ölçülen hava akımı obstrüksiyonu derecesi (O), modifiye MRC ile ölçülmüş fonksiyonel dispne (D) ve 6 dakika yürüme testi ile ölçülmüş egzersiz kapasitesi (E) olmak üzere toplam 4 bileşenden oluşan bu indeks skor sistemini geliştirmişlerdir (17). BODE indeksinin KOAH'ta klinik göstergelerle ilişkisinin araştıran çalışmalarda indeksin atak sıklığı, ataklara bağlı hastalığın progresyonu ve hastaneye yatış riskini belirlemede duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (21,22). Yine BODE indeksi pulmoner rehabilitasyona yanıtın

değerlendirilmesinde de yararlı bir göstergedir (23). Ayrıca BODE indeksi hastalarda SGRQ ile ölçülen hayat kalitesi ile güçlü korelasyon göstermektedir. BODE indeksi ile yapılan tüm bu klinik çalışmalar, BODE indeksinin KOAH'lı hastalarının izlemi, hastane yatışları ve mortaliteyi öngörmeye, hastalığın ilerlemesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli bir değerlendirme ölçütü olduğu ve FEV1'den daha üstün olabildiği yönündedir (17, 24). BODE indeksi KOAH'ta akciğer veya akciğer dışı kaynaklı ölüm riskini belirlemede bugün için en değerli olan derecelendirme sistemidir (17).

KOAH'ta son yıllarda sağlanan tüm gelişmelere karşın halen hastalığın takibinde ve tedavi değerlendirmesinde kullanılabilecek bir biyomarker bulunamamıştır. Geçmişte akciğer dokusunu temsil edebilecekleri düşüncesi ile indükte balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı, bronşiyal biyopsi örnekleri ve yoğunlaştırılmış soluk havasında biyomarker arayışları yapılmıştır. Ancak bu prosedürlerin invaziv olması, tekrarlanabilirliğinin zayıf olması ve standardizasyon imkanı olmaması gibi metodolojik güçlükler nedeni ile klinik pratikte uygulanabilirlikleri kısıtlıdır. KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğunun kabul edilmesinden sonra ise biyomarker arayışlarında akciğer dokularından uzaklaşmış ve kan örneklerinde yapılan çalışmalara ağırlık verilmiştir. Bu çalışmalarda C-reaktif protein (CRP), interlekin-6 (IL-6), ve plasminojen inhibitörleri gibi biyomarkerların akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu ve hastalığın ataklar, morbidite ve mortalite gibi klinik sonuçları ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. Bunlar arasında en ümit verici olanı ise CRP'dir (25).

CRP kliniklerde rutin olarak aktif enfeksiyon ve romatizmal hastalıkların teşhis ve takibinde kullanılan nonspesifik bir inflamasyon belirteci olup (26) aynı zamanda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini öngörebilen bir belirteç olarak kabul edilmektedir (27, 28). KOAH'ta CRP yüksekliğinin önemi ise ilk olarak Gan ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları metaanaliz ile ortaya konulmuştur (14). KOAH'lı hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak CRP seviyeleri yüksek olarak saptanmaktadır (29). Yakın geçmişte yapılan çalışmalar stabil KOAH'lı hastalarda yaş, vücut kitle indeksi ve

hava akımı kısıtlılığının şiddeti arttıkça, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi azaldıkça serum CRP seviyelerinin arttığını ortaya koymuştur (29-31). Ataklar sırasında sistemik inflamatuvar yanıtın artmasına bağlı olarak serum CRP seviyeleri de artmaktadır (32, 33) ve diğer yandan inhale kortikosteroid tedavisi alan hastalarda CRP seviyelerinin düştüğünü gösteren çalışmalar vardır (30, 34). CRP seviyeleri KOAH'ta tüm nedenli ve hastalığa bağlı mortalite ile de ilişkili bulunmuştur (35, 36). KOAH'lı hastalarda klinik değerlendirme için günümüzde en değerli ölçütlerden biri olduğu düşünülen BODE indeksi ile CRP seviyelerinin değerlendirildiği 2006 yılında yayınlanan çalışmada bu çok yönlü değerlendirme ölçütünün serum CRP seviyeleri ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Joppa ve ark. 2006 yılında KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon varlığının da yüksek serum CRP seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve pulmoner arter basıncı değerinin CRP seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini yayınlamışlardır ancak bu konudaki veriler yeterli değildir (37,38). Diğer yandan bronşektazi ve tüberküloz gibi akciğere ait ve (29, 35), iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı (26, 28, 30, 35), malignite (26, 29, 30, 35) ve konnektif doku hastalığı (26, 29, 30) başta olmak üzere bazı akciğer dışı patolojilerin ve özellikle statin (39, 40) ve hormon replasman tedavisinin (41) CRP düzeylerine etkisi olduğu bilinmektedir.

Tüm bu bulgular ışığında KOAH'ta prognostik klinik göstergelerle yakından ilişkili olması ve sistemik inflamasyon belirteçleri arasında ölçüm yönteminin de kolaylığı nedeni ile CRP'nin hastalığın takibinde aday bir biyomarker olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan sigara içiminin CRP seviyelerini yükselttiği bilinmektedir (39). Bu nedenle KOAH'lı hastalarda sigara dumanının sistemik inflamasyondan sorumlu olabileceği düşünülmekle birlikte sigarayı bırakmış kişilerde de sistemik inflamasyon bulgularının varlığı (11) ve KOAH'lı hastalarda sigaranın bırakılmasından sonra da akciğerlerde inflamasyonun devam ediyor olması (42) nedenleri ile KOAH'taki sistemik inflamasyonu tek başına sigara içimine bağlanamayacağını düşündürmektedir (11, 42, 43). Yine de sigara içme öyküsü olmayan KOAH'lı hastalarda CRP değerlerinin araştırılması bu konuda aydınlatıcı bilgiler verebilir. Ülkemizde

sigara içme öyküsü bulunmayıp biyomass maruziyeti öyküsü olan KOAH'lı hastalar ile karşılaşılmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu grup KOAH'lı hastalarda CRP değerlerini araştırmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı stabil KOAH'lı hastalarda serum CRP seviyelerinin hastalığın prognostik değere sahip fonksiyonel parametreleri ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Ek olarak sigara içimi ve biyomass maruziyetinin serum CRP seviyeleri üzerine etkisi ve pulmoner hipertansiyon ile serum CRP seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

II- GENEL BİLGİLER

II.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

II.1.a Tanım

KOAH 2003 yılında Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) tarafından önerilen ve American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) tarafından da 2004 yılında kabul edilen tanımlamaya göre, *tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir* (18, 44). 2006 yılında GOLD tarafından önerilen yeni tanımlamada yukarıdaki tanımlamaya ek olarak KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğu, akciğer dışı etkilerinin ve ek hastalıkların hastalığın şiddetini etkilediği vurgulanmıştır (6). Bu yeni tanımlama hastalığın şiddetini ve yaşam kalitesine etkisini değerlendirme ve uygun tedaviyi belirlemede KOAH'a bağlı sistemik etkilerin ve KOAH'a eşlik eden ek hastalıkların dikkate alınması gerektiğini işaret etmektedir (5).

Daha önceki yıllarda GOLD raporları dışında yapılmış tanımlamalarda hastalığın daha çok fonksiyonel sonuçları ve semptomları vurgulanmış ve KOAH kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu olarak tanımlanmıştır. *Kronik bronşit* bu yakınmalara neden olacak başka bir hastalığın bulunmaması şartı ile ardı ardına iki yıl, yılda en az üç ay boyunca öksürük ve balgam çıkarma yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır. Kronik bronşit klinik ve epidemiyolojik anlamda yararlı bir terim olmakla birlikte KOAH'lı hastalarda hava akımı kısıtlanmasının yarattığı morbidite ve mortaliteyi yansıtmaz. Bununla birlikte öksürük ve balgam yakınmalarının hava akımı kısıtlanmasının öncesinde görülebileceği ve tam tersi olarak da bazı hastalarda kronik öksürük ve balgam yakınmaları olmaksızın ciddi hava akımı kısıtlanması olabileceği göz ardı edilmemelidir. *Amfizem* ise terminal bronşiyolün distalinde kalan anatomik yapıların destrüksiyonu nedeni ile kalıcı olarak genişlemesi halidir. Bu alan akciğerde gaz

değişiminin sağlandığı bölge olduğundan tabloya farklı semptom ve bulguların eklenmesine neden olur. Akciğerin elastik dokusunun harabiyetine bağlı olarak ortaya çıkan recoil kaybı sonucunda hava yolu obstrüksiyonu, hiperinflasyon ve hava hapsi gelişir. Ancak ne kronik bronşitteki semptomlar ne de amfizemde bozulan işlevler KOAH'ı tek başına açıklayamaz. KOAH kronik bronşit ve amfizemin hem semptomlarını hem de fonksiyonel değişiklikleri içiçe yansıtan bir hastalık olarak karşımıza çıkar (45, 46).

II.1.b Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir kronik morbidite ve mortalite nedeni hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2002 raporuna göre, 2001 yılında tüm dünyada önde gelen ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer almaktadır ve her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir (2). ABD'de, 1966 ila 1995 yılları arasında önde gelen ölüm nedenlerinden koroner kalp hastalığı ve felçlerde yaşa göre düzeltilmiş ölüm oranları sırasıyla %45 ve %58 azalırken, KOAH'ta %71 artış olduğu bildirilmiştir (47). Günümüzde 80 milyon orta ağır şiddette KOAH'lı hastanın bulunduğu, 2005 yılında 3 milyondan fazla kişinin KOAH'tan öldüğü ve bu ölümlerin dünyadaki toplam ölümlerin %5'ini oluşturduğu bildirilmiştir. DSÖ tarafından KOAH'tan ölümlerin %90'dan fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleştiği ve altta yatan risk faktörlerine, özellikle tütün kullanımına karşı acil önlemler alınmadığı takdirde hastalıktan ölümlerin hızla artacağı öngörülmektedir (5). DSÖ'nün tahminlerine göre KOAH 2030 yılında 4. ölüm nedeni haline gelecektir (4). En önemli kronik sakatlık nedenleri sıralamasında da KOAH 2002 yılında 11. sırada iken 2030 yılında 7. sıraya çıkması beklenmektedir (4). KOAH neden olduğu sakatlıklar, iş gücü kayıpları, sağlık harcamaları nedeni ile toplumlar ve sağlık kuruluşlarında ciddi boyutlarda, giderek artan sosyoekonomik yük oluşturmaktadır. KOAH, tüm dünyada sakatlığa göre düzeltilmiş yaşam yılı (DALY) kayıplarının (erken ölümler ve solunumsal sakatlık nedeniyle yaşamdan kaybolan yılların toplamı) önde gelen nedenleri arasında 1990 yılında 12. sırada yer alırken, 2020 yılında iskemik kalp hastalığı, majör depresyon, trafik kazaları ve serebrovasküler hastalıklardan sonra önde gelen 5. hastalık olacaktır (48).

DSÖ ve Dünya bankasının desteği ile yapılan “Küresel Hastalık Yüğü” çalışmasında 1990 yılında tüm dünyada KOAH prevalansı; erkeklerde binde 9.34, kadınlarda ise binde 7.33’tür (tüm yaş gruplarında) (48). Hastalık erkekler arasında daha yaygındır ve yaşla birlikte artmaktadır. Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve mesleki toksik ajanlarla daha çok karşılaşmaları ile açıklanmaktadır. Genç kadınlar arasında sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaşması, gelecekte hastalık prevalansının bu cinsiyet grubunda da artacağını düşündürmektedir (49).

Sigara içime alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu ülkemizde KOAH’ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır. Mevcut veriler en az 3 milyon kadar KOAH hastası bulunduğunu göstermektedir (1). 1976’da Ankara Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %13,6 (erkeklerde %20,1, kadınlarda %8,2) olarak bildirilmiştir (50).

Son beş yılda yapılan iki çalışma ülkemizde KOAH’ın yüküne yönelik önemli verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Bunlar Sağlık Bakanlığınca yürütölen Ulusal Hastalık Yüğü (UHY) çalışması ve Adana ilinde yapılan Burden of Lung Disease Initiative (BOLD) -Türkiye çalışmasıdır. Türkiye’de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen UHY çalışması’na göre en sık görölen ölüm nedenleri arasında KOAH 3. sırada yer almaktadır (tablo 1). Bu tüm ölümlerin %5.8’ini oluşturmaktadır. Bu veriler ülkemizde her yıl yaklaşık 26 bin kişinin KOAH nedeniyle hayatını kaybettiğini göstermektedir. DALY kayıplarının nedenleri içinde ise KOAH 8. sırada yer almıştır (tablo 2). Ulusal Hastalık Yüğü Maliyet Etkililik (UHY-ME) çalışmasında KOAH tahmin edilen insidansı toplamda yüzbinde 72.7, erkeklerde yüzbinde 76.8 ve kadınlarda yüzbinde 68.5 bulunmuştur. Tahmin edilen prevelanslar ise toplamda binde 10.2, erkeklerde binde 8.4 ve kadınlarda binde 11.9’dur (3). BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayında yapılan prevalans çalışmasında 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevelansı toplamda %19.1, erkeklerde %28 ve kadınlarda % 10.3 olarak bulunmuştur (51).

Tablo 1. Ölüme Neden Olan İlk 10 Hastalığın Ölüm Sayısı ve Toplam İçindeki Yüzde Dağılımı (Türkiye, 2004) (3)

<u>ÖlümNedenleri</u>	<u>Ölüm Sayısı</u>	<u>Toplamdaki Yüzdesi</u>
1 İskemik Kalp Hastalığı	93260	21,7
2 Serebrovasküler Hastalıklar	64780	15,0
3 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	25104	5,8
4 Perinatal Nedenler	24756	5,8
5 Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	18225	4,2
6 Hipertansif Kalp Hastalığı	12805	3,0
7 Trakea, Bronş ve Akciğer Kanseri	11586	2,7
8 Diyabetes Mellitus	9548	2,2
9 Trafik Kazaları	8395	2,0
10 İnflamatuvar Kalp Hastalığı	7992	1,9

Tablo 2. Hastalık Yükünü (DALY) Oluşturan İlk 10 Hastalık (Türkiye, 2004) (3)

<u>Hastalıklar</u>	<u>Toplam DALY İçindeki Yüzdesi</u>
1 Perinatal Nedenler	8,9
2 İskemik Kalp Hastalığı	8,0
3 Serebrovasküler Hastalıklar	5,9
4 Unipolar Depresif Hastalıklar	3,9
5 Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	3,8
6 Konjenital Anomaliler	3,0
7 Osteoartrit	2,9
8 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	2,8
9 Trafik Kazaları	2,4
10 Demir Eksikliği Anemisi	2,1

II.1.c Risk faktörleri

Günümüzde üç risk faktörünün KOAH gelişimindeki rolü çok iyi bilinmektedir. Bunlar sigara içimi, mesleksi/çevresel toz ve dumanlarla karşılaşma ve kalıtsal α -1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Bunlara ek olarak bazı risk faktörlerinin de KOAH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir

(Tablo 3). Tüm bu risk faktörlerinin bireysel genetik duyarlılık ve yaşanan/çalışılan çevrenin karşılıklı etkileşimi sonucu geliştiğine inanılmaktadır (49, 52).

Tüm dünyada sigara içimi KOAH için en yaygın sebeptir. Genetik risk faktörleri içinde ise KOAH gelişimi ile ilişkisi en iyi belgelenen ağır kalıtsal AAT eksikliğidir. Çevresel maruziyetler arasında tek başına KOAH gelişimine yol açtığı kanıtlanmış olanlar tütün dumanı ve mesleki toz ve kimyasallara (duman, kimyasal buhar ve iritanlar) maruziyettir. Diğer risk faktörlerin hastalığın gelişimi ile ilişkisi daha fazla çalışma ile araştırılması gerekmektedir. Isınmak veya yemek pişirmek amacı ile iyi havalandırılmayan evlerde odun, tezek, kurutulmuş bitki atıkları ve kömürün açık ateş veya iyi çalışmayan sobalarda kullanılması sonucu ortaya çıkan iç ortam hava kirliliğinin ise özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda KOAH için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (6).

Tablo 3: KOAH'ta risk faktörleri (6)

• Genler • Partiküllere maruziyet ○ Tütün dumanı ○ Mesleki organik ve inorganik tozlar ○ Kötü havalandırma şartlarına sahip ortamlarda biomass yakıtlarla yemek pişirme ve ısınmaya bağlı hava kirliliği ○ Dış ortam hava kirliliği • Akciğer büyümesi ve gelişimi ile ilgili sorunlar • Oksidatif stres • Cinsiyet • Yaş • Solunum yolu enfeksiyonları • Sosyoekonomik durum • Beslenme • Ek hastalıklar
--

II.1.d Patoloji

KOAH patolojisi proksimal hava yollarında tıkalıcı nitelikte değişiklikler, parankimde kalıcı değişiklikler ve bunlara eşlik eden akciğerin damarsal yatağında meydana gelen değişiklikler olarak karşımıza çıkmaktadır. Dokularda izlenen temel patolojik değişiklikler tablo 4'te özetlenmektedir. Büyük proksimal hava yollarında kronik obstrüktif bronşit izlenir. Periferik hava yollarında önceleri obstrüktif bronşiyolit, KOAH'ın şiddeti artması ile inflamatuvar cevap ve eksüdanın artması sonucu kronik obstrüktif bronşiyolit gelişir. Akciğer parankiminde de patolojik değişiklikler izlenebilir. Ülkemizde izlenen KOAH olgularında sigaraya bağlı sentrilobüler amfizem komponenti kronik obstrüktif bronşiyolitle birlikte görülür. Respiratuar bronşiyoller genişlemiştir ve destrüksiyon vardır. AAT eksikliğinde ortaya çıkan panlobüler amfizemde ise alveol keselerinde destrüksiyon söz konusudur. Parankimdeki destrüksiyon akciğer parankiminde elastik doku kaybı küçük hava yollarındaki obstrüksiyonla birlikte küçük hava yollarının kolay çökmesine ve kapanmasına sebep olur. Pulmoner damarlarda endotel fonksiyonlarının bozulması, intimada kalınlaşma ve damar duvarlarında düz kas hücrelerinin sayısının artması pulmoner hipertansiyon gelişiminde etkilidir (6, 53, 54).

Tablo 4: KOAH'ta patolojik değişiklikler (6, 53)

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Proksimal hava yolları (trakea, bronşlar, iç çapı 2mm'den büyük hava yolları)	Makrofaj CD8+ T-lenfosit Az sayıda nötrofil Az sayıda eozinofil	Goblet hücrelerinde artış Submukozal bezler ve mukus sekresyonunda artış Skuamöz metaplazi
Periferik hava yolları (iç çapı 2 mm'den küçük bronşiyoller)	Makrofaj T-lenfosit (CD8+>CD4+) B-lenfosit Lenfoid folliküller Fibroblast Az sayıda nötrofil Az sayıda eozinofil	Bronşiyol duvarlarında kalınlaşma Peribronşiyoler fibrozis İntraluminal inflamatuvar eksüda Hava yolunda daralma (obstrüktif bronşiyolit)
Akciğer parankimi (respiratuvar bronşiyol, alveoller)	Makrofaj CD 8+ T-lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epiteli ve endotelinde apopitoz Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapılar	Makrofaj CD8+ T-lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi ve pulmoner hipertansiyon

II.1.e Patogenez

KOAH geleneksel olarak hava yollarında ve akciğer parankiminde oluşan yapısal değişikliklere bağlı gelişen hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir

hastalık olarak tanımlanırken son yıllarda yapılan çalışmalar bu yapısal anormalliklerin hava yollarında, alveollerde ve pulmoner damarlarda gelişen inflamasyona sekonder olduğunu ortaya koymaktadır (7, 8).

Akciğerlerde inflamasyon:

KOAH gelişimine yol açan inhale edilen zararlı partiküller ve gazlar akciğerde kronik inflamasyona neden olur, doku destrüksiyonunu indükler, normal koşullarda destrüksiyonun sınırlanmasını sağlayan defans mekanizmalarına zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar. Gelişen akciğer doku hasarının sonucunda mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ile birlikte parankim destrüksiyonu ve damarsal değişiklikler ortaya çıkar (55).

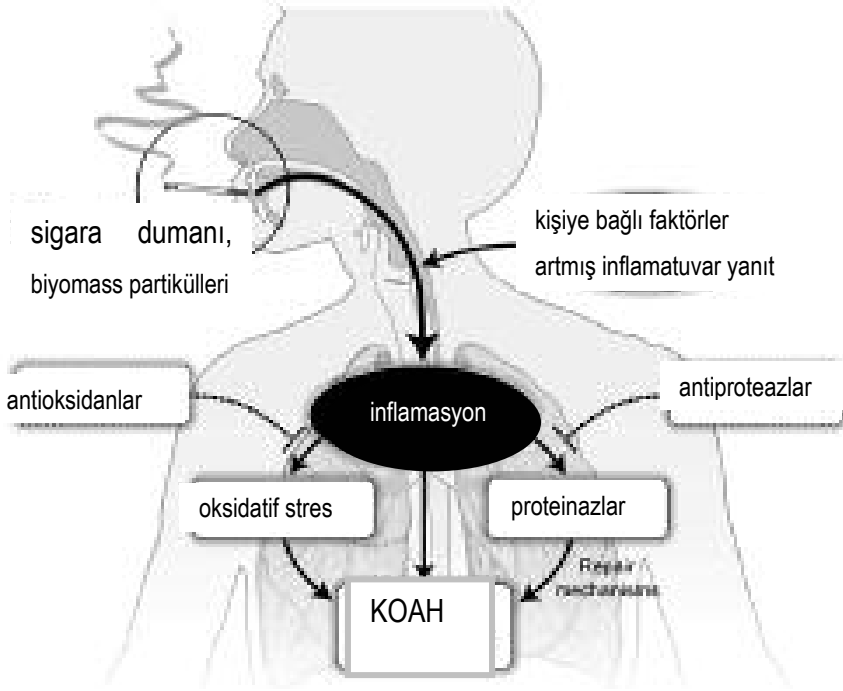
Son 30 yılda yapılan çalışmalarda, sigara içimi ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki, net olarak gösterilmiş ve içilen sigara miktarı ile yıllık FEV1 kaybı arasında çok güçlü bir doz-cevap ilişkisinin bulunduğu öğrenilmiştir. Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile (günde içilen sigara miktarı (paket) x sigara içme süresi (yıl)) ile yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket.yıldan fazla sigara içme öyküsü saptanır. Sigara içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, yıllık FEV1 kaybında azalma, solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir (49).

KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. Kronik sigara dumanı maruziyetiyle periferik hava yollarında inflamatuvar hücre göçü olmakta ve bu hücrelerden ekstrasellüler matriksi parçalayan elastolitik proteinaz salgılanması sonucu ekstrasellüler matriks (ECM) hasarı ortaya çıkmaktadır. Elastik lif ve diğer ECM komponentlerinde efektif olmayan onarım görülmektedir (55).

Toplumda ağır sigara içicilerin yalnızca %15'inde kronik hava akımı kısıtlaması gelişmektedir. Ancak sigara içen ve KOAH'ı olmayan kişiler ile sigara içen ve KOAH'ı olan hastalarda akciğerlerde gelişen inflamasyon

arasındaki farklılıklar net olarak ortaya konulamamıştır (56). Ayrıca yapılan hava yolu biyopsilerinde sigarayı bırakmış olgularda da inflamatuvar değişikliklerin görülmesi nedeniyle, bir kez inflamasyon gelişirse sigara bırakıldığında bile inflamasyonun devam ettiği düşünülmektedir (57).

İnflamasyon dışında akciğerlerde ortaya çıkan proteinaz/antiproteinaz dengesizliği ile oksidatif stresin de KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunların tümü inflamasyonun bir sonucu olabileceği gibi çevresel ya da genetik faktörlerden de kaynaklanabilmektedir (6, 55) (Şekil 1) . Günümüzde KOAH gelişimi için bilinen tek genetik risk faktörü AAT genindeki homozigot Z allelidir (PiZZ). Ancak KOAH'ın genetik temeli konusunda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, hastalık patogenezinin birden çok genin katıldığını düşündürmektedir (49).



Şekil 1: KOAH patogenezi (6)

KOAH'ta inflamatuvar hücreler:

Artık KOAH'ın sigara içiminin akciğerlerde tetiklediği inflamasyon sonucu geliştiği bilinmektedir. Bu inflamasyonda nötrofiller, eozinofiller, alveoler makrofajlar ve lenfositler yer alırlar. Ancak hangi hücrenin en önemli olduğunu söylemek, hücresel dağılımın akciğer içinde değişiklik göstermesi ve hücreleri saptamak için kullanılan yöntemlerin değişmesi gibi nedenlerden ötürü güçtür. İlk olarak sigara dumanının hava yolu epiteli üzerinde yarattığı irritasyon sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıt nötrofillerin ve alveoler makrofajların göçüne sebep olur. Maruziyet devam ettikçe, yıllar içinde, inflamatuvar hücrelerin devam eden aktivitesine bağlı parankim hasarı meydana gelir ve hasar gören bölgelerde T lenfositlerin sayısı artış gösterir. Amfizem gelişiminde alveoler makrofajların ve T lenfositlerin bir arada rol oynadığı düşünülmektedir (şekil 2) (58).

Nötrofiller; KOAH'lı hastaların balgam ve bronkoalveoler lavaj (BAL) incelemelerinde yüksek sayılarda aktive nötrofiller bulunurken hava yollarında ve akciğer parankiminde belirgin bir nötrofil artışı saptanamamaktadır (7). Nötrofiller sigara dumanı maruziyetine cevap olarak artış gösteren ilk inflamatuvar hücrelerdir (59). Ancak KOAH'ı olan ve olmayan sigara içicilerin hava yollarındaki nötrofil sayıları arasında fark saptanmamıştır (60). Hafif KOAH'lı hastalar ile semptomu olmayan ve akciğer fonksiyonları normal olan sigara içicilerin periferik hava yollarından alınan doku örneklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda iki grup arasında yalnızca CD8+ T-lenfosit sayılarında fark bulunmuş, nötrofil ve diğer inflamatuvar hücrelerin sayısı ise benzer oranlarda olduğu görülmüştür. İleri evre KOAH'lı hastalarda ise hava yollarında nötrofil sayısının artmış olduğu ve nötrofil sayısının hava yolu obstrüksiyonun derecesi ile korele olduğu saptanmıştır (56). Alevlenmeler esnasında da nötrofilik inflamasyonun arttığı gösterilmiştir (61). Bu bulgular doğrultusunda, muhtemelen KOAH'ın şiddeti arttıkça bronşiyal inflamasyonun paterni değişmekte ve nötrofillik inflamasyon baskın hale gelmektedir (56).

Nötrofilik kemotaktik faktörler olan interlökin-8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LT-B4) nötrofillerin solunum yollarına göçünü sağlar. Nötrofiller salgıladıkları nötrofil elastaz, katepsin G, proteinaz-3 gibi serin proteazlar ve matrix metalloproteinaz-8 ve -9 (MMP-8, MMP-9) alveol destrüksiyonuna ve yine aynı serin proteazlar ile mukus sekresyonunun artışı yol açarlar (7).

Makrofajlar; KOAH patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülen hücrelerdir. KOAH'lı hastaların hava yollarında, akciğer parankiminde, balgam ve BAL incelemelerinde makrofaj sayılarında 5-10 kat artış saptanmıştır. Amfizemli hastalarda ise dokularda makrofaj sayılarının normal sigara içicileri ile karşılaştırıldığında 25 katı kadar daha fazla olduğu ve bu artışın alveol duvar harabiyetinin mevcut olduğu bölgelerde saptandığı da bilinmektedir (7). Yine nötrofillerde olduğu gibi KOAH'ın şiddeti ile hava yollarında mevcut makrofaj sayılarının korele olduğu gösterilmiştir (62).

Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), IL-8, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve LTB4 gibi inflamatuvar mediyatörler ve serbest oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Bu sebeple de sigara içiminin KOAH gelişimi ile sonuçlanan inflamasyona yol açmasından sorumlu olan hücrelerin makrofajlar olduğu düşünülmektedir (7). Alveoler makrofajlar aynı zamanda MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimler de sekrete etmektedirler (63). KOAH'lı hastalarda, normal sigara içicilerine göre, alveoler makrofajların elastolitik aktiviteleri daha yüksek bulunmuştur (63, 64). KOAH'lı hastalarda inflamatuvar proteinlerin upregülasyonunda, alveoler makrofajlarda aktive olan, transkripsiyon faktörü nükleer faktör- κ B (NF- κ B) rol oynamaktadır. Alveoler makrofajlarca sekrete edilen sitokinler sonucunda akciğerlere lenfosit ve nötrofil göçü de artmaktadır (7).

T-lenfositler; KOAH'lı hastalarda hem santral hem de periferik hava yollarında ve akciğer parankiminde artmış olarak bulunur. T hücre sayısındaki artış ile alveol destrüksiyonu ve hava akımı obstrüksiyonun şiddeti arasında da

korelasyon olduğu saptanmıştır (7). CD8+ T-lenfositlerin sayısı CD4+ T-lenfositlerin sayısından daha fazla artmıştır ve CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür (6). T hücrelerin KOAH patogeneziindeki rolleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. CD8+ hücrelerin perforin, garanzim-b, TNF- α salgılayarak alveol epitel hücrelerinin sitolizisine ve apoptozisine neden olarak hücre hasara katkıda bulundukları, CD4+ hücrelerin ise immünolojik hafıza yetileri dolayısıyla özellikle şiddetli KOAH olgularında sigara bırakıldıktan sonra da inflamasyonun devamlılığından sorumlu oldukları düşünölmektedir (7, 55).

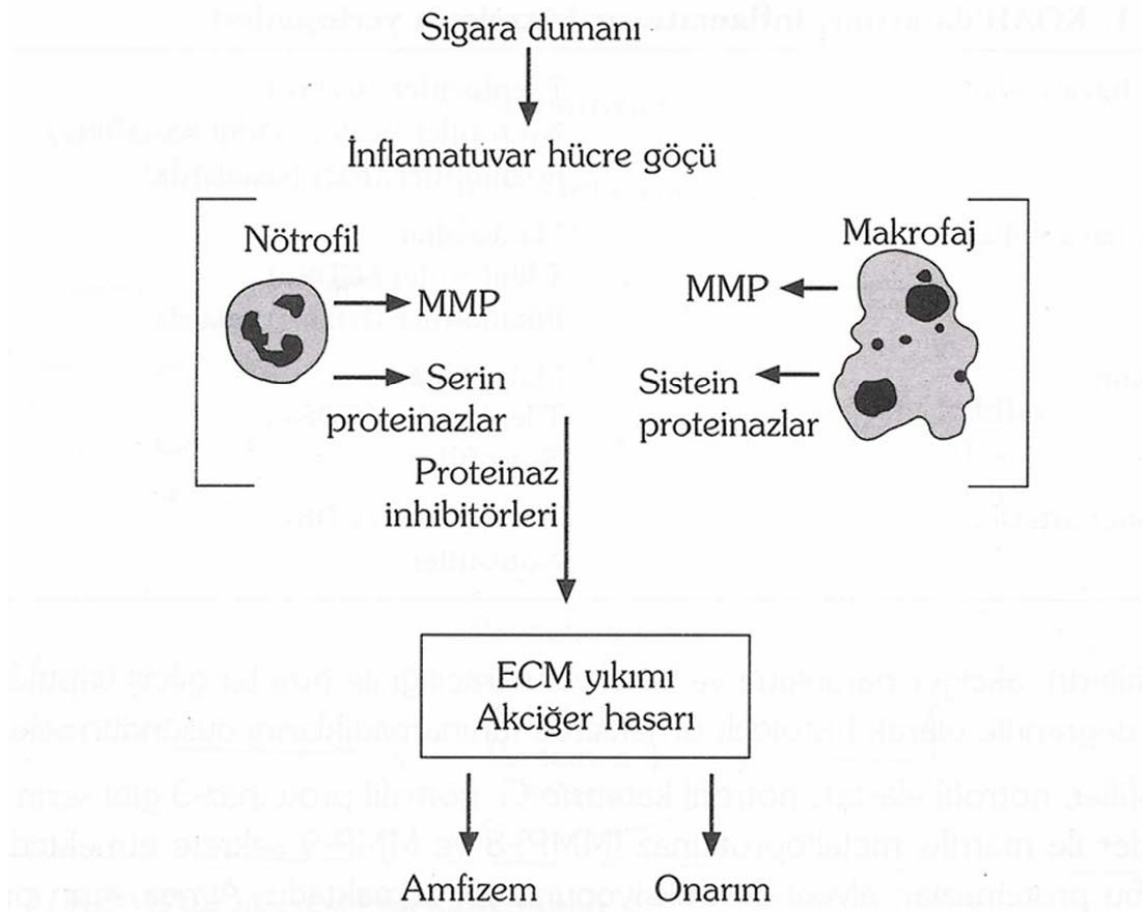
B-lenfositler; hava yollarının kronik kolonizasyonu ve enfeksiyona cevap olarak periferik hava yollarında ve lenfoid folliköller içerisinde artmıştır (6).

Epitelyal hücreler; sigara dumanı ile aktive olduklarında TNF- α , IL-1 β , granölosit makrofaj-koloni stimöle edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi çeşitli mediyatörler salgılayarak inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda rol alırlar (55). Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler lokal fibrozis gelişiminde etkili bir mediyatör olan transforming growth factor- β (TGF- β)'nın önemli bir kaynağıdır (65).

Hava yolu epitelinin savunmada önemli rolü olduğu bilinmektedir. Goblet hücrelerinden salgılanan mukus bakterilerin tutulmasını sağlar. Epitel hücrelerinden salgılanan peptitler antimikrobiyal özellik göstermenin dışında doku tamir mekanizmalarının da bir parçasıdır. Hava yolu epitelinden ayrıca başta Sekretuar lökoproteaz inhibitörü (SLPI) olmak üzere pek çok antioksidan da salınmaktadır. Sigara dumanının ve diğer zararlı partiköller hava yolu epiteline zarar vererek bu doğal savunma ve tamir mekanizmalarını da bozmaktadır (7).

Eozinofiller; KOAH'ta eozinofillerin rolü tam olarak bilinmemektedir. Hastalarda eozinofilik inflamasyonun saptanması kortikosteroid yanıtının iyi olduğuna dair bir belirteçtir ve eşlik eden astımın göstergesi olabilir (66). KOAH

atakları sırasında hava yollarında eozinofil sayısının ve balgamda eozinofilik proteinlerin artmış olduğu gösterilmiştir (61).



Şekil 2. Sigara dumanına uzun süre maruziyet; akciğerlere inflamatuvar hücre göçüne yol açmaktadır. Bu hücrelerden açığa çıkan proteinazların miktarı kendi inhibitörlerinin düzeyini aştığında, ortaya çıkan onarım anormal olmakta ve bu hatalı onarım sonucunda da hava yolu hasarı ile hava yolu duvarında anormal genişlemeler oluşmaktadır (54).

KOAH'ta inflamatuvar mediyatörler:

KOAH'lı hastalarda aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden ve sigara dumanına maruziyet sonucu aktive olan epitel hücrelerinden çok sayıda mediyatör salınır. Bu mediyatörler inflamatuvar hücre göçünden (kemotaktik faktörler), inflamatuvar olayların şiddetlenmesinden (proinflamatuvar sitokinler)

ve yapısal değişikliklerin gelişmesinden (büyüme faktörleri) sorumludur (tablo 5) (6). Bunlar arasında akciğer yapılarına zarar verebilme ve nötrofilik inflamasyonu devam ettirebilme yetenekleri dolayısıyla LTB₄, IL-8 ve TNF- α özellikle önemlidir (55). KOAH'lı hastalarda arttığı gösterilmiş inflamatuvar mediyatörler ve kaynak hücreleri tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 5: KOAH'ta inflamatuvar mediyatör grupları (6, 55)

Kemotaktik faktörler: • Lipid mediyatörler; ör. Lökotrien B₄ (LTB₄) akciğerlere nötrofil ve T-lenfosit göçünden sorumludur. • Kemokinler; ör. İnterlökin-8 (IL-8) akciğerlere nötrofil ve monosit göçünden sorumludur.
Proinflammatuvar sitokinler; ör. Tümör nekrotizan faktör-α (TNF-α), IL-1β ve IL-6 inflammatuvar yanıtı şiddetlendirir ve KOAH'ın bazı sistemik etkilerine yol açar.
Büyüme faktörleri; ör. Transforming growth factor-β (TGF-β) küçük hava yollarında fibrosis gelişimine yol açabilir.

Tablo 6: KOAH'ta inflamatuvar mediyatörler ve kaynak hücreleri (67)

Makrofaj	T-lenfosit	Nötrofil	Epitel
IL-8,-10	IL-8	IL-8	IL-8
TNF- α			TNF- α
LTB ₄		LTB ₄	
MCP-1,-1 β			MCP-1
MIP-1 β			
TGF-1 β			TGF-1 β
ROS		ROS	
Elastaz		Elastaz	
Proteinaz 3		Proteinaz 3	
Katepsin G, L, S		Katepsin G	
MMP-1,-2,-9,-12		MMP-8,-9	MMP-9

Proteinaz/antiproteinaz dengesizliği:

Sağlıklı bir organizmada solunum yollarına proteaz ya da proteaz üretebilen organizmalara ulaştığında anti-proteaz aktivite sayesinde proteaz aktivitesinin lokal kalması ve organizmaya zarar vermemesi sağlanır. KOAH olgularında sigara dumanının kendisi ve mukoza, submukoza ve hava yolu lümeninde bulunan inflamatuvar hücrelerin fazla miktarda proteaz üretmesine bağlı olarak proteaz yükü artmıştır (55,67).

KOAH'ta inflamasyon ile birlikte proteazlar arttığında bunları bloke edecek olan proteaz inhibitörlerinin etkinliği ile ilgili de sorunlar başlar. Sigara içenlerde AAT aktivitesi sağlıklı erişkinlere göre %40 oranında azalmıştır (13). Ayrıca KOAH olgularında makrofajlar da ortama oksidanlar salarlar. Sonuç olarak artmış proteaz aktivitesine karşılık baskılanmış anti-proteaz kapasitesi protezların hasar meydana getirmesini kolaylaştırır (Tablo 7).

Tablo 7: KOAH'ta proteaz ve anti-proteazlar (6, 55)

Artan proteazlar	Azalan anti-proteazlar
Serin proteazlar Nötrofil elastaz Katepsin G Proteinaz 3	α -1 antitripsin α -1 antikimotripsin Sekretuvar lökoproteaz inhibitor Elafin
Sistein proteinazlar Katepsin B, K, L, S	Sistatinler
Matriks metalloproteinazlar (MMP) MMP-8, MMP-9, MMP-12	Doku metalloproteinaz inhibitorü 1-4 (TIMP1-4)

Oksidatif stres:

Son yıllarda KOAH'ta oksidanların lehine oksidan-antioksidan dengesizliğinin geliştiğine dair kanıtlar artmaktadır. KOAH'lı hastaların soluklarında, balgamlarında ve sistemik dolaşımda hidrojen peroksit (H₂O₂) ve 8-izoprostan gibi oksidanların arttığı gösterilmiştir. Ataklar esnasında ise inflamatuvar hücre yükü ile birlikte oksidatif stres de artmaktadır (6).

Sağlıklı erişkinde normal hücreler oksidan üretirler ancak organizmanın solunum yolları ve parankimindeki antioksidan yeteneği oksidan kapasiteyi karşılamaya yeterlidir. Bu iki mekanizma denge halindedir. Ancak sigara dumanı direk olarak antioksidanların tüketimine yol açar. İkinci olarak da sigara dumanı ve zararlı partiküllere maruziyet sonucunda sayıca artış gösteren nötrofil, makrofaj ve lenfositlerden oksidan salınımı gerçekleşir. Ortaya çıkan dengesizlik sonucu akciğerlerde oksidatif strese bağlı hasar meydana gelmektedir (68).

Oksidatif stres sonucunda akciğerlerde, inflamatuvar genlerin aktivasyonu, anti-proteazların inaktive olması, mukus sekresyonunun uyarılması ve plazma eksüdasyonunda artış gibi pek çok istenmeyen etki meydana gelir. Bu etkilerin çoğundan süperoksit anyonları ile nitrik oksit (NO) etkileşimi sonucu oluşan peroksinitrit sorumludur. Çünkü KOAH'lı hastalarda periferik hava yollarında ve akciğer parankiminde artmış indüklenabilir nitrik oksit sentetaz aktivitesi sonucunda NO üretilir. Oksidatif stres aynı zamanda histon deasetilaz aktivitesinin azalmasına yol açar ve KOAH'lı hastalarda inflamatuvar genlerin ekspresyonunda artışa ve glukokortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkinliğinin azalmasına yol açar (6).

Sistemik İnflamasyon

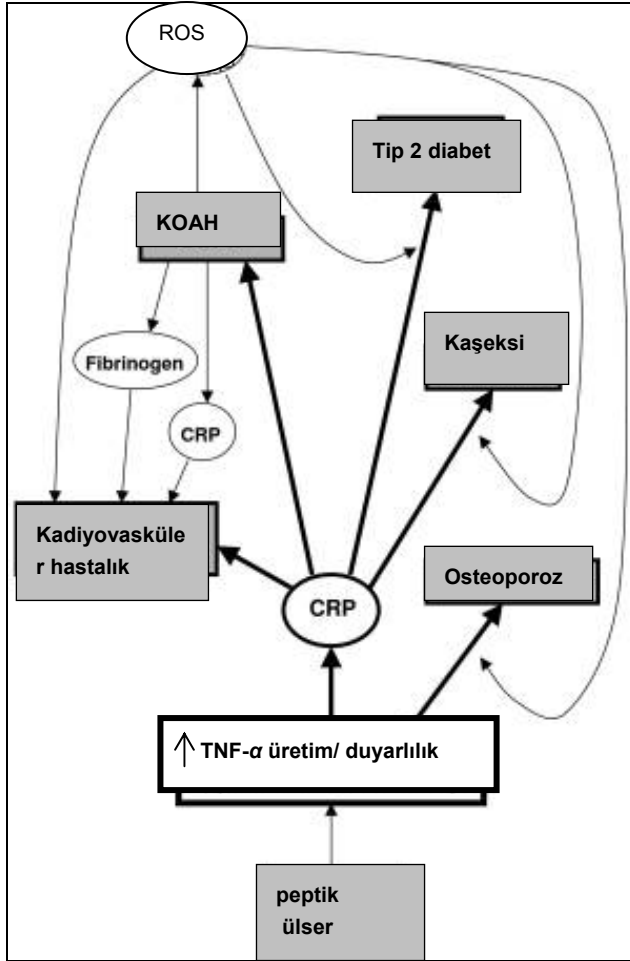
KOAH'ın patofizyolojisi ile ilgili halen açıklanamamış pek çok nokta olmakla birlikte, son 10 yıl içinde yapılan çalışmalar ile KOAH'ta düşük dereceli bir sistemik inflamasyonun varlığı kesin olarak ortaya konulmuştur (14, 15, 69). Bu çalışmalar ile stabil KOAH'lı hastalarda sistemik dolaşımda lökosit sayısı,

akut faz yanıtı proteinleri (CRP ve fibrinojen), sitokinler (IL-6) ve TNF- α düzeyleri artmış olduğu gösterilmiştir (14). Sistemik inflamasyonun şiddeti ataklar sırasında da artış göstermektedir (32,33).

Sigarayı bırakmış KOAH'lı hastalarda da düşük dereceli sistemik inflamasyonun varlığı hastalık geliştikten sonra sigara bırakılsa bile sistemik inflamasyonun tam olarak geri dönmediğini düşündürmektedir (14). Diğer yandan sigara içen tüm bireylerde inflamatuvar yanıt meydana gelmekle birlikte, henüz bilinmeyen sebeplerden ötürü, KOAH gelişen bireylerde daha şiddetli olmaktadır (42). Yayınlarında KOAH'lı hastalarda inflamatuvar belirteçlerin yüksek saptanması KOAH'ta sistemik inflamasyon geliştiğini ortaya koymuş olmakla birlikte, tam tersi mekanizma ile, sistemik inflamasyonun hava yollarında hasara neden olarak KOAH gelişimine yol açabiliyor olması da diğer bir ihtimaldir (14). Yine yapılan çalışmalar ile, mekanizması anlaşılamamış olmakla birlikte, KOAH'lı hastalarda izlenen bu aşırı inflamatuvar yanıtın, başta kilo kaybı, kaşeksi, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, KOAH'ın sistemik etkileri ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (14-16). KOAH'ta mortalite ve yaşam kalitesi başta olmak üzere önemli klinik sonuçlar hastalığın akciğere ait ve akciğer dışı etkilerinin ortak sonucu olmasından dolayı bu konuda yürütülen çalışmalar giderek önem kazanmakta ve güncellenen KOAH rehberlerinde yer verilmektedir (18).

KOAH dışında ateroskleroz, obezite, diyabet, peptik ülser ve kaşeksi de artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili diğer durumlardır. Aynı zamanda bahsedilen bu patolojiler KOAH'lı hastalarda sık rastlanan patolojilerdir. Bu da sıklıkla bir arada görülen ve patofizyolojilerinde benzer inflamatuvar bulguların saptandığı bu klinik durumların aslında ortak bir yolla geliştiğini düşündürmektedir. Öne sürülen mekanizmalar kanıtlanamamış olmakla birlikte en çok üzerinde durulan TNF- α 'nın KOAH ve eşlik eden hastalıkların patogenezinde en önemli role sahip olduğu ve KOAH'ta serbest oksijen radikallerinin bu süreci hızlandırabileceği yönündedir (şekil 3) (70).

TNF- α ve IL-1 akut yanıt sitokinleri olarak bilinirler ve IL-6 ile birlikte akut faz yanıtını başlatırlar. Bu sitokinlerin yarattığı sistemik inflamatuvar yanıt lökosit ve trombosit sayılarında ve proinflamatuvar ve protrombotik proteinlerde artış ile karakterizedir. Yine bu yanıt tromboembolik olaylar ile ilişkili olan CRP, fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörlerinde de artışa sebep olur (71).



Şekil 3 :KOAH ve ilişkili hastalıklarda TNF- α 'nın esas rolü oynadığı düşünülmektedir. TNF- α ve diğer sitokinler CRP seviyelerinin yükselmesine neden olabilmektedir. Yüksek CRP seviyeleri kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde kritik öneme sahiptir. KOAH'ta serbest oksijen radikallerinin artması kardiyovasküler hastalıklar, diabetes ve osteoporoz gelişimini kolaylaştırır (70).

KOAH'ta saptanan sistemik inflamatuvar yanıtın nasıl geliştiği halen bir araştırma konusudur. Önceleri akciğerlerde gelişen inflamasyonun sistemik

dolaşıma geçtiği üzerinde durulmuş ancak yapılan çalışmalar bunun doğru olmadığını göstermiştir (11, 72). Sistemik inflamasyon gelişiminden sorumlu olabilecek diğer muhtemel mekanizmalar sigara içimi, akciğerlerde meydana gelen hiperinflasyon, doku hipoksisi, iskelet kas disfonksiyonu ve kemik iliğidir (43).

Sigara içimi bilindiği gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için risk faktörüdür. Damar endotelinin fonksiyonunu bozar ve düşük dereceli bir inflamasyon gelişimine sebep olur. KOAH'lı hastalarda sigara dumanının sistemik inflamasyondan sorumlu olabileceği düşünülmüştür ancak sigarayı bırakmış kişilerde de sistemik inflamasyon bulgularının varlığı (11) ve KOAH'lı hastalarda sigaranın bırakılmasından sonra da akciğerlerde inflamasyonun devam ediyor olması (42) nedeni ile KOAH'taki sistemik inflamasyonu tek başına sigara içimi ile açıklamak mümkün olmamaktadır (11,42, 43).

KOAH'ta ortaya çıkan hiperinflasyon ve artmış solunum işi akciğerlerden sitokin salınımını tetikler (73, 74). Bu da KOAH'ta sistemik inflamasyon gelişiminin açıklamak için önerilen bir diğer mekanizmadır. Ancak uygulanan bronkodilatör tedavilerin sistemik inflamasyon yanıtını baskılayamıyor olması bu mekanizmanın olasılığını düşürmektedir (43).

KOAH'ta sistemik inflamasyonun kaynağı olduğu düşünülen diğer bölgeler iskelet kası ve kemik iliğidir. Çünkü sağlıklı bireylerin aksine KOAH'lı hastalarda egzersiz sonrası sistemik inflamasyonda artış saptanmaktadır (75). Kemik iliği ise inflamatuvar hücrelerin üretildiği yer olup sigara dumanı ve hava kirliliği ile uyarılabilmektedir (76-78). Ancak bu konuda sistematik olarak yapılmış çalışma bulunmamaktadır (43).

Üzerinde durulan bir diğer mekanizma da doku hipoksisidir. Yapılan in vitro çalışmalar hipoksinin makrofajlardan sitokin salınımını arttırdığını göstermiştir. Bu sebeple KOAH'ta var olan hipokseminin TNF yolağının aktivasyonuna yol açabileceği düşünülmektedir (79).

Son olarak KOAH'ta izlenen sistemik inflamasyonun kaynağı araştırılırken yaşlanma sürecinin de düşük dereceli bir inflamasyon ile ilişkili olduğu hatırlanmalıdır (80). KOAH yaş ile ilişkili bir hastalıktır (71) ve sigara içimi yaşlanma göstergesi olduğu bilinen telomer kaybını hızlandıran bir faktördür (81). Amfizemli hastalarda akciğer parankiminde hücre yaşlanmasına dair kanıtlar gösterilmiştir (82, 83).

KOAH'ta izlenen sistemik etkilerin pek çoğundan; kilo kaybı, iskelet kası disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon ve osteoporoz; sistemik inflamasyon mekanizmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir (10, 15, 84-86). KOAH'lı hastalarda kronik hipoksemiye bağlı olarak polisitemi beklenen bir durumdur. Ancak günümüzde uzun süreli oksijen tedavisinin yaygınlaşmasına bağlı olarak polisitemi insidansı gerilerken, yapılan çalışmalarda ilginç bir bulgu olarak hastaların önemli bir kısmının anemik olduğu bulunmuştur. Ek olarak anemi varlığının artmış mortalite ve artmış fonksiyonel kısıtlanma ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular her ne kadar mekanizması tam anlaşılamamış olsa da KOAH'ta mevcut olan sistemik inflamasyonun bir yansımasının da anemi gelişimi olduğu yönündedir (87).

Yapılan çalışmalar KOAH'ta sistemik inflamasyonun baskılanabildiğini ortaya koymuştur. Sin ve arkadaşları ilk olarak inhale kortikosteroid tedavinin kesilmesini takiben hastalarda serum CRP seviyelerinde yükselme olduğunu, sonrasında da 2 haftalık inhale kortikosteroid tedavisinin CRP seviyelerinde %50 oranında düşme sağladığını göstermişlerdir (34). Uzun süreli oksijen tedavisi ve pulmoner rehabilitasyonun da inflamasyonu baskılama yönünde faydalı olabileceği düşünülmektedir (43). Yine fosfodiesteraz 4 inhibitörleri (88, 89), anjiyotensin-converting enzim inhibitörleri ve statinler (90, 91) de bu konuda araştırılması gereken ilaçlar olarak değerlendirilmektedir (43).

II.1.f Patofizyoloji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akım kısıtlanması, pulmoner

hiperinflasyon, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir (45, 92).

Aşırı mukus sekresyonu ve siliyer disfonksiyon:

KOAH'ta lökotrienler, proteinazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar mediyatörlerin etkisi ile mukus salgılayan bezlerde hipertrofi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelişir (13). Yapılan çalışmalar epidermal büyüme faktörünün (EGF) mukus hücre hiperplazisi ve mukus hipersekresyonu üzerinde önemli rol oynadığı, sigara dumanı gibi uyarıların mukus sekresyonu üzerine etkilerini düzenlediğini ortaya koymuştur (93).

Kronik mukus hipersekresyonunun yıllık FEV1 kaybı ile korelasyon gösterdiği, atak sıklığını artırarak KOAH progresyonunu hızlandırdığı ve hastaların hospitalizasyon oranlarını belirgin olarak arttırdığı saptanmıştır (94, 95). İleri evre KOAH vakalarında aşırı mukus sekresyonunun ciddi enfeksiyonlara zemin hazırladığı ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (96).

Hava akımı kısıtlanması:

KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu maksimal efor ile daha da artan ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır. Hem hava yolu rezistansında artma hem de akciğerin elastik geri çekilme (recoil) gücünde azalma ekspiratuvar hava akımı için gerekli olan sürücü basınçta kayıp yaratır (13). Bu olaydan sorumlu iki temel patofizyolojik süreç bulunmaktadır. Bunlardan ilki, proteolitik akciğer parankim hasarıdır. Akciğerlerin elastik geri çekilme özelliğindeki kayıp, alveollerin hava yollarına uyguladıkları ışınsal çeğişte azalmaya ve hava yollarının daralmasına yol açar. Bu durum, hava yollarının ekspirasyonda erkenden kapanmasına ve akciğerlerde hava hapsine (statik hiperinflasyon) yol açar (67, 97). İkinci süreç ise küçük hava yolu hastalığıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis, bu hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Küçük hava yolu hastalığı ve amfizem, hem hava yolu direncinde artmaya, hem de maksimum ekspiratuvar hava akım hızında azalmaya neden olur (97).

Pulmoner hiperinflasyon:

KOAH'lı hastalarda akciğer elastik recoil gücünün azalması, hava yolu rezistansının artması, ekspiratuvar akımda kısıtlanma, solunum frekansında ve inspirasyon süresi/ total nefes süresi oranında artışa bağlı olarak ekspirasyon süresi tamamlanmadan yeni inspirasyonun başlaması gibi faktörler pulmoner hiperinflasyona neden olur (13).

Pulmoner hiperinflasyon FRC'nin normalin hatta total akciğer kapasitesi düzeyinin üzerine çıkması olarak tanımlanır. FRC tüm respiratuvar sistemin statik bir dengede olduğu volümdür, relaksasyon volümü (V_r) olarak da adlandırılır. KOAH'lı hastalarda ilk önce artan volümler rezidüel volüm ve FRC'dir. İleri evrelerde buna TAK'daki artma da eklenir. Hava yolu rezistansı, solunum frekansı ve inspiratuvar kasların inspirasyon sonu aktivitesi gibi dinamik faktörler ekspirasyon sonu akciğer V_r 'den yüksek olmasına yol açar; bu da akciğerlerde intrensek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEPi) ile karakterli dinamik hiperinflasyona neden olur. PEEPi dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur (13).

Solunum kas fonksiyonları:

KOAH'lı hastalarda solunum işinde artma, pulmoner hiperinflasyonun yarattığı mekanik dezavantaj, malnütrisyon ve sistemik inflamasyona bağlı kas kütle kaybı, elektrolit dengesizlikleri (hipokalemi, hipofosfatemi, hipomagnezemi gibi), gaz alışverişinde bozulma gibi faktörlerin etkisi ile solunum kas disfonksiyonu gelişmekte ve kas gücü azalmaktadır (98-100). Dinamik hiperinflasyon nedeni ile yüksek volümlerde solunması ise, inspirasyon kaslarının fonksiyonel olarak daha güçsüz olmasına neden olmaktadır. Hiperinflasyon sonucunda diyafragmanın aşağı itilmesi ve liflerinin kısalması, dispne ve kas yorgunluğunun temel nedenlerini oluşturmaktadır (101).

Gaz alışverişinde bozulma:

KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeyel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olur (102). KOAH'ta hipoksemi değişmez bulgu iken hiperkapni genellikle FEV1 %30-35 arasında olan olgularda daha belirgindir. Bu hastalarda gaz alışverişindeki bozulmanın şiddeti sağkalım ve hayat kalitesi ile yakından ilişkilidir (13).

Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale:

Hafif-orta derecede pulmoner hipertansiyon (PH) KOAH'ın ileri evrelerinde sık görülen kardiyovasküler komplikasyondur. Hipoksiye sekonder gelişen pulmoner vazokonstriksiyon sonucunda pulmoner vasküler yatakta intimal hiperplazi ve sonrasında da düz kas hipertrofi ve/veya hiperplazisi gelişir. Aynı zamanda hava yollarında görülene benzer şekilde vasküler yapılarda da inflamatuvar yanıt ve endotel hücre disfonksiyonu olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Amfizemde parankim harabiyeti ile birlikte pulmoner kapiller yatağın da hasarlanması da pulmoner dolaşımda basınç artışına katkıda bulunur. PH gelişmesi zaman içinde sağ ventrikül hipertrofisi ve/veya dilatasyonuna neden olur ve sonrasında da sağ ventrikül yetmezliği gelişmesi ile kronik kor pulmonale ortaya çıkar (6, 103). KOAH'ta PH, hastalığın klinik seyrini ve sağkalım süresini olumsuz etkiler (103, 104).

PH tanısı için son yıllarda noninvaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması sebebi ile alternatif tanı yöntemi olarak ekokardiyografi yapılmakta ve sonuçları sağ kalp kateteri ile uyumlu bulunmaktadır (105, 106). 2003 yılında Venedik'te yapılan pulmoner arteriyel hipertansiyon konulu sempozyumda, doppler ekokardiyografi ile istirahatle ölçülen sistolik pulmoner arter basıncının 35 ya da ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg ya da egzersizde ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 30 mmHg'nin üzerinde olması pulmoner hipertansiyon tanısı için eşik değerler olarak kabul edilmiştir (107).

II.1.g Tanı

Nefes darlığı, öksürük ya da balgam çıkarma saptanan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan tüm hastalarda KOAH düşünülmeli ve tanı spirometri ile doğrulanmalıdır. Spirometri, hava akımı sınırlanmasını ölçmede en tekrarlanabilir, standardize ve objektif bir yöntemdir. Kısa etkili bir bronkodilatör (400 µg salbutamol veya 500 µg terbutalin) inhalasyonundan 15-20 dakika sonra yapılan spirometrik incelemede $FEV_1/FVC < \%70$ değeri, tam reversibl olmayan hava akımı sınırlanmasını tanımlar (6).

KOAH'ta semptomlar:

KOAH tanısı ile ilgili belirteçler GOLD 2006 raporunda açık olarak tanımlanmıştır (tablo 8). Kırk yaş üstü bireylerde bu belirteçlerin varlığı halinde KOAH tanısı düşünülmeli ve spirometrik inceleme yapılmalıdır. Bu belirteçler tek başlarına tanı koydurucu değildir ancak KOAH tanısı olasılığını artırır. KOAH tanısını kesinleştirmek için spirometrik inceleme gereklidir (6).

Tablo 8 . KOAH tanısı düşündüren başlıca göstergeler (6):

Dispne	Progresiftir, zamanla kötüleşir. Egzersiz ile artış gösterir. Persistandır; her gün mevcuttur. Artmış solunum çabası, hava açlığı, nefes alma güçlüğü şeklinde hastalarca tariflenir.
Kronik öksürük	Aralıklı ve non-produktif olabilir.
Kronik balgam çıkarma	Kronik balgam çıkarmanın her şekli KOAH ile ilişkili olabilir.
Risk faktörlerine maruziyet öyküsü	Tütün dumanı, mesleki toz ve kimyasallar, iç ortamlarda biomass yakıtlarla yemek pişirme ve ısınmaya bağlı hava kirliliği

KOAH'ın en önemli semptomu olan dispne olup hastaların hekime başvurma nedenidir. Dispne kişilerin hastalığa bağlı iş görememezlik ve anksiyete gelişimi ile de doğrudan ilişkilidir. Nefes darlığının hastanın sağlık durumu ve iyilik haline olan etkisini belirlemek için kullanılabilecek basit bir yöntem British Medical Research Council (MRC) dispne skalasıdır (tablo 9). Bu skala mortalite riskini göstermede de etkindir (6).

Tablo 9. Modifiye Medical Research Council (MRC) dispne skalası (6):

0	Ağır egzersiz dışında nefes darlığı olmuyor.
1	Hızlı yürüdüğünde veya hafif yokuş yukarı tırmandığında nefes darlığı oluyor
2	Düz yolda nefes darlığı sebebiyle yaşlılarına göre daha yavaş yürüyor veya yürürken durup dinlenmek zorunda kalıyor.
3	Düz yolda yaklaşık 100 metre veya bir kaç dakika yürüdükten sonra durup dinleniyor.
4	Evden çıkamayacak derecede veya giysilerinin giyip çıkarma esnasında nefes darlığı oluyor.

KOAH'ta klinik bulgular:

Özellikle KOAH hastalığının erken evreleri ve istirahat solunumunda anormal bulguya rastlanmayabilir. Hastalık ilerledikçe efor halinde daha belirgin olmak üzere istirahat halinde de solunum seslerinde anormallikler saptanır. Hastaların solunum bulguları klasik olarak oskültasyonla, solunum seslerinde azalma, uzamış ekspiryum ve sibilan ronküslerin duyulmasıdır. Özellikle ciddi atak durumunda sessiz akciğer olarak adlandırılan solunum seslerinin kaybolması ve enfeksiyon durumlarında özellikle inspiryumun erken döneminde duyulan yaygın ral ile sekresyonun aşırı arttığı durumlarda büyük hava yollarından kaynaklanan ronflan ronküsler diğer patolojik solunum sesleridir. Hastalığın ilerl evrelerinde ise artmış solunum çabasını yansıtan solunum paternleri izlenir (108).

V/Q dengesinin geçici olarak bozulduğu ataklar sırasında ve kor pulmonale kliniğinin oturmuş olduğu vakalarda kardiyak bulgular ve yine kronik sağ kalp yetmezliği olan ya da İleri evre KOAH olgularında sistemik bulgular da

tabloya eklenir (108, 109). KOAH'lı hastalarda saptanabilecek solunumsal ve sistemik bulgular tablo 10'da özetlenmiştir.

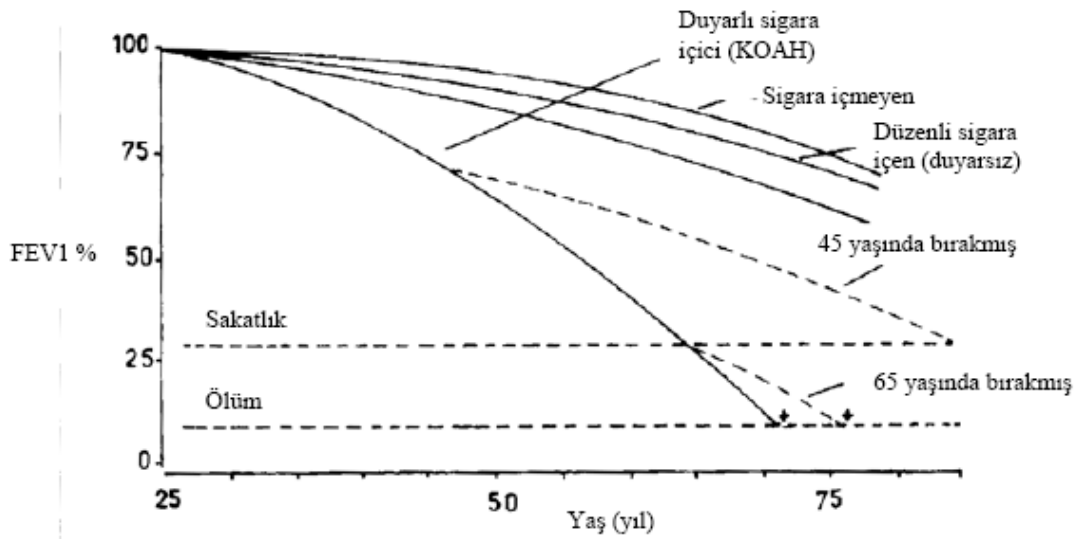
Tablo 10. KOAH'lı hastalarda fizik muayene bulguları (108, 109):

<u>Solunum Sistemi:</u> • Solunum seslerinde azalma, uzamış ekspiryum, sibilan ronküsler • Sessiz akciğer, raller, ronflan ronküsler • Takipne, yüzeysel solunum, öne eğilerek solunum yapma, büzük dudak solunumu, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, abdominal-diyafragmatik paradoksik solunum • Fıçı göğüs
<u>Sistemik:</u> • Kalp seslerinin duyulamaması, taşikardi, aritmiler, ikinci kalp sesinin sertleşmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspit kapak yetmezlik üfürümleri • Periferik ödem, jügüler ven dolgunluğu, hepatomegali • Kaşeksi, malnütrisyon, depresyon • Siyanoz

KOAH'ta solunum fonksiyon testleri:

KOAH'da hava yolları lümeninin sekresyonla daralması, hava yolu duvarında kalınlaşma, intraparakimal hava yollarını çevreleyen akciğer dokusunun elastik geri dönüş gücünde azalmaya bağlı kollaps gibi nedenlerle hava akımında kısıtlanma meydana gelir (110). Başta FEV1 ve FEV1/FVC değerleri olmak üzere standart spirometrik ölçümlerden elde edilen veriler KOAH tanısını koymada, hasta takibinde ve tedavi şeklinin belirlenmesinde en önemli yere sahiptir. KOAH'lı hastaların FEV1 değerleri her yıl 30 ile 180 ml arasında düşüş gösterirken, bu düşüş KOAH'ı olmayan kişilerde 30 ml'nin altında gerçekleşir (Şekil 4). KOAH teşhisinde unutulmaması gereken bir diğer nokta da FEV1/FVC değerinin ister pre-bronkodilatör isterse post-bronkodilatör değerleri üzerinden olsun 0,7'nin altında olması gerektiğidir. Bu oran 0,7'nin üzerinde ise KOAH teşhisi istisnalar dışında kolaylıkla dışlanabilir. Bununla

birlikte özellikle ciddi astımlı, bronşektazili, kistik fibrozisli, bronşiolitis obliteranslı hastalarda ve akut alt solunum yolu enfeksiyonları geçirenlerde de FEV1/FVC oranının 0,7'nin altında bulunabileceği bilinmelidir. Ek olarak, astımlı hastalardaki post-bronkodilatör FEV1/FVC değerinin, ciddi astımlılar dışında, 0,7'nin üzerinde olması gerektiği kuralı astım ve KOAH ayrımını yapmada önemli bir parametredir (108).



Şekil 4 . Akciğer fonksiyonları (FEV1), yaş ve sigara içimi arasındaki ilişki. Sigara içmeyenlerde yaş arttıkça FEV1'de her yıl ortalama 30 ml azalma olmaktadır. Günde 30 sigara içen sigara içicilerde FEV1'deki yıllık azalma hızı biraz daha fazladır. Sigara içicilerin küçük bir kısmında (%15-20), FEV1'deki yıllık kayıp 150 ml'ye ulaşmaktadır (Duyarlı sigara içiciler). 45 yaşında sigarayı barakan duyarlı sigara içicilerde, kaybolan akciğer fonksiyonları tekrar kazanılmamakta veya fonksiyonlarda hafif bir artış görülmektedir. Fakat bu kişilerde, sigaranın bırakılmasından sonra FEV1'deki yıllık kayıp, sigara içmeyenlerde gözlenen boyuta düşmektedir (111).

KOAH'lı hastalarda akciğer volümlerinin değerlendirmesi yapısal ve fonksiyonel değişimler hakkında bilgi verir. Pulmoner hiperinflasyonun göstergesi olan TAK ve alt volümlerindeki artışın dispne skalaları, hayat kalitesi skorları ve altı dakika yürüme mesafesi gibi klinik parametreler ile FEV1'e

kıyasla anlamlı korelasyon gösterdiği çeşitli çalışmaların sonuçları ile vurgulanmıştır (110, 112, 113).

Bronkodilatasyon (reverzibilite) testi stabil dönemdeki KOAH'lı hastaların kısa etkili bronkodilatör kullanımına verdikleri akciğer yanıtını ölçmek amacı ile kullanılır. Daha çok KOAH ile astımın ayrımını yapmada faydalı bir testtir. Testin pozitif olması bazal FEV1 değerine göre en az %12'lik ve 200 ml'lik artış olması olarak değerlendirilir. Astımlı kişilerde bu test genellikle pozitif sonuçlanır, KOAH'lı hastalarda ise test çoğunlukla negatif sonuç vermekle birlikte bazı hastalarda sınırda pozitif olabileceği de unutulmamalıdır (110).

Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) obstrüktif hastalıklar içinde amfizemde azalır. DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveoler volüme oranı olan transfer katsayısı (DLCO/VA)'nın da azalması obstrüksiyon için tipik bir bulgudur (110).

KOAH'ta radyoloji:

KOAH'ta akciğer grafisi tanı koydurucu değildir. Benzer yakınmalarla ortaya çıkan diğer hastalıklardan ayırmada, atağa sebep olan olayı aydınlatmada (pnömoni, pnömotoraks, kalp yetmezliği vb.), cerrahi müdahale gerektirecek bölümlerin saptanmasında gereklidir (54). Kronik bronşit ile ilişkili olarak bronş duvarlarında kalınlaşma ve parankimde artmış lineer izler, amfizem ile ilişkili olarak da hiperinflasyon (diyafragmalarda düzleşme, yan grafide retrosternal havalanma artışı) ve vasküler izlerde değişiklikler izlenebilir. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişmiş vakalarda saptanan temel radyografik bulgular ise santral pulmoner arterin genişlemesi ve kardiyotorasik oranda artmadır (103, 114).

Toraks tomografisi rutin önerilen bir tetkik olmayıp, KOAH tanısında şüphe bulunan olgularda ayırıcı tanı imkanı sağlaması nedeni ile çekilebilir. Ek olarak, volüm küçültücü cerrahi planlanan vakalarda amfizemin dağılımını belirlemek için tomografik değerlendirme gereklidir (6).

II.1.h Evreleme

KOAH'ın şiddetinin değerlendirilmesinde; semptomların düzeyi, spirometrik anormalliğin şiddeti ve solunum yetmezliği, sağ kalp yetmezliği, kilo kaybı ve arteriyel hipoksemi gibi komplikasyonların varlığı esas alınmaktadır (115). GOLD'a göre KOAH, spirometri esas alınarak değerlendirilen hastalık şiddetine göre 4 evreye ayrılmaktadır. Hastalık semptom olsun ya da olmasın, bronkodilatör sonrası FEV1'in beklenen değere göre orantısı esas alınarak evrelenmektedir (tablo 11) (6).

Tablo11. KOAH'ın Evrelendirilmesi (6):

Evre I: Hafif	FEV1/FVC < 0.70 FEV1 ≥ %80(beklenenin)
Evre II: Orta	FEV1/FVC < 0.70 %50≤ FEV1 < %80 (beklenenin)
Evre III: Ağır	FEV1/FVC < 0.70 %30 ≤ FEV1 < %50 (beklenenin)
Evre IV: Çok Ağır	FEV1/FVC < 0.70 FEV1 < %30 (beklenenin) ya da FEV1 < %50 (beklenenin) + kronik solunum yetmezliği

II.1.i Tedavi

Stabil KOAH tedavisinde hedef; hastanın semptomlarını gidermek, egzersiz performansını artırmak, sağlık durumunu iyileştirmek, alevlenmeleri önlemek, komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek ve mortaliteyi azaltmak olmalıdır. Bu nedenle hastalık olabildiğince erken ve önemli derecede fonksiyon bozukluğu bulunmadığı dönemde saptanmalıdır (115).

Stabil KOAH tedavisinde, hastalığın şiddetinin temel alındığı "Basamaklı Tedavi" yaklaşımı uygulanır (Tablo 12) (6).

Tablo 12. Evrelere göre basamaklı KOAH tedavisi (6)

I: Hafif	II: Orta	III: Ağır	IV: Çok Ağır
- $FEV_1/FVC < \%70$ - $FEV_1^* \geq \%80$	- $FEV_1/FVC < \%70$ - $\%50 \leq FEV_1 < \%80$	- $FEV_1/FVC < \%70$ - $\%30 \leq FEV_1 < \%50$	- $FEV_1/FVC < \%70$ - $FEV_1 < \%30$ ya da $FEV_1 < \%50$ + kronik solunum yetmezliği
Risk faktörlerinin azaltılması + İnfluenza aşısı Kısa etkili bronkodilatör ekleyin (Gerektiğinde)			
Bir ya da birden fazla uzun etkili bronkodilatörü (Gerektiğinde) düzenli tedaviye ekleyin + Pulmoner rehabilitasyon			
Tekrarlayan alevlenmeler varsa inhale glukokortikosteroid ekleyin			
Kronik solunum yetmezliği varsa uzun süreli oksijen tedavisi ekleyin. Cerrahi seçenekleri düşün			

(*) : Ebelendirmede bronkodilatör sonrası FEV_1 'in beklenen değere göre oranısı esas alınmıştır.

Tanı konulan tüm KOAH hastalarına, bu hastalığa yol açan sigara, işyeri maruziyeti, çevresel ve biyomas maruziyeti gibi nedenlerden uzak durmaları önerilir. Sigaranın bırakılması KOAH tedavisinin en önemli bileşenidir. KOAH'ın ilerlemesini yavaşlatan en etkili yol sigaranın bırakılmasıdır. Sigara bırakma akciğer fonksiyon kaybını yavaşlatarak ve tüm nedenli mortaliteleri azaltarak, KOAH'ın doğal seyrini değiştirebilen yegane tedavi girişimidir. Bu nedenle sigara içen tüm KOAH hastalarına en yoğun sigara bırakma girişimi sunulmalıdır (115).

Hastalara her yıl sonbahar aylarında influenza aşısı yaptırmaları önerilmelidir. Yararlı etkisi tam olarak gösterilmemiş olmasına rağmen, beş-altı yılda bir tekrarlanması tavsiye edilen pnömoni aşısı 65 yaş üstü KOAH hastalarına ve $FEV_1 < \%40$ (beklenenin) olan 65 yaş altındaki KOAH hastalarına önerilmektedir (115).

KOAH'ın tüm evrelerinde semptomları azaltmak için gerektiğinde kullanılmak üzere, tedavide kısa etkili bronkodilatörler (salbutamol, terbutalin ya da ipratropium bromür) verilir. Uygun hidrasyona rağmen visköz balgamı ve balgam çıkartma sorunu bulunan hastalara mukolitik ajanlar önerilebilir (115).

Hafif KOAH olgularında genellikle öksürük ve balgam çıkartma şikayetleri nefes darlığı şikayetine göre daha ön plandadır. Nefes darlığı ara ara veya sadece efor esnasında ortaya çıkar. Bu evrede risk faktörlerinden kaçınma, aşı ve gerektiğinde kısa etkili bronkodilatör kullanımı gibi genel öneriler dışında bir tedavi şekli tavsiye edilmemektedir (115).

Orta şiddetli KOAH'ta öksürük ve balgam çıkartma şikayetlerine ek olarak nefes darlığı şikayeti de ön plana çıkmaya başlar ve hastanın bronkodilatör kullanma ihtiyacı eforla kendini daha çok belli eder. Bu evrede GOLD, hastaların düzenli kullanımla bir veya birden fazla uzun etkili bronkodilatörün koruma şemsiyesi altında olmasını tavsiye etmektedir. Uzun etkili antikolinerjikler (tiotropium) ve uzun etkili β -2 agonistler (formoterol veya salmeterol) tek başına veya semptomların kontrol altına alınamaması durumunda kombine olarak önerilmektedir. Hangi ajanın ön planda tercih edilmesi gerektiğine yönelik kesinleşmiş kanıtlar olmamakla birlikte, şimdilik uzun etkili antikolinerjik ajanların uzun etkili β -2 agonistlere üstün olduğu yönünde genel bir eğilim mevcuttur. Bu evrede, efor kapasitesi düşük ve solunum semptomları beklenenden daha ön planda olan hastalarda pulmoner rehabilitasyon düşünülmelidir (115).

Ağır KOAH'ta solunum rezervi beklenenin yarısından daha azdır. Hastalar minimal egzersizler dışında istirahat halinde de ara ara nefes darlığından şikayet etmeye başlamışlardır. Bu evredeki hastalar sık olarak KOAH alevlenmesi geçirmekte ve bu alevlenmelerin hemen hemen yarısı hastaneye yatışla sonlanmaktadır. GOLD, FEV1<%50 (beklenenin) olan (evre III ve IV) ve tekrarlayan alevlenmeler gelişen hastalarda (örneğin, son 3 yılda 3 kez) kombine uzun etkili bronkodilatör kullanımına ek olarak düzenli inhale kortikosteroid kullanılmasını önermektedir. İn hale steroidlerin alevlenme sıklığını azalttığı ve böylece sağlık durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu evredeki hastalara düzenli aralıklarla pulmoner rehabilitasyon yapılması ısrarla önerilmektedir (115).

Çok ağır evre KOAH hastaları solunum rezervlerinin iyice azalması ile hastalığın tüm semptomlarını şiddetli bir şekilde yaşamaya başlarlar. İstirahatte dahi şiddetli nefes darlığı şikayeti vardır. Farmakolojik olarak ek öneri olmamakla birlikte, bu evredeki hastalarda sıklıkla solunum yetmezliği ve kor pulmonale görülebileceği ve bu nedenle uzun süreli oksijen tedavisine ihtiyaç duyulabileceği unutulmamalıdır. Pulmoner rehabilitasyon çok ağır KOAH'lı hastalarda mutlak uygulanması gereken bir tedavi seçeneğidir. Seçilmiş hastalarda volüm azaltıcı cerrahi düşünülebileceği gibi, hiperkapnik olup sık solunum yetmezliğine giren ve toleransı iyi hastalarda noninvaziv solunum desteği veren BiPAP cihazlarının kullanımı da akılda tutulmalıdır (115).

II.1.j KOAH'ta İzlem Kriterleri

KOAH, hava akımı kısıtlanması, hava yollarının inflamasyonu ve yapısal değişiklikler, mukosilyer fonksiyon bozukluğu ve akciğer dışı sistemik etkileri içeren çeşitli patolojik değişikliklerle karakterize bir hastalıktır. KOAH'ın bu çok bileşenli karakteri dolayısıyla her olguda klinik tablo, birlikte bulunan hastalıklar, altta yatan akciğer patolojileri, hastalığın şiddeti ve hastalığın ilerleme hızı farklıdır. İlgili patolojik mekanizmaların farklı düzeylerde olması nedeniyle, tek bir ölçüm ile doğru bir şekilde KOAH'ın şiddetini belirleyebilmek, prognozunu öngörebilmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek; böylece hastalığın tüm boyutlarını ölçebilmek mümkün görünmemektedir. Geleneksel olarak, KOAH'da yalnızca patofizyolojik süreçlerden bazılarıyla ilgisi bulunan FEV1 üzerindeki etkilere göre karar verilmekte ise de özellikle inflamatuvar süreçler, yapısal değişiklikler ve hastalığın sistemik etkileri ile ilgili belirteçler tamamlayıcı bilgiler verebilir (19, 20). Son zamanlarda yapılan çalışmalar KOAH'lı hastalarda hipoksi, hiperkapni, yürüme mesafesinin düşüklüğü, dispnenin derecesinin yüksekliği, düşük vücut-kütle indeksi (VKİ) gibi belirteçlerin hastalığın şiddetini belirlemede, prognozun öngörülmesi ve ölüm riskinin ve aynı zamanda tedavi etkinliğini değerlendirmede yararlı ve mortalite ile de yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). KOAH'ın değerlendirmesi için kullanılan potansiyel belirteçler tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. KOAH'ın değ erlendirmesi için kullanılan potansiyel belirteçler (20)

<i>Biyolojik belirteçler</i>	<i>Fizyolojik belirteçler</i>	<i>Semptomatik belirteçler</i>
Ekspektore materyalde hücresel inflamasyon belirteçleri Nötrofiller, makofajlar, eozinofiller, mast hücreleri, lenfositler	Akciğer fonksiyonları Inspiratuvar kapasite, DLCO	Semptomlar MRC solunum anketi
Ekspektore materyalde sol�bl inflamasyon belirteçleri TNF-�, IL-8, ECP, MPO	Küçük havayolu obstrüksiyonu Hiperinflasyon	Dispne MRC dispne skalası, Borg skalası, BDI/TDI, UCSD dispne skalası
Ekspire edilen gazlar NO, CO, H2O2	Akciğer fonksiyonlarında kayıp hızı	Hastalığa �zel yaşam kalitesi CRQ, SGRQ, BPQ, PFSDQ, PFSS, CCQ
Yo�unla�tırılmı� soluk havasındaki belirteçler LTB4, sitokinler, aldehydler	Egzersiz testi 6-dakika yürüme testi	Yaşam kalitesi SF-36, NHP, EQ-5D
Periferik kandaki belirteçler Aktive nötrofiller, TNF-�, sol�bl TNF reseptörleri, IL-6, IL-8, CRP	Bron�yal hiperreaktivite	Bilişsel fonksiyonlar
Balgamda proteaz/ anti-proteaz seviyeleri HNE, MMPs, �1-AT, SLPI, TIMP	�skelet kas fonksiyonları	
Balgamda EGF seviyesi	Ya�sız vücut kitlesi	
�drar belirteçleri Matriks degradasyon belirteçleri �r. dezmozin	Görüntüleme BT, PET, hiperpolarize gaz MR	
	Atak Sıklık, tip	
	Luminal mukus miktarı	
	Pulmoner hipertansiyon	

(TNF- α : tumour necrosis factor- α ; IL: interleukin; ECP: eozinofilik katyonik protein; MPO: myeloperoksidaz; NO: nitrik oksit; CO: carbon monoksit; H₂O₂: hidrojen peroksit; LTB₄: lökotrien B₄; CRP: C-reaktif protein; HNE: human neutrophil elastase; MMPs: matriks metalloproteinazlar; α 1-AT: α 1-antitripsin; SLPI: secretory leukocyte protease inhibitor; TIMP: tissue inhibitors of MMPs; EGF: epidermal growth factor; DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; BT: bilgisayarlı tomografi; PET: positron emission tomography; MR: magnetic resonance; MRC: Medical Research Council; BDI/TDI: baseline and transition dyspnoea index; UCSD: University of California, San Diego; CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; BPQ: Breathing Problems Questionnaire; PFSDQ: Pulmonary Function Status & Dyspnoea Questionnaire; PFSS: Pulmonary Function Status Scale; CCQ: Clinical COPD Questionnaire; SF-36: Short Form-36; NHP: Nottingham Health Profile; EQ-5D: EuroQol 5D.)

Fonksiyonel Değerlendirme Ölçütleri:

Bronkodilatatör sonrası FEV₁ ve FEV₁/FVC KOAH'ın tanısında ve şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan esas belirteçlerdir. Akciğer fonksiyonu testlerinden KOAH tanısının ve şiddetinin değerlendirilmesi dışında semptomlar, yaşam kalitesi, egzersiz toleransı, sağlık hizmetlerinin kullanımı ve mortalite gibi klinik sonuçlar için de yararlanılmaktadır (116).

Obstrüktif havayolu hastalıklarında FEV₁/FVC'nin de uzun dönem takiplerde kullanılabileceği ileri sürülmüştür. FEV₁'den farklı olarak, FEV₁/FVC'nin yaş, boy, cinsiyet, akciğer volümü gibi değişkenlerden etkilenmeyeceği varsayımı olmakla birlikte bu oranın da, yaştan bağımsız olmadığı ortaya konmuştur (117).

Bir çok çalışmada, FEV₁'in mortalite ve sağlık durumu ile korele olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, bu korelasyonlar zayıftır ve FEV₁ beklenen seviyenin %50'sinin altına düşünceye kadar mortalitede belirgin yükselme başlamamaktadır. Beklenen FEV₁ yüzdesinin çok düşük seviyelere kadar azaldığı hastalarda ise bu ölçütün çok az tahmin değeri bulunmaktadır (20,118). FEV₁ değerinin yetersiz kaldığı diğer bir durum solunum rehabilitasyonudur. Bronkodilatasyon dışı mekanizmalarla etki gösteren solunum rehabilitasyonu, FEV₁'den bağımsız şekilde etkili olabilmektedir (119).

KOAH'da ekspiryum süresi uzamış olduğu için, FVC düzeyi etkilenir. Bu sebeple son yıllarda ekspiryum süresini standardize etmek amacıyla FEV₆'nın, FVC yerine kullanılabilecek bir parametre olarak ileri sürülmektedir (120, 121).

Diğer taraftan bronkodilatör yanıtı değerlendirmede hiperinflasyondaki değişikliğin ortaya konması anlamlı görünmektedir. KOAH'lılarda artmış olan ekspiryum sonu akciğer volümü, efor sırasında daha da artar ve tidal volümde hafif artış, inspiratuar kapasitede ise azalma meydana gelir. Hiperinflasyonun göstergesi olarak ancak vücut pletismografisi veya gaz dilüsyon yöntemleri ile ölçülebilen rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) veya spirometrik olarak da ölçülebilen inspiratuar kapasite (IC) kullanılabilir (122). KOAH'lı hastalarda bronkodilatör tedavi ile hem FEV1, FVC hem de IC'de artış sağladığı ancak bunlardan yalnızca IC'deki artış miktarının egzersiz toleransı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (123).

DLCO ve arteriyel kan gazları gibi ek akciğer fonksiyon ölçümleri daha çok hastalığın şiddetini değerlendirmede (şiddetli KOAH, alevlenmeler) ve akciğer volüm azaltıcı cerrahi gibi özgül tedavilere yanıtı öngöründe yararlı olabilirler (124). Arter kan gazları akciğerde gaz değişimi ve atak şiddetini değerlendirmede yardımcıdır. Özellikle arteriyel hipoksemi ve daha önemlisi hiperkapni durumu KOAH'da kötü prognoz açısından uyarıcı olmalıdır (19).

Semptomatik Değerlendirme Ölçütleri:

KOAH hastalarında semptomların dereceleri ile tek başına FEV1 ile ölçülen hastalığın şiddeti arasında önemli farklılıklar vardır (125). ATS sınıfı lamasına göre KOAH evre 2 ve 3 olan olgularda, İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC- Medical Research Council) dispne ölçeği ile, St. George Solunum Anketi (St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) ile belirlenen sağlığa bağlı yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, FEV1 ile bu ilişki daha zayıf bulunmuştur (126). Mortalite açısından bakıldığında da, dispne şiddetine dayanan KOAH evrelemesi beklenene göre FEV1 yüzdesine göre yapılan evrelemeden daha anlamlı bulunmuştur (125). Dispnenin değerlendirilmesinde en kolay ve çabuk uygulanabilecek testler MMRC skalası ve Borg CR-10 (Borg Clinical Rating for Dyspnea) ölçekleridir (127, 128). MRC ile dispne evrelendirildiğinde hafiften ağıra doğru (0-4) arasında gruplandırılır (6) (Tablo 9). Borg CR-10 ölçeği ise egzersiz sırasında eforun ölçülmesi için, her sayı

giderek artan dispne şiddetine göre düzenlenmiş 0'dan 10'a uzanan skala ile belli talimatlar karşısında dispne derecesi hakkında bilgi verir (129).

Egzersiz toleransı hastanın günlük aktivitelerini etkilediği için sağlıkla ilgili yaşam ile doğrudan ilişkilidir. KOAH'lı hastaların egzersiz kapasitesi laboratuvar koşullarında birtakım fizyolojik ölçümlerle değerlendirilebilir. Egzersiz kapasitesi ölçümleri egzersiz toleransının belirteci olduğu kadar, mortalitenin de önemli bir ön göstergesidir (130).

Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) hastanın fizik egzersiz kapasitesini en iyi şekilde ölçen yöntemler olmasına karşın bu tür testlerin yapılması zaman gerektiren ve daha çok araştırmalar için gerekli olan ayrıntıları kapsamaktadır. KPET yerine 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve mekik yürüme testi (MYT) tercih edilmektedir (131). 6DYT'inde hastanın 6 dakika içinde yürüyebildiği mesafe ölçülür. Normal değerler sağlıklı bireylerde 400-700 metre arasında değişmektedir. Kişiler için beklenen değeri hesaplamada kullanılmak üzere değişik formüller geliştirilmiş olsa da bu formüllerin değerlendirildiği çalışmalarda sonuçlarda %30'a varan oranlarda fark saptanmaktadır (132, 133, 134). Şiddetli KOAH olgularında altı dakikalık yürüme mesafesinin, FEV1 ya da vücut kitle indeksinden daha iyi bir mortalite öngörücüsü olduğu bildirilmiştir. 100 metreden az mesafe yürüyen hastaların % 40'ından azı takip eden bir yıldaki değerlendirmede hayatta kalmıştır (135).

MYT ise maksimal oksijen alımı (VO_{2max}) açısından KPET ile en iyi korele olan yürüme testidir. On metrelik bir alan çevresinde önce yavaş yavaş yürüyen hasta teypten gelen sinyallerle yürüme hızı giderek artırarak testi gerçekleştirir. MYT submaksimal bir yürüme testi olduğundan 6DYT'de olan günlük aktiviteleri yansıtmaz. EKG monitorizasyonu bu teste uygulanmadığından kardiyak komplikasyonların riski açısından bu test pek tercih edilmemektedir (136).

Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçütleri:

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, kişinin sağlık açısından, özgül fiziksel, psikolojik ve sosyal durumunu ifade eder ve hastalığın yaşam kalitesinde yol açmış olabileceği kayıplar belirlemekte yardımcıdır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçen testlerden özellikle SGRQ ve CRQ solunum hastalıkları için özgül olan testlerdir. Sağlık durumunu genel olarak sorgulayan testlerden ise sık kullanılanları SF-36, Sickness Impact Profile (SIP) ve Nottingham Health Profile (NHP) 'dir (19).

KOAH'ta hastalığa özel olarak sıkça kullanılan yaşam kalitesi anketi SGRQ'dir. SGRQ ayırt edici (hastalar arasındaki farklı şiddet düzeylerini ayırt edebilen) ve tanımlayıcı (hastalığın progresyonu ve tedaviyle oluşacak değişiklikleri saptayabilen) özelliklere sahiptir. Semptom, aktivite ve hastalığın günlük yaşam üzerindeki etkilerini sorgulayan temel olarak 3 bölüm ve 76 sorudan oluşan belli bir zaman aralığı sonrası ya da bir tedavi sonrası değişiklikleri iyi değerlendirebilen bir ankettir. Dispne tek başına değil, diğer semptomlarla birlikte semptom skalası bölümünde değerlendirilmektedir (137).

KOAH Alevlenmeleri Ölçütleri:

KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatış, hem kısa dönem hem de uzun dönem mortalite riski taşır. Alevlenmeler KOAH'ta hastanın tedavi maliyetlerini doğrudan etkilemesi, mortalite, kötü prognoz ve sağlık durumu ile doğrudan ilişkili olması nedeniyle, hem hastalığın önemli bir klinik sonucu hem de hastalığın şiddetinin önemli bir belirteçidir. Şiddetli alevlenmelere, arteriyel PCO₂'deki artma ile birlikte ya da tek başına arteriyel PO₂'deki azalma olarak tanımlanan akut solunum yetmezliği eşlik edebilir. Akut solunum yetmezliği şiddetli KOAH alevlenmelerinin sık görülen klinik sonucudur (19).

Alevlenmelerin tanımında daha çok klinik durumdaki değişiklikler ön planda olup özgül bir tanı yöntemi yoktur. Anthonisen ve arkadaşları, KOAH alevlenmesini "üst yolu enfeksiyonu semptomları ile birlikte veya birlikte olmaksızın nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansının en az birinde

artma” şeklinde klinik olarak tanımlamıştır. Ciddi alevlenmelerde nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış şeklinde üç temel özellik bir arada iken, orta derecedeki alevlenmelerde iki özellik yer alır. Hafif bir alevlenmede ise, bu üç özelliğten birine eşlik eden, yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu veya ateş veya “hışıltılı solunum, öksürük, solunum hızı veya nabız hızı” gibi özelliklerden en az birinde artış söz konusudur (138).

ATS/ERS 2004 ve GOLD 2006 KOAH alevlenmesini “hastalığın doğal esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin akut olaylar” şeklinde tanımlamıştır (6, 18). KOAH’lı hastalarda akut ataklar değerlendirilirken ilk atağa kadar geçen süre, yıllık atak sayısı, acil başvurusu sıklığı, hastaneye yatış ve yoğun bakım ünitesine yatış sorgulanmalıdır (139). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, IL-6, CRP, fibrinojen gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin alevlenmelerde yükseldiği gösterilmiştir (140).

Mortalite Belirteçleri:

KOAH gibi kronik hastalıklarda ölüm sıklıkla eşlik eden hastalıklarla ilişkili olabileceği için ölüm nedenini kesin olarak belirlemek zordur. KOAH’lı hastalardaki ölümlerin yaklaşık %50’si komorbiditeler nedeniyledir. Ağır KOAH’lı olgularda en sık saptanan ölüm nedenleri kardiyovasküler hastalıklar iken hafif KOAH’lı hastalarda akciğer kanseri ve yine kardiyak nedenlidir (141, 142).

KOAH nedenli ölümün ön göstergeleri arasında akciğer fonksiyonu parametreleri, kan gazları, solunumsal semptomlar, egzersiz kapasitesi, VKİ, alevlenmeler ve bunların kombinasyonları bulunmaktadır. Bunlar arasında akciğer fonksiyonu tüm nedenlere bağlı mortalitenin bir belirteçidir ve hastalığın erken evrelerinde bile KOAH mortalitesi ile ilişkilidir (19).

İlerlemiş KOAH’lı hastalarda sıklıkla yağsız vücut kitlesindeki kayıp ile sonuçlanan kilo kaybı izlenir. Ardından solunum kası fonksiyon bozukluğu,

nefes darlığı ve egzersiz kısıtlılığı meydana gelir. KOAH'ta kilo kaybı nedenleri arasında artan nefes alma işinin yarattığı bir enerji dengesizliği, dolaşımdaki sitokinlerin artması ile birlikte hava yolu inflamasyonunun sistemik belirtileri tarafından yaratılan katabolik bir durum, sigaranın beslenme durumu üzerindeki rolü, sistemik kortikosteroid kullanımının etkileri ve kronik doku hipoksisi yer almaktadır (143). Kilo kaybı, özellikle de yağsız kitle kaybının, hava akımı obstrüksiyonundan bağımsız olarak, mortalitenin önemli bir öngörücüsü olduğu artık anlaşılmıştır. Vücut kitle indeksi 20'nin altında olan şiddetli KOAH olgularında 5 yıllık sağkalımın %24 olduğu bildirilmiştir (144).

Biyolojik Belirteçler:

Biyomarkerlar olarak da adlandırılan biyolojik belirteçler, objektif olarak ölçülebilen ve değerlendirilebilen, normal biyolojik olayların veya patolojik süreçlerin ve terapötik girişimlere karşı oluşan farmakolojik yanıtları yansıtan belirteçlerdir. Fizyolojik ölçümlerden ziyade seviyeleri ölçülebilen maddeler bu tanımlamaya alınmaktadır (145).

KOAH'ta hastalığın izleminde AAT düzeyi, polisitemi veya kronik hastalık anemisi, elektrolitler, arter kan gazları klinik pratikte başvuru biyolojik belirteçlerdir. AAT veya α 1-proteaz inhibitörün ZZ aleli eksikliği KOAH için kanıtlanmış tek genetik risk faktörü olduğundan 45 yaş altında ve yoğun amfizem ile başvuran hastalarda düzeyinin belirlenmesi zorunludur (19).

Polisitemi hematokritin kadınlarda %47, erkeklerde %52'nin üzerinde olması durumudur ve kronik hipoksi göstergesi olup daha çok KOAH 'blue bloater' fenotipinde görülür (19). Aralıklı hipoksemi eritropoetin yapımı için potent bir uyarandır ve KOAH'da hem uyku hem de egzersiz sırasında oksijen desatürasyonu görülebilir. Sistemik etkilenmenin bir sonucu olarak kronik hastalık anemisi de KOAH'ta tahmin edilenden daha yüksek orandadır ve yapılan çalışmalar KOAH'lı hastalarda aneminin sürevinin kısalığı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (146, 147).

Elektrolit dengesizliği özellikle ileri evre KOAH'lı hastalarda sık görölür. Ödem ve hiponatremi gelişmesi yalnızca kor pulmonale ve diüretik kullanımına bağlı olmayıp karbon dioksit retansiyonuna bağlı hormonal bozukluklara da bağlıdır (148).

Arter kan gazı değerlendirmeleri beklenene göre FEV1 değerı %50 altında olan, uzun süreli oksijen tedavisi alması düşünölen hipoksik hastalarda ve KOAH alevlenmesi durumunda bakılmalıdır (6).

KOAH'lı hastalarda sadece akciğerde değer sistemik dolaşımda da var olan oksidatif durumun, inflamatuvar hücrelerin ve mediyatörlerin seviyesindeki değerşiklikler çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Sistemik inflamatuvar belirteçleri içeren bir meta analiz çalışmasında, TNF- α , bazı interlökinler (IL-6, IL-8), akut faz proteinleri (CRP, fibrinojen) ve lökositlerin stabil KOAH'lı hastaların kanında belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (14).

Bu sistemik inflamasyon KOAH'ın kilo kaybı, kas kitlesinde azalma, azalmış fonksiyon kapasitesi ve sağlık durumu, artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite gibi sistemik etkileri ile ilişkilidir (149).

Kanda TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve CRP düzeyleri KOAH'da enerji tüketimi ve kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur (150, 151). Akut faz proteini olan CRP'nin kan seviyelerinin hava yollarındaki inflamasyonun bir belirteci olabileceği ve inhale kortikosteroid tedavisine yanıt verebileceği konusunda da yakın tarihli kanıtlar bulunmaktadır (152).

KOAH 'da oluşın inflamasyonun temel olarak havayollarında oluşması nedeniyle bu bölgeyi temsil edebilen örneklerde de çeşitli biyolojik belirteçler çalışılmıştır. KOAH'da havayollarında nötrofilik inflamasyon hakimdir ve indükte balgamda saptanan nötrofillerin sayısı periferik havayolu obstrüksiyonunun şiddeti ile ilişkilidir (153). Balgam örneklerinde nötrofilik inflamasyon ile ilişkili olan TNF- α ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin de artmış düzeylerde

bulunduğu ve inhale kortikosteroid kullanımı ile gerilediği gösterilmiştir (154, 155).

KOAH'lı hastalarda periferik hava yollarındaki inflamatuvar hücrelerin araştırılmasında indirek yöntemler olan soluk havasında NO ve H₂O₂ gibi uçucu gazların konsantrasyonu ölçülebilir. Konvansiyonel yöntemlerle soluk havasında NO (FeNO) düzeyi alevlenmeler dışında KOAH'da normal veya az artmıştır. Multipl ekshalasyon akım tekniği (MEFT) ile ise değişik akımlarda soluk havasında NO ölçülmesi yoluyla periferik hava yolları ve alveollerden gelen NO (CalvNO) ölçülebilmektedir. CalvNO konsantrasyonunun KOAH'ta hastalığın ağırlığı ile ilişkili olduğu, diurnal değişikliklerden etkilenmediği, sigara içimi veya bronkodilatör tedaviden bağımsız olduğundan KOAH'lı hastaların izleminde ve antiinflamatuvar tedavinin etkinliğini değerlendirmede yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ataklar esnasında CalvNO değerinin takibi bakteriyel kolonizasyonun gerilediğine dair bir gösterge olarak kullanılabilir (156).

Prostaglandin E₂ (PGE₂) ve PGF₂ α konsantrasyonlarının KOAH'lı hastaların YSH'da arttığı gösterilmiştir. LTB₄ düzeyi KOAH alevlenmelerinde YSH'da artması ve düzeyinin iyileşme döneminde normale inmesi nedeni ile KOAH'lı hastalarda havayolu inflamasyonunun değerlendirilmesinde yararlı olabilir (19).

Çok Boyutlu Değerlendirme Ölçütleri:

Çoğu çalışmada, yaş, hipoksemi varlığı ve bronkodilatasyon sonrası FEV₁, KOAH olgularında mortalitenin en önemli ön görücüleri olarak bildirilmiştir. Ancak, performans durumu ile semptomatoloji daha yaşlı olan ve şiddetli KOAH bulunan hastalarda büyük oranda değişkenlik göstermektedir. Dolayısıyla, şiddetli KOAH olgularında birkaç faktörün birlikte değerlendirilmesi hastalık etkilerini öngörmede daha anlamlı olmaktadır (19). Celli ve arkadaşları, hastalığın oluşturduğu fonksiyonel hasar ve sistemik belirtilerin önemi nedeniyle, KOAH'ta solunumsal, algısal ve sistemik belirtileri içeren çok boyutlu bir evreleme sistemi geliştirmiştir (17). Bu araştırmacılar, daha önceki bir

kohortta yer alan 207 hastadan oluşan bir grupta, kg/m^2 ile ifade edilen vücut kitle indeksi (B), FEV1 olarak ölçülen hava akımı obstrüksiyonu derecesi (O), modifiye MRC ile ölçülmüş fonksiyonel dispne (D) ve 6 dakika yürüme testi ile ölçülmüş egzersiz kapasitesi (E)'nin her birinin mortalite ile bağımsız korelasyon gösterdiğini tanımlamışlardır. Bu dört değişkeni çok boyutlu bir indekste, BODE indeksi, birleştirdiklerinde 10-puanlı skor sistemini geliştirmişlerdir (17) (tablo 14). Sonrasında bu indeksi 625 erkek KOAH'lı hastadan oluşan daha büyük bir kohortta geçerli kılmışlardır. Çalışmadan çıkan sonuçlar mortaliteyi öngöründe BODE indeksinin tek başına FEV1'den daha anlamlı olduğunu ortaya koymuştur (24).

Tablo 14. BODE indeksi skorlaması (17)

<u>Değişken</u>	<u>BODE Index'inde karşılık gelen puanı</u>			
	0	1	2	3
FEV1(%beklenenin)	≥ 65	50–64	36–49	≤ 35
6DYT (m)	≥ 350	250–349	150–249	≤ 149
MMRC Dispne Skalası	0–1	2	3	4
VKİ (kg/m^2)	> 21	≤ 21		

Toplam puan 0 ile 10 arasında değişmektedir. 0= en az risk, 10=en yüksek risk'i ifade eder.

BODE indeksi ile yapılan klinik çalışmalar, bu indeksin KOAH hastalarının izlemi, hastane yatışları ve mortaliteyi öngörmede, hastalığın ilerlemesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede FEV1'den daha üstün olabildiği yönündedir. KOAH'lı hastalarda atak sıklığı, ataklara bağlı hastalığın progresyonu ve hastaneye yatış riskini belirlemede BODE indeksinin duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir (21, 22). Pulmoner rehabilitasyona yanıtı ölçmede de BODE indeksinin yararlı olduğu, rehabilitasyona yanıt veren hastalarda BODE indeksinde iyileşme izlendiği bildirilmiştir (23). Yakın zamanlı bir çalışmada KOAH'ın kadın ve erkek hastalar arasındaki prognoz farkının araştırıldığı bir çalışmada BODE indeksinin kadın hastalarda da prognoz için güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir (157).

II.2 C-Reaktif Protein (CRP)

II.2.a Yapı ve Biyolojik Özellikleri

İlk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis pnömonili hastaların serumlarında pnömokkal C polisakkaritleriyle presipitasyon gösteren akut faz reaktanı olarak CRP'i tanımlamışlardır (158). CRP her biri 206 aminoasit içeren 5 özdeş alt birimden oluşan bir polipeptittir. Bu yapısı ile pentraxin ailesinde sınıflandırılmakta olan proteinin toplam molekül ağırlığı 110.000-144.00 KDa arasındadır (159).

Akut faz yanıtı sırasında, serum CRP konsantrasyonlarında hızla yükselme görülür. 24-48 saat içinde inflamatuvar yanıtın şiddetine bağlı olarak 1000 kata kadar artış görülebilir. Kısa sürede eski değerlerine dönebilir. Serumda uygun saklama koşullarında uzun süre stabil kalan bir moleküldür. Kanda yarı ömrü yaklaşık 19 saattir (26). Temel olarak karaciğerde sentez edilir (160). Karaciğer yetmezliğinde CRP üretimi bozulabilir ancak bunun dışındaki patolojilerde, patolojinin kendisi akut faz cevabına yol açmadıkça, serum seviyeleri etkilenmez (26).

Sağlıklı bireylerde serum CRP seviyelerinin yaş ile ilişkisi farklı yayınlarda farklı bildirilmiştir. CRP seviyelerinin yaştan bağımsız olduğunu bildiren yayınların yanısıra (161, 162) yaşla birlikte artma eğiliminde olduğunu bildirilen yayınlar da bulunmaktadır (163, 164). Ancak bu yayınlarda serum CRP seviyelerinde yaşla birlikte saptanan artışın obeziteye ya da subklinik inflamasyona da bağlanabileceği bildirilmiştir (163, 164). Bu konuda yayınlanan geniş kohort çalışmalarında ise CRP seviyelerinin yaş ile minimal bir artış gösterdiği rapor edilmiştir (165, 166). Kadınlarda serum CRP seviyeleri erkeklere kıyasla konsantrasyonu hafif olarak daha yüksek saptanır (163). Diurnal veya mevsimsel değişiklik göstermez (167, 168). Açlık tokluk durumu CRP değerlerinde farklılık yaratmaz (26).

II.2.b Genetik

Protein birinci kromozom üzerindeki gen tarafından kodlanır (169) ve değişik CRP seviyelerine sahip 3 adet polimorfizm tanımlanmıştır (170-172). İkizlerde yapılan çalışmalar bazal CRP seviyelerinin yaş ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak kalıtsal özellik gösterebileceğini ortaya koymuştur (26).

II.2.c İşlev

Bir infeksiyon ya da inflamasyon belirtici olmasının yanısıra, çok geniş biyolojik özelliğe ve işleve sahiptir. Biyolojik özellikleri, onun bağlanma kapasitesi ve farklılığından kaynaklanmaktadır (173). Birçok mikroorganizmanın kapsüler polisakkaridi ve çoğu biyolojik zararlı yapısı bileşeni olan fosfokolin ile kalsiyum aracılı bağlanma kapasitesine sahiptir. İnterlökin-6 ve tümör nekrotizan faktör alfa gibi proinflammatuar sitokinler tarafından sentezi düzenlenen CRP doğal konak savunmasının ilk hattında yer alır. CRP'nin en önemli fonksiyonu, fosforilkolin, fosfatidilkolin, nükleik asitler gibi polianyonlara ve histonlar gibi polikatyonlara bağlanarak klasik kompleman yolunu aktive etmektir (160, 174).

Son zamanlarda, CRP'nin lipozom ve lipoproteinlere de bağlandığı, böylece VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) ve LDL'nin (düşük dansiteli lipoprotein) yapısına girdiği ileri sürülmektedir. Yine, CRP'nin okside LDL ve fosfolipidlere bağlandığı, ancak bunların doğal formlarına bağlanmadığı gösterilmiştir. CRP'nin "proaterojenik" özelliğinin olduğu bildirilmektedir. Örneğin, CRP'nin endotel hücrelerini uyararak, adezyon moleküllerinin, selektinlerin ve monosit kemotaktik protein-1'in ekspresyonunu artırdığı; ayrıca endotelial NO sentezini baskıladığı ve NO sentaz mRNA'sını destabilize ettiği bildirilmektedir. Nekrotik ve apoptotik doku hücrelerinin temizlenmesini sağlayarak, hasarlı dokunun işlev ve yapısının onarımına katkı sağlamaktadır. Ancak bağışıklığın diğer elemanları gibi faydalı etkilerinin yanısıra zararlı etkileri de vardır. Bundan dolayı CRP son zamanlarda aterogenez ve miyokard infarktüsünde doku hasarı ile sıkıca ilişkilendirilmektedir (39).

II.2.d Klinik Kullanımı

CRP'nin rutin klinik kullanımı:

Sağlıklı erişkinlerde medyan serum CRP seviyesi 0,8 mg/l, 90. persentil değeri 3,0 mg/l ve 99. persentil değeri 10 mg/l olarak bulunmuştur (175). Enfeksiyon, inflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi bir çok durum CRP düzeylerinde artışa yol açar (tablo 18) (26).

CRP ölçümü (a) hastalık durumunun varlığının araştırılması, (b) inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında tedaviye yanıtın izlenmesi ve (c) bağışıklığı baskılanmış bireylerde araya giren enfeksiyonların saptanmasında oldukça yararlı bir biyomarkerdir. Sistemik lupus eritematosusda ve Tablo 15'de CRP yanıtı oluşturmeyen durumlar olarak belirtilen durumlarda inflamasyon ve doku hasarının varlığına karşın neden CRP üretiminin artış göstermediği bilinmemektedir (26).

Tablo 15. CRP akut faz yanıtı oluşturan durumlar (26)

Majör CRP akut faz yanıtı oluşturan durumlar	
Enfeksiyonlar	Bakteriyel Sistemik/ciddi fungal, mikobakteriyel, viral enfeksiyonlar
Enfeksiyonlara ait allerjik komplikasyonlar	Romatizmal ateş Erythema nodosum
Inflammatuvar hastalıklar	Romatoid artrit Juvenil romatoid artrit Ankilozan spondilit Psoriatik artrit Sistemik vaskülitler Polymyalgia rheumatica Reiter hastalığı Crohn hastalığı Ailevi akdeniz ateşi
Nekroz	Miyokard enfarktüsü Tümör embolisi Akut pankreatit
Travma	Cerrahi Yanıklar Kırıklar
Maligniteler	Lenfoma Karsinom Sarkom
Orta dereceli CRP akut faz yanıtı oluşturan/ yanıt oluşturmeyen durumlar	
Sistemik lupus eritamosus Skleroderma Dermatomyozit Ulseratif kolit Lösemi Graft-versus-host hastalığı	

CRP'nin kardiyovasküler risk belirlemede ve kronik hastalıklarda mortalite belirteci olarak kullanımı:

Kronik düşük dereceli kronik inflamasyonun ateroskleroz gelişiminin önemli bir bileşeni olduğu gösterildikten sonra, CRP aterosklerotik damar hastalığı riskinin belirlenmesinde diğer risk faktörleriyle birlikte kullanılmaya başlanmış, ayrıca aterosklerotik damar hastalığı prognozunun saptanmasında uygulama alanı bulmuştur (27).

CRP'nin vasküler amaçlı kullanımı saptama sınırı 0.3 mg/L'den düşük olan yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) ölçüm yöntemleriyle gerçekleştirilmektedir. hs-CRP'nin sağlıklı kadın ve erkeklerde ileride geçirilebilecek koroner kalp hastalığının (KKH) güçlü bir göstergesi olduğu görülmüştür (176). Günümüzde hs-CRP, kardiyovasküler her hangi bir hastalığı olmayan bireylerde miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölümü öngörebilen bir belirteç olarak kabul edilmektedir (28). Kardiyovasküler risk belirlenmesinde, American Heart Association (AHA) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin hs-CRP için önerdiği eşik değerleri; < 1.0 mg/L: düşük rölatif risk, 1.0 - 3.0 mg/L: orta rölatif risk, > 3.0 mg/L: yüksek rölatif risk şeklindedir. Serum CRP değerinin 10 mg/L üzerinde saptanması halinde ise öncelikle enfeksiyon ya da sistemik inflamatuvar durumlar düşünülmelidir (177, 178).

hs-CRP diyabeti ve metabolik sendromu olan hastalarda ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda klinik olarak önemli prognostik bilgiler vermektedir ve mortalite ile ilişkilidir. Metabolik sendromu olan hastalarda hs-CRP, LDL ölçümüne ek olarak artmış kardiyovasküler risk değerlendirmesinde ve tekrarlayan olayları öngörmede değerlidir. Prospektif çalışmalarda dolaşımdaki hs-CRP'nin gelecekte hipertansiyon gelişimi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (28).

CRP ve hormon replasman tedavisi: Hormon replasman tedavisinin hs-CRP konsantrasyonlarını artırdığı bildirilmektedir (41).

Statin tedavisi, CRP seviyelerinin düşürülmesinde bir hayli etkilidir. Büyük ölçekli, randomize-kontrollü statin tedavisi çalışmalarında; statinlerin kolesterolü düşürmelerinin yanısıra CRP'yi de düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca, statin tedavisinde, CRP'deki düşüşün LDL'deki düşüş ile ilişkili olmadığı; başka mekanizmalardan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (39, 40).

Aspirinin CRP düzeylerini düşürdüğüne ilişkin çalışmalar mevcuttur. CRP'si en yüksek kuartilde olan hastalarda CRP'yi düşürdüğü, ancak düşük CRP kuartillerinde daha az etkili olduğu gösterilmiştir (39).

Fiziksel egzersiz: Düzenli egzersizin hs-CRP değerlerini düşürdüğü geniş kohort çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu nedenle, rutin egzersizin antiinflamatuvar etkinliği olduğu düşünülmektedir ve riskini azaltabileceği düşünülmektedir (28, 179).

Sigara CRP konsantrasyonu, sigara tüketimine bağlı olarak yükselmektedir. Ayrıca, sigara kesilmiş olsa bile, geçmişte kullanılan süreyle paralel olarak yüksekliğin hala devam ettiği saptanmıştır. Bunlara ek olarak, sigaranın kendisinin de bir risk faktörü olduğu düşünülürse, sigaranın kesilmesinin CRP'nin düşürülmesi ve KKH riskinin azaltılmasında etkili olacağı açıktır (39).

II.2.e Tarihsel Süreçte Metodolojideki Gelişmeler

CRP, ilk olarak 1930'lu yıllarda nonspesifik bir akut faz reaktanı olarak tanımlanmış, uzun bir süre fazla rağbet görmemiş ve 1970'li yıllara kadar, daha çok semikantitatif lateks aglütinasyon yöntemleri ile analiz edilmiştir. 1970'li yıllardan sonra, klasik kullanım alanı olan enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıkların takibinde kullanmak için, daha güvenilir olan nefelometrik ve türbidimetrik yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. 1990'lı yılların başından itibaren, aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünölmeye başlandığında gözler tekrar CRP'ye çevrilmiştir. Ancak KKH risk sınıflandırılmasında kullanılan düzeyler halen kabul edilen referans aralık (0-5 mg/L) içinde bulunmaktadır; daha da önemlisi, bu düzeylerin konvansiyonel CRP yöntemleri ile ölçölememesidir (39). High sensitivity CRP testi (hs-CRP) üzerinde yoğunlaşan çalışmalar sonucunda hs-CRP, konvansiyonel CRP testinden farklı bir test olarak algılanmaya başlanmıştır. Bu tamamen yanlış bir

kanı olup, high sensitivity CRP testi de serum CRP seviyelerini saptamak için kullanılmakta ancak farklı olarak bu yöntemle saptanabilen alt limit çok daha düşüktür; son zamanlarda bu alt limitin 0.15 mg/L gibi çok düşük seviyelerde (referans bireylerin 2.5 persentili) olması gerektiği ileri sürülmektedir (26).

II.2.f Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler

Açlık-tokluk: CDC, hem açlık hem de tokluk kanının alınabileceğini açıklamıştır. Ancak, tokluk durumundan kaynaklanan serumdaki türbidite, nefelometrik ve türbidimetrik yöntemleri etkileyebileceğinden açlık kanı daha uygundur (180).

Örnek alınma zamanı: CRP değerleri diüurnal ve mevsimsel varyasyon göstermediği için her hangi bir zamanda alınabilir (167, 168).

Etnisite ve cinsiyet farkı: Irk ve cinsiyet farklılıklar göstermediği için, ırk ve cinsiyetler arasında farklı "cut-off" noktalarının kullanılmasına gerek yoktur (180).

Örnek tipi: Serum ve plazma kullanılabilir. Ancak, serum ve plazma arasında bazı uyumsuzluklar olduğu değişik çalışmalarda bildirilmiştir (180).

Sıcaklık ve saklama koşulları: Örneklerin -20°C'nin altında dondurularak saklanması gerekmektedir (180).

Kullanılan CRP ölçüm yöntemi: CRP sonuçlarındaki farklılıklar kullanılan yöntemlerden kaynaklanabilir. Mevcut yöntemler 3 grupta incelenebilir: Konvansiyonel, hs-CRP ve kardiyak CRP (39).

Konvansiyonel CRP: Klasik olarak enfeksiyon hastalıkları, doku hasarı ve inflamatuvar hastalıkların izlenmesinde kullanılan; ancak, KKH ve serebrovasküler hastalık riskinin saptanmasında kullanılamayan, saptama sınırı >3-5 mg/L olan yöntemlerdir (39).

hs-CRP: Sağlıklı kişilerdeki inflamasyonu gösterebilen ve KKH riskinin gösterilmesinde kullanılabilen, saptama sınırı <1 mg/L olan, duyarlılığı yüksek olan yöntemlerdir (39).

Kardiyak CRP: Duyarlılığı hs-CRP gibi olan; ancak, klinik çalışmalar ile kardiyak risk sınıflandırılmasında kullanılabileceği onaylanmış yöntemlerdir (39).

III- GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları poliklinikleri ve kliniklerinde KOAH tanısı ile takipte olan hastalar stabil dönemlerinde çağırılarak çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan 89 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu için bilinen hastalığı olmayan, sürekli ilaç kullanımı öyküsü bulunmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 40-80 yaş arası 60 birey alındı.

KOAH'lı hastalar için çalışmaya alınma kriterleri:

Çalışmaya GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı almış (nefes darlığı, öksürük ya da balgam çıkarma şikayeti ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan, spirometrik incelemede kısa etkili bir bronkodilatör (400 µg salbutamol veya 500 µg terbutalin) inhalasyonundan 15-20 dakika sonra yapılan spirometrik incelemede FEV1/FVC < %70 olarak bulunan), 40-80 yaşları arasında ve stabil dönemde (son 8 haftada alevlenme olmaması) olan hastalar alındı (6).

Anthonisen kriterleri kullanılarak KOAH'lı hastalarda;

Üst yolu enfeksiyonu semptomları ile birlikte veya birlikte olmaksızın

- nefes darlığında artış
- balgam miktarında artış
- balgam pürülansında artış

kriterlerinden herhangi birinin varolduğu hastalar akut atakta kabul edilerek, yine son 8 hafta içinde bu semptomların kendinde olması durumunda hasta stabil olarak kabul edilemeyeceği için çalışmaya alınmadı (138).

Tüm hastalarda sigara anamnezi ve/veya biyomass maruziyeti mevcuttu.

Dışlanma kriterleri:

1. Statin grubu ilaç kullananlar (39, 40)
2. Hormon replasman tedavisi alanlar (41)

3. Pulmoner rehabilitasyon programına devam etmekte olan KOAH'lı hastalar (28)
4. Astım öyküsü olanlar veya reversibilite testi müsbet bulunanlar (29)
5. Bronşektazi, aktif tüberküloz, pulmoner emboli (29, 35)
6. Malignite (26, 29, 30, 35)
7. Artrit, konnektif doku hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları (26,29, 30)
8. İskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, son 2 yıl içinde miyokard enfarktüsü geçirme öyküsü (26, 28, 30, 35)
9. Aktif enfeksiyon bulguları (26, 30)
10. Yakın zamanlı travma veya cerrahi (26, 30)
11. Son 2 ay içine herhangi bir nedenle hastaneye yatma öyküsü varlığı (30)
12. Serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalığı öyküsü (35)
13. 6 dakikalık yürüme testini yapamayanlar

Olgulara ilk başvuru esnasında çalışma hakkında bilgi verildikten sonra katılmayı kabul ettiklerine dair onay alındı. Çalışma kriterlerine uygun bulunan ve katılmayı kabul eden olgular solunum fonksiyon testleri ve klinik bulguları ile yeniden değerlendirildi. Olguların yaşı, biomass maruziyeti, sigara içme öyküsü, ve sigara kullanım süreleri (paket.yıl) ile KOAH'lı olgularda ek olarak kaç yıldır KOAH tanısı ile takipte oldukları ve inhale kortikosteroid kullanımı sorgulandı. Tüm olguların rutin fizik muayeneleri yapıldı, posteroanterior akciğer grafileri çekildi, aynı tartı ve boy cetveli kullanılarak boy (metre) ve kilo (kilogram) ölçümleri yapıldı ve kg/m² formülü kullanılarak VKİ'leri hesaplandı. Pulse oksimetri ile oksijen saturasyonu (SpO₂) ölçümü yapıldı ve transtorasik ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. KOAH'lı hastalarda ek olarak Modified Medical Research Council (MMRC) dispne skalası kullanılarak dispneleri sorgulandı (6, 181), 6 DYT yapıldı (182) ve VKİ, FEV₁%, MMRC dispne skoru ve 6DYT mesafesi değerleri kullanılarak BODE indeksi skoru hesaplandı. Tüm olgulardan sabah 09.00'da aç karnına hemogram, biokimya (lipid profili ve açlık plazma glukozu dahil olmak üzere) ve hs-CRP çalışılması için antekübital venden 3 tüp kan alındı. Hemogram ve biyokimya testleri aynı gün içinde

çalışıldı. Hs-CRP için alınan kan örneği soğutmalı santrifüjde +4 °C'de 1600 xg'de 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen plazma toplanarak -80°C'de hs-CRP seviyesi ölçümüne kadar muhafaza edildi. Çalışma öncesi hastanemiz etik kurulundan onay alındı.

Solunum Fonksiyon Testleri: Solunum fonksiyon testleri, Vmax 229'; Sensormedics Corporation, Yorba Linda, CA V Max 22 (Sensor Medix, Solna, California) cihazı ile uygulandı. Beklenen değerler olarak "European Community for Steel and Coal" un referans değerleri kullanıldı (183). Spirometrik inceleme teknik açıdan kabul edilebilir en az üç manevra ile gerçekleştirildi ve elde edilen üç eğriden en iyi sonuçlar değerlendirmeye alınarak (184) FEV1, FVC, FEV1/FVC düzeyleri mutlak değerleri ve beklenene göre yüzde değerleri belirlendi. Daha sonra hastalara 4 puff (400 µg) kısa etkili bronkodilatör salbutamol (Ventolin İnhaler®-Glaxo-Wellcome) inhalasyonundan 10-15 dk. sonra testin tekrarlanması ile bronkodilatör yanıt ölçüldü. FEV1>%12 ve >200 mL olanlar çalışma dışı bırakıldı (6).

SpO2 ölçümü: Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda 10 dakikalık dinlenme sonrasında oda havasında transkutanöz SpO2 değerleri ölçüldü. Ölçümler Respiromics/Novamatrix Hand-Held Pulse Oximeter Model 512 cihazı kullanılarak yapıldı.

6 DYT: Hastaların egzersiz kapasiteleri 6 DYT ile ölçüldü. Test hastalar 30 dakika dinlendirildikten sonra yapıldı ve ATS'nin bu konudaki rehber önerileri doğrultusunda uygulandı. Uzun süreli oksijen tedavisi alan hastalar, ATS rehberi önerisi doğrultusunda, oksijen desteği sağlanarak yürütüldü (182).

MMRC: Nefes darlığını değerlendirmek ve derecelendirmek için Modifiye Medical Research Council (MMRC) ölçeği uygulandı (6, 181).

BODE İndeksi: BODE indeksine göre, kg/m² olarak hesaplanan VKİ>21 olanlar '0' ve ≤ 21 olanlar ise '1' olarak skorlandı. Hava yolu obstrüksiyonu derecesi

postbronkodilatör FEV1 (%beklenenin) ile saptandı. Postbronkodilatör FEV1 %65 ve üzerinde olanlar '0', %50–64 arasında olanlar '1', %36–49 arasında olanlar '2', %35 ve altında olanlar ise '3' olarak skorlandı. Nefes darlığı MMRC ölçeği ile ve egzersiz kapasitesi de 6 DYT ile ölçüldü. MMRC ölçeğinde 0-1 olarak puanlananlar '0', 2 olarak puanlananlar '1', 3 olarak puanlananlar '2', 4 olarak puanlananlar '3' olarak skorlandı. 6 dakikalık yürüme testi sonunda yürüme mesafesi 350 metre ve daha fazla yürüyebilenler '0', 250–349 metre yürüyebilenler '1', 150–249 metre yürüyebilenler '2', 149 metre ve daha altında yürüyenler ise '3' olarak skorlandı. Bu 4 ölçüt skorlarının toplamıyla her hastaya ait 0–10 arasında olan BODE indeksi skoru hesaplandı (17).

Transtorasik ekokardiyografi: Çalışmaya alınan tüm olgulara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Ünitesi ekokardiyografi biriminde transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Değerlendirmeler hastalar istirahat halinde iken yapıldı. Değerlendirmeyi yapan Kardiyoloji uzmanının olguların hasta ve kontrol gruplarından hangisine dahil olduğu ve bireylerin biyokimyasal analizler ile ilgili bilgisi yoktu.

Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda "*Vingmed System three GE ultrasound, Horten, Norway*" ekokardiyografi cihazı 2.5-3.5 MHz transdüser kullanılarak, parasternal uzun ve kısa aks ve apikal 2, 4, boşluk görüntülerden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği kriterler baz alınarak yapıldı. Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW, CW Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. Parasternal uzun akstan, M-mod (mitral kordal seviyede, ventrikülün uzun aksına dik) ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı kaydedildi ve bu ölçümlerden yararlanılarak ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısılma hesaplandı. Yine parasternal uzun aksta aort kapak ve sol atriyum üzerinden geçen kesitten alınan M-mod kayıtlarından aort kapak ve kökünün boyutu, sol atriyum ön-arka çapı ölçüldü (185).

Renkli Doppler ekokardiyografik yöntemle kapaklardaki yetmezlikler ve derecelendirilmesi yapıldı. Aort, mitral ve triküspit kaçak (hafiften şiddetliye) 1'den 4' e kadar derecelendirildi. Triküspid yetmezliği tespit edilen hastalarda, CW (*Continuous wave*) Doppler akım kayıtlarından triküspid kaçak akım paterninin zirve noktası işaretlenerek kaçak akım sistolik pik basıncı elde edildi. Tespit edilen değere, inferiyor vena kavanın durumu ve hepatik venlerin kollabe olup olmamasına göre 5-15 mmHg eklenerek pulmoner arter sistolik basıncı elde edildi (185). PH için eşik değer sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) ≥ 35 mm Hg olarak kabul edildi (107).

High sensitive C-reaktif protein (hs-CRP):

KOAH'lı hastalardan ve kontrol olgularından sabah 09.00'da aç karnına hs-CRP çalışılması için alınan kan örnekleri soğutmalı santrifüjde +4°C'de 1600 xg'de 15 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazma örnekleri hs-CRP seviyesi ölçümüne kadar -80°C'de muhafaza edildi. Tüm örneklerin toplanmasını takiben plazma örneklerinde otomatik analizör (Image® Immunohistochemistry System, CA, USA) kullanılarak nefelometrik yöntemle yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) düzeyleri ölçüldü.

İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilden veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel metotla ortalama ve standart sapmalar belirlenerek tablo şeklinde verildi. Niceliksel veriler için, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Mann Whitney-U testi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Farklılığa neden olan grubun belirlenmesinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise kıkare testi kullanıldı. Serum CRP seviyeleri ile diğer sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için serum CRP seviyelerinin normal dağılım göstermemesi sebebiyle Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı. Serum CRP seviyeleri ile kesikli değişkenler arasındaki

ilişkiyi incelemek için Kendall'ın tau-B korelasyon katsayıları hesaplandı. Sonrasında CRP seviyeleri ile diğer değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiyi belirlemek amacı ile $y=a+b_1x_1+b_2x_2+b_3x_3+...+\varepsilon$ şeklinde regresyon modeli kuruldu. Regresyon analizlerinde normal dağılım göstermediği için serum CRP seviyelerinin logaritması alınarak normal dağılım sağlandıktan sonra logCRP seviyeleri kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ olarak değerlendirildi.

IV- BULGULAR

Çalışmamıza Şubat 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında, daha önce hastanemiz poliklinik ve kliniklerinde KOAH tanısı ile takibe alınmış, 77 erkek (%86,5) ve 12 kadın (%13,5) olmak üzere toplam 89 stabil dönem KOAH hastası alındı. Çalışmaya dahil edilen KOAH hastalarının yaşları 41 ile 80 arasında değişiyordu ve yaş ortalamaları 60,64 idi. Kontrol grubuna ise hasta grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından eş, solunum fonksiyon testi normal ve bilinen hastalığı olmayan 52 (%86,7) erkek ve 8 (%13,3) kadın toplam 60 sağlıklı birey (yaş ort. 58,38 yıl) alındı. Gruplar arasında VKI, aktif sigara içiciliği özellikleri açısından fark saptanmadı. Paket.yıl olarak sigara kullanımının hasta grubunda, biyomass maruziyetinin ise kontrol grubunda daha fazla oranda olduğu saptandı. Daha önce sigara içmiş ve bırakmış olgular son 6 aydır sigara içmiyor olması koşulu ile 'sigarayı bırakmış' olarak kabul edildi. Kontrol grubunda hasta grubuna göre sigarayı bırakma zamanından sonra geçen süre daha uzundu (hasta grubunda $6,58 \pm 8,30$ yıl, kontrol grubunda $11,18 \pm 9,28$ yıl; $p=0,031$). Hasta grubunda sigarayı bırakmış kişilerin oranı fazla bulunurken (%57,3'e karşılık % 32,2) kontrol grubunda hiç sigara içmemiş olgular daha yüksek oranda bulundu (%37,3'e karşılık %13,5) ($p=0,001$). Beklenildiği gibi hasta grubunda incelenen tüm solunum fonksiyon testi parametreleri (FEV1ml, beklenene göre FEV1 yüzdesi, FVCml, beklenene göre FVC yüzdesi, FEV1/FVC oranı) belirgin olarak daha düşük bulundu. SpO2 değerleri ise KOAH'lı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve fizyolojik özellikleri tablo 16'da verilmektedir.

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve fizyolojik özellikleri

	KOAH (n=89)		KONTROL (n=60)		p
	Ort. $\pm$ SD	Min-Max	Ort. $\pm$ SD	Min-Max	
Yaş (yıl)	60,64 $\pm$ 8,52	41-80	58,38 $\pm$ 10,59	40-80	0,171
Erkek cinsiyet (n,%)	77 (%86,5)		52 (%86,7)		0,979
Sigara öyküsü pozitifliği (n,%)	77 (%86,5)		37 (%62,7)		0,001
Paket.yıl (n=114)	51,61 $\pm$ 28,05	1-135	32,35 $\pm$ 18,48	5-80	<,001
Aktif sigara içiciliği (n,%)	26 (%29,2)		18 (%30,5)		0,866
Biyomass maruziyeti (n,%)	56 (%62,9)		49 (%81,7)		0,014
VKİ (kg/m ²)	27,58 $\pm$ 4,89	17,51-39,95	27,98 $\pm$ 3,98	19,05-36,72	0,598
FEV1 (ml)	1543,60 $\pm$ 658,42	370- 3460	2570,33 $\pm$ 615,48	1210-4310	<,001
Beklenene göre FEV1 yüzdesi	54,21 $\pm$ 19,33	15-100	87,58 $\pm$ 13,24	50- 122	<,001
FVC (ml)	2435,73 $\pm$ 892,43	690- 4950	3228,00 $\pm$ 817,56	1190-5840	<,001
Beklenene göre FVC yüzdesi	67,82 $\pm$ 19,59	30- 108	87,45 $\pm$ 14,28	37- 130	<,001
FEV1/FVC	60,78 $\pm$ 9,15	35- 69	79,87 $\pm$ 5,76	70-95	<,001
SpO ₂	93,43 $\pm$ 3,83	81-98	95,80 $\pm$ 1,13	92-98	<,001

Çalışmaya alınan toplam 89 hasta 3 ay - 20 yıldır ($5,50 \pm 5,16$ yıl) KOAH tanısı ile takipteydi. Hastaların GOLD 2006'ya göre evrelemesi yapıldığında büyük çoğunluğu evre 2 ve evre3 olarak bulundu, hastaların %29,2'si halen sigara içmeye devam ediyordu, %10'unda diabetes mellitus (DM), %21.3'ünde hipertansiyon (HT) mevcuttu ve toplam %60,67' si inhale kortikosteroid (İKS)

kullanılmaktaydı. Hastaların 12' si hayatları boyunca hiç sigara içmemiştir ve bırakmış olan 51'i ise ortalama $6,58 \pm 8,30$ yıldır sigara içmiyordu. Hasta grubunda biyomass maruziyeti öyküsü olan birey sayısı 56 idi ve hiç sigara içmemiş KOAH'lılar içinde biyomass maruziyeti oranı %92 idi. Hastaların klinik özellikleri tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17 . KOAH grubu hastaların klinik özellikleri (n=89) (Değerler n(%) ve ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.)

Sigara öyküsü	
Hiç içmemiş (n,(%))	12 (%13,48)
Bırakmış (n,(%))	51 (%57,30)
Aktif sigara içicisi (n,(%))	26 (%29,2)
KOAH süresi (yıl)	$5,50 \pm 5,16$
GOLD'a göre hastaların evresi	
Evre 1 (n,(%))	10 (%11,2)
Evre 2 (n,(%))	43 (%48,3)
Evre 3 (n,(%))	26 (%29,2)
Evre 4 (n,(%))	10 (%11,2)
İKS kullanan hastalar (n,%)	54 (%60,67)

Hastalara ait BODE parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: BODE indeksi parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları (n=89)

	Ort.	SD.	Min.	Max.
FEV1 (% ,beklenenin)	54,21	19,33	15	100
VKİ (kg/m ²)	27,58	4,89	17,51	39,95
MMRC dispne skalası	1,09	0,85	0	3
6DYT mesafesi (m)	421,38	106,71	80	660
BODE indeksi	1,99	1,96	0	9

Hasta ve kontrol grupları arasında hemogram ve biyokimya değerleri karşılaştırıldığında hematokrit ve beyaz küre değerlerinin hasta grubunda, LDL ve total kolesterol seviyelerinin ise kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. İki grubun laboratuvar verileri tablo 19’da verilmiştir. Hasta grubunda hemogram tüm 89 olguda alışılmışken 2 hastanın glukoz , 5 hastanın LDL, 4 hastanın HDL ve trigliserit, 3 hastanın ise total kolesterol seviyeleri bilgisayar sisteminde gerçekleşen hata nedeni ile alışılamamıştır. Kontrol grubunda ise aynı nedenlerle 60 olgunun 5’inde hemogram, 10’unda glukoz ve 11’inde kolesterol paneli alışılamamıştır.

Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin dağılımı
Ortalama $\pm$ SD (Min – Max)

	KOAH (n=89 [¶])	KONTROL (n=60 ^{¶¶})	<i>p</i>
	Ort. $\pm$ SD. (Min. – Max.)	Ort. $\pm$ SD. (Min. – Max.)	
Hemoglobin (g/dL)	15,08 $\pm$ 1,24 (10,6 - 17,8)	14,72 $\pm$,96 (12,1 -16,7)	0,064
Hematokrit (%)	43,99 $\pm$ 3,64 (33,0 – 52,0)	42,62 $\pm$ 2,75 (36,7 -49,8)	0,018*
Beyaz küre (/µL)	8071,79 $\pm$ 1834,61 (4700 - 12000)	7318,18 $\pm$ 1956,29 (4000 – 17200)	0,009*
Trombosit (/µL)	237820,20 $\pm$ 55549,64 (82000 - 406000)	250000,00 $\pm$ 63549,63 (114000 -425000)	0,229
Glukoz (mg/dL)	108,00 $\pm$ 26,41 (78 -237)	103,50 $\pm$ 16,71 (73 -163)	0,955
LDL (mg/dL)	119,61 $\pm$ 27,82 (54,2 -186,0)	134,04 $\pm$ 28,14 (87,6 -224,0)	0,005*
HDL (mg/dL)	41,93 $\pm$ 9,80 (27-68)	40,35 $\pm$ 10,01 (22 -81)	0,341
Trigliserit (mg/dL)	133,02 $\pm$ 66,49 (49 -427)	145,00 $\pm$ 88,26 (49 -589)	0,501
Total kolesterol (mg/dL)	188,13 $\pm$ 34,25 (114 -287)	202,15 $\pm$ 34,96 (137-306)	0,026*

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

[¶]Hasta grubunda hemogram Hb, Hct, beyaz küre ve trombosit sayısı 89 olguda; glukoz 87 , LDL 84, HDL ve trigliserit 85, total kolesterol 86 olguda çalışılmıştır.

^{¶¶} Kontrol grubunda hemogram Hb, Hct, beyaz küre, trombosit sayıları 55 olguda, glukoz 50, LDL, HDL ve trigliserit 49, total kolesterol 48 olguda çalışılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının transtorasik ekokardiyografik incelemeleri karşılaştırıldığında ejeksiyon fraksiyonları arasında istatistiksel anlamlı fark

saptanmadı ancak sistolik pulmoner arter basınçları hasta grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0.001$) (tablo 20).

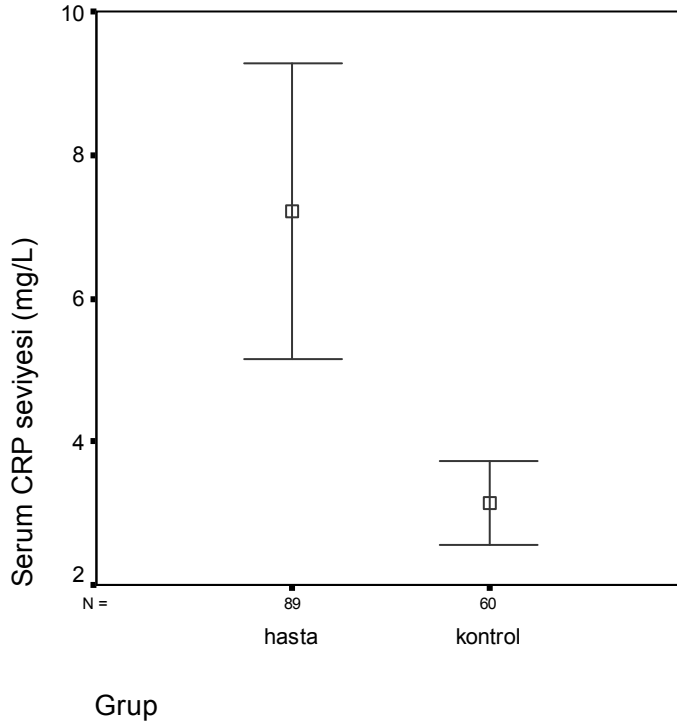
Tablo 20. Hasta ve kontrol gruplarının transtorasik ekokardiyografik sonuçları (Mann Whitney U)

	KOAH (n=89)	KONTROL (n=60)	<i>p</i>
	Ort. $\pm$ SD. (Min-Max)	Ort. $\pm$ SD. (Min-Max)	
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	61,26 $\pm$ 6,12 (45,00-76,00)	61,00 $\pm$ 3,32 (55,00 -68,00)	0,902
Sistolik pulmoner arter basıncı (mmHg)	28,79 $\pm$ 12,05 (20,00-85,00)	21,42 $\pm$ 2,27 (20,00 - 25,00)	<0,001

Serum CRP seviyeleri KOAH'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin derecede daha yüksek bulundu ($p<0,005$). Hasta ve kontrol gruplarında serum CRP seviyelerinin ortalama ve minimum-maksimum değerleri tablo 21'de gösterilmiştir. İki grubun serum CRP seviyeleri arasındaki farklılık ise şekil 5'te izlenmektedir.

Tablo 21 . Hasta ve kontrol gruplarında serum CRP seviyeleri (mg/L)

KOAH (n=89)		KONTROL (n=60)		<i>p</i>
Ort. $\pm$ SD.	Min. –Max.	Ort. $\pm$ SD	Min. –Max.	0,005
7,22 $\pm$ 9,84	0,50-50	3,14 $\pm$ 2,27	0,50 - 8,80	



Şekil 5. KOAH'lı hasta grubunda ve kontrol grubunda serum CRP seviyeleri (mg/L). Veriler ortalama ve %95 güven aralığında verilmiştir.

Serum CRP seviyelerinin KOAH'lı hasta grubunda yaş ile pozitif yönde korele olduğu saptandı. Sigarayı bıraktıktan sonra geçen süre, VKİ, sigara tüketimi (paket.yıl) ile serum CRP seviyeleri arasında her iki grupta da anlamlı ilişki saptanmadı (tablo 21).

Tablo 21. Serum CRP seviyelerinin klinik ve fizyolojik parametreler ile korelasyonu (n=149)

	KOAH (n=89)	KONTROL (n=60)
Yaş (yıl)	r= 0,245* p= 0,021	r= -0,239 p= 0,066
Sigara tüketimi (paket.yıl) ^{††}	r= 0,097 p= 0,402	r= 0,169 p= 0,318
Sigarayı bıraktıktan sonra geçen süre (yıl) ^{†††}	r= 0,085 p= 0,552	r= -0,428 p= 0,077
VKİ (kg/m ²)	r= 0,076 p= 0,478	r= 0,250 p= 0,054

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

^{††}Serum CRP seviyesinin sigara tüketimi ile ilişkisi aktif sigara içicisi ve sigarayı bırakmış olan 114 olguda (KOAH grubunda n=77 ; kontrol grubunda n=37) çalışılmıştır.

^{†††}Serum CRP seviyesinin sigarayı bıraktıktan sonra geçen süre ile ilişkisi sigarayı bırakmış olan 69 olguda (KOAH grubunda n=51; kontrol grubunda n=18) çalışılmıştır.

Kesikli değişkenler ile CRP değerlerinin arasındaki ilişkileri Kendall'ın tau_b korelasyon katsayıları ile hesaplandı. Buna göre serum CRP değerleri ile cinsiyet, biyomass maruziyeti, sigara kullanım öyküsü ve aktif sigara içiciliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (tablo 22).

Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunda serum CRP seviyelerinin klinik özellikler ile ilişkisi (n=149)

	KOAH (n=89)	KONTROL(n=60)
Cinsiyet	$r= 0,144$ $p= 0,102$	$r= 0,124$ $p= 0,257$
Sigara kullanım öyküsü	$r= -0,025$ $p= 0,767$	$r= -0,119$ $p= 0,255$
Biyomass maruziyeti	$r= 0,103$ $p= 0,244$	$r= 0,054$ $p= 0,618$
Aktif sigara içiciliği	$r= 0,035$ $p= 0,691$	$r= -0,113$ $p= 0,306$

Serum CRP seviyelerinin KOAH'lı hasta grubunda laboratuvar parametreleri arasında hemoglobin seviyesi ile negatif, beyaz küre sayısı ve LDL düzeyi ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği izlendi (tablo 23).

Tablo 23. Hasta ve kontrol grubunda serum CRP seviyelerinin laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

	KOAH (n=89)	KONTROL (n=60)
Hemoglobin (g/dL)	r= -0,217* p= 0,041 n= 89	r= -0,263 p= 0,052 n= 55
Hematokrit (%)	r= -0,135 p= 0,207 n= 89	r= -0,212 p= 0,120 n= 55
Beyaz küre sayısı	r= 0,273** p= 0,010 n= 89	r= -0,012 p= 0,930 n= 55
Trombosit sayısı	r= 0,149 p= 0,164 n= 89	r= 0,001 p= 0,993 n= 55
Glukoz (mg/dL)	r= -0,031 p= 0,776 n= 87	r= 0,081 p= 0,575 n= 50
LDL (mg/dL)	r= 0,222* p= 0,043 n= 84	r= 0,232 p= 0,108 n= 49
HDL (mg/dL)	r= -0,204 p= 0,062 n= 85	r= 0,015 p= 0,918 n= 49
Trigliserit (mg/dL)	r= -0,142 p= 0,195 n= 85	r= -0,020 p= 0,890 n= 49
Total kolesterol (mg/dL)	r= 0,053 p= 0,629 n= 86	r= 0,158 p= 0,284 n= 48

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

Sigara içiminin CRP seviyeleri üzerine etkisi değerlendirilmesi için tüm çalışma grubundaki bireyler sigara öyküsüne göre 3 gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Hiç sigara içmemiş 34 kişinin serum CRP seviyesi $5,53 \pm 6,45$ mg/L, sigara içmeyi bırakmış 70 kişinin serum CRP seviyesi $5,99 \pm 8,87$ mg/L ve aktif sigara içicisi olan 44 kişinin serum CRP seviyesi $5,05 \pm 7,71$ mg/L bulundu. Gruplar arasında serum CRP seviyeleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,769$).

Sigara kullanım öyküsünün pozitif olmasının serum CRP değerleri üzerine etkisini araştırmak için hiç sigara içmemiş bireyler ile daha önce sigara içmiş ve bırakmış veya halen içmekte olan bireyler arasında kıyaslama yapıldı. Hiç sigara içmemiş bireylerde ($n=34$) serum CRP değerleri $5,53 \pm 6,45$ mg/L iken sigarayı bırakmış ya da halen içmekte olan grupta ($n=114$) $5,63 \pm 8,42$ mg/L olarak bulundu ($p=0,47$).

Hasta grubunda hastalığın klinik özellikleri ve prognostik göstergeleri ile ilişkisi solunum fonksiyon testi parametreleri (FEV1 (ml), beklenene göre FEV1 yüzdesi, FVC (ml), beklenene göre FVC yüzdesi), oksijen saturasyonu ve 6DYT mesafesi (m) azaldıkça ve MMRC dispne skalası, BODE indeksi ve arttıkça serum CRP düzeylerinin de istatistiksel anlamlı olarak artış gösterdiği saptandı. Hastalığın süresi (yıl), VKİ, FEV1/FVC oranı, ejeksiyon fraksiyonu (%) ve pulmoner arter basıncı (mmHg) ile serum CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 24).

Tablo 24. KOAH'lı hastalarda serum CRP seviyelerinin hastalığın klinik özellikleri ve prognostik göstergeleri ile ilişkisi (n=89)

FEV1(ml)	r	-0,403(**)
	p	<0,001
FEV1 (% ,beklenenin)	r	-0,318(**)
	p	0,002
FVC (ml)	r	-0,471(**)
	p	<0,001
FVC (% ,beklenen)	r	-0,387(**)
	p	<0,001
FEV1/FVC	r	-0,089
	p	0,405
Oksijen saturasyonu (%)	r	-0,291(**)
	p	0,006
Hastalığın süresi (yıl)	r	0,028
	p	0,795
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	r	-0,132
	p	0,219
Sistolik pulmoner arter basıncı (mmHg)	r	0,155
	p	0,146
MMRC dispne skalası	r	0,373(**)
	p	<0,001
6DYT mesafesi (m)	r	-0,398(**)
	p	<0,001
VKİ (kg/m2)	r	0,076
	p	0,478
BODE indeksi	r	0,419(**)
	p	<0,001

[†]Serum CRP seviyesinin sigara tüketimi ile ilişkisi aktif sigara içicisi ve sigarayı bırakmış olan 77 olguda çalışılmıştır. Serum CRP seviyesinin sigarayı bıraktıktan sonra geçen süre ile ilişkisi sigarayı bırakmış olan 51 olguda çalışılmıştır.

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

KOAH'lı hasta grubunda sigara kullanım öyküsünün serum CRP seviyelerine etkisi, hiç sigara içmemiş (n=12), sigarayı bırakmış (n=51) ve aktif sigara içicisi (n=26) olan 3 grup olarak tekrar değerlendirildiğinde yine gruplar arasında fark olmadığı saptandı ($p=0,316$). Yine biyomass maruziyetinin de CRP seviyeleri üzerine etkisi olmadığı izlendi (Tablo 25).

Tablo 25. KOAH'lı hasta grubunda sigara kullanım ve biyomass maruziyeti öyküsüne göre serum CRP seviyeleri

Hasta grubu (n=89)	Serum CRP seviyesi (mg/L) (Ort ± SD.)	<i>p</i>
Sigara öyküsü		
Hiç sigara içmemiş (n=12)	8,96 ± 9,59	0,316
Sigarayı bırakmış (n=51)	7,09 ± 10,13	
Aktif sigara içicisi(n=26)	6,65± 9,64	
Biyomass maruziyeti		
Var (n=56)	7,97 ± 11,11	0,244
Yok (n=33)	5,94 ± 7,16	

Hasta grubunda CRP seviyeleri inhale kortikosteroid kullanan ve kullanmayan gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı (Tablo 26).

Tablo 26. KOAH'lı hasta grubunda İn hale kortikosteroid kullanımı ve serum CRP seviyeleri (n=89)

Hasta grubu (n=89)	Serum CRP seviyesi (mg/L) (Ort $\pm$ SD.)	p
İnhale kortikosteroid kullanımı		
Var (n=54)	7,90 $\pm$ 10,65	0,504
Yok (n=35)	6,17 $\pm$ 8,46	

Hastalar transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen sPAB değerleri temel alınarak pulmoner hipertansiyon açısından değerlendirildi. Buna sPAB $\geq$ 35 mmHg eşik değeri olarak kabul edildiğinde hastaların 21'inde (%23,6) pulmoner

hipertansiyon varlığı saptandı. Pulmoner hipertansiyon olan ve olmayan iki grup arasında serum CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (tablo 27).

Tablo 27. KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan iki grup arasında serum CRP seviyelerinin karşılaştırılması

Hasta grubu (n=89)	Serum CRP seviyesi (mg/L) (Ort ± SD.)	p
Pulmoner arter basıncı < 35 mmHg (n=68)	5,78 ± 8,05	0,012
Pulmoner arter basıncı ≥ 35 mmHg (n=21)	11,86 ± 13,38	

Yine hasta grubunda HT ve DM varlığının CRP seviyelerine etkisi değerlendirildiğinde, diyabeti olan 9 hastada serum CRP seviyesi 5,83 ± 6,93 mg/L olarak bulundu ve diyabeti olmayan hasta grubuna göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0,785$). Hipertansiyon tanısı olan 19 hastada serum CRP seviyesi 11,37 ± 12,28 mg/L olarak bulundu ve hipertansiyonu olmayan hasta grubuna göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0,165$).

KOAH'lı hasta grubunda beklenene göre FEV1 yüzdesi temelinde yapılan GOLD evreleme sistemine göre KOAH'ın şiddeti ile serum CRP düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldığında evreler arasında serum CRP seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu izlendi (tablo 28).

Tablo 28. KOAH'lı hasta grubunda GOLD evreleme sistemine göre hastalığın evreleri ile serum CRP düzeyleri

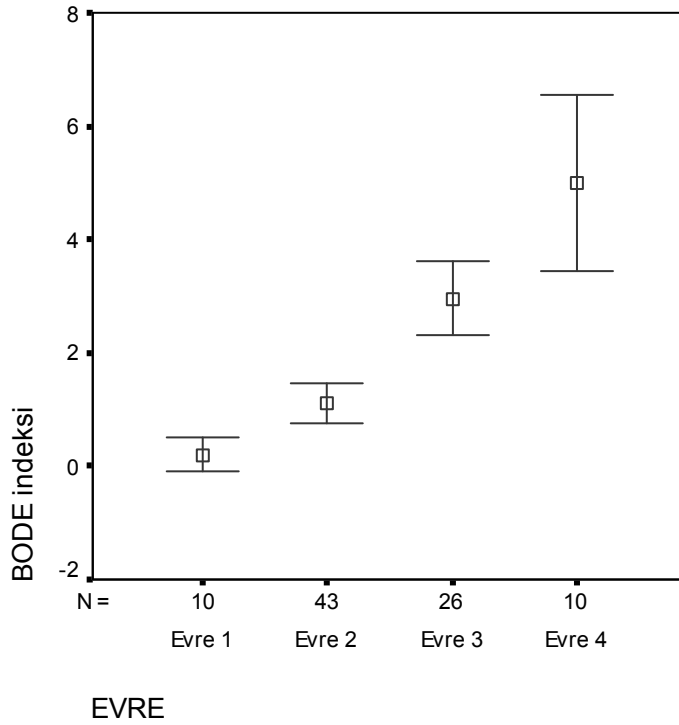
Hasta grubu (n=89)	Serum CRP seviyesi (mg/L)		<i>p</i>
	Ort $\pm$ SD	Min-Max	
Evre 1 (n=10)	3,05 $\pm$ 1,94	,90 - 7,60	$\chi^2=9,689$ $p=0,021$
Evre 2 (n=43)	5,30 $\pm$ 5,68	,50 - 28,50	
Evre 3 (n=26)	7,77 $\pm$ 9,97	1,00 - 41,30	
Evre 4 (n=10)	18,18 $\pm$ 18,55	2,20 - 50,00	

Evreler arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel ilişki incelendiğinde hastalığın GOLD'a göre evresi arttıkça serum CRP düzeylerinin arttığı ancak bu artışın evre 4 hastalar dışında anlamlı olmadığı izlendi. GOLD Evre 1-2, evre 1-3, evre 2-3 hastalar arasında serum CRP seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,265$; $p=0,120$; $p=0,435$). Evre 4 hastalarda ise diğer evrelerin her birine göre serum CRP seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti; evre 1, evre 2, evre 3 hastalar ile karşılaştırıldığında p değerleri sırasıyla $p=0,006$; $p=0,009$; $p=0,048$ olarak bulundu.

Hastalara ait BODE indeksi ve parametrelerinin sonuçlarının KOAH evrelerine göre dağılımı Tablo 29'de görülmektedir. Hastaların evreleri arttıkça MMRC dispne skalası, 6DYT mesafesi ve BODE indeksinin de arttığı saptandı; evreler arasında VKİ değerlerinin ise farklı olmadığı görüldü. Şekil 6'da hastalık evresi arttıkça BODE skorunun da anlamlı olarak arttığı görülmektedir.

Tablo 29. Hastalara ait BODE indeksi ve parametrelerinin KOAH evrelerine göre dağılımı

	Evre 1 (n=10)	Evre 2 (n=43)	Evre 3 (n=26)	Evre 4 (n=10)	<i>p</i>
FEV1 (%,beklenenin)	87,10 ± 5,74	62,33± 8,76	39,85 ± 6,11	23,80 ± 4,42	<0,001
MMRC dispne skalası	,40 ± ,70	,98 ± ,83	1,27 ± ,72	1,80 ± ,79	0,001
6DYT mesafesi (m)	498,50 ± 106,58	429,02 ± 82,40	420,12 ± 95,95	314,70± 152,29	0,10
VKİ (kg/m2)	28,27 ± 3,63	27,28 ± 4,55	28,83 ± 5,59	24,90 ± 4,88	0,224
BODE indeksi	,20 ± ,42	1,12 ± 1,12	2,96 ± 1,59	5,00 ± 2,16	<0,001



Şekil 6. KOAH evreleri için göre BODE skorlarının ortalama ve %95 güven aralığı değerleri.

Çalışmaya alınan KOAH'lı olgulardan 11 tanesi hayatları boyunca hiç sigara içmemişti ancak biyomass maruziyeti tanımlıyordu (tablo 30).

Tablo 30. Çalışma grubunun sigara öyküsüne ve biyomass maruziyetine göre dağılımı (n)

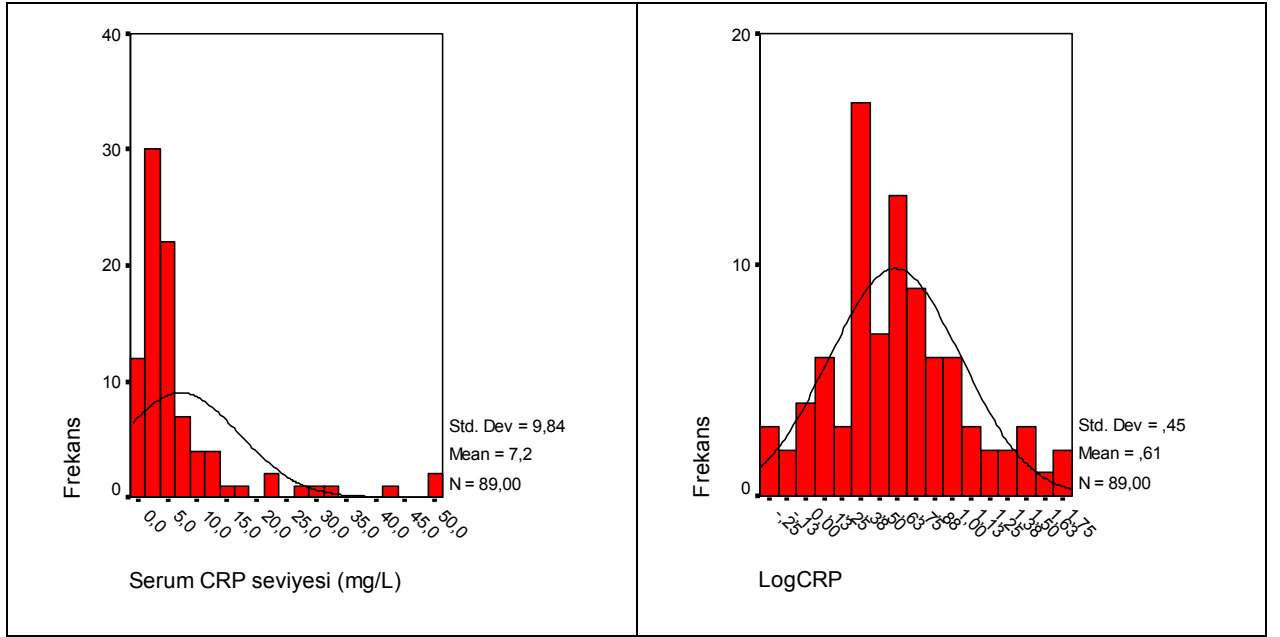
	Sigara öyküsü(-) Biyomass maruziyeti (-)	Sigara öyküsü(-) Biyomass maruziyeti(+)	Sigara öyküsü(+) Biyomass maruziyeti (-)	Sigara öyküsü(+) Biyomass maruziyeti (+)	
HASTA	1	11	32	45	89
KONTROL	3	19	7	30	59
Toplam	4	30	39	75	148

Sigara öyküsü olmayan ancak biyomass maruziyeti olan KOAH olgularında serum CRP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (tablo 31).

Tablo 31. Biyomass maruziyeti (+) sigara öyküsü (-) olan KOAH olguları ile kontrol olgularında serum CRP seviyeleri

	Serum CRP seviyeleri (mg/L)		<i>p</i>
	Ort. ± SD	Min-Max	
Biyomass maruziyeti(+) sigara öyküsü(-) olan KOAH olguları (n=11)	9,16 ± 10,03	2,20 - 32,60	0,028
Kontrol grubu olgular(n=60)	3,14 ± 2,27	,50 - 8,80	

Hasta grubunda serum CRP seviyeleri normal dağılım göstermediği ve uç değerler mevcut olduğu için regresyon analizlerinde değerlerin logaritması alınarak normal dağılım sağlandı (şekil 7).



Şekil 7. Hasta grubunda serum CRP düzeylerinin (mg/L) ve logaritmik transformasyon sonrası hesaplanan log CRP düzeylerinin dağılım eğrileri

Hastalarda yaş, cinsiyet, sigara içme öyküsü, sigara tüketimi (paket.yıl), biyomass maruziyeti, HT varlığı, hastalığın süresi, İKS kullanımı, oksijen saturasyonu, pulmoner arter basıncı, beyaz küre sayısı, BODE indeksi skoru ve hastalığın evresine göre regresyon analizi yapıldığında BODE indeksi skoru ve HT varlığının serum CRP seviyeleri için en güçlü belirleyiciler olduğu görüldü ($R^2 = 0,257$) (tablo 32).

Tablo 32. CRP Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Risk Faktörlerinin Çoklu Doğrusal Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkileri (CRP düzeyleri normal dağılmadığı için logaritmik dönüşüm verileri kullanıldı)

Bağımsız Değişkenler	Regresyon Katsayısı (B)	p	95.0% Güven Aralığı (B)	
			Alt Sınır	Üst Sınır
BODE	0,108	<0,001	0,066	0,151
HT	0,225	0,029	0,023	0,427

BODE indeksi skoru yerine bu indeksini oluşturan parametrelerin ayrı ayrı değerlendirilebilmesi için yaş, cinsiyet, sigara tüketimi (paket.yıl), biyomass maruziyeti, HT varlığı, hastalığın süresi, İKS kullanımı, oksijen saturasyonu, pulmoner arter basıncı, beyaz küre sayısı, beklenene göre FEV1 yüzdesi, MMRC dispne derecesi, 6DYT mesafesi ve VKİ parametreleri regresyon modeli kurgulandığında ise CRP değerlerini en iyi açıklayan belirleyicilerin 6DYT mesafesi, beklenene göre FEV1 yüzdesi, HT varlığı olduğu görüldü ($R^2= 0,259$) (tablo 33).

Tablo 33. CRP Üzerinde Etkili Olabileceği Düşünülen Risk Faktörlerinin Çoklu Doğrusal Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkileri (CRP düzeyleri normal dağılmadığı için logaritmik dönüşüm verileri kullanıldı)

Bağımsız Değişkenler	Regresyon Katsayısı (B)	<i>p</i>	95.0% Güven Aralığı (B)	
			Alt Sınır	Üst Sınır
6DYT mesafesi (m)	-0,001	0,004	-0,002	0.000
Beklenene göre FEV1 yüzdesi	-0,007	0,007	-0,011	-0,002
HT	0,216	0,041	0,009	0,422

V- TARTIŞMA

Çalışmamızda GOLD evreleme sistemine göre her 4 evreden hastanın dahil edildiği stabil dönemde KOAH'lı hastalar ile yaş, cinsiyet, VKİ, aktif sigara içiciliği açısından eş olan sağlıklı kontrollerde high sensitive CRP ölçümü ile belirlenen serum CRP seviyeleri karşılaştırıldı. KOAH'lı hastaların %78'ini evre 2 ve 3 hastalar oluşturuyordu ve hastaların %61'i inhale kortikosteroid tedavisi alıyordu. Çalışmamızda mevcut literatürle uyumlu olarak stabil dönem KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre serum CRP seviyeleri yüksek bulundu. Hastalarda CRP seviyelerinin yaş, beyaz küre sayısı ve LDL seviyesi arttıkça, hemoglobin seviyeleri ise düştükçe arttığı saptandı. CRP seviyeleri hastalığın süresi ve inhale kortikosteroid kullanımından ise bağımsızdı. PH'u olan KOAH'lı hastalarda CRP seviyeleri daha yüksekti. Hastalarda BODE indeksi arttıkça CRP seviyelerinin de arttığı ve yüksek serum CRP seviyelerinin hastalığın klinik parametrelerinden beklenene göre düşük FEV1 yüzdesi, yüksek MMRC dispne ölçeği, düşük oksijen saturasyonu, ve azalmış 6 dakika yürüme testi mesafesi ile ilişkili olduğu gösterildi. KOAH'lı hastalarda CRP seviyelerinin en güçlü belirleyicileri BODE indeksi (BODE indeksi parametreleri arasından ise FEV1 yüzdesi ve 6 dakika yürüme testi mesafesi) ve hipertansiyon varlığı olarak bulundu.

Hasta ve kontrol gruplarında serum CRP seviyelerinin aktif sigara içimi ya da sigara içme öyküsünden ve biyomass maruziyeti öyküsünden etkilendiği saptandı. Daha önce yapılan çalışmaların tümünde sigara içme öyküsü olan KOAH'lı hastalar değerlendirilmişken bu çalışmada sigara içme öyküsü olmayan biyomass maruziyeti olan KOAH'lı hastalar ayrıca değerlendirildi ve bu hasta grubunda da CRP seviyelerinin kontrol olgulara göre yüksek olduğu saptandı.

KOAH'ta sistemik inflamasyon son 10 yıl içinde yapılmış çalışmalar sonucunda ortaya konulmuştur. Sin ve ark. 2003 yılında NHANES III (Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi) verilerini kullanarak orta ve ağır derecede hava yolu obstrüksiyonu olan kişilerde serum CRP seviyelerinin

hava yolu obstrüksiyonu olmayanlara kıyasla yüksek olduğunu ve saptanan bu düşük dereceli inflamasyonun artmış kardiyak hasar riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (84). Yine Mannino ve ark. da aynı verileri kullanarak bozulmuş akciğer fonksiyonlarının artmış CRP düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (186). Gan ve ark. tarafından 2004 yılında bu iki çalışmanın da dahil olduğu toplam 19 araştırmanın değerlendirildiği bir metaanaliz sonucunda KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyon varlığı kesin olarak ortaya konulmuştur. Bu metaazanalizin sonuçlarına göre stabil KOAH'lı hastalarda sistemik dolaşımda CRP, fibrinojen, TNF- α düzeylerinin ve lökosit sayılarının belirgin olarak yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (14). Bu biyomarkerlar arasında en öne çıkan ve ümit verici olan ise CRP olmuştur. KOAH'lı hastalarda CRP seviyelerinin yüksek olduğu pek çok çalışma ile de desteklenmiştir (29, 30, 187)

Pinto Plata ve ark.nın 2006 yılında 88 orta ve ağır KOAH'lı hastada yaptıkları çalışmalarında, diğer çalışmalardan farklı olarak iskemik kalp hastalığı öyküsüne göre istatistiksel düzeltme yapıldıktan sonra, CRP seviyelerinin yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içiminden bağımsız olarak yüksek saptandığını ve inhale kortikosteroid kullanan KOAH grubunda daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma sayesinde ağır KOAH'lı hastalardaki CRP yüksekliğinin yalnızca eşlik eden iskemik kalp hastalığı varlığından kaynaklanmadığı ortaya konulmuştur (30).

Aynı çalışmada bir diğer bulgu olarak AHA ve CDC'nin (177,178) belirlemiş olduğu serum CRP seviyelerine göre kardiyovasküler risk sınıflaması yapıldığında KOAH'lı hastaların %60'ının yüksek risk grubunda olduğu görülmüştür (30). KOAH'ta iskemik kalp hastalığı insidansının arttığı bilinmektedir (188, 189). 2545 erkek ve 1894 kadın olgunun 4 yıllık takibi sonucunda elde edilen verilere göre yaş, sigara içiciliği, diyastolik kan basıncı, kolesterol düzeyleri, vücut kitle indeksi ve ekonomik düzeye göre düzeltme yapıldıktan sonra FEV1 düşüklüğünün tüm nedenli ölümler ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. FEV1 değeri en düşük beşte birlik dilime giren bireylerin tüm nedenli ölümler için risk oranı erkeklerde 1.92 kadınlarda ise 1.89, iskemik

kalp hastalığı risk oranı erkeklerde 1.56 ve kadınlarda 1.88 olarak hesaplanmıştır (189). Daha önceleri sigara, kronik enfeksiyon ve kor pulmonale KOAH'ta artmış kardiyovasküler riskten sorumlu tutulurken, güncel çalışmaların ışığında KOAH'ın sistemik ve inflamatuvar doğası komplikasyonların mekanizmasını açıklamada ön plana çıkmıştır (186). Serum CRP yüksekliğinin miyokardiyal enfarktüs ve inme riski ile ilişkili (28) olmasına dayanarak KOAH'lı hastalarda saptanan sistemik inflamasyonun ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir ve hafif ve orta KOAH'lı hastalardaki artmış kardiyovasküler ölüm riskinin bu yolla açıklanabileceği belirtilmiştir (30).

KOAH'lı hastalarda persistan düşük dereceli sistemik inflamasyonun malnütrisyon ve kilo kaybı, iskelet kası disfonksiyonu, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar ve anemi gibi KOAH'ın sistemik etkilerinden de sorumlu olduğu düşünülmektedir (10). KOAH'ta sistemik inflamasyonun nasıl geliştiği halen bilinmemektedir. Akciğerlerdeki inflamasyonun parankimden sistemik dolaşıma geçtiği ya da direk olarak sigara içiminin sorumlu olabileceği düşünülmüş ancak yapılan çalışmalar bu hipotezleri tam olarak desteklememiştir. Üzerinde durulan diğer muhtemel mekanizmalar akciğerlerde meydana gelen hiperinflasyon, doku hipoksisi, iskelet kas disfonksiyonu ya da kemik iliğinden aşırı inflamatuvar hücre üretimidir ancak bunlardan hiçbirisi de henüz kanıtlanamamıştır (43).

CRP seviyeleri pek çok klinik durumdan etkilendiği için bireyler çalışmaya alınmadan önce konnektif doku hastalığı (26, 29, 30), serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalığı (35), malignite (26, 29, 30, 35), bronşektazi, aktif tüberküloz, pulmoner emboli (29, 35) varlığı, yakın zamanlı travma veya cerrahi öyküsü (26, 30) aktif enfeksiyon bulguları (26, 30), statin grubu ilaç (39, 40) ya da hormon replasman tedavisi kullanımı (41) açısından detaylı olarak sorgulandı. Yine hasta ve kontrol grubundaki bireylerde klinik olarak belirgin veya subklinik iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği öykü ve fizik muayene ile dışlandı. Tüm hastalar kardiyoloji uzmanı tarafından

değerlendirilerek transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve incelemelerde iskemik kalp hastalığı lehine bulgu saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı (26, 28, 30, 35). Hasta grubuna yalnızca en az iki aydır atak geçirmemiş olan KOAH'lı hastalar alındı (32). Yakın geçmişte yapılan çalışmalar pulmoner rehabilitasyonun serum CRP seviyelerine etkisi olmadığını bildirmiş olmasına karşın (190) egzersizin sistemik inflamatuvar yanıtı baskıladığı ve serum CRP seviyelerini düşürdüğü yönünde literatür bilgisi olduğu için pulmoner rehabilitasyon programına devam etmekte olan KOAH'lı hastalar da çalışma dışında tutuldu (28). Daha kesin sonuçların elde edilebilmesi ve normal sınırlar içindeki serum CRP seviyelerinin belirlenebilmesi için yüksek duyarlıklı CRP testi kullanıldı.

KOAH'lı hastalarda yüksek serum CRP seviyelerinin klinik anlamının araştırıldığı ilk çalışma 2006 yılında Broekhuizen ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Evre 2-4 KOAH hastalarının dahil edildiği bu çalışmada serum CRP'si yüksek olan grupta egzersiz kapasitesi ve 6 dakika yürüme testi mesafesi, SGRQ ile değerlendirilen hayat kalitesi ve fonksiyonel parametreler (beklenene göre FEV1 yüzdesi ve reverzibilite yüzdesi) düşük bulunmuştur (31). Epidemiyolojik olarak iki büyük kohort çalışması ile artmış serum CRP düzeylerinin KOAH'lı hastalarda akciğer fonksiyonları, hastaneye yatış ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35, 36). Pek çok çalışma ile ataklar sırasında serum CRP seviyelerinin daha da arttığı (32, 33) ve atak sonrası iyileşme döneminde CRP seviyesi yüksek kalan hastalarda atağın tekrarlama yüzdesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (191). Pinto-Plata ve arkadaşlarının, CRP değerlerini yükseltebilecek karıştırıcı faktörleri dışlayarak, 88 orta/ağır KOAH hastasında CRP düzeylerinin 6DYT mesafesi ile negatif, yaş ve VKİ ile pozitif korele olduğu saptanmıştır ve CRP düzeylerini etkileyen en önemli faktör 6DYT olarak bulunmuştur (30). Serum CRP seviyelerinin KOAH'lı hastalarda klinik parametreler ile ilişkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada Torres ve ark. 130 stabil KOAH hastası ve 65 sağlıklı sigara içmeyen kontrol olgusunda CRP düzeyleri ile akciğer fonksiyonları, PaO₂, dispne düzeyi, 6 dakika yürüme testi, VKİ, sigara kullanımı arasındaki ilişki sorgulanmıştır. CRP düzeyi, KOAH

grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve hastalarda serum CRP seviyeleri ile beklenene göre FEV1 yüzdesi, beklenene göre FVC yüzdesi, IC/TAK oranı, PaO2 ve 6DYT mesafesi arasında ters orantılı bir değişim olduğunu göstermişlerdir (29). Bu çalışmada KOAH'lı hastalar BODE indeksi kullanılarak da değerlendirilmiş ve BODE indeksi skorları arttıkça serum CRP seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir. CRP seviyelerini en iyi açıklayan parametrelerin ise solunum fonksiyon testi değerleri değil PaO2 ve 6DYT mesafesi olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda KOAH için prognostik faktörlerin CRP değerleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi sonucunda ise stabil KOAH'lı hastalarda BODE indeksi skorları arttıkça serum CRP seviyelerinin de artış gösterdiğini saptadık. CRP seviyeleri beklenene göre FEV1 yüzdesi, beklenene göre FVC yüzdesi, SpO2, 6 DYT mesafesi ile pozitif yönde, MMRC dispne skoru ile negatif yönde ilişkiliydi. Çok yönlü varyans analizlerinin sonucunda hastalarda CRP seviyelerini en güçlü açıklayan parametrelerin BODE indeksi ve hipertansiyon varlığı olduğu görüldü. Çok yönlü varyans analizinde BODE indeksi parametreleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise beklenene göre FEV1 yüzdesi ve 6 dakika yürüme testi mesafesi serum CRP seviyelerini en iyi açıklayan parametreler olarak bulundu. Hastalar GOLD evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde hastalığın evresi arttıkça BODE indeksi skoru da anlamlı olarak artış gösteriyordu. Benzer şekilde hastalığın GOLD'a göre evresi arttıkça serum CRP düzeylerinin arttığı ancak bu artışın evre 4 hastalar dışında anlamlı olmadığı izlendi. Bildiğimiz kadarı ile KOAH'lı hastalarda direkt olarak serum CRP düzeyleri ile hastalığın GOLD evrelemesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak Karadağ ve ark.nın çalışmasında KOAH hastaları beklenene göre FEV1 yüzdesine göre hafif-orta ve ağır-çok ağır olarak 2 grup arasında serum CRP seviyelerini karşılaştırdıklarında fark saptamamışlardır (187). Torres ve ark.da çalışmalarında hastalığın evresi ile serum CRP seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptadıklarını belirtmiş ancak hangi evreler arasındaki farkın istatistiksel anlamlı olduğuna değinmemiştir (29).

Günümüzde KOAH hastalarında prognoz belirlemede BODE indeksinin tek başına FEV1 yüzdesi değerinden daha değerli olduğu kabul edilmektedir (17, 21, 22, 24). Bu sebeple de serum CRP yüksekliği ile ortaya konan sistemik inflamasyonun GOLD evreleme sistemine göre yalnızca beklenene göre FEV1 yüzdesi temel alınarak belirlenen hastalık şiddeti ile değil fonksiyonel ve fizyolojik parametreleri birleştiren BODE indeksi temelinde belirlenen hastalık şiddeti ile ilişkili bulunması şaşırtıcı olmayacaktır. Buna karşın daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi incelenen hastalarda beklenene göre FEV1 yüzdesi arttıkça serum CRP seviyeleri de artış göstermektedir (29, 192).

Yine CRP seviyeleri BODE indeksinin diğer parametreleri olan MMRC dispne skoru ve 6DYT mesafesi ile de pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. CRP seviyelerinin 6DYT ile ters orantılı bulunmuş olması daha önceki çalışmalar ile uyumludur (29, 31). Benzer şekilde daha önce hs-CRP'nin istirahatte enerji tüketimi ile doğru, maximal ve submaksimal egzersiz kapasitesi ile ters orantılı olduğunun bildirilmesi (31) bazı yazarlarca iskelet kası disfonksiyonu KOAH'ın sistemik etkilerinden birisi olarak yorumlanırken (7) diğer bazı yazarlarca ise miyopatinin KOAH'ın sistemik inflamatuvar yüküne katkıda bulunan bağımsız bir olay olduğu yönünde yorumlanmıştır (193). Sonuç olarak CRP seviyeleri KOAH'lı hastalar için önemli bir prognostik faktör olan egzersiz kapasitesinin dolaylı bir göstergesidir. Çalışmamızın sonuçları KOAH'ta klinik parametrelerde kötüleşme oldukça serum CRP düzeylerinin artış gösterdiğini bildiren daha önceki literatür bilgisi ile uyumludur (29-31). Bu bulgular sonucunda ve daha önce serum CRP yüksekliğinin iki ayrı çalışmada KOAH'lı hastalarda mortalite ile ilişkili bulunmuş olması sebebi ile CRP değerlerinin KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyonun derecesini belirlemede kullanılabileceğini ve klinik takipte ve prognozu belirlemede kullanılabilecek aday bir biyomarker olduğu düşünülmektedir. Yine KOAH'ın sistemik etkilerinin de bulguların klinik olarak değerlendirilmesi yoluyla belirlenebileceği gibi artmış sistemik belirteçlerin seviyesi ile de ölçülebileceği düşünülmektedir. Diğer yandan KOAH'ın inflamatuvar bir hastalık olduğu da bilinmektedir ve artmış serum CRP seviyelerinin KOAH gelişimi için risk oluşturduğu gösterilmiştir (194). Bu sebeple

CRP yüksekliğinin KOAH'ta mevcut olan sistemik inflamasyonun derecesini gösteren bir barometre mi yoksa sistemik inflamasyonun hastalığın patogeneze katkıda bulunan bir durum mu olduğunu söylemek için yeterli veri bulunmamaktadır. Tüm bunların yanısıra 2008 yılında Torres ve ark. bir çalışmada CRP seviyelerinin sürvi ile ilişkisine dair şaşırtıcı sonuçlar yayınlamışlardır. Orta-ağır KOAH'lı olan 218 hastanın takibinde hayatta kalan ve kaybedilen hastalar arasında serum CRP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (195). Bu bulguları daha önce iki ayrı araştırmacının bildirdiği sonuçlar ile tamamen ters düşmektedir (35, 36) ve KOAH'lı hastalarda yüksek CRP seviyelerinin klinik ve prognostik anlamının daha başka çalışmalar ile de araştırılması gerekliliğini doğurmuştur.

Çalışmamızda saptanan SpO2 değerleri ile serum CRP seviyeleri arasındaki negatif ilişki Torres ve arkadaşlarının bulgularını destekler niteliktedir (29). Hipoksemi KOAH'ta oksidatif stres ve sistemik inflamasyonu tetikler (196). Hipokseminin TNF yolağının aktivasyonuna yol açabileceği düşünülmektedir (79) ve bu da CRP seviyelerinin yükselmesine neden olabilmektedir (70). Bilindiği üzere hipoksemi KOAH'lı hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili olup uzun süreli oksijen tedavisi mortalite oranlarına olumlu etki yapmaktadır. Ancak oksijen tedavisinin CRP gibi inflamatuvar belirteçler üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Hastalarda oksijenizasyonun değerlendirilmesi için kan gazında arteriyel PaO2 çalışılması daha doğru sonuçlar elde etmemizi sağlamasına karşın çalışmaya alınan hastalar stabil dönemde olup arteriyel kan gazı değerlendirilmesi endikasyonu bulunmadığından işlemin invaziv bir yöntem olması sebebi ile yalnızca pulse oksimetre ile SpO2 ölçümü yapılmıştır.

Akut proinflamatuvar durumlarda kortikosteroidlerin CRP düzeylerini düşürmesi (197) sebebi ile KOAH'lı hastalarda da sistemik inflamatuvar yanıtı baskılayabileceği düşüncesiyle Sin ve arkadaşları 41 KOAH'lı hastada İKS tedavisinin serum CRP seviyelerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 4 haftalık flutikazon kullanımının serum CRP seviyelerinde yaklaşık %50 düşme sağladığını, tedaviden inhale kortikosteroidin geri çekilmesi sonucunda da CRP

düzeylerinde yaklaşık %70 oranında bir artış gerçekleştiğini göstermişlerdir. Ancak serum CRP seviyelerinin aksine hastalarda FEV1% değerlerinde bir değişiklik saptayamamışlardır (34). Bu çalışma İKS kullanımının KOAH'ta sistemik inflamatuvar yanıtı baskılayarak hastalığın sistemik etkilerini ve kardiyovasküler olay insidansını düşürebileceğine dair ümit verici olmuştur. Ancak bu konuda paralel sonuçlar bildiren yayınların (30) yanısıra tam tersi sonuçlar da bildirilmiştir. Yine Sin ve ark. daha büyük bir hasta grubunda 4 haftalık flutikazon tedavisinin serumda sürfaktan protein D seviyesini düşürdüğünü ancak CRP seviyelerini etkilemediğini bildirmişlerdir. Dolayısıyla İKS tedavisinin akciğere spesifik biyomarkernlara etki ettiğini ancak sistemik biyomarkernları etkilemediğini düşünmüşlerdir (198). Perng ve ark. da 12 hafta boyunca salmeterol/ flutikazon kombinasyonu ile tedavinin KOAH'lı hastalarda indükte balgamda bazı inflamatuvar mediyatörleri baskıladığını ancak serum CRP seviyelerinde her hangi bir değişiklik yaratmadığını göstermişlerdir (199). Literatürde İKS tedavisinin serum CRP seviyelerini düşürmediği pek çok farklı yazarca da bildirilmiştir (29, 200). Bizim çalışmamızda da incelenen hasta grubunun yaklaşık %60'ını İKS tedavisi kullanan KOAH'lı hastalar oluşturuyordu. Ancak bu hastalar ile İKS kullanmayan hastalar arasında ortalama serum CRP seviyeleri arasında fark saptanmadı. KOAH'lı hastalarda İKS tedavisinin sistemik inflamasyon üzerindeki etkileri üzerine çelişkili sonuçların bulunması hastaların tedaviye verdikleri cevapların heterojen olduğunu ve antiinflamatuvar tedavi yanıtını etkileyen faktörlerin araştırılmasının gerekliliğini düşündürmektedir. Sonuçları etkileyen bir diğer olası neden de hastaların inhaler tekniğini yeterince doğru uygulayamamaları ya da ilaçlarını düzenli bir şekilde kullanmamaları olabilir.

KOAH'lı hastalarda önemli bir mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar da KOAH'ın sistemik etkileri arasında sayılmaktadır ve dolayısıyla sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmektedir (10, 149). Çalışmamıza alınan stabil KOAH'lı hastalarda eşlik eden HT varlığının serum CRP yüksekliği için önemli belirleyicilerden birisi olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon da son 10 yıl içinde proinflamatuvar bir durum olarak değerlendirilmeye başlanmıştır.

Hipertansif hastalarda serum CRP seviyeleri yüksek, CRP yüksekliği de ileride HT gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (201, 202). KOAH'lı hastalarda HT varlığının artmış CRP seviyeleri ile ilişkili bulunmuş olması hipertansiyona bağlı artmış sistemik inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak değerlendirilebileceği gibi, artmış sistemik inflamatuvar yanıtı olan KOAH'lı hastalarda sistemik etkilerin daha sık görülmesi nedeni ile de olabilir.

Sigara içiminin CRP seviyelerini yükselttiği bilinmektedir (39). KOAH'lı hastalarda CRP düzeylerini inceledikleri çalışmalarında Torres ve ark. sigara içmeye devam eden KOAH'lı hastalarda CRP seviyesi sigarayı bırakmış olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında sigarayı bırakmış KOAH'lı hastalarda hiç sigara içmemiş sağlıklı kontrollere göre CRP seviyelerinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (29). Sigarayı bırakmış bireylerde CRP seviyelerinin yüksek saptanması inflamatuvar süreç başladıktan sonra sigara bırakılsa bile inflamasyonun düşük düzeyde de olsa devam ettiğini düşündürmektedir (29). Diğer yandan toplumda ağır sigara içicilerin yalnızca %15'inde kronik hava akımı kısıtlaması geliştiği bilinmektedir. Sigara içen ve KOAH'ı olmayan kişiler ile sigara içen ve KOAH'ı olan hastalarda akciğerlerde gelişen inflamasyon arasındaki farklılıklar da net olarak ortaya konulamamıştır (56). Pinto Plata ve ark. yayınladıkları çalışmada Torres ve ark.nın bulgularının aksine ne KOAH'lı hastalarda ne de sağlıklı kontrol grubunda sigara içen ve içmeyen bireyler arasında CRP seviyeleri arasında fark bulamamıştır (30). Bu çelişkili bulguların sebebi bireylerin fenotipik özelliklerine bağlı olarak CRP yanıtının farklı gelişmesi olabilir.

KOAH'lı hastalarda sigara dumanının sistemik inflamasyondan sorumlu olabileceği düşünülmekle birlikte sigarayı bırakmış kişilerde de sistemik inflamasyon bulgularının varlığı (11) ve KOAH'lı hastalarda sigaranın bırakılmasından sonra da akciğerlerde inflamasyonun devam ediyor olması (42) nedenleri ile KOAH'taki sistemik inflamasyonu tek başına sigara içimi ile açıklamak mümkün olmamaktadır (11, 42, 43). Gan ve ark.nın geniş kesitsel çalışmaları bu konuya ışık tutmuş ancak yine de altta yatan mekanizmaları tam

olarak anlayabilmemizi sağlayamamıştır. Bu çalışmada toplumda beklenene göre FEV1 yüzdesi ile değerlendirilen akciğer fonksiyonları bozuldukça sistemik inflamasyon belirteçlerinin (lökosit, fibrinojen ve CRP) artış gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada saptanan diğer bir önemli bulgu da aktif sigara içiminin bu beklenene göre FEV1 yüzdesi düştükçe artış gösteren sistemik inflamasyona katkıda bulunduğu, inflamatuvar belirteçleri daha da artırdığıdır (192).

Biz çalışmamızda sigara içiminin CRP seviyeleri üzerine etkisini değerlendirdiğimizde tüm çalışma grubunda hiç sigara içmemiş, sigara içmeyi bırakmış ve aktif sigara içicisi olan bireylerin serum CRP seviyeleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Benzer şekilde hiç sigara içmemiş bireyler ile hayatının bir döneminde sigara içmiş (sigara içmeyi bırakmış veya halen içmekte olan) bireyler arasında kıyaslama yapıldığında da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olması sigara kullanım öyküsünün olmasının serum CRP değerleri üzerine etkisi olmadığını gösterdi. Yine sigara içme öyküsü olan bireylerde paket.yıl olarak değerlendirilen sigara tüketimi ile serum CRP seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tüm bunların sebebi bazı bireylerin kalıtsal olarak inflamasyona meyilli genetik profile sahip olması olabilir. Meyilli kişiler sigara dumanı ya da diğer zararlı partiküllere maruz kalmaları durumunda KOAH gelişimi açısından daha riskli olabilirler. Çalışmada kontrol grubundaki bazı bireylerde, CRP yüksekliğini açıklayabilecek her hangi bir akut ya da kronik hastalık olmamasına rağmen, serum CRP seviyesinin normalin üzerinde (3 mg/L) olması da aynı hipotez ile açıklanabilir. Bu konunun aydınlatılabilmesi için ergenlik çağında olan gençlerde sigaraya başlamadan önce ve başladıktan sonra serum CRP seviyesi tayini yapılarak muhtemel inflamatuvar fenotip hakkında inceleme yapılabilir. CRP yüksekliğinin genetik komponenti olduğuna dair yayınlar bulunmakla birlikte (203) KOAH'lı hastalarda CRP yüksekliği ile genetik yapının ilişkisinin araştırıldığı yayınlar henüz oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmalardan birinde sürfaktan protein B genindeki varyasyonların serum CRP seviyelerini etkilediği gösterilmiştir (204). Aksine Durme ve ark.'nın bir çalışmasında artmış serum CRP seviyelerinin KOAH gelişimi için risk

oluşturduğu ancak CRP genindeki haplotiplerinin KOAH gelişimi riski için önemli olmadığını bildirmişlerdir (194).

KOAH gelişiminde sorumlu bir diğer mekanizma da oksidan-antioksidan dengesizliğidir. Bu mekanizma için de sigara içimi anahtar rol oynamakla birlikte KOAH'lı hastalarda oksidan yükün göstergesi olan YSH'da H₂O₂ seviyelerinin aktif sigara içiciler ile hiç sigara içmemiş olanlar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir (205). Bu bulgu da sistemik inflamasyon gelişiminde de olduğu gibi sigara içiminin KOAH gelişiminde tetikleyici olduğunu ancak hastalığın ilerlemesinde değişik patogenetik mekanizmaların bir arada rol oynadığını ve ortaya çıkan tablonun bireysel farklılıklar gösterdiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda serum CRP seviyeleri ile sigara tüketimi (paket.yıl olarak) arasında anlamlı ilişki saptanamamış olması da bu hipotezi destekler niteliktedir. Çalışmamızın kısıtlayıcı noktalarından birisi aktif sigara içiciliğinin hastaların beyanına dayandırılmış olmasıdır. İlgili kitin mevcut olmaması nedeni ile bu durum objektif olarak bireylerde kotinin ölçülmesi yolu ile yapılamamıştır.

Tüm dünyada KOAH gelişimi için en iyi bilinen risk faktörü sigara içimidir. Ancak özellikle gelişmekte olan ülkelerde ısınmak veya yemek pişirmek amacı ile iyi havalandırılmayan evlerde odun, tezek, kurutulmuş bitki atıkları ve kömürün açık ateş veya iyi çalışmayan sobalarda kullanılması sonucu ortaya çıkan iç ortam hava kirliliğinin yani biyomass maruziyetinin de KOAH için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (6). Çalışmamızda KOAH'lı olgularda ve kontrol grubunda serum CRP değerleri ile biyomass maruziyeti arasında anlamlı ilişki saptanamamış ve KOAH'lı hasta grubunda biyomass maruziyeti olan ve olmayan alt gruplar arasında CRP seviyeleri benzer bulunmuştur. Ancak sigara öyküsü olmayıp biyomass maruziyeti olan KOAH olgularında serum CRP seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bildiğimiz kadarı ile biyomass maruziyetinin CRP seviyelerine etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak sigara dumanında olduğu gibi biyomass maruziyetinin de akciğerlerde oksidan-antioksidan dengesizliğini ve inflamatuvar süreçleri tetiklediği muhtemeldir. Yapılan çalışmalarda KOAH'lı

hastalar sigara içmekte olan veya sigarayı bırakmış olan bireylerdir. Hiç sigara içmemiş KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyon varlığının araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda sigara içmemiş, biyomass maruziyetine bağlı KOAH gelişmiş olgularda CRP seviyelerinin yüksek saptanmış olması bu grup hastalarda da sistemik inflamasyonun var olduğunu ve sistemik inflamasyonun KOAH'ın karakteristik bir bulgusu olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bu gruptaki olgu sayımızın az olması nedeni ile bu konu ile ilgili daha kesin sonuçlara varılabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda transtorasik doppler ekokardiyografi yöntemi ile çalışmaya katılan olgularda pulmoner arter basıncını değerlendirdik ve eşik değeri istirahatte ölçülen $sPAB \geq 35 \text{ mmHg}$ olarak kabul ederek pulmoner hipertansiyon varlığını araştırdık (107). KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyonu olan grupta PH olmayan gruba göre ortalama serum CRP seviyesini daha yüksek olarak saptadık. Ancak pulmoner arter basıncı değerleri ile serum CRP seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

KOAH'lı hastalarda hipoksik vazokonstriksiyon ve amfizem gelişimine bağlı pulmoner vasküler yataktaki harabiyet uzun yıllardır PH gelişiminden sorumlu iki mekanizma olarak kabul edilmektedir. PH gelişmiş olgularda gösterilmiş patolojik bulgular da hastalığın mekanizmasını anlamamıza yardımcı olmuştur, bunlar vasküler remodelling ve endotel disfonksiyonudur. Vasküler remodelling sonucunda normalde kastan fakir olan pulmoner arteriyollerin kas yapısında artış gerçekleşmekte ve bu durum pulmoner vasküler dirençte geri dönüşsüz artışla sonuçlanmaktadır (104, 206). Endotel disfonksiyonu ise endotel hücrelerinin yapısında ve/veya mediyatör üretiminde bozukluk olup hem son dönem hem de erken evre KOAH'lı hastalarda varlığı gösterilmiştir. PH gelişen KOAH'lı hastalarda NO ve prostasiklin gibi vazodilatör mediyatörlerde azalma, buna karşın endotelin-1 gibi vazokonstriktör ve mitojenik etki gösteren mediyatörlerde artış saptanmaktadır. Daha önceleri KOAH'ta PH gelişimi ile ilişkili olan bu vasküler patolojilerin kronik hipoksemiye sekonder geliştiğine

inanılmaktaydı. Ancak konu ile ilgili yapılmış çalışmalarda vasküler değişikliklerin, hipoksemi gelişmemiş hafif KOAH'lı hastalarda da gösterilmiş olması ve diğer yandan akciğer fonksiyonlarında bozukluk olmayan sigara içicilerinde de pulmoner damar yatağında benzer patolojilerin saptanması hipoksemi dışında bazı diğer mekanizmaların da PH patogenezinde önemli olduğunu düşündürmüştür (104, 206). Üzerinde durulan iki önemli potansiyel mekanizmadan biri inflamasyon diğeri ise sigara içimine bağlı ortaya çıkan ürünlerin yarattığı etkilerdir (104). Çünkü KOAH'lı hastalarda, aynı hava yollarında olduğu gibi, pulmoner arterlerde de inflamatuvar hücrelerde artış olduğu gösterilmiştir. Pulmoner arterlerin adventisya tabakasında özellikle CD-8(+) T-lenfositlerin hakim olduğu infiltrasyon saptanmaktadır. Bu hücrelerce üretilen sitokin ve büyüme faktörleri de damar duvarlarında yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır. Sigara dumanının da oksidatif strese neden olup inflamatuvar sitokinlerin lokal olarak artışına ve endotel disfonksiyonuna yol açarak pulmoner arterlerdeki değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (104, 206).

Bu bulgular doğrultusunda KOAH'lı hastalarda PH gelişiminde inflamatuvar mekanizmaların önemli olduğu görüşü öne çıkmakla birlikte sistemik inflamasyonun bu sürece katkısının olup olmadığı henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Joppa ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları bir çalışmada PH'un sistemik inflamasyon süreci ile ilişkisini değerlendirmek amacı ile orta-ağır KOAH'lı hastalarda PAB ile serum CRP, TNF α , IL-6 düzeylerini karşılaştırmışlar ve PH'u olan hastalarda serum CRP ve TNF α düzeylerini daha yüksek olarak bulmuşlardır. Ayrıca serum CRP seviyeleri ile pulmoner arter basıncı arasında da pozitif yönlü doğrusal ilişkili olduğunu saptamışlardır. Yazarlar bu sonuçlar doğrultusunda KOAH'lı hastalarda düşük düzeyli sistemik inflamasyonun PH gelişiminde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (37). Ancak bu çalışmaya atfen yayınlanan editorialde vurgulanan bulguların PH ile sistemik inflamatuvar süreç arasında bir neden-sonuç ilişkisi kurmaya yeterli olmadığı, ayrıca PH'da pulmoner damarlarda saptanan inflamasyonun, akciğerlerde var

olan inflamatuvar olayların damarlara sıçramasına bağlı ortaya çıkabileceği ihtimalini de ortadan kaldırmayacağı yönünde olmuştur (38).

Çalışmamızda PH'u olan 21 hastada serum CRP seviyesinin daha yüksek bulunmuş olması sistemik inflamasyonun PH gelişiminde önemli olduğu yönünde bir bulgu olarak değerlendirilebilirse de bu durum, PH gelişmiş KOAH'lı olgularda klinik olarak daha ağır hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü bilindiği gibi pulmoner hipertansiyon KOAH'lı hastalarda klinik göstergelerde bozulma ve mortalite oranlarında yükselme ile yakından ilişkilidir (104, 207). Serum CRP seviyeleri de KOAH'lı hastalarda klinik ve fizyolojik parametrelerdeki bozulmalarla paralellik gösterir (29, 30, 186). Çalışmamızda pulmoner arter basıncı değerleri ile serum CRP seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olması da sistemik inflamasyonun derecesi ile pulmoner hipertansiyon gelişimi arasında bir ilişki olmadığı yönünde değerlendirilmelidir. Çalışmanın kısıtlayıcı yönlerinden birisi pulmoner arter basıncını değerlendirmede altın standart yöntem sağ kalp kateterizasyonu olmasına karşın yöntemin invaziv girişim gerektirmesi nedeni ile ölçümlerin transtorasik doppler ekokardiyografi ile yapılmış olmasıdır. Bu yöntem noninvaziv ve kolay uygulanabilir olması sebebi ile pulmoner hipertansiyonu belirlemede alternatif tanı yöntemi olarak kabul edilmiş olup sonuçları sağ kalp kateteri ile uyumlu bulunmaktadır (105, 106). Yine de özellikle pulmoner hiperinflasyonu olan hastalarda bu yöntemin güvenilirliği azalmaktadır (208).

Daha önceleri KOAH'lı hastalarda PH'un yalnızca hipoksik vazokonstriksiyona bağlı olarak geliştiği düşünülmekle birlikte, KOAH'ta pulmoner vasküler yapılarda da inflamatuvar yanıt ve endotel hücre disfonksiyonu olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur (6). Bazı normoksemik erken evre KOAH'lı hastalarda da pulmoner arterlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin gösterilmiş olması PH gelişiminde inflamatuvar patogenezi desteklemektedir. Bu süreçte özellikle sigara dumanının yarattığı oksidatif strese bağlı inflamatuvar sitokinlerin akciğer dokularında lokal olarak artışı

suçlanmaktadır ancak sistemik inflamasyonun bu sürece katkısının olup olmadığı henüz net olarak ortaya konulamamıştır.

Çalışmamızda KOAH'lı hasta grubunda yaş ile serum CRP seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu CRP düzeylerinin yaş ile minimal artış gösterdiğini bildiren kohort çalışmaları ile uyumludur (165, 166). Ancak aynı ilişki kontrol grubunda saptanamamıştır. Bu da serum CRP seviyelerinin obezite gibi bazı diğer parametrelerden de etkilenmesine bağlı olabilir (164). Benzer şekilde literatürde yaşın CRP seviyelerini etkilemediğine dair yayınlar da mevcuttur (161, 162).

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda hemoglobin seviyeleri düştükçe serum CRP seviyelerinin arttığı saptandı. Özellikle ileri evre KOAH'lı hastalarda aneminin beklenenden çok daha yüksek oranlarda saptandığı bildirilmiş ve aneminin sistemik inflamasyonun sonuçlarından olduğu yazarlarca öne sürülmüştür. Anemik hastalarda dispne indeksi ve 6DYT mesafesi gibi fonksiyonel ölçütlerde kısıtlanmanın ve mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24, 87). Dolayısı KOAH'lı hastalarda hemoglobin ve serum CRP seviyeleri arasındaki negatif korelasyon aneminin sistemik inflamasyona bağlı geliştiğini destekleyen bir bulgudur. Ancak bu sonucun uygun metodolojik altyapıya sahip vaka kontrol çalışmaları ile desteklenmesi gerekmektedir.

KOAH'lı hastalarda beyaz küre sayısı daha önce artmış sistemik inflamatuvar yanıt göstergeleri arasında sayılmıştır (14). Yapmış olduğumuz çalışmada da stabil KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre beyaz küre değerleri daha yüksek saptanmıştır. Çalışmaya aktif enfeksiyon bulguları olan, son 8 haftada akut alevlenme öyküsü, inflamatuvar hastalığı, malignitesi olan hastaların alınmamış olması beyaz küre yüksekliğinin sayılan sebeplerden kaynaklanmadığını, KOAH'taki sistemik inflamasyona bağlı olduğunu düşündürmektedir. KOAH'lı hastalarda serum CRP seviyeleri ile beyaz küre sayısı arasında pozitif yönde korelasyon saptanması da bu bulgumuzu destekler niteliktedir.

Hasta grubunda serum CRP seviyeleri ile LDL seviyeleri arasında pozitif yönlü ilişki saptandı. Kardiyovasküler hastalık riskini saptamada LDL ile CRP seviyelerinin değerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada CRP ve LDL seviyeleri arasında zayıf dereceli bir korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada CRP seviyelerinin kardiyovasküler risk belirlemede daha üstün olduğu görülmüştür ve bu iki biyomarkerın her ikisinin birden yüksek saptanması durumunda ise daha yüksek risk belirttiği gösterilmiştir (209). Her ne kadar KOAH'lı hastalarda CRP yüksekliği kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız olarak sistemik inflamasyon mekanizması ile açıklanmış olsa da CRP'nin miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölümü öngörebilen bir belirteç olduğu unutulmamalıdır (28). CRP proinflamatuvar sitokinlerin ve doku faktörlerinin üretimini artırır, makrofajların LDL moleküllerini fagositozunu artırır ve endotel hücrelerinin adezyon molekülü ekspresyonunu uyarır. Ayrıca CRP direk olarak arter duvarında birikim göstererek ve diğer diğer bazı inflamatuvar mediyatörler ile birlikte köpük hücresi oluşumuna sebep olarak aterom plaklarının gelişiminde rol oynar (28, 160). Sin ve ark. da 2003 yılında yayınladıkları makalede hava akımı obstrüksiyonunun kardiyak hasar için önemli bir risk faktörü olduğunu ve CRP seviyesi yüksek olan KOAH'lı hastalarda bu riskin 2 katına çıktığı bildirilmiştir. Bu doğrultuda KOAH'ta sistemik inflamasyonun iskemik kalp hastalığı gelişiminde önemli olduğu belirtilmiştir (84). Bu sebeple CRP yüksekliği olan KOAH'lı hastalarda kardiyovasküler hastalıklar açısından LDL ölçümü de dahil olmak üzere gerekli incelemeler tamamlanmalı ve hastalar gelecekte gelişebilecek olaylar açısından yakın takipte tutulmalıdırlar.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Stabil dönem KOAH'lı hastalarda bilinen hastalığı olmayan sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında serum CRP seviyeleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu.
2. KOAH'lı hastalarda CRP seviyeleri yaş, beyaz küre sayısı ve LDL seviyesi arttıkça, hemoglobin seviyeleri ise düştükçe arttığı saptandı.
3. CRP seviyeleri hastalığın süresi ve inhale kortikosteroid kullanımından bağımsızdı.
4. KOAH'lı hastalarda pulmoner hipertansiyonu olan grupta PH olmayan gruba göre ortalama serum CRP seviyesini daha yüksek bulundu. Ancak pulmoner arter basıncı değerleri ile serum CRP seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.
5. Stabil KOAH'lı hastalarda eşlik eden HT varlığının serum CRP yüksekliği için önemli belirleyicilerden biri olduğu saptandı.
6. Hastalarda BODE indeksi skoru artıkça CRP seviyelerinin de artış gösterdiği saptandı. Serum CRP seviyelerinin ayrıca beklenene göre FEV1 yüzdesi, oksijen saturasyonu ve 6 dakika yürüme testi mesafesi ile negatif yönde, MMRC dispne ölçeği ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterildi.
7. KOAH'lı hastalarda CRP seviyelerinin en güçlü belirleyicileri BODE indeksi (BODE indeksi parametreleri arasından ise FEV1 yüzdesi ve 6 dakika yürüme testi mesafesi) ve hipertansiyon varlığı olarak bulundu.

8. Hasta ve kontrol gruplarında aktif sigara içimi ya da geçmişte sigara içme öyküsü ve biyomass maruziyeti öyküsünün serum CRP seviyeleri üzerine etkisi saptanmadı.
9. Bu çalışma ile ilk defa sigara içme öyküsü olmayan ancak biyomass maruziyeti olan KOAH'lı hasta grubunda da sağlıklı kontrollere göre serum CRP seviyelerinin yüksek olduğu gösterildi. Ancak bu gruptaki olgu sayımızın az olması nedeni ile bu konu ile ilgili daha kesin sonuçlara varılabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.
10. Sigara içme öyküsü olmayan KOAH'lı hastalarda da CRP seviyelerinin yüksek saptanması KOAH'ta CRP yüksekliğinin sigara içiminden bağımsız olarak yüksek olduğunu göstermektedir.

VII. KAYNAKLAR

1. Tatlıcıoğlu T. Küresel Bir Salgın: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). KOAH Bülteni 2008; 1:1-3
2. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease(COPD). Lancet 2004;364:613-620
3. Bora Başara B, Dirimeşe V, Özkan E, Varol Ö. Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004 T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhhamerkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. In:Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N (eds). Ankara, Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. 2006
4. Mathers CD,Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PloS Med 2006; 3:442
5. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. In: Umut S, Erdiñç E (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Derneğı Toraks Kitapları serisi sayı:6. Galenos Yayıncılık, 2008: 10-22
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy For The Diagnosis, Management And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006.
7. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003;22(4):672-688.
8. Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones NL, Wootliff JS. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction: a clinicopathological study of patients in London and Chicago. Lancet 1966;1:830–835.
9. Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Patogenezi. In: Umut S, Erdiñç E (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Derneğı Toraks Kitapları serisi sayı:6. Galenos Yayıncılık, 2008: 36-59
10. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2005;2:367–370.
11. Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, Wouters EF. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1218–1224.

12. Noguera A, Busquets X, Sauleda J, Villaverde JM, MacNee W, Agustí AG. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158 (5 Pt 1):1664-1668.
13. Bartu Saryal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Fiziopatolojisi. In: Umut S, Erdiñ E (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları Sayı 6. Galenos Yayıncılık, 2008: 60-72
14. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59(7):574-580.
15. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347–360.
16. Agusti AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005;99:670–682.
17. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10): 1005-1012.
18. Celli BR, MacNee W, Agusti AG, Anzueto A, Berg BR, Buist AS, Calverley P, Chavannes N, Dillard T, Fahy B, Fein A, Heffner J, Lareau S, Meek P, Martinez F, McNicholas W, Muris J, Austegard E, Pauwels R, Rennard S, Rossi A, Siafakas N, Tiej B, Vestbo J, Wouters E, ZuWallack R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–946
19. Polatlı M. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında İzlem Kriterleri. In:Umut S, Erdiñ E (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları Sayı 6. Galenos Yayıncılık, 2008: 383-398.
20. Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27(4):822-832.
21. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005;128(6):3810-3816.
22. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007;131(3):696-704.

23. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005;26(4):630-636.
24. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med* 2008;102 Suppl 1:S27-35.
25. Sin DD, Man SF. Biomarkers in COPD. *Chest* 2008;133:1296-1298
26. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111(12):1805-1812.
27. Işıklar ÖÖ, Başol G, Barutçuoğlu B, Bozdemir E, Kabaroğlu C, Parıldar Z, Mutaf I, Özmen D. Yüksek duyarlıklı C-reaktif proteini akılcı kullanıyor muyuz? *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007;5(1): 27-32.
28. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29(8):439-493.
29. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR, Casanova C. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J*, 2006;27(5):902-907
30. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61(1):23-28.
31. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006;61(1):17-22.
32. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, Vessey RS, Wedzicha JA. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):867-874.
33. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:71–78.
34. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:760–765.
35. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61(10):849-853.

36. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3):250–255
37. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130(2):326-333.
38. Sin DD, Man SF. Is systemic inflammation responsible for pulmonary hypertension in COPD? *Chest* 2006;130(2):310-312.
39. Şişman AR, Küme T, Akan P, Tuncel P. C-Reaktif Protein: Klinik önem, ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler, preanalitik ve analitik değişkenlikler. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007; 5(1): 33-41
40. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286(1):64-70.
41. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100(7):713-716.
42. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(26):2645-2653.
43. Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(7):522-525.
44. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy For The Diagnosis, Management And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2001.
45. Mirici A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tanımlama ve Ayırıcı Tanı. In: Umut S, Erdiñç E (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları Sayı 6. Galenos Yayıncılık, 2008: 1-9
46. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Pare PD. Synopsis of Diseases of the Chest. Çeviri: Türktaş H. Güneş Kitabevi Ltd Şti. 2006:660-676.
47. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48: 1185-1191

48. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498-1504
49. Kocabaş A. KOAH'ta Doğal Gelişim. In: Umut S, Yıldırım N (eds). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD Kitapları dizisi, Turgut Yayıncılık, 2005: 10-27
50. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976;24:3-18
51. Kocabas A., Hancioglu A, Turkyilmaz S, Unalan T, Umut S, Cakir B, Vollmer W, Buist S. Prevalance of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3 (Abstract Issue): A543
52. Samurkaşoğlu B. KOAH epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. In: Bartu Saryal S, Acıcan T (eds). Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 9-20.
53. Öz B. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Patoloji. In: Umut S, Erdinç E (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları Sayı 6. Galenos Yayıncılık, 2008: 23-35
54. Yıldırım N. KOAH. *Türk Toraks Derneği VI Kış Okulu Kurs Kitabı*, 2007: 74-84.
55. Eriş Gülbay B, Acıcan T. Patogenez ve İnflamasyon. In: Bartu Saryal S, Acıcan T (eds). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 21-33.
56. Saetta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:17-20.
57. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, O'Shaughnessy T, Ram FS, Qiu Y, Zhu J, Vignola AM, Kroegel C, Morell F, Pavord ID, Rabe KF, Jeffery PK, Barnes NC. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2007;30(3):467-471.
58. Cosio MG, Guerassimov A. Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:21-25.
59. Hulbert WM, McLean T, Hogg JC. The effect of acute airway inflammation on bronchial reactivity in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(1):7-11.
60. Bosken CH, Hards J, Gatter K, Hogg JC. Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunocytochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:911-917.

61. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, Calcagni P, Mapp CE, Ciaccia A, Fabbri LM. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1646-1652.
62. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM, Donner CF, Saetta M. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1277-1285.
63. Russell RE, Thorley A, Culpitt SV, et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: L867–L873.
64. Lim S, Roche N, Oliver BG, Mattos W, Barnes PJ, Fan CK. Balance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. regulation by interleukin-10. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1355–1360.
65. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, Okada Y, Yamasawa F, Nakahara K, Umeda A. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1476-1483.
66. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356(9240):1480-1485.
67. Yıldırım N. KOAH Patogenezi. In: Umut S, Yıldırım N (eds). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* . İstanbul; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD Kitapları dizisi, Turgut Yayıncılık, 2005: 41-57.
68. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003; 46:5s–13s
69. Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. *Thorax* 2002;57:1067–1070.
70. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity—a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006;7:70

71. Fabbri LM, Ferrari R. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine. *Breathe* 2006;3:40–49.
72. Hurst JR, Wilkinson TM, Perera WR, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:1219–1226.
73. Vassilakopoulos T, Roussos C, Zakynthinos S. The immune response to resistive breathing. *Eur Respir J* 2004;24:1033–1043.
74. Vassilakopoulos T, Katsaounou P, Karatza MH, Kollintza A, Zakynthinos S, Roussos C. Strenuous resistive breathing induces plasma cytokines: role of antioxidants and monocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1572–1578.
75. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbo N, Troosters T, Filella X, Barbera JA, Fernandez-Checa JC, Argiles JM, Roca J. Increased tumour necrosis factor-plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J* 2003;21:789–794.
76. van Eeden SF, Yeung AC, Quinlan K, Hogg JC. Systemic response to ambient particulate matter: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:61–67.
77. Mukae H, Vincent R, Quinlan K, English D, Hards J, Hogg JC, van Eeden SF. The effect of repeated exposure to particulate air pollution (PM10) on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:201–209.
78. van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J* 2000;15:915–921.
79. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(1):26–33.
80. De MM, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflamm-ageing and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett* 2005;579:2035–2039.
81. Morla M, Busquets X, Pons J, Sauleda J, MacNee W, Agustí AG. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J* 2006;27:525–528.
82. Müller KC, Welker L, Paasch K, Feindt B, Erpenbeck VJ, Hohlfeld JM, Krug N, Nakashima M, Branscheid D, Magnussen H, Jörres RA, Holz O. Lung fibroblasts from patients with emphysema show markers of senescence in vitro. *Respir Res* 2006;7:32.

83. Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:886–893.
84. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514–1519.
85. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121:127–130
86. Agustí A, Thomas a. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(6):478-481.
87. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29(5):923-929.
88. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbrocker D, Bethke TD. Roflumilast: an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:563–571.
89. Ouagued M, Martin-Chouly CA, Brinchault G, Leportier-Comoy C, Depince A, Bertrand C, Lagente V, Belleguic C, Pruniaux MP. The novel phosphodiesterase 4 inhibitor, CI-1044, inhibits LPS-induced TNF- production in whole blood from COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:49–54.
90. Hothersall E, McSharry C, Thomson NC. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax* 2006;61:729–734.
91. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, Fitzgerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2554–2560.
92. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1256-1276.
93. Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM, Agustí C, Lausier JA, Ueki IF, Grattan KM, Nadel JA. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(6):3081-3086.

94. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1530-1535.
95. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE; Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):358-364.
96. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990;45(8):579-585.
97. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi *Toraks Dergisi* 2000; 1 (ek 1):1-25
98. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(1):10-48.
99. Balasubramanian VP, Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12(2):106-112.
100. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Casaburi R. Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21(4):665-677.
101. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-40.
102. Rossi A, Poggi R, Roca J. Physiologic factors predisposing to chronic respiratory failure. *Respir Care Clin N Am* 2002;8(3):379-404.
103. Karabıyıkoglu G. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Pulmoner Hipertansiyon ve Kor Pulmonale. In:Umut S, Erdinç E (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Toraks Kitapları Sayı 6*. Galenos Yayıncılık, 2008: 256-268.
104. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(5):892-905.
105. Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, Pasierski T, Miskiewicz Z, Zielinski J. Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1989; 2: 856-860.

106. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 633–639.
107. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):40S-47S.
108. Günen H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Klinik Bulgular ve Tanısal Yaklaşım. In:Umut S, Erdiñç E (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları Sayı 6. Galenos Yayıncılık, 2008: 83-92.
109. Tetikkurt C. KOAH'ta Klinik. In: Umut S, Yıldırım N (eds). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD Kitapları dizisi, Turgut Yayıncılık, 2005: 71-73
110. Bartu Saryal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyon Testleri. In:Umut S, Erdiñç E (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları Sayı 6. Galenos Yayıncılık, 2008: 93-106.
111. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-1648
112. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1395-1399.
113. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, Celli BR. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):591-597.
114. Akman C. KOAH'ta Radyolojik Bulgular. In: Umut S, Yıldırım N (eds). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD Kitapları dizisi, Turgut Yayıncılık, 2005: 83-91.
115. Günen H. Günümüz Stabil KOAH Tedavisi. *KOAH Bülteni* 2008;2:1-2
116. Gross NJ. Outcome measures for COPD treatments: a critical evaluation. *COPD* 2004;1(1):41-57.

117. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):179-187.
118. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T. Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94(9):841-846.
119. Niederman MS, Clemente PH, Fein AM, Feinsilver SH, Robinson DA, Ilowite JS, Bernstein MG. Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program. Improvements are independent of lung function. *Chest* 1991;99(4):798-804.
120. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV1/FEV6 and FEV6. *Eur Respir J* 2006;27(2):378-383.
121. Akpınar-Elci M, Fedan KB, Enright PL. FEV6 as a surrogate for FVC in detecting airways obstruction and restriction in the workplace. *Eur Respir J* 2006;27(2):374-377.
122. Demir T, İkitimur HD. Dinamik hiperinflasyon. In: Yıldırım N (ed). *Akciğer Fonksiyon Testleri Fizyolojiden Klinik Uygulamaya*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı KiTap Dizisi-2. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2004: 66-70
123. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med* 2006;119:21-31.
124. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345(15):1075-83.
125. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121(5):1434-1440.
126. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T, Izumi T. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest* 1999;116(6):1632-1637.
127. Samet JM. A historical and epidemiologic perspective on respiratory symptoms questionnaires. *Am J Epidemiol* 1978;108(6):435-446.

128. Silverman M, Barry J, Hellerstein H, Janos J, Kelsen S. Variability of the perceived sense of effort in breathing during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988 ;137(1):206-209.
129. American Thoracic Society. Dyspnea, mechanisms, assesment, and management: A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 321-340.
130. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ;167(4):544-549.
131. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003;48(8):783-785.
132. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1384-1387.
133. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;21(2):87–93.
134. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB; Cardiovascular Health Study. The 6 minute walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003;123(2):387–398.
135. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004 Jan;23(1):28-33.
136. Demir G, Acıcan T. KOAH'ta Klinik Yaklaşım ve Dispnenin Değerlendirilmesi. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. In: Bartu Saryal S, Acıcan T (eds). Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 35-48.
137. Barr JT, Schumacher GE, Freeman S, LeMoine M, Bakst AW, Jones PW. American translation, modification, and validation of the St. George's Respiratory Questionnaire. *Clin Ther* 2000;22(9):1121-1145.
138. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
139. Gross NJ. Chronic obstructive pulmonary disease outcome measurements: what's important? What's useful? *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(4):267-271.
140. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29(6):1224-1238.

141. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J, Howard P, Gorzelak K, Lahdensuo A, Strom K, Tobiasz M, Weitzenblum E. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52(1):43-47.
142. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142(4):233-239
143. Berry JK, Baum C. Reversal of chronic obstructive pulmonary disease-associated weight loss: are there pharmacological treatment options? *Drugs* 2004;64(10):1041-1052.
144. Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003;123(5):1460-1466.
145. "Biomarkers Knowledge System Meeting Report." Office of Science Policy Office of the Director, NIH Bethesda, MD Meeting Summary Report. September 8, 2000. http://ospp.od.nih.gov/biomarkers/Biomarkers_Knowledge_System.pdf (15.12.2008)
146. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006 ;111(3):365-370.
147. Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schönhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006;27(2):390-396.
148. Valli G, Fedeli A, Antonucci R, Paoletti P, Palange P. Water and sodium imbalance in COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;61(2):112-116.
149. Rennard SI. Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities. *Eur Respir Rev* 2007; 16: 91-97
150. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31(3):492-501.
151. Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EF. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51(8):819-824.

152. Rennard SI. Chronic obstructive pulmonary disease: linking outcomes and pathobiology of disease modification. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(3):276-280.
153. O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA, Daraker A, Angco G, Broberg P, Pierrou S, Lund J, Holgate ST, Davies DE, Delany DJ, Wilson SJ, Djukanovic R. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax* 2004;59(10):837-842.
154. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(2):530-534.
155. Basyigit I, Yildiz F, Ozkara SK, Yildirim E, Boyaci H, Ilgazli A. Addition of inhaled corticosteroid on combined bronchodilator therapy in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18(6):422-426.
156. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest* 2006;130(5):1541-1546.
157. de Torres JP, Cote CG, López MV, Casanova C, Díaz O, Marin JM, Pinto-Plata V, de Oca MM, Nekach H, Dordelly LJ, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Gender differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008 Dec 1. [Epub ahead of print]
158. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-571.
159. Oliveira EB, Gotschlich C, Liu TY. Primary structure of human C-reactive protein. *J Biol Chem* 1979;254(2):489-502.
160. Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJM* 2003;96(11):793-807.
161. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998;35:745-753.
162. Erlandsen EJ, Randers E. Reference interval for serum C-reactive protein in healthy blood donors using the Dade Behring N Latex CRP mono assay. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60(1):37-43.
163. Hutchinson WL, Koenig W, Fröhlich M, Sund M, Lowe GD, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000;46(7):934-938.

164. Herbeth B, Siest G, Henny J. High sensitivity C-reactive protein (CRP) reference intervals in the elderly. *Clin Chem Lab Med* 2001;39(11):1169-1170.
165. Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin Chem* 2003;49(4):666-669.
166. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med* 2005;352(15):1611-1613.
167. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47(3):426-430.
168. Fröhlich M, Sund M, Thorand B, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin Chem* 2002;48(3):575-577.
169. Whitehead AS, Bruns GA, Markham AF, Colten HR, Woods DE. Isolation of human C-reactive protein complementary DNA and localization of the gene to chromosome 1. *Science* 1983;221(4605):69-71.
170. Zee RY, Ridker PM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis* 2002;162(1):217-219.
171. Szalai AJ, McCrory MA, Cooper GS, Wu J, Kimberly RP. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun* 2002;3(1):14-19.
172. Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A, Sharma P, Lowe GD, World MJ, Humphries SE, Hingorani AD. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(11):2063-2069.
173. Ablij H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med* 2002;13(7):412.
174. Szalai AJ. C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures. *Clin Dev Immunol* 2004; 11(3-4):221-226.
175. Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 1981;117(1):13-23.
176. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and

- standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485.
177. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107(3):499-511.
 178. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003;107(3):370-371.
 179. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002;13(5):561-568.
 180. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* 2003;49(8):1258-1271.
 181. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988;93(3):580-586.
 182. 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* 2002;166(1):111-117.
 183. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows: report working party standardization of lung function tests. European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 5-40
 184. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-1136.
 185. Feigenbaum H. The echocardiographic examination. In: Feigenbaum H (ed). *Echocardiography*, 5th Edition. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994: 68-78.
 186. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003;114:758-762
 187. Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2008;19(2):104-108.

188. Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000;118(3):656-664.
189. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996 ;313(7059):711-715
190. Canavan J, Garrod R, Marshall J, Jackson D, Ansley P, Jewell A. Measurement of the acute inflammatory response to walking exercise in COPD: effects of pulmonary rehabilitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(3):347-353.
191. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;29(3):527-534.
192. Gan WQ, Paul Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127: 558–564.
193. Maltais F. Skeletal muscles in chronic airflow obstruction: why bother? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(8):916-917.
194. van Durme YM, Verhamme KM, Aarnoudse AJ, Van Pottelberge GR, Hofman A, Witterman JC, Joos GF, Brusselle GG, Stricker BH. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(5):375-382.
195. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Córdoba-Lanús E, Muros de Fuentes M, Aguirre-Jaime A, Celli BR. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008;133(6):1336-1343
196. Snider GL. Understanding inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the process begins. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(8):1045-1046.
197. Azar RR, Rinfret S, Theroux P, Stone PH, Dakshinamurthy R, Feng YJ, Wu AH, Range G, Waters DD. A randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of antiinflammatory therapy with methylprednisolone in unstable angina (MUNA trial). *Eur Heart J* 2000;21:2026–2032.
198. Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, York E, Mainra RR, Ramesh W, Melenka LS, Wilde E, Cowie RL, Williams D, Gan WQ, Rousseau R; ABC (Advair, Biomarkers in COPD) investigators. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in

- chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1207-1214.
199. Perng DW, Tao CW, Su KC, Tsai CC, Liu LY, Lee YC. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium on COPD. *Eur Respir J* 2009 Jan 7. [Epub ahead of print]
 200. Kunisaki KM, Rice KL, Janoff EN, Rector TS, Niewoehner DE. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2(2):55-64.
 201. Mills NL, Miller JJ, Anand A, Robinson SD, Frazer GA, Anderson D, Breen L, Wilkinson IB, McEniery CM, Donaldson K, Newby DE, Macnee W. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2008;63(4):306-311.
 202. Onat A, Can G, Hergenç G. Serum C-reactive protein is an independent risk factor predicting cardiometabolic risk. *Metabolism* 2008;57(2):207-214.
 203. Pankow JS, Folsom AR, Cushman M, Borecki IB, Hopkins PN, Eckfeldt JH, Tracy RP. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001;154(3):681-689.
 204. Hersh CP, Miller DT, Kwiatkowski DJ, Silverman EK. Genetic determinants of C-reactive protein in COPD. *Eur Respir J* 2006;28(6):1156-1162.
 205. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1693-1722.
 206. J L Wright, R D Levy, A Churg. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005;60:605-609
 207. Mal H. Prevalence and diagnosis of severe pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(2):114-119.
 208. Higham MA, Dawson D, Joshi J, Nihoyannopoulos P, Morrell NW. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001;17(3):350-355.
 209. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557-1565.