



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOAH'LI HASTALARDA METABOLİK SENDROM VE
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ

Dr. Bahri TEMÜRAY
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mukadder ÇALIKOĞLU

MERSİN – 2010



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOAH'LI HASTALARDA METABOLİK SENDROM VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLİŞKİSİ

Dr. Bahri TEMÜRAY
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mukadder ÇALIKOĞLU

Bu tez, BAP-TF DTB (BT) 2009-10 TU protokol no'lu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN - 2010

TEŞEKKÜR

Eğitimimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında; çalışma süresince ve yazım aşamasında sabrını, hoşgörüsünü, bilgisini, yapıcı ve bilimsel eleştirilerini esirgemeyen, değerli insan, örnek hekim Prof. Dr. Mukadder Çalıkoğlu'na, asistanlık eğitimim boyunca ilgisi ve sevgisini sürekli yüreğimde hissettiğim Prof. Dr. Ahmet İlvan'a, asistanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Sibel Naycı, Prof. Dr. Bahar Ulubaş, Doç. Dr. Cengiz Özge ve Yrd. Doç.Dr. Eylem Özgür'e, rotasyonlarım sırasında eğitimime katkılarından dolayı tüm Dahiliye Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasındaki derin sabır, beceri ve katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalından Arş. Gör. Dr. Gökçen Alıcı Sert'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasına olan katkılarından dolayı Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Dilek Yılmaz, Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gülçin Eskandari, Dahiliye Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Kerem Sezer, Adli Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nursel G. Bilgin, Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Arzu Kanık ve Dr. Gülhan Örekici'ye teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık hayatım boyunca pek çok acı-tatlı olayı birlikte yaşadığım, günün her saatinde varlıkları ile zorluklara direnç katan sevgili asistan arkadaşlarıma, çalışma ortamının soğuk atmosferini sıcaklık ortamına dönüştüren, tüm servis hemşire ve hastane personeline teşekkür ederim.

Özveri kaynağı annem, babam ve canım kardeşime teşekkür ederim.

Ayrıca, asistanlık hayatım boyunca yalnızlığa mahkum ettiğim, hayatımın tüm aşamalarında sıkıntılarıma ortak olan sevgili eşim Nilgün Temüray'a yürekten teşekkür ederim.

Dr.Bahri Temüray

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	10
Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH)	10
Tanım	10
Epidemiyoloji	10
Risk Faktörleri	11
Patoloji	12
Patogenez	14
Fizyopatoloji	17
Tanı	19
Tedavi	20
KOAH'ta sistemik tutulum	20
Hs-CRP	22
TNF Alfa	24
İnterlökin 6	24
KOAH'ta endokrin değişiklikler	25
Leptin	25
Adiponektin	29
İnsülin	31
Koroner arter hastalığı ve arteryogenez	32
KOAH ve Kardiovasküler Hastalık	34
Metabolik Sendrom	35
Epidemiyoloji	38
Risk faktörleri	38
Patogenez	39
Tedavi	42
Metabolik Sendrom ve Kardiovasküler Hastalık	42
Metabolik Sendrom ve KOAH	42

GEREÇLER VE YÖNTEM	44
Yöntem	44
İstatistik Yöntem	47
BULGULAR	49
TARTIŞMA	60
SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	70
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	85
ŞEKİLLER DİZİNİ	87
TABLolar DİZİNİ	88

ÖZET

Günümüzde kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ile doğrudan ilişkisi olup olmamasına bakılmaksızın KOAH'a eşlik eden pek çok hastalık tanımlanmaktadır. Bunlar içerisinde koroner arter hastalığı (KAH), metabolik sendrom (MS), diyabet gibi özellikle üzerinde durulan bazı sistemik hastalıklar KOAH'ta prognozu belirgin derecede etkiler. Son yıllarda KOAH'ta sistemik inflamasyon, KAH, MS ve akciğer fonksiyonları konusunda giderek artan yayınlar mevcuttur. Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda prognozu yakından etkileyebilen KAH ve MS varlığının, hastalık şiddeti ve inflamasyon belirteçleri ile ilişkisinin araştırılması ve her üç durumun birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Bu çalışmada KOAH tanısı konulmuş ve son 3 aydır alevlenme geçirmemiş 154 stabil hastada MS ve KAH ilişkisi incelendi. Herhangi bir endikasyon ile koroner anjiyografi yapılmış olan KOAH'lı hastalar ACC/AHA (Amerikan Kardiyoloji Koleji /Amerikan Kalp Birliği) kriterlerine göre KAH açısından değerlendirilirken, bu hastalarda metabolik sendrom varlığı NCEP ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III) kriterlerine göre araştırıldı. Aynı zamanda hastalarda sistemik inflamasyonun belirteçleri olarak düşünülen IL6, TNF- α ve hs-CRP, MS ile ilişkisi bilinen insülin, HOMA indeksi, leptin ve adiponektinin serum düzeyleri ile KOAH, KAH ve MS ilişkisi araştırıldı.

NCEP ATP III kriterlerine göre MS prevalansı tüm KOAH'lılarda %35,71 olarak saptanırken evrelerine göre KOAH'lı hastaların MS prevalansı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. KOAH ve MS'un KAH gelişimi üzerine ayrı ayrı etkileri olduğu, KOAH'ta evre arttıkça KAH gelişim riskinin artması ile birlikte KOAH ve MS'un birlikte bulunması durumunda aditif etki ile KAH gelişim riskinin katlanarak arttığı belirlendi. KOAH'lı hastalarda MS varlığında, inflamatuvar markerların hiçbirinin (Leptin, Adiponektin, HsCRP, TNF- α , IL-6) KAH gelişimini öngörmede etkin belirteçler olmadığı görülürken, MS olmayan hastalarda ise yalnızca leptin düzeylerinin artışı ile KAH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: KOAH, Koroner arter hastalığı, Metabolik sendrom.

ABSTRACT

The Relationship Between Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease In COPD Patients

Recently, many disease attend to COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) is defined. Some systemic diseases such as coronary artery disease (CAD), metabolic syndrome (MS) and diabetes, affects prognosis in COPD strongly. In recent years, systemic inflammation, CAD, MS in COPD and their association with the pulmonary function is commonly investigated.

In our study, our goal is to research the relationship between systemic inflammation, MS and cardiovascular disease in COPD patients which changes the prognosis and the treatment of the COPD. The relationship between MS and cardiovascular disease were analysed in 154 patients with COPD diagnosed according to the GOLD 2009 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) who admitted to the Mersin University pulmonary medicine outpatient clinic. Patients with COPD were over 40 years, current or ex smokers and stable in condition. CAD was diagnosed according to ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) criteria and MS was diagnosed according NCEP ATP III (Third report of the National Cholesterol Education Programe) clinical guide-line in COPD patients. Also systemic inflammation markers IL-6, TNF- α , hsCRP and endocrine reseptors which are related to MS such as insulin, leptin, adiponectin and HOMA index levels were investigated. The prevelance of MS diagnosed according to NCEP ATP III in COPD patients were 35.71%. The prevelance of MS according to stages of COPD was not statistically significant.

As a conclusion, in our study, both COPD and MS effects the development of CAD separately. Also increase in COPD stages, raises the development of CAD. Association of COPD and MS together raises the development of coronary artery disease excessively because of their additive effects. In the presence of metabolic syndrome in COPD patients, none of the inflammatory markers (leptine, adiponectine, hsCRP, TNF- α , IL-6) effects the development of CAD significantly. In the absence of MS in COPD patients, only the effect of leptine in the development of CAD was stastatically significant.

Key Words: COPD, Coronary artery disease, Metabolic syndrome.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşlü olmayan ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açabilmektedir¹.

KOAH artık tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayınladığı 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre KOAH tüm dünyada 5. ölüm nedeni olarak kabul edilmekte ve her yıl yaklaşık 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir².

Gelişmiş ülkelerde en yaygın görülen çevresel risk faktörleri sigara içimi ve mesleki karşılaşmalardır. Sigara içimi havayolları ve akciğerde inflamasyon ile birlikte sistemik hücrel ve humoral inflamasyon, sistemik oksidatif stres, vazomotor ve endotel fonksiyonlarında değişiklik, prokoagülan faktörlerde artışa sebep olur³. Sigara içimi ile uyarılan sistemik inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), MS ve başka kronik hastalıklara da neden olarak, KOAH'ın doğal seyri ve klinik belirtilerini etkilemektedir. KOAH'ta KAH, hipertansiyon (HT), diyabet ve MS sık görülen ek problemlerdir.

KVH'nın tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen bu hastalıklar ölüm nedeni olarak halen tüm dünyada birinci sırada yer almakta ve hayat kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır. KAH'ın altında yatan esas neden, ateroskleroza yol açan endotel fonksiyon bozukluğudur. KAH'ın önemi, toplumdaki yaygınlığından, neden olduğu myokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ile getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı büyümektedir. Risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilirken (diyabet, hipertansiyon, enfeksiyon gibi), bazıları da değiştirilememektedir (aile hikâyesi, yaş, genetik ve ırksal faktörler gibi). İleri yaş, sigara, sedanter yaşam gibi ortak risk faktörleri nedeniyle KOAH ve KAH birlikteliği sık görülmektedir. KOAH'lı hastalarda pulmoner nedenler ile kıyaslandığında kardiyovasküler neden ile hastaneye başvurular 3 kat daha fazladır. Bununla birlikte KOAH hastalarında KVH nedenli mortalite oldukça yüksektir. Her iki hastalığın patolojisinin oluşmasında düşük dereceli sistemik inflamasyonun varlığı dikkat çekici bir durumdur. KOAH'taki sistemik inflamasyonun KOAH'lı hastalardaki iskemik kalp hastalığı ve aterosklerozun patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir⁴. Akciğer Sağlığı Çalışması'nda

(Lung Health Study) KOAH hastalarında KAH'a bağılı ölümler %25, TORCH çalışmasında %27 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, sigara içme öyküsü dahil edildiğinde, kalp krizinden ölümlerde, FEV1'in bağımsız belirleyici olduğu kabul edilmiştir. FEV1'deki her %10'luk azalma; tüm nedenlere bağılı mortaliteyi %14 kardiyovasküler mortaliteyi %28 ve fatal olmayan koroner patolojileri %20 oranında arttırmıştır⁵.

MS, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gelişimi ile ilişkili olarak obezite, bozulmuş glukoz ve insülin metabolizması, HT, dislipidemi gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan sistemik bir tablodur⁶. Yaş ve vücut kitle indeksi arttıkça prevalansı artış gösteren MS'un patogenezinde obezite, sedanter yaşam, kötü beslenme ve bilinmeyen genetik faktörlerin birbirini etkilemesi söz konusudur⁷.

MS prevalansı, yaş ve etnik özelliklere göre değişir. Çeşitli çalışmalarda dünya genelinde popülasyonun yaklaşık üçte biri MS'lu olarak bildirilmiştir. Fransa'da 30-39 yaş grubunda MS prevalansı % 5,6 iken, 60-64 yaş grubunda %17,5'e yükselmektedir⁸. Amerika Birleşik Devletleri'nde National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre MS prevalansı, genel popülasyonda %22, 20-29 yaş grubunda %7, 60-69 yaş grubunda %44 ve 70 yaş üzerinde %42 olarak bildirilmiştir⁹. Ülkemizde Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre, erişkinlerde MS sıklığı, erkeklerin %31 ve kadınların %43'ünde görülürken, Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarında da 20 yaş ve üzeri erişkinlerde MS sıklığı %35 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmaya göre bu oran erkeklerde %28,8 iken, kadınlarda %41,1 dir^{10,11}.

KOAH'lı hastalarda MS sıklığını araştıran çeşitli çalışmalar da mevcuttur. Kanada'da 2005 yılında yapılan, KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre MS prevalansını araştıran bir çalışmada, KOAH'lıların %47'sinde ve sağlıklıların %21'inde MS'un 5 kriterinden en az 3 tanesinin varlığı gösterilmiştir¹².

MS son yıllarda, özellikle hareketsiz yaşam tarzı ve sağlıksız beslenme alışkanlığı nedeniyle ülkemizde ve tüm dünyada giderek yaygınlaşan önemli bir KAH risk faktörü olmuştur¹³. Abdominal obezite ve insulin direncindeki artış MS'lularda KAH gelişimi için önemli risk faktörleridir¹⁴.

Ülkemizde TEK HARF çalışması verilerine göre MS'nin, KAH gelişiminin %53'ünden sorumlu olduğu bulunmuş ve aynı çalışmaya göre MS sıklığının 40 yaşından sonra %40-45 dolayında olduğu saptanmıştır¹⁵. Üçüncü NHNES

(National Health and Nutrition Examination Survey) raporunda KAH insidansının MS ve tip 2 DM varlığında %19,2 olduğu, buna karşın, MS'nin eşlik etmediği durumlarda, bu değerin %7,5'e düştüğü belirtilmiş ve MS varlığının KAH gelişimini hızlandıran önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır⁷.

Benzer ilişkiden KOAH'lı hastalarda da söz edilebileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda KOAH'lı hastalarda KAH gelişiminde MS'un etkileri ve KOAH'ta üzerinde durulan sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin belirlenmesini amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

Tanım

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle geri dönüşsüz hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlandırılması sıklıkla ilerleyicidir ve zararlı parçacık ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Temel olarak akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açabilir¹.

İrritanların solunum yoluyla uzun süre alınması sonucu akciğerlerde gelişen kronik inflamasyon; büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimini etkilemekte ve kronik bronşit, amfizem ve küçük hava yolu hastalığı gelişimine yol açmaktadır. KOAH'ta görülen yerleşik hava akımı obstrüksiyonu gelişiminde, küçük hava yolu hastalığı ve amfizem belirleyici öneme sahiptir. KOAH gelişimine genetik olarak duyarlı kişilerin, uygun çevresel risk faktörleri ile uzun süre karşılaşması neden olmaktadır. KOAH, gelişimi değişken bir hastalık olup, benzer risk faktörleri ile karşılaşan kişilerde hastalık farklı seyir izleyebilmektedir¹.

Epidemiyoloji

KOAH birçok ülkede halen yeterince tanısı konulamayan veya yanlış konulan bir hastalıktır. Bunun en önemli nedenlerinin başında KOAH'ta herkes tarafından kabul görmüş bir tanımlama ve akciğer fonksiyon test kriterlerinin bulunmaması gelmektedir¹⁶. Güney Amerika'nın beş şehrinde 40 yaş üzeri kişilerde KOAH prevalansının araştırıldığı PLATİNO çalışmasında, KOAH'lı hastaların %88,7'sinin daha önce KOAH tanısı almadığı ve daha önce KOAH olarak takip edilen hastaların sadece %36'sının bronkodilatör sonrası FEV1/FVC < 0,70 olduğu saptanmıştır¹⁶. Kırk yaş ve üzerinde KOAH prevalansı 1990–2004 yılları arasında yayımlanan çalışmaların meta analizinde %10 olarak bulunmuş iken, son yıllarda yapılan BOLD ve PLATİNO çalışmalarında bu oranın artık pek çok ülkede %20 civarında olduğu tespit edilmiş ve sigara içme yoğunluğu ve yaş ile bu oranın giderek arttığı bildirilmiştir¹⁶.

Türkiye'de 1976 yılında yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının %13,6 olduğu (erkeklerde %20,1 ve kadınlarda %8,2) bildirilmiştir¹⁷. BOLD çalışmasının Adana ilindeki kolunda KOAH prevalansının 40 yaş üzerinde %19,1 (erkeklerde % 29,3 ve kadınlarda % 9,9) olduğu bildirilmiştir¹⁸.

KOAH tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. DSÖ'nün yayınladığı 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre KOAH tüm dünyada 5. ölüm nedeni olarak kabul edilmekte ve her yıl yaklaşık 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir². Hastalığın prevalansı ve mortalite hızları ülkeler arasında anlamlı farklılıklar göstermektedir. Hastalığın yeterince bilinmemesi, yeterince tanı konulamaması ve takip yetersizliği nedeniyle mortalite ve morbidite verilerinin güvenilirliği etkilenmektedir¹⁹.

Risk Faktörleri

KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. KOAH'ta Risk Faktörleri

Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
-Sigara İçimi - Aktif sigara içimi - Pasif sigara içimi - Annenin sigara içimi -Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk -Diyetle ilgili faktörler - Yüksek tuzlu diyet - Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı - Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı -Solunumsal enfeksiyonlar -Beslenme -Mesleki maruziyet (organik ve inorganik tozlar) -Ev içi hava kirliliği (havalandırması az olan ortamlarda ısınma veya yemek pişirmek için biyomas kullanımı) -Açık havada hava kirliliği -Akciğer büyüme ve gelişimi -Oksidatif stres	-Cinsiyet -Alfa-1 antitripsin eksikliği -Genetik faktörler -Aile öyküsü -Etnik faktörler -Yaş -Hava yolu aşırı cevaplılığı -Atopi -Düşük doğum ağırlığı

KOAH, pek çok risk faktörünün karmaşık bir şekilde birbirleri ile ilişkili olduğu bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkmasında temel risk faktörü olarak sigara en önemli rolü oynasa da, sigara içmeyenlerde de KOAH ortaya çıkabilmektedir. Diğer risk faktörleri arasında, çevresel tütün dumanı ile iş yeri ortamındaki çeşitli kimyasallara ve tozlara maruziyet, iç ve dış ortam hava kirliliği gibi birçok faktör sayılabilir¹.

Patoloji

KOAH, hava yolları ve akciğer parankiminin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. KOAH'ta rol oynayan temel patoloji, kronik tekrarlayan inflamasyon, havayollarının hasarlanması, yeniden yapılanma ve bu süreçte gelişen tamir mekanizmalarıdır. KOAH patolojisinde gözlenen temel değişiklikler Tablo 2'de özetlenmektedir¹.

Tablo 2. KOAH'ta Patolojik Değişiklikler

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Proksimal hava yolları (trakea, bronş ve çapı>2 mm havayolları)	Makrofaj CD8 T lenfosit Az sayıda PMNL Eosinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Squamöz metaplazi
Periferik havayolları (çapı< 2 mm havayolları)	Makrofaj T lenfosit CD8>CD4 B Lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL Eosinofil	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşiyal fibrozis İntralumener inflamatuvar eksuda Hava yollarında daralma
Akciğer parankimi	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobuler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj Lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi

KOAH ve KVH arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli mekanizmalar vardır. Gerek KOAH gerekse KVH patolojisinin oluşmasında düşük dereceli sistemik inflamasyonun varlığı dikkat çekici bir durumdur. KOAH'taki sistemik inflamasyonun KOAH'lı hastalardaki iskemik kalp hastalığı ve aterosklerozun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir²⁰.

Sigara içimine bağlı oksidatif stresteki artış, antiproteazların inaktivasyonu, hava yolu epitel hasarı, mukus hipersekresyonu, proinflamatuvar mediatörlerin salınmasıyla oluşan lokal pulmoner inflamasyon, hava yolu yeniden yapılanması ve parankim harabiyetine neden olmaktadır. Günümüzde, KOAH'lı olgularda lokal inflamasyonun yanı sıra düşük dereceli sistemik bir inflamasyonun da eşlik ettiği gösterilmiştir. Bugün için sistemik inflamasyonun net bir tanımlaması olmamasına rağmen, inflamasyon kaskadının yapıtaşları olan C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, interlekin 6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa'nın (TNF- α) sistemik dolaşımda fazla miktarlarda bulunmasının sistemik inflamasyon kanıtı olduğu kabul edilmektedir²¹.

Dolaşımdaki adezyon molekülleri ve sitokinler sistemik damarlarda endotel hücrelerini stimüle ederek endotel disfonksiyonuna neden olur. Bunun sonucunda damar geçirgenliği artar ve oksidan yüklü makrofajlar damar duvarında birikir. Periferik kan hücrelerinde, özellikle de nötrofil ve lenfositlerde olan değişiklikler; kanda TNF- α eriyebilir TNF reseptörü (sTNF-R), IL-1, IL-6, CRP'nin artışına yol açar. Aynı zamanda hipoksi sonucu makrofajlar tarafından sitokin üretimi de artmaktadır³.

Ridker ve arkadaşları, bazal CRP düzeylerinin konsantrasyona bağımlı olarak gelecekteki kardiyovasküler olayların iki kat daha fazla ortaya çıkmasına neden olduğunu göstermişlerdir²³. Ortaya çıkan inflamatuvar değişiklikler KOAH ve KAH'ın ortak patogenezinin oluşturmaktadır. Sistemik yangının; ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, inme ve koroner ölümlerin temelini oluşturduğuna dair çarpıcı epidemiyolojik veriler bulunmaktadır. CRP, sistemik dolaşıma salgılandığında diğer yangısal sitokinlerin üretimini artırır, kompleman sistemini aktive edebilir, düşük dansiteli lipoproteinlerin makrofajlar tarafından alımını artırabilir, lökositlerin damar endoteline adezyonunu hızlandırabilir. Genel popülasyonda plazma fibrinojenindeki 1 g/L artış, koroner kalp hastalıkları mortalitesini 2,7 kat, KOAH mortalitesini 3,7 kat, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ise 2,2 oranında artırmaktadır²⁴.

Patogenez

KOAH'taki patolojik değişiklikler proksimal ve periferik hava yolları ile akciğer parankimini ve pulmoner vasküler yapıları kapsamaktadır^{1,25}. Söz konusu alanlarda, kronik inflamatuvar değişiklikler, akciğerin değişik alanlarında spesifik inflamatuvar hücrelerin düzeylerindeki artış ve tekrarlayan hasarlanma ve tamirden kaynaklanan yapısal değişiklikler (remodelling) mevcuttur. KOAH'lı hastalarda gözlenen inflamasyon, sigara ve diğer kronik iritanlara karşı normalde oluşan cevabın şiddetlenmiş halidir. Bu abartılı yanıtın mekanizması henüz anlaşılamamış olmakla birlikte genetik olarak belirlendiği düşünölmektedir. Bazı hastalarda sigara içmedikleri halde KOAH gelişebilmektedir. Sigara içmeyen bu hastalardaki inflamatuvar yanıtın niteliği bilinmemektedir. Akcięerlerdeki inflamasyon, oksidatif stres ve proteaz fazlalığı ile artmaktadır. Bu üç mekanizma KOAH'ın patogenezinden sorumlu tutulmaktadır. Ek olarak bronş aşırı duyarlılığı, kronik aşırı mukus sekresyonu, kronik bronkopulmoner enfeksiyonlar, genetik faktörlerin de patogenezde etkili olduğu belirtilmiştir. KOAH patogenezinde birçok hücre ve medyatör rol oynamaktadır¹.

Patogenezde rol oynayan hücre ve medyatörler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. KOAH Patogenezinde Rol Oynayan Hücre ve Medyatörler

İnflamatuvar hücreler	Medyatörler
Makrofaj	IL-8, IL-1β, IL-6
Nötrofil	TNF-α
CD-8 T lenfosit	LTB4
PGE2, PGF2, IP-10	Endotelin-1
Dedritik hücre	GM-CSF, TGF-β
Eosinofil	Büyüme faktörleri
	GRO-α
	ROS, NO, MIP-1α
	MCP-1

1. İnflamasyon

Sigara dumanı ve solunum yolu ile alınan iritan maddeler, hava yollarında ve akciğer parankiminde inflamatuvar bir yanıt gelişimine yol açabilmektedir. Bu inflamasyon, akciğerlerin tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa, doku hasarına neden olmaktadır. Sonuçta, mukus sekresyonunun artması, hava yolu daralması ve fibrozis, parankim harabiyeti (amfizem) ve damarsal değişiklikler oluşmaktadır. KOAH'taki inflamasyonun mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemektedir. İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, başta CD6 olmak üzere T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salınan değişik mediyatörler (proteazlar, oksidanlar ve toksik peptitler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır¹. Zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Bu durum, büyük olasılıkla, aktive makrofajlardan, epiteloid hücrelerden ve CD8 T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaktik faktörler salınmasına yol açmaktadır. KOAH'lı hastaların bronkoalveolar lavajlarında makrofaj sayısı 5-10 kat artmış bulunmaktadır. Daha da ötesi alveol duvarında bulunan makrofaj ve T lenfosit sayısı, parankim hasarının boyutları ile yakından ilişkilidir. Makrofajların, gerek nötrofil kemotaktik faktörler, gerekse proteolitik enzimler üreterek, KOAH'taki inflamatuvar süreci yönlendirdiği düşünülmektedir. IL-8 makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitel hücrelerinden salınabilir. KOAH'lı hastaların balgamlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan TNF- α 'nın IL-8 yapımını artırdığı düşünülmektedir. Hava yollarındaki nötrofiller için diğer güçlü kemoatraktan özellikteki sitokin LTB₄ olup, balgamda yüksek düzeylerde saptanmaktadır. α -1 antitripsin (AAT) eksikliği bulunan hastalardaki alveolar makrofajların büyük miktarlarda LTB-4 ürettikleri bilinmektedir. Kemotaktik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nörofil elastaz ve diğer proteazlar salgılayarak hem parankim harabiyetine katkıda bulunmakta, hem de mukus sekresyonunda artışa neden olmaktadır¹. T lenfositlerin inflamatuvar sürece katkıları ise çok iyi bilinmemektedir. KOAH'ta gelişen akciğer inflamasyonu oksidan/antioksidan ve proteaz/antiproteaz dengesini bozarak hava yollarında ve akciğer parankiminde hasar gelişimine neden olmaktadır. İnflamasyon derecesi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır¹. Stabil KOAH'ta inflamatuvar hücreler ile birlikte TNF- α , TNF- α reseptörleri (TNFR-55 ve TNFR-75), IL-1, IL-6, IL-8, CRP, LPS bağlayıcı protein, Fas ve Fas-L gibi inflamatuvar sitokinlere periferik kanda da rastlanmaktadır. Sistemik olarak artan

TNF- α ve CRP düzeyleri akciğer fonksiyonlarındaki azalma ile paralellik göstermektedir. Bu medyatörler kardiyovasküler hastalıklar ile de ilişkili bulunmuştur²⁷.

2. Proteaz/Antiproteaz Dengesi

Alveol duvar harabiyeti ve ekstrasellular matriks yıkımına yol açan proteolitik enzimler ile akciğer dokusunu koruyan proteolitik enzim inhibitörleri arasında dengesizliğin sonucu olarak amfizem gelişir. Bu dengesizliğe, proteinazların üretimi ya da aktivitelerinin artmasına karşın antiproteinazların inaktive olmaları veya üretimlerinin azalması yol açar. Solunum yollarına zararlı gaz ve partiküller ulaştığında AAT, α 1-kimotripsin ve α 2-makroglobulin ve epitelyum kaynaklı lökoproteaz inhibitörü (SLPI), doku metalloprotez inhibitörü (TMPI) devreye girer. İnflamatuar sitokinlerin aktive ettiği makrofajlar oksidan ve proteazları serbestleştirerek doku hasarına sebep olurken aynı zamanda büyüme faktörlerini de serbestleştirir. Sigara içen KOAH'lılarda bir yandan parankim harabiyeti, diğer yandan da fibrozis gelişir²⁸. Proteaz-antiproteaz dengesizliğinin amfizem patogenezinde ana rolü olduğuna inanılmaktadır. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ekspresyonu artmıştır ve akciğer fonksiyonunda progresif olarak bozulma ve amfizemde artış gösterilmiştir. Bu olay, MMP-2' nin şiddetli KOAH'ta doku remodelingi ve inflamasyonda rolü olduğunu düşündürmektedir²⁹.

3. Oksidatif Stres

Hava kirliliği, sigara dumanı, organizmanın metabolik aktiviteleri ve fagositoz fonksiyonları oksidanları oluşturur. Normalde solunum yolları ve parankimdeki antioksidanlar (serum albümin, laktoferrin, transferrin, müsin, superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi) oksidan yükü karşılamaya yeterlidir. Oksidanlar akciğerde inflamasyonun sürmesine, bronkokonstruksiyona, aşırı mukus salgılamasına yol açar. KOAH' ta oksidan/antioksidan dengesizliği önemli bir sorundur. Bu dengesizlik proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde destruksiyon ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna, mukusun yapı ve miktarında değişikliğe ve histon deasetilaz enzim miktarında azalmaya yol açar²⁸. KOAH'ta artmış olan oksidatif stresin kardiyovasküler risk artışına da katkıda bulunduğu hipotezini destekleyecek henüz yeterli miktarda yayın bulunmamaktadır. Bununla birlikte KVH' da oksidatif stres ile ilgili yayın sayısı KOAH' ta oksidatif stres ile ilgili yayın sayısından daha fazladır. KOAH hem

pulmoner hemde sistemik oksidatif stres ile ilişkilidir. Oksidatif stres hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti ile artar. Bu da KOAH'lı hastaların balgamındaki lipid peroksidaz yıkım ürünlerinin ölçümü ile tespit edilebilir. İskemik kalp hastalığında oksidatif stres ile yakın ilişkili bulunmuştur³⁰.

Fizyopatoloji

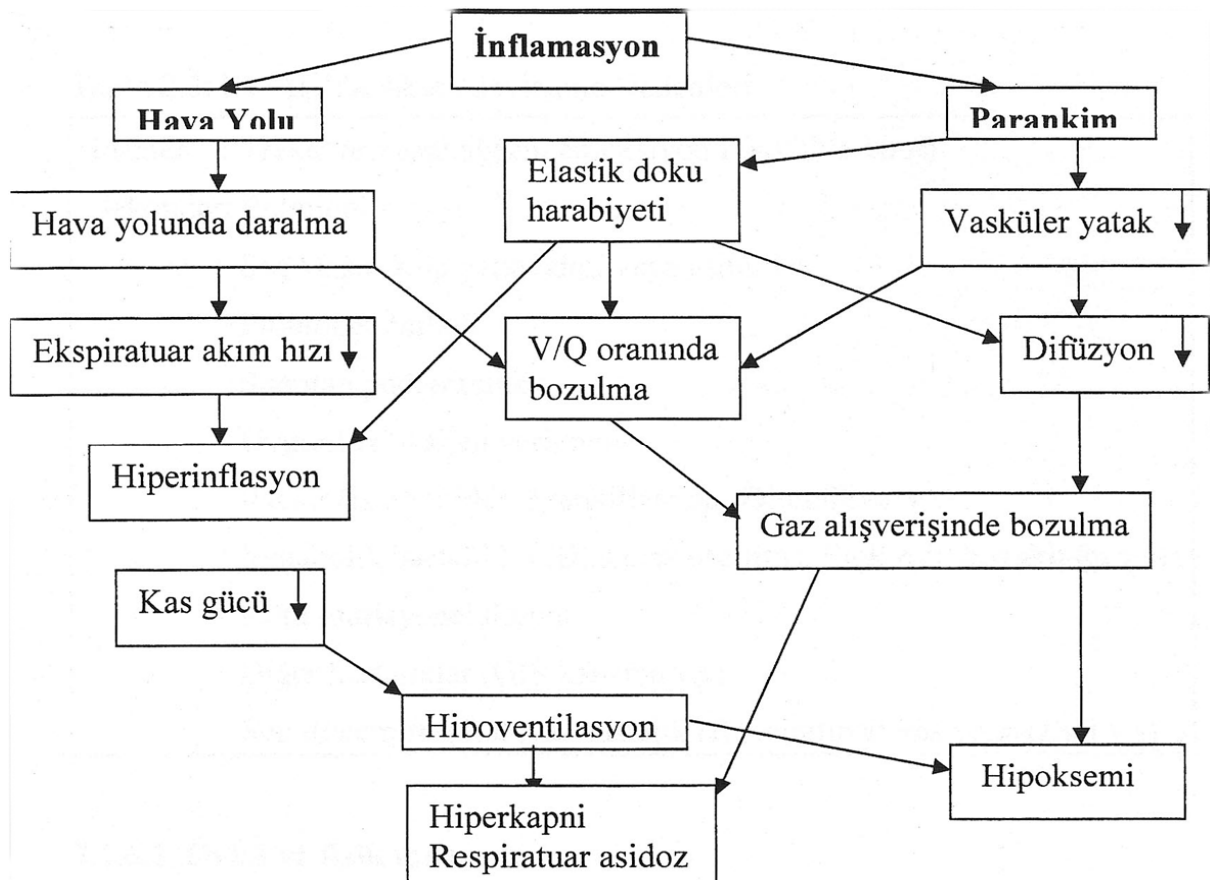
KOAH'ta fizyopatolojik değişimler Şekil 1'de özetlenmiştir.

Başta sigara olmak üzere çeşitli zararlı partiküllerin inhalasyonu sonucu oluşan inflamasyona özgü patolojik değişiklikler, akciğerlerin fizyolojik davranışlarını etkiler⁷. Hava akımı kısıtlanır ve hava hapsi görülür, gaz değişimi bozulur, mukus sekresyonları artar, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler ortaya çıkar¹. KOAH'ta periferik hava yollarında akım kısıtlanır, FEV1 ve FEV1/FVC azalır, ekspirasyonda periferik hava yollarında rezidüel volüm artar, inspiratuar kapasite azalır. Periferik hava yollarındaki darlık ve solunum kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı gelişen pompa yetersizliği ventilasyonu bozar. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vasokonstrüksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombüs oluşumu, tromboemboliler de perfüzyonu etkiler. Bunların sonucu olarak ventilasyon/perfüzyon oranı bozulur. Ek olarak amfizem komponentinin varlığı, difüzyonun bozulmasına yol açar. Tüm bu olaylar KOAH'ta hipoksemi ve hiperkapninin mekanizmasını açıklamaktadır¹. KOAH'ı olan olgularda istirahat solunum işi fazladır. Solunum sayısı arttıkça, solunum işi de paralel olarak artar ve egzersizde çok daha belirgin hale gelir; oksijen tüketim kapasitesinin %50' sini kullanır. Bu durum, azalmış kardiyak rezervi olan olgularda kardiyak fonksiyonların daha fazla azalmasına neden olur. Hiperinflasyon nedeniyle intratorasik basınç artışıyla birlikte venöz dönüşte azalma, kardiyak atımın azalmasıyla sonuçlanır. Bu durum, klinik olarak dispne nedeninin akciğer ya da kalp kökenli olduğu ayırımını yapmakta güçlük yaratmaktadır¹.

KOAH'ta bozulmuş bir nöroregülatuar sistem vardır ve sonuçta istirahat kalp hızı artışına, ritim bozukluklarına ve ektopik atımlara neden olur. İnflamasyonun yanı sıra bu tür mekanik ve fizyolojik etkiler de KOAH'ın kardiyovasküler olaylara zemin hazırlamasına neden olmaktadır. KOAH'ta hava yollarındaki darlık ile kardiyovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Azalmış FEV1'i olan olgular, ateroskleroz gelişimi açısından risk altında olan olgulardır. Sigara içen 5924 olgu 18 yıl boyunca izlenmiş ve FEV1 düzeyi en düşük olan gruptaki

olgularda kardiyovasküler mortalitenin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır³². Hole ve arkadaşları, en düşük FEV1 değerine sahip olanlardaki iskemik kalp hastalıklarına bağlı mortaliteyi erkeklerde %26, kadınlarda %24 olarak bildirmişlerdir³³.

Tüm bu çalışmalardan çıkarılan sonuç; sigara içimi, HT, total kolesterol gibi kardiyovasküler olaylar açısından majör risk faktörleri dışlandığında dahi düşük FEV1 değeri semptom olmasa da, kardiyovasküler mortalite açısından önemli bir risk faktörüdür. Hızlı FEV1 kaybı olan olgularda, bu riskin daha fazla arttığı da bilinmektedir.



Şekil 1. KOAH' ta Fizyopatolojik Değişimler

Tanı

KOAH'ın en önemli semptomları öksürük, balgam çıkarma ve efor dispnesidir. Dispne, kronik öksürük ve/veya balgam çıkarma yakınması olan ya da hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biomass yakıt kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyeti olan hastalarda KOAH akla gelmelidir ve tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Dispne, genellikle egzersizde artar, ilerleyicidir ve her gün vardır. Dispneye çoğunlukla öksürük eşlik eder. Hastaların %75'inde öksürük dispneden önce ortaya çıkar ya da dispne ile birlikte başlar; balgamlı veya balgamsız olabilir, sabahları daha belirgindir. Öksürüğe eşlik eden diğer önemli bir semptom ise balgamdır. Normal bireylerde 24 saatte 100 ml kadar balgam oluşabilir ve farkında olmadan yutulur. Bu nedenle hastanın farkına vardığı balgam patolojik olarak kabul edilir. Stabil dönemdeki hastalarda balgam mukoid olup, beyaz renktedir. Genellikle akciğer fonksiyonları bozulana kadar hava akım kısıtlamasının fiziksel belirtileri yoktur, saptanmasının duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür¹.

KOAH tanısı koymada spirometrik tetkik çok önemlidir. Hava yolu obstrüksiyonunun varlığı spirometrik olarak gösterilmelidir. Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes vermeyle çıkarılan hava miktarı (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava miktarı (FEV1) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV1/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır¹. Tipik KOAH'lı hastalarda hem FEV1, hem de FVC azalmıştır. Hava akım kısıtlaması varlığı bronkodilatör sonrası FEV1/FVC <0,70 şeklinde tanımlanır (Tablo 4). Yaşlılarda olduğundan fazla KOAH tanısı konulmasını önlemek için yaş ile normal değerler mutlak suretle karşılaştırmalı değerlendirilmelidir¹.

KOAH'ta akciğer grafisi tanı koydurucu değildir ancak alternatif tanıların dışlanması ve kalp yetmezliği gibi ek hastalıkların tanınması ile büyük-cerrahi müdahale gerektirecek bulguların saptanması açısından akciğer grafisi oldukça faydalıdır. KOAH ile ilgili olarak aşırı havalanma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale bulguları gözlenebilir¹. İlerlemiş KOAH'ta FEV1<%50 olan stabil hastalarda veya solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliğini düşündüren klinik durumlarda hasta oda havası solurken kan gazı ölçümü yapılmalıdır.

KOAH ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar; astım, kronik kalp yetmezliği, tüberküloz, bronşektazi, bronş karsinomu, kistik fibrozis, obliteratif bronşiyolit, diffüz panbronşiyolittir¹.

Tablo 4. KOAH'ta Spirometrik Sınıflandırma

Evre	Özellikler
I.Hafif KOAH	FEV1/FVC < %70 FEV1 ≥ %80 (beklenenin)
II.Orta KOAH	FEV1/FVC < %70 %50 ≤ FEV1 < %80 (beklenenin)
III.Ağır KOAH	FEV1/FVC < %70 %30 ≤ FEV1 < %50 (beklenenin)
IV.Çok Ağır (İleri) KOAH	FEV1/FVC < %70 FEV1 < %30 (beklenenin) ya da FEV1 < %50 (beklenenin) ile birlikte kronik solunum yetmezliği

Tedavi

KOAH'ta tedavinin hedefleri; semptomları gidermek, hastalığın ilerlemesini önlemek, egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini arttırmak, komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek, mortaliteyi azaltmak, tedaviye ikincil yan etkileri önlemek veya en aza indirmektir¹. Sigara bırakılması, tedavi programının her aşamasında bir hedef olarak yer almalıdır. Tedavi programı; hastaların değerlendirilmesi ve izlenmesi, risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH'ın tedavisi, alevlenmelerin tedavisini içermektedir¹.

KOAH'ta İnflamasyon ve Sistemik Tutulum

KOAH gelişimine yol açan inhale edilen zararlı partiküller ve gazlar akciğerde kronik inflamasyona ve doku yıkımına neden olur. İnflamatuar süreç yıkımın sınırlandırılmasını sağlayan savunma mekanizmalarına da zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar. KOAH patogeneğinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. KOAH'ta kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler, santral

hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılarda meydana gelir.

Son zamanlarda KOAH'taki inflamasyonun etkilerinin sadece akciğer ve hava yollarında sınırlı kalmadığı ve birçok organ sistemini ile yakından ilişkili olduğu hakkındaki bilgilerimiz giderek artmaktadır^{34,35}. Sistemik etkiler çoğu hastada bozulmuş fonksiyonel kapasite, nefes darlığında artma, hayat kalitesinde bozulma ve mortalitede artmaya neden olur³⁶.

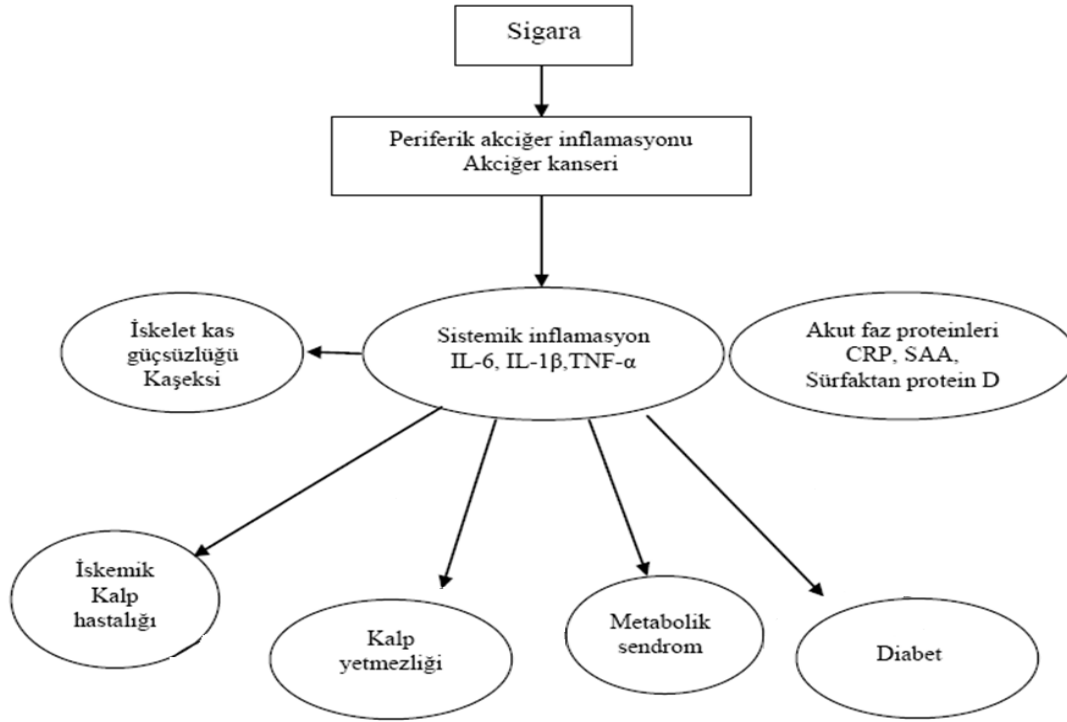
Fabbri ve arkadaşları makalelerinde 10 paket/yıldan fazla sigara içen, 40 yaşından büyük, KOAH'lı hastalarda tanının sadece KOAH'la sınırlandırılmaması; solunum, kardiyovasküler ve metabolik sistemin klinik ve fonksiyonel olarak ayrıntılı bir biçimde incelenerek kronik sistemik inflamatuvar sendromun ipuçlarının aranması gerektiğini belirtmiştir.

Bu yazarlara göre kronik sistemik inflamatuvar sendrom tanısı tablo 5'de belirtilen 6 komponentden en az 3 tanesinin bulunması ile konmaktadır³⁷.

Tablo 5. Kronik Sistemik İnflamatuvar Sendrom

1. 40 yaşından büyük olma
2. 10 paket/yıldan fazla sigara öyküsü
3. KOAH'la uyumlu semptom ve akciğer fonksiyonları
4. CRP artışı
5. Metabolik sendrom
6. Kronik kalp yetmezliği

Hastalığın temel patogenetik mekanizması olan kronik inflamasyonun oluşturduğu sistemik etkiler başta kardiyovasküler sistem olmak üzere, kas-iskelet sistemi, endokrin sistem gibi birçok uzak organ ve doku sisteminde çeşitli bozukluklarla karşımıza çıkmaktadır²⁰.



Şekil 2. KOAH'ta Sistemik Etkiler

C-Reaktif Protein:

Her biri 206 aminoasitten oluşan CRP ismini, Streptococcus Pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir³⁸. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. CRP, ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir.

Sağlıklı bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. CRP kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin % 90'da CRP < 3,0 mg/L olarak saptanır³⁹. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi > 5 mg/L olur, 48 saatte maksimuma ulaşır. Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır. CRP düzeyleri yaşla birlikte bir miktar yükselmektedir⁴⁰.

CRP düzeyleri sirkadiyan veya mevsimsel varyasyon göstermez, açlık, tokluk ve renal fonksiyonlardan etkilenmez. Ancak karaciğerden

sentezlendiğinden, ağır karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir⁴¹. İn vitro deneylerin sonuçlarına dayanarak, CRP'nin konak savunmasında ve doku onarımında rolü olduğu sonucuna varılabilse de, çok sayıda araştırmaya rağmen in vivo biyolojik fonksiyonu ve önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır. CRP kalsiyum bağımlı olarak çeşitli ligandlara bağlanabilir. Bunların en önemlisi, bakterilerin, mantarların ve parazitlerin hücre duvarında bulunan C-polisakkaritlerin parçası olan fosforilkolindir ki bu aynı zamanda insan hücre duvarındaki fosfolipidlerin bileşenidir. Ek olarak histonlara ve küçük ribonükleoproteine de bağlanabilir. Bağlanma sonrasında, VPR-ligand kompleksi presipitasyon ve klasik yoldan kompleman aktivasyonu gibi bir dizi reaksiyona sebep olabilir. Ayrıca süperoksit üretimini, nötrofil kemotaksisini, PAF (platelet activating factor) aracılığı ile trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir⁴².

CRP viral enfeksiyonlarda genellikle hafif yükselir. Bakteriyel enfeksiyonlarda ise CRP genellikle belirgin yüksektir. Erişkinde CRP > 100 mg/L ise, % 80-85 ihtimalle bakteriyel enfeksiyonu vardır. Bakteriyel enfeksiyonlarda verilen antibakteriyel tedavinin etkinliğini izlemeye kullanılmaktadır⁴³.

CRP düzeyleri KOAH'ta artmış mortalite ile ilişkilidir. Stabil KOAH'ta CRP ile hava yolu obstrüksiyonu, 6 dakika yürüme mesafesi ve BMI arasında ters bir ilişki bulunmuştur^{27,44}. Artmış CRP aynı zamanda KAH, miyokard enfarktüsü ve stroke için de bağımsız bir risk faktörüdür. Bununla beraber CRP' nin ateromatoz lezyonlarda da artıyor olması, aterogenezde etkin rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle KOAH'ta artan sistemik inflamatuvar mediatörler kardiovasküler olayların gelişimini de artırma eğilimindedir⁴⁶.

Kullanılan CRP ölçüm yöntemi CRP sonuçlarındaki farklılıkların kaynağıdır ve farklı CRP tiplerini ortaya çıkarır. Ölçüm yöntemine göre iki farklı CRP tipinden söz edilmektedir.

Geleneksel (Konvansiyonel)

Klasik olarak enfeksiyon hastalıkları, doku hasarı ve inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan kalitatif ve yarı-kantitatif ölçümleri kapsar.

Yüksek Duyarlılıklı CRP (HsCRP)

Geleneksel CRP testlerinin ölçebildiği düzeyden daha düşük CRP konsantrasyonunu belirleyebilen, analitik sensitivitesi yüksek bir CRP ölçüm yöntemidir. Yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) mikropartikül esasına dayalı ve sınır

değeri oldukça düşük olan bir analizdir. Başlıcaları immünradyometrik, immünnelometrik ve immünturbidimetrik yöntemler olan yüksek duyarlıklı bu yöntemlerin sonuçları karşılaştırılabilir düzeydedir⁴⁶.

HsCRP düzeyleri yaş, yüksek kan basıncı, obezite, MS, sigara, kronik enfeksiyon, yüksek proteinli diyet ile artarken, fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması ve statinler, fibratlar, niyasin, ezemiteb, tiazolidon gibi ilaçlar ile azalır.

Günümüzde KOAH, MS, DM, koroner vasküler risk ve prognoz belirlemeye yönelik çalışmalarda hsCRP ölçümlerine sıkça başvurulmaktadır⁴⁷.

TNF Alfa (Kaşektin)

Tümör nekrozu faktörü (TNF), birçok hücre tipi tarafından salgılanan ve kanserli hücrelerin yıkımını sağlayan bir sitokindir. 185 amino asitlik bir glikoprotein hormonudur, ancak bazı hücreler daha uzun veya daha kısa izoformlarını salgılayabilir. İnsanlarda 7. kromozomda kodlanır. İki formu bulunmaktadır;

1.TNF alfa (kaşektin)

2.TNF beta (lenfotoksin)

İki tipi kodlayan genler de MHC'de bulunmaktadır.

TNF- α (TNF alfa), başta makrofajlar olmak üzere birçok hücre tarafından üretilir. TNF, IL-1 ile birlikte ya da ayrı ayrı sistemik inflamasyonu tetiklemekte ve sistemik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ayrıca, nötrofil ve monositler için kemotaktiktir ve nötrofil aktivitesini artırır. TNF'nin lokal olarak konsantrasyonunun artması, septik şok, ateş, kas ağrısı, baş ağrısı gibi, bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili belirtilere neden olur⁴⁸.

İnterlökin 6 (IL-6)

Yağ hücresinden salgılanan insülin duyarlılığını etkileyen sitokinlerdendir. IL-6 birçok immun hücre (fibroblast, lökositler, endokrin hücreler, miyositler, endotel hücreler) tarafından üretildiği gibi yağ hücresinden de diğer hücrelere oranla daha fazla üretilir.

IL-6 yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler⁴⁹.

Viseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak hepatik trigliserid oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagülan madde sentezini artırır. Hipertrigliseridemiye neden olmaktadır. IL-6 reseptörüyle etkisini gösterir. IL-6 reseptörü, class-I sitokin reseptör sınıfındandır. IL-6 yağ dokusunun LPL aktivitesini ve enerji depolanmasını azaltır. Akut faz protein sentezini kontrol eder, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır, termogeneizde kortikotropin

salgılatıcı hormon (CRH) sekresyonunu arttırır⁵⁰. IL-6 kortizol salınımını, CRH ve ACTH salınımını stimüle ederek arttırır. Kortizol ise feedback inhibitör gibi IL-6 üretimini baskılar. Obezitede IL-6 seviyesi artar. Viseral yağ dokusu deri altı yağ dokusuna oranla 2-3 kat daha fazla IL-6 üretir. Plazmada vücut yağ kitlesiyle orantılı şekilde bulunur⁵¹.

KOAH'ta gelişen kaşeksinin mekanizmalarının araştırıldığı çalışmaların çoğunda sistemik inflamasyon en öncelikli konu olarak ele alınmıştır. İnflamatuvar anoreksiyada özellikle TNF- α , IL-6 ve IL-1 rol oynamaktadır⁵². KOAH'taki inflamasyonun ortaya çıkışı ve sürekliliğinde önemli rol oynayan TNF- α bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kapa B'nin salınımını artırarak hücrelerde protein yıkımına yol açabilir, bu özellikle kas kaybının mekanizmasında önemlidir⁵³. Plazma TNF- α düzeyleri birçok kaşektik KOAH'lı hastada ölçülmüş ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. Genel olarak KOAH'lı olgularda gelişen kaşekside inflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve özellikle de TNF- α 'nın artan düzeylerine dikkat çekilmekte ve sitokinlerin geniş fizyolojik etkilerinin yanında immünolojik ve nütrisyonel fonksiyonlarının da olduğu vurgulanmaktadır⁵³.

KOAH'taki sistemik inflamasyon özellikle TNF- α ve IL-6'yı içeren proinflamatuvar sitokinler üzerinden insülin direncini arttırarak tip-2 diyabet riskini arttırır⁵⁴. Benzer etkiyle TNF- α ve IL-6 yüksekliği MS'da da gösterilmiştir⁵⁵.

KOAH'ta Endokrin Sistemdeki Değişiklikler

KOAH'lı hastalarda hormonal yolların regülasyonu değişmiştir. Ancak KOAH'lı hastalarda endokrin değişikliklerle ilgili yapılmış çalışmalar az ve sonuçları çelişkilidir. Günümüzde endokrin bir organ olarak kabul edilen adipoz dokudan salgılanan belli başlı hormonlar adiponektin, leptin, TNF, visfatin ve resistindir.

Yağ dokusundan salgılanan adipositokinler arasındaki dengenin korunması glikoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır.

Leptin

Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilen leptin (Ob protein), adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden almıştır. Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 16 kilodalton moleküler ağırlıkta tek zincirli ve 167 aminoasit içeren bir protein hormondur.

Leptinin, nöroendokrin fonksiyonu, iştah, vücut ağırlığı ve termogenezin kontrolü, glikoz dengesi ve lipid metabolizması üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır⁵⁶.

Leptin vücutta baslıca adipoz dokudan sentezlenir ancak mide fundusu, iskelet kası, karaciğer ve plasentadan üretimi de gösterilmiştir. Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir⁵⁶.

Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu belirlenmiştir. Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık olarak 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve kan düzeyleri gece saatlerinde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner. Serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve deri altı/viseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır. Leptin düzeyinin en önemli belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve BMI olsa da birçok faktör leptin düzeyinin kontrolünde rol oynar. Obezite, gıda alımı, glukoz, hiperinsülinemi, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini artırırken, açlık, tiroid hormonları, büyüme hormonu, serbest yağ asitleri, soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin salınımı ve ekspresyonunu azaltır⁵⁷. Yaş, bazal glukoz konsantrasyonları ve etnik özelliklerin dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir⁵⁸.

Leptin reseptörleri sitokin ailesine aşırı benzerliği nedeniyle class I reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir⁵⁷⁻⁵⁹.

Leptin reseptörleri OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. OB-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahiptir, en çok hipotalamusta bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, hematopoetik hücreler, CD4+ ve CD8+ lenfositler, endotel hücreleri, plateletler, yağ dokusu) saptanmıştır. OB-Ra reseptörler intraselüler sinyal üretimi için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. OB-Ra reseptörlerin baslıca bulunduğu dokular ise böbrek, akciğer, koroid pleksus ve beyin kapilleridir. OB-Ra reseptörlerin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğu düşünülür^{57,60}. Dolaşımda esas olarak çözünür leptin reseptörlerine bağlı olarak bulunan leptin santral ve periferik etki göstermektedir. Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştah artırmak olan nöropeptit-Y'nin arkuat nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir. Başlıca tokluk faktörü

olarak tanımlanmış olan leptinin sadece enerji regülasyonunda rol almadığı cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiogenez ve osteogenezisde de önemli rolleri olduğu saptanmıştır⁵⁷.

Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. İnflamasyon sırasında leptin düzeyinin artması konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir⁵⁹. Leptin ve leptin reseptör defekti olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir. Bu bozukluklar başlıca hücre aracılı immün yanıtta olmaktadır ve özellikle viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı yanıtta azalma ve azalmış makrofaj fonksiyonları şeklinde kendini göstermektedir⁵⁷⁻⁵⁹. Leptin, monosit ve makrofajların proliferasyonunu uyarır⁶¹. Aktivasyon göstergeleri olarak da bilinen CD71, CD11c, CD11b, HLA-DR ve CD25'in hücre yüzeyinde ekspresyonları leptin ile artmaktadır. Leptin makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve TNF- α , IL-6 ve IFN gibi proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu artırır^{57,59,61,62}. Leptin, PMNL'lerin oksijen radikalleri üretimini ve kemotaksisini stimüle eder. NK hücrelerin diferansiyasyon, proliferasyon ve aktivasyonunu sağlar⁶².

Leptin, timik homeostazı ve IL-1 ve TNF- α gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler. Proinflamatuvar yolları aktive eden Th1 hücre diferansiyasyonuna yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre yanıtlarını düzenler. Th1 sitokin üretimini artırdığı, Th2 sitokin üretimini baskıladığı gösterilmiştir⁵⁹. Leptin IL-2 ve IFN üretimini artırıp IL-4 düzeyini azaltarak Th1/Th2 dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar ve lenfositlerde anti-CD3 uyarımına yol açarak lenfositleri Th1 yönünde proliferere olmaya doğru ilerletir. Leptinin ayrıca CD4+T hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir⁶³.

Leptin beslenme durumu ve enerji dengesindeki değişikliklere karşı oluşabilecek proinflamatuvar Th1 immün cevabını düzenler. Kilo alımı serum leptin düzeyi ile birlikte Th1 aktivitesinde de artışa neden olmaktadır. Azalmış gıda alımı leptin düzeylerini etkileyerek immün cevapta değişkenliğe yol açabilir. Leptin akut olarak enfeksiyonlarda ve inflamasyon durumlarında artmıştır. Leptin düzeyi vücuttaki yağ dokusu ile orantılı olmasına rağmen tamamen de ona bağımlı

değildir. Bunun en önemli göstergesi, açlık durumunda yağ dokusunda ciddi azalma olmadan leptin düzeyinin düşmesi ve beslenme ile henüz yağ depoları dolmadan leptinin yükselmesidir. Beslenmesi bozulmuş deney hayvanlarında leptin uygulaması sonrası immün cevaptaki bozulma ortadan kalkmıştır. T lenfositler, lösemik hücreler ve hematolojik progenitör hücrelerde proliferatif ve antiapoptotik etkisi gösterilmiştir⁶³. Endotelial hücrelerde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiyogenezi indüklediği belirtilmiştir⁵⁷. Ayrıca leptin endotelial hücrelerde kendi çok özel reseptörleri ile NO üretimini indükler. Leptin, sadece adipoz doku ile orantılı olarak salgılanan ve santral etkisiyle kilo alımını düzenleyen bir hormon değil, aynı zamanda immün sistem üzerine çok çeşitli etkileri bulunan düzenleyici bir sitokindir⁶³.

Leptin ve KOAH

Leptin düzeyleriyle KOAH arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan birçok araştırma yapılmış ve değişik sonuçlar ortaya koyulmuştur. Bugün ağırlıklı olarak düşünülen, kas kitlesi ve vücut ağırlığının kontrolünde önemli rolleri bulunan leptin plazma düzeylerinin kilo kaybı olan stabil KOAH hastalarında düşük olduğudur^{64,66}. Plazma leptin seviyeleri stabil KOAH'ta düşük seyrederken, akut atakta yükselmektedir⁶⁶.

Çalıkoğlu ve arkadaşlarının KOAH'ta leptin ve TNF- α düzeyleri ve bu belirteçlerin nutrisyonel parametreler ile olan ilişkilerini inceledikleri çalışmalarında, leptin ve TNF- α düzeylerinin ataktaki hastalarda stabil KOAH'lı hastalara göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Yine aynı çalışmada stabil KOAH'lı hastalarda leptin ile BMI arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir⁶⁷. Yuan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde Çalıkoğlu ve arkadaşları da stabil KOAH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında serum leptin düzeyleri bakımından bir ilişki bulunamazken, ataktaki KOAH hastalarında serum leptin düzeylerinin anlamlı olarak arttığı ve 7 günlük tedavi süresi sonunda serum leptin düzeylerinin bazal değerlerine geri döndüğünü göstermişlerdir. Bu yüksek leptin düzeyleri atakta KOAH'ın sistemik inflamatuvar yanıtı ile ilişkilendirilmektedir^{67,68}.

Leptin ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Birçok çalışmada CRP, platelet agregasyon ve aktivasyonunu içeren inflamasyon belirteçleri ve leptin arasında korelasyon gösterilmiştir. Obezitede yükselmiş leptin düzeyinin inflamasyon ve trombozisi artırarak kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunacağı ve bu etkilerin leptin direnci ile azalabileceği

bildirilmiştir⁶⁹.

Leptin ve Metabolik Sendrom

MS'da hiperleptinemik bir durum olduğu, serum leptin düzeyinin yağ doku kitlesi ve insulin direnci ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir⁷⁰. Leptin abdominal obezitede yüksek olmasına rağmen aslında obezite karşıtı bir hormondur, fizyolojik etkileri MS gelişimini engelleyici role sahiptir. Ancak veriler MS'da leptin direnci varlığını düşündürmektedir⁷¹. Hiperinsulinemi ve insulin direncinin leptin seviyelerini arttırdığı, leptinin ise IRS-1 fosforilasyonunu inhibe ederek insulinin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir^{72,73}.

Bu bilgiler leptin yüksekliğinin ve insulin direncinin birbirlerini tetiklediklerini göstermektedir. Sonuçta leptin, BMI, bel çevresi, HOMA indeksi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Leptin yüksekliğinin ateroskleroz oluşumuna katkısının olduğu saptanmıştır⁷⁴.

Adiponektin

Adipoz doku tarafından sentezlenen 247 aminoasitten olusan ve 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin, diğer isimleriyle, GBP28, adipoQ, ACRP30, kollagen VIII ve kompleman C1 benzeri bir plazma proteindir. Geniş aralık dilimleri içeren insan yağ cDNA sınıfı adiposit differansiasyonunun 3T3-L1 ve 3T3-F442A fibroblast safhasında izole edilir⁷⁵. Salgilandıktan sonra plazmada kollagen I, III, V'e bağlanır, II ve IV'e bağlanmaz. Adiponektin endotel adezyon moleküllerinin VCAM-I, ICAM-I ve E-Selektin ile olan ilişkilerini inhibe eder, inflamatuvar sitokinler (TNF- α gibi) ile ilişkiyi tetikler⁵¹. Bu sitokin kollajen benzeri bir proteindir ve kollajen VIII, X ve kompleman faktörü C1q ile yapısal bir homoloji göstermektedir⁷⁷.

Adiponektin etkilerinin glukoz metabolizmasındaki yeri ve mekanizması tam bilinmemekle birlikte adiponektin reseptörleri günümüze kadar belirlenememiştir. Adiponektinin insülin direncini azaltmaktaki farmakolojik etkisi, obez farelerin kas ile karaciğerindeki plazma yağ asidi düzeylerinde ve trigliserid içeriğinde meydana gelen bir azalma ile ilişkilidir⁷⁸. Adiponektin 5'-AMP-aktive protein kinaz aktivasyonuna ek olarak miyositlerde asetil-CoA karboksilaz, yağ asidi oksidasyonu, glukoz alımı ve laktat üretimini uyarır. Asetil-CoA karboksilaz fosforilasyonunu ve karaciğerde glukoneogenezde rol alan moleküllerin azalmasını da uyarmaktadır⁷⁹.

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak belirlenmemiştir. Ancak deneysel veriler adiponektinin anti-aterojenik ve antiinflamatuvar özellikleri olabileceğini düşündürmektedir⁸⁰.

Adiponektin ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Araştırma bulguları adiponektinin ateroskleroza karşı koruyucu bir rol oynadığını düşündürmektedir. Adiponektin düzeyinin düşmesi ile ateroskleroz sürecinin hızlandığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir⁸¹. Ayrıca erkeklerde obezite ve tip II DM gibi KVH'ya ilişkin bazı risk faktörleri ile de ilişkili bulunmuştur⁸². Aterosklerozun erken evresinde monosit makrofajlar düz kas proliferasyonunu başlatan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılamaktadırlar. Adiponektinin monosit makrofajlardan TNF- α sekresyonunu azalttığı ve aynı zamanda TNF- α ile indüklenen biyolojik etkileri zayıflattığı gösterilmiştir. Bu protein makrofajlardan TNF- α sekresyonunu ve "köpük hücre" oluşumunu baskılamaktadır⁸³.

Adiponektin endotel hücrelerinde in vitro intrasellüler adhezyon molekülü-1, endotel hücresi adhezyon molekülü-1 ve E-selektin ekspresyonunu baskılamaktadır, TNF- α ile uyarılan insan aortik endotel hücrelerinde monositlerin yapışmasını da önlemektedir⁸⁰⁻⁸⁴. Bu adipozit türevi proteinin son zamanlarda miyelomonositik progenitörlerin proliferasyonun yanı sıra fagositik aktivite ve makrofajlar tarafından TNF- α üretimi üzerinde inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu durum, myelomonogenik hücre dizilerinde apoptozu indükleyebilir⁸⁶. Adiponektinin inflamatuvar uyarılara yanıtta endotel hücrelerinin endojen bir düzenleyicisi olarak davrandığı düşünülmektedir⁸⁴. Birlikte ele alındığında bu veriler adipozit türevi olan bu sitokin, özellikle endotel hücrelerinde ve makrofajlarda anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle vasküler hasarın deney modellerinde ve aterosklerotik sürecin erken meydana gelen olaylarında koruyucu bir rol oynadığı öne sürülebilir.

Adiponektin ve Metabolik Sendrom

Şimdiye kadar bildirilen bulgular adiponektinin antihiperlipidemik, anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar özellikler taşıdığını düşündürmektedir. Yüksek serum adiponektin düzeyleri; yüksek insülin duyarlılığı ve glukoz toleransı ile ilişkilidir⁸⁷.

Obezite ve MS'da plazma adiponektin düzeylerinin düştüğü çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir^{70,87,88}. Bu nedenle, adiponektinin veya adiponektin

sekresyonunu ya da etkisini uyaran ilaçların insülin direnci; özellikle tip 2 DM ve obezite ile ilişkili hastalıklara karşı tedaviye yönelik seçeneklerde etkili olabileceği düşünülmektedir⁷⁸.

Adiponektin ve KOAH

Adiponektin plazma TNF- α düzeylerinin ve aktivitesinin düşmesine ve IL-6 üretiminde azalmaya neden olur. Adiponektin KOAH, KAH, tip 2 DM, MS ve romatoid artrit gibi hastalıkların patogenezi için immun ve inflamatuvar komponentleri ile etkiler⁹¹.

Adiponektinin hem stabil dönemde hem de ataktaki KOAH hastalarında, sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında arttığı görülmüştür. Bu nedenle adiponektin KOAH' ta düşük dereceli inflamatuvar yanıtın bir belirteci olabilir⁹².

İnsülin

KOAH'lı hastalarda gelişen diğer bir değişiklik insülin direncidir. İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur⁹³. İnsülin direnci olan pankreasta bir bozukluk olmadığı sürece kompensatuar hiperinsülinemi ile normal karbonhidrat metabolizması idame ettirilir. Beta hücresinde programlanmış bir defekt var ise, bir süre sonra beta hücresi kompensatuar hiperinsülinemiye sağlayamaz. Bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 DM gelişir. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur ve abdominal obezite ile birlikte MS'un altında yatan baskın risk faktörüdür. Ateroskleroza yol açan temel neden ise hiperinsülinemiden ziyade, hiperinsülinemi tablosu gösteren insülin direncidir. Kas gibi periferik dokular insülin direncinin asıl yeridir. Yapılan birçok çalışmada da tip 2 DM'li hastalarda insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında defektin en fazla olduğu yerin iskelet kası olduğu gösterilmiştir⁹⁴. İnsüline bağlı glukoz kullanımında defekt tip 2 diyabetikler dışında olmayanlarda da görülmektedir. Yağ dokusu vücudun enerji deposu olmasının yanı sıra, metabolik kontrolü sağlayan, hormonal olarak aktif bir doku olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusunda sentezlenen ve adipositokin olarak adlandırılan adiponektin, leptin, TNF- α ve IL-6 vücutta glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde aktif rol

oyunlar. İnsülin direncinin gelişiminde de yağ dokusundan salgılanan bu hormon ve sitokinlerin önemli rolü olduğu bilinmektedir⁹⁵.

Koroner Arter Hastalığı

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen bu hastalıklar ölüm nedeni olarak tüm dünyada halen birinci sırada yer almakta ve hayat kalitesini önemli derecede kısıtlamaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar her yaşta, önemli bir morbidite etkenidir ve prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Tıkalı KAH'ı genellikle koroner arterlerin aterosklerotik plakları ile daralması sonucu ortaya çıkar. Aterosklerotik plağı dışında konjenital anomaliler, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da, KAH görülebilmektedir. KAH altında yatan esas neden, aterosklerozu yol açan koroner endotel fonksiyon bozukluğudur. Endotel disfonksiyonu, inflamasyon, lipid birikmesi ve fibromusküler hiperplazi ile koroner aterosklerotik plak meydana gelmesiyle sonuçlanır. Oluşan bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşumuna son derece yatkındır. Bazı hastalar semptomsuz olabilmekte iken, çoğunda göğüs ağrısı bulunur. KAH'ın önemi, toplumdaki yaygınlığından, neden olduğu myokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ile getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı büyükmektedir. Sigara, fiziksel inaktivite, obezite gibi bazı risk faktörleri değiştirilebilir veya diyabet, hipertansiyon, enfeksiyon gibi bazı risk faktörleri kontrol altına alınabilirken, aile hikâyesi, yaş, genetik ve ırksal faktörlerin içinde sayılabileceği bazı risk faktörleri de değiştirilememektedir⁹⁶.

KAH tanısında hastadan alınan öykü çok önemlidir. Göğüs ağrısının niteliği ile birlikte tanı elektrokardiyografi (istirahat ve egzersizde iken) bulguları, myokard perfüzyon sintigrafisi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi ile konulmaktadır⁹⁶. Anjinası olan hastaların %25'inde istirahat elektrokardiyografisi normaldir; ancak nonspesifik değişiklikler veya eski iskemi bulguları gözlenebilir. Egzersiz testi en yararlı noninvaziv testtir ve sıklıkla diğer görüntüleme yöntemleri (sintigrafi, ekokardiyografi veya manyetik rezonans) ile kombine edilir. Stres perfüzyon sintigrafisi %75-90 oranında başarılıdır, ancak %20-30 yanlış pozitiflik olabilir. KAH'ı en iyi tanımlayan tanısal işlem ise koroner anjiyografidir⁹⁶.

Ülkemizde ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar yaygınlık açısından diğer ülkeler ile benzerdir. TEKHARF çalışmasından elde edilen 2007-2008 verilerine göre KAH sıklığı, 45-54 yaş grubunda %6, 55-64 yaş grubunda %17, >65 yaş kişilerde %28'dir⁹⁶.

Tablo 6. Ateroskleroz Oluşumunu Hızlandıran Risk Faktörleri

Risk Faktörleri
1- Yaş
2- Cinsiyet
3- Aile öyküsü
4- Sigara
5- Hipertansiyon
6- Obezite
7- Diabetes mellitus
8- Fiziksel inaktivite
9- Total kolesterol veya LDL kolesterol yüksekliği
10- Düşük HDL kolesterol düzeyleri
11- Psikolojik, sosyal, kültürel ve yapısal faktörler
12- Alkol
13- Prostaglandinler
14-Hiperkalsemi
15-Hiperkoagulobilité

İleri yaş, sigara, sedanter yaşam gibi ortak risk faktörleri nedeniyle KOAH ve KAH birlikteliği sık görülmektedir. Yaş, cinsiyet ve sigara öyküsünden bağımsız, hava akım kısıtlaması olan hastalarda kalp krizi nedeniyle ölüm riski önemli derecede yüksektir⁹⁶.

Sin ve arkadaşlarının çalışmasında hava akım kısıtlaması ile lipid profili, kan basıncı, sigara öyküsü eşleştirildiğinde ağır hava akım kısıtlaması olanlarda daha yüksek CRP ve CIIS (kardiyak zedelenme skoru) düzeyi saptanmıştır²⁷.

Arteryal katılık; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, HT gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir. Artmış aortik katılık; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir⁹⁸⁻¹⁰¹. Arteryal katılık yaşlanma ve metabolik bozukluklarla da ilişkilidir. Arteryal katılığın artması kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinin sonucudur¹⁰². Arteriyel katılık bağ dokudaki değişikliği veya inflamasyonu veya KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyona yanıtı yansıtır olabilir. Yine amfizemli hastalarda sistemik inflamasyona yanıt

olarak yaygın endotel fonksiyon bozukluğunu yansıtabileceği belirtilmektedir¹⁰⁴. Arteriyel katılık KOAH'lı hastalarda, sigara içen ve içmeyen sağlıklılara kıyasla CRP düzeyi ve hastalığın şiddetinden bağımsız bir şekilde artmıştır^{104,105}. KOAH'lı hastalarda arteriyel katılığın artması sistemik inflamasyon ile ilişkili olarak kardiyovasküler risk artışına sebep olur¹⁰⁶.

KOAH ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kalp ve akciğer arasında anatomik ve fonksiyonel yakın ilişki olduğu için bir organı etkileyen fonksiyon bozukluğu diğerini de etkilemektedir. Aradaki ilişki iki tipte sınıflandırılmıştır. Birincisinde sigara gibi ortak risk faktörleri nedeniyle KOAH'lı hastalarda KAH ve kalp yetmezliği oluşurken; ikincisinde KOAH'lı hastalarda intratorasik mekanik yükün artması nedeniyle kardiyak disfonksiyon oluşabilmektedir¹⁰⁷.

KOAH'ta KAH, serebrovasküler inme ve ani ölüm riski artmıştır¹⁰⁸. KOAH'lı hastalarda KAH ile ileri yaş, sedanter yaşam ve sigara içimi gibi ortak risk faktörleri vardır. KOAH hastalarında KVH nedenli mortalite oldukça yüksektir^{108,109}.

İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda KOAH'lı hastalarda kardiyovasküler kaynaklı ve akciğer kanseri nedenli ölümlerin solunum yetmezliği nedeni ile gelişen ölümlerden daha sık olduğu gösterilmiştir¹⁰⁹. Hava yolu obstrüksiyonu olan olguların yaş, cins ve sigara içiminden bağımsız olarak miyokard enfarktüsünden ölme riskinin yüksek olduğu kanıtlanmıştır¹⁰⁸. FEV1 daha önce hiç sigara içmemiş kişilerde bile kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur³³.

Akciğer Sağlığı Çalışması'nda KVH'ya bağlı ölümler %25 (ortalama yaş 50, ortalama FEV1 beklenenin %79), TORCH çalışmasında %27 (ortalama yaş 65, ortalama FEV1 beklenenin %44) olarak bulunmuştur. Bu hastalarda pulmoner nedenler ile kıyaslandığında kardiyovasküler nedenli hastane başvuruları 3 kat daha fazladır. Akciğer Sağlığı Çalışması 14 yıl süren yaklaşık 6000 hastanın izlendiği bir çalışma olup, sigara içme öyküsü dahil edildiğinde kalp krizinden ölümlerde FEV1'in bağımsız belirleyici olduğunu ortaya koymuştur. FEV1'deki her %10'luk azalma; tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %14, kardiyovasküler mortaliteyi %28 ve fatal olmayan koroner patolojileri %20 oranında arttırmıştır. Yine bu çalışmada hafif KOAH'lı hastaların ilk kez hastaneye yatışlarının %42'sinden ve ikinci kez yatışlarının %44'ünden kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olduğu, %14'ünden ise solunumsal nedenlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir¹¹¹. Hastalık

evresi arttıkça, enflamasyon yoğunluğu artmakta ve kardiyovasküler patolojilerin de gelişimi hızlanmaktadır. Sigaranın bırakılması ise kardiyovasküler komplikasyonları ve kanser riskini azaltmaktadır¹¹².

KOAH'lı hastalar ile yapılan bir diğer çalışmada FEV1'i <50 olan hastalarda arteriel katılığın FEV1'i >50 olan hastalara oranla arttığı gösterilmiştir¹⁰⁴.

Geniş populasyon çalışmalarında ileri KOAH'lılarda iki kat daha yüksek KVVH, 1,6 kat daha fazla hipertansiyon ve daha fazla hastaneye yatış gözlenmiştir. Her iki hastalığın patolojisinin oluşmasında düşük dereceli sistemik inflamasyonun varlığı dikkat çekici bir durumdur. KOAH'taki sistemik inflamasyonun KOAH'lı hastalardaki iskemik kalp hastalığı ve aterosklerozun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir²⁰.

KOAH'lı hastalardaki akciğerin periferik bölgelerindekine benzer şekilde aterosklerotik plaklarda da T helper-1 hücrelerinden IFN- γ salgılanması ve makrofajların sayısının artması ile karakterize düşük dereceli bir inflamasyon vardır¹¹³. KOAH'lı hastalar egzersiz ya da atak gibi nedenler ile sıkça hipoksiye maruz kalabilir. Bununla beraber hipoksi kardiyovasküler sistem üzerinde de geniş etkiye sahiptir. Hipoksinin aterogenez üzerindeki etkileri multifaktöriyel gibi durmaktadır. Bu faktörler temelde artmış inflamasyonu, oksidatif stresi, yüzeyel hücre adhezyon moleküllerinin artışı ve hemodinamik stresi içermektedir¹¹⁴. Ortak risk faktörleri ve her iki hastalığın patogenezinde kendine yer bulan sistemik inflamasyonun etkileri nedeniyle KOAH'lı hastalarda eşlik eden iskemik kalp hastalığı olanlarda da hava akım kısıtlaması olup olmadığı araştırılmalıdır¹¹⁵.

Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MS); abdominal obezite, glukoz-insulin metabolizması bozukluğu, dislipidemi ve hipertansiyon ile seyreden ve genellikle Tip 2 diabetes mellitus ve artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle karakterize olan proinflamatuvar, protrombotik bir bozukluktur¹¹⁶.

MS ilk kez Reaven tarafından 1988'de tanımlanmış olup, dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi gibi birkaç risk faktörünün kümелendiği hastalık grubu Sendrom-X olarak isimlendirilmiştir. Reaven, Sendrom-X'i, kardiyovasküler hastalıklar için katlanarak artmış bir risk faktörü olarak kabul etmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda Sendrom-X'in altında yatan sebebin insülin direnci olduğu ileri sürülmüştür. O andan itibaren bu sendrom yerine "insülin direnci sendromu"

terimi kullanılması benimsenmiştir. Son yıllarda bu sendrom daha çok metabolik değişiklikleri yansıttığı için “metabolik sendrom” terimiyle anılmaktadır^{116,117}.

Son 20 yıldır dünya genelinde MS’ lu kişi sayısında belirgin bir artış gözlenmektedir. Etiyolojisi multifaktoriyal olan MS, hareketsizlik, kolesterol içeriği yüksek besinlerin fazla alınmasıyla gelişen obezite, yaş ve çeşitli genetik faktörlerin birlikteliği sonucunda meydana gelir^{116,118}.

MS, KVVH’ya yol açan risk faktörleri topluluğudur. Bu metabolik risk faktörleri kan basıncı yüksekliği, hiperglisemi, dislipidemi, protrombotik faktörler ve proinflammatuar faktörlerin artmasıdır. MS’lu olgular KVVH olduğu kadar tip 2 DM için de yüksek risk altındadırlar. İnsülin rezistansı KVVH için olduğu kadar tip 2 DM gelişmesi için de esas risk faktörüdür¹¹⁹. Bu nedenle MS’un tanınmasının ana hedefi yüksek ateroskleroz ve tip 2 diyabet için yüksek riskli hastaları belirlemek ve bu riskleri düşürmek için gerekli olan önleyici tedbirleri almayı sağlamaktır. Obesite MS’un gelişimi aşamasındaki en önemli parametredir¹²⁰.

Öne sürülen farklı tanımlamalar nedeniyle MS tanısında problemler mevcuttur¹¹⁶. Tablo 7’de MS’un farklı tanımlamaları gösterilmiştir. MS’un tanı kriterleri, kronolojik sırayla 1998’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO)¹¹⁷, 1999’da EGIR (Avrupa insülin direnci çalışma grubu)¹²², 2001’de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP-III)⁶ tarafından tanımlanmıştır. Son olarak 2005’te bu kriterler hastalığı daha tanımlayıcı hale getirmek amacıyla Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından tekrar düzenlenmiştir¹²⁴. WHO tarafından 1998’de yapılan ilk tanımlamada insülin direncinin majör risk faktörü olduğu ve tanı için insülin direncinin zorunlu olduğu açıklanmıştır¹²⁵. EGIR tarafından 1999’ da WHO tanımlaması modifiye edilmiştir. Burada da insülin direnci tanı için esas olup, popülasyondaki plazma insülin seviyesinin üst çeyrek dilimi insülin direnci olarak tanımlanmıştır. WHO’dan farklı olarak EGIR abdominal obesiteye daha çok ağırlık vermiş ve diyabeti tanımlamaya dahil etmemiştir¹²⁶. NCEP ATP III tarafından 2001’de yapılan tanımlamada tek bir kriter gerekliliği yerine 3 kriterin olması gerekliliği kabul edilmiştir⁶. AACE (Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği), 2003’de NCEP ATP III tanımlamasını modifiye ederek insülin direncini yeniden temel kriter olarak kabul etmiştir¹²⁸. IDF, 2005’de abdominal obesitenin insülin direnci ile korele olduğunu belirterek ATP III kriterlerini modifiye etmiştir¹²⁹. IDF, MS risk faktörleri ve abdominal obesite

arasındaki ilişkide etnik farklılıklara dikkat çekmiş ve abdominal obesiteyi farklı tanımlamıştır¹²⁹.

Tablo 7. Metabolik Sendromun Farklı Tanımlamaları

Parametre	NCEP ATP III 2001	IDF 2005	WHO 1998	EGIR1999	AACE 2003
Gerekli olanlar		Bel çevresi ≥94 cm (E) ≥80 cm (K)	İnsülin direnci Açlık glukozu ≥110 mg/dl; 2. saat glukozu ≥140 mg/dl	İnsülin direnci veya açlık hiperinsülinemisi (%25i aşan)	İnsülin direnci için yüksek risk veya BMI≥25kg/m2veya Bel çevresi ≥102 cm(E) ≥88 cm (K)
Kriterlerin sayısı	≥3	Ve ≥2	Ve ≥2	Ve ≥2	Ve ≥2
Glukoz	≥100 mg/dl veya ilaç kullanımı	≥100 mg/dl Veya DM tanısı		110-125 mg/dl	glukoz≥110 mg/dl; 2. saat glukoz≥140 mg/dl
HDL-K	<40 mg/dl (E) <50 mg/dl (K) Veya düşük HDL için ilaç kul.	<40 mg/dl (E) <50 mg/l (K) Veya düşük HDL için ilaç kul.	<35 mg/l (E) <40 mg/l (K)	<40 mg/l	<40 mg/l(E) <50 mg/l(K)
Trigliserid	≥150 mg/dl veya yüksek TG için ilaç kullanımı	≥150 mg/dl veya yüksek TG için ilaç kullanımı	≥150 mg/dl	≥180 mg/dl veya dislipidemi için ilaç kullanımı	≥150 mg/dl
Obesite	Bel çevresi ≥102 cm (E) ≥88 cm (K)		BKO >0,9 (E), >0.85 (K),BMI≥30 kg/m2	Bel çevresi ≥94 cm (E) ≥80 cm (K)	
Hipertansiyon	≥130/85 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥130/85 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥130/85 mmHg

Öne sürülen farklı tanımlamalar nedeniyle MS tanısında problemler mevcuttur¹¹⁶. Tanımlama MS'un varlığı veya yokluğunu saptamada %93 hastada çakışmıştır. ABD'de IDF kriterlerine göre MS sıklığı, ATP III kriterlerinden %15-20 daha fazla bulunmuştur¹²⁸.

Epidemiyoloji

Son 20-30 yılda, yaşam tarzına bağlı olarak, dünyada obezite sıklığında ciddi artış olması, MS sıklığında bir patlamaya yol açmıştır. Bu artış, beraberindeki kardiyovasküler hastalık riskiyle önemli bir sağlık sorunudur. MS prevalansı, yaş ve etnik özelliklere göre değişir. Fransa'da 30-39 yaş grubunda MS prevalansı %5,6 iken, 60-64 yaş grubunda %17,5'e yükselmektedir⁸.

NHANES verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde MS prevalansı, genel popülasyonda %22, 20-29 yaş grubunda %7, 60-69 yaş grubunda %44 ve 70 yaş üzerinde %42 olarak bildirilmiştir⁹. NHANES verilerine göre, MS sıklığı kadınlarda giderek artmaktadır. Üçbinden fazla hastanın tarandığı Framingham Kalp Çalışmasına katılan, DM veya KVH olmayan kişilerde, MS prevalansının erkeklerde %26, kadınlarda %16,6 olduğu bulunmuştur. Sonuçlar yaşa göre düzeltildiğinde erkeklerde %56, kadınlarda %47'lik bir artış saptanmıştır¹³².

Ülkemizde, 2004 yılı METSAR sonuçlarına göre NCEP-ATP III kriterlerine göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde MS sıklığı %35 olup, bu oran cinsiyete göre dağıtıldığında, kadınlarda %41,1 ve erkeklerde %28,8 olarak saptanmıştır¹¹. TEKHARF çalışması verilerine göre, MS, erkeklerin %31'inde ve kadınların %43'ünde görülmüştür. Yine NCEP-ATP III kriterlerine göre MS sıklığı, TEKHARF çalışmasında 1990 yılında %24,4 iken, 10 yıl sonra %36,2'ye yükselmiştir. TEKHARF çalışması verilerine göre MS'nin, KAH gelişiminin %53'ünden sorumlu olduğu bulunmuş ve aynı çalışmaya göre MS sıklığının 40 yaşından sonra %40-45 dolayında olduğu saptanmıştır¹⁰.

Risk Faktörleri

Vücut ağırlığının artması MS için en önemli risk faktörüdür. NHANES III verilerine göre normal kilolularda %5, fazla kilolularda %22, obezlerde ise %60 oranında MS görülmektedir. İrk, ileri yaş, sigara, genetik faktörler, karbohidratdan zengin beslenme, fiziksel inaktivite, düşük sosyoekonomik düzey ve postmenopozal dönem diğer risk faktörleridir¹³⁵.

Patogenezi

1. İnsülin Direnci

MS' un gelişmesinde en önemli faktör insülin direncidir. İnsülin direnci dolaşımda normal veya artmış düzeylerde bulunan insülin hormonuna verilen biyolojik yanıtın yeterli olmaması ile karakterize klinik bir durumdur. Beslenme bozukluğu ve fiziksel aktivite kısıtlılığı gibi faktörler, periferik insülin direncinin gelişiminde rol oynamaktadır. İnsülin direnci her ne kadar kas ve yağ dokusu gibi insüline duyarlı dokularda insülin ile indüklenen glukoz transportundaki bozulma olarak tanımlanabilirse de yol açtığı klinik sonuçları dolayısı ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonuna da neden olmaktadır. Plazma glikoz düzeyleri normal iken de insülin direnci bulunabilir. İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir¹³⁶.

Diyabette görülen KVH'nın gelişiminde, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücrel ve metabolik mekanizmalar rol almaktadır¹³⁷. Bu nedenle ATP III kılavuzunda DM'li hastalardaki kardiyovasküler risk, KAH'taki ile eşit kabul edilmiş ve DM bir KAH eşdeğeri olarak tanımlanmıştır. Bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerde, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm gelişme riski, normal glikoz toleransı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur¹³⁸. Diyabetiklerde diğer MS faktörlerinin bir arada bulunması da, aterosklerotik KVH için daha yüksek bir risk ifade eder⁷.

DM insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden de kaynaklanabilen, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır¹⁴⁰. Diyabetli hastalarda ateroskleroza bağlı serebrovasküler, kardiyovasküler ve periferik damar hastalıkları, HT ve hiperlipidemi, diyabeti olmayanlara göre oldukça sık olarak karşımıza çıkar¹⁴⁰.

DM için tanı kriterleri son olarak Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve WHO ya göre normal açlık kan glukozu 100' ün altında olmalıdır. Açlık kan glukozu ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L) değeri ise diyabet için tanı kriteri olarak kabul edilmiştir (140). WHO kriterlerine göre diyabet aynı zamanda 75 gr glukoz ile yapılmış tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) olması ile de konabilir. Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) WHO' ya göre 75 gr glukoz ile yapılmış tolerans testinde (OGTT) 2.saat plazma glukozunun 140-200 mg/dl arasında

olduğu durumdur. IFG ve IGT'nin MS'la birlikteliği ve KVH riskinin fazla olduğu bilinmektedir¹⁴¹.

Geniş popülasyon çalışmaları KOAH'lı hastalarda hafif evrede bile diyabet sıklığının arttığını göstermektedir. Bu ilişkinin sebebi net anlaşılamamıştır ancak yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir. KOAH'taki sistemik inflamasyon diyabet ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle TNF-α ve IL-6'yı içeren proinflamatuvar sitokinler insülin direncini artırarak tip-2 diyabet riskini arttırmaları. CRP, TNF-α ve IL-6 yüksekliği aynı zamanda MS'da da gözlenmektedir^{141,142}.

Hipoksemisi olmayan KOAH'lı hastalarda sağlıklı kişilere kıyasla sistemik inflamasyona bağlı olarak daha çok insülin direnci gözlenmiştir. Bu ilişki KOAH'lı hastalardaki KVH ve tip 2 diyabet riskinin artmasına katkıda bulunduğunu gösterebilir¹⁴³. Periferik insülin direncini değerlendirmede insülin duyarlılık indeksleri, insülin-glikoz-C-peptid oranları, OGTT, Minimal model ile sık örnekli IV glikoz tolerans testi, glikozun sürekli infüzyon modeli (CIGMA), insülin tolerans testi, hiperinsulinemik öglisemik klemp testi (HECT), homeostasis model assesment (HOMA) kullanılan metotlardır.

Homeostasis Model Assesment (HOMA): Glikoz ve insülin değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen bir testtir. On saat mutlak açlık sonrası tek kan örneği alınır ve aşağıdaki formül kullanılır.

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık glikozu (mmol/L)} \times \text{Açlık insülini (mU/ml)}] / 22,5$$

İnsülin direnci olanlarda HOMA-IR >2,7dir⁷.

2. Hipertansiyon

Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. raporunda (JNC VII), normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilmiş, önceki kılavuzdaki normal tansiyon sınırları içinde bulunan sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg kan basınçları prehipertansiyon olarak sınıflandırılmıştır¹⁴⁵. MS kriteri olarak kan basıncı sınırlarında, kılavuzlar arasında da farklılık vardır. ATP III, IDF ve AACE kılavuzlarında kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri iken, WHO ve EGIR sınıflamalarında 140/90 mmHg alt sınırdır¹⁴⁶.

İnsülin direnci olanların sıklıkla esansiyel hipertansiyonu da vardır ve tersi de doğrudur¹⁴⁷. İnsülin, sağlam endotelde, nitrik oksit yoluyla vazodilatasyon

sağlar. İnsülin direncinde, azalmış nitrik oksit, endotelin-1'in vazokonstriktif etkisini karşılayamadığı için arteriyel vazokonstriksiyon meydana gelir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi renal sodyum atılımında azalma, sempatik sistem aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma ile HT gelişiminde etkilidir¹⁴⁸.

3. Abdominal Obesite

Obezlerde genellikle insülin direnci oluşmaktadır. Ancak insülin direnci olmayan kişilerde de belirgin abdominal obezite oluşursa MS gelişebilmektedir. Bu bulgular MS ile abdominal obesitenin ilişkisini desteklemektedir¹⁴⁹.

TEKHARF çalışmasında tanım için bel çevresi erkeklerde 102 cm, kadınlarda >88 cm olarak kullanıldığında, Türkiye'de erkeklerin %22,6'sı, kadınların %61'i abdominal obeziteye sahiptir. Bu sonuçlara göre toplam 10,5 milyon kişide abdominal obezitenin bulunduğu tahmini yapılmaktadır. Türk yetişkinlerinde KVH için en yaygın risk faktörleri arasında abdominal obezite, sigara içimi, HDL-kolesterol düşüklüğü ve HT'den sonra 4.sırada yer almaktadır¹⁵⁰.

4.Aterojenik Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi yüksek trigliserid (TG) düzeyi (>150 mg/dl), düşük HDL kolesterol düzeyi (kadında <50 mg/dl, erkekte <40 mg/dl) ve artmış VLDL partikülleri ile karakterizedir. Bu sendromda HDL dışı kolesterol düzeyi yükselmiş olabilir ancak sıklıkla gerçekte LDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak artmamıştır. Aterojenik dislipidemi gelişmesindeki temel faktör, obezitede hepatik lipaz aktivitesinin artmasıdır. Hepatik lipaz, HDL partikülünü parçalar ve kandaki düzeyini düşürür. Karaciğerde artmış serbest yağ asidi stimülasyonu ile trigliseridden zengin VLDL yapımı artar. Lipoprotein çekirdeğinde TG artarken kolesterol ester azalmasından dolayı HDL içindeki kolesterol azalır. TG'den zengin HDL ve LDL oluşur. HDL ve LDL'nin TG'den zengin yapıları metabolizmalarını değiştirir. Bu HDL' ler çabuk hidrolize olur ve düzeyleri düşer. Trigliseridden zengin LDL partikülleri lipolize maruz kalarak VLDL partiküllerini oluşturur. Meydana gelen dislipidemi oldukça aterojeniktir ve insülin direnci olan bireylerde kardiyovasküler riski artırır¹⁵¹.

5. Proinflamatuvar Sitokinler

MS' un düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yağ dokusuna yerleşen makrofajların, lokal ve sistemik dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin (CRP, TNF- α , IL-6) kaynağı olabileceği ileri sürülmektedir. Yağ dokusunda, kasta ve karaciğerdeki insülin direncinin; proinflamatuvar sitokinler ile

anti-inflamatuar sitokin olan adiponektinin relatif eksikliği ile ilişkili olmasının yanında bunların yaptığı zararların direkt sonucu olabileceğine dair bulgular vardır¹⁵².

MS, KVV ve tip 2 diyabet gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür. Obezite sistemik zararlanmaya neden olan önemli bir metabolik durum deformasyonudur. Obstruktif uyku apne hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, hiperürisemi, gut, mikroalbüminüri, hepatosteatoz, demans gibi pek çok hastalıkta obezite ile ilişkili bulunmuştur¹⁵³.

Tedavi

MS'da kilo kontrolünün sağlanması, yaşam tarzının değiştirilmesine rağmen devam eden kardiyovasküler ve tip 2 diyabet risk faktörlerinin tedavisi fiziksel aktivitenin artırılması temel tedavi hedefleridir¹⁵⁴.

Metabolik Sendrom ve Koroner Arter Hastalığı

MS'un KAH oluşumunda özel bir yeri olduğunun bilincine giderek artan bir şekilde varılmaktadır. Bu itibarla tanımı için geniş bir uzlaşmaya varılan kriterlerin belirmesi önem taşıdığı gibi, sendromun yaygınlığının, onu oluşturan unsurların sıklığının, KAH ile birlikteliğinin yetişkinlerimizdeki durumu ileri derecede önem taşıyan bilgilerdir. MS'da aterosklerotik kalp hastalığı riskinin normal kişilere kıyasla dört kat fazla olduğu bildirilmiştir. MS yaştan bağımsız olarak %70 dolayında bir ilave koroner risk katmaktadır^{6,15}.

Metabolik Sendrom ve KOAH

KOAH'taki sistemik inflamasyon sonucu açığa çıkan proinflamatuvar sitokinler, insülin reseptörlerini bloke ederek insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. Hafif KOAH'ta bile, DM'nin yaklaşık 1,5 kat arttığı bildirilmektedir. KOAH'lı olgularda DM ve KVV'nin birlikteliği, MS sıklığını yansıtabilir¹⁴. Kardiyopulmoner rehabilitasyon programına alınan KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre MS prevalansını araştıran bir çalışmada, KOAH'lıların %47'sinde ve sağlıklıların %21'inde MS'un 5 kriterinden en az 3 tanesi gösterilmiştir. Yine KOAH'lı erkeklerde %61, KOAH'lı kadınlarda ise %27 oranında MS saptanmıştır¹⁵⁸.

Obez ve normal kilolu KOAH'lılarda MS ve inflamasyon belirteçlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise obezlerde TNF- α , IL-6, leptin seviyeleri yüksek iken, adiponektin seviyesi düşük bulunmuştur. Ayrıca aşırı kiloluların %50'sinde

NCEP ATP III kriterlerine göre MS bulunmuşken normal kiloluların hiçbirinde MS gösterilememiştir^{157,158}.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Bu çalışmada Ekim 2009- Ekim 2010 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran GOLD 2009 kriterlerine göre klinik ve spirometrik olarak KOAH tanısı konulmuş, 40 yaş üzeri, herhangi bir endikasyon ile koroner anjiyografi endikasyonu konulmuş, halen sigara içen veya bırakmış 154 stabil hastada KVH ve MS ilişkisi incelendi. Hastalara sosyo-demografik özelliklerini, sigara içme öykülerini, ek hastalık varlığını, koroner anjiyografi tarihi ve sonucunu, dispne düzeylerini içeren bir anket formu uygulandıktan sonra nabız, tansiyon, boy-ağırlık, bel çevresi, BMI, FFM, FFMI ölçümleri alındı. Hemogram ve biyokimyasal testleri içeren periferik venöz kan ve arter kan gazı örnekleri alındı. Son 3 ay içinde atak geçiren ve sistemik steroid kullanan, koroner sendromu olan (akut miyokard enfarktüsü, kararsız anjina pectoris) ve aktif enfeksiyonu bulunan KOAH'lı hastalar çalışmaya alınmadı.

İncelemeler

1- Solunum Fonksiyon Testleri

Hastalara ATS kriterlerine uygun olarak Vmax22 Sensor Medics marka spirometre cihazı ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD. Polikliniğinde solunum fonksiyon testi üç kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedildi. Bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puf salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV1/FVC (%), FEV1 (%), FVC (%), It) değerleri ölçüldü. GOLD 2009'a göre KOAH evrelendirmesi yapıldı. Buna göre postbronkodilatör FEV1/FVC <%70 olanların, FEV1'i >%80 evre 1, FEV1 %50-80 arasında ise evre 2, FEV1 %50-30 arasında ise evre 3, FEV1<% 30 ise evre 4 KOAH olarak kabul edildi. Yine Vmax22 Sensor Medics marka analiz cihazı ile hastaların inspiratuar kapasite ölçümleri yapıldı.

2- Arter Kan Gazları

Oda havasında ve oturur pozisyonda heparinle yıkanmış enjektörle radyal arterden alınan 1 cc arter kan gazı örnekleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında kan gazı analiz cihazı ile değerlendirildi.

3- Periferik Kan Örnekleri

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri biyokimya tüplerine 20 cc konularak ölçümler yapıldı. HDL-K, LDL-K, trigliserid, total kolesterol enzimatik kolorimetrik metod ile COBAS-C-501 cihazında, açlık kan şekeri enzimatik hekzokinaz yöntemi

ile COBAS-C-501 cihazında, açlık insülini ise 12 saatlik bir açlıktan sonra Modüler Hitachi E-170 kemiluminesans yöntemiyle biyokimya laboratuvarında ölçüldü. HOMA (Homeostasis Model Assesment) indeksi ise açlık kan şekeri mmole çevrildikten sonra aşağıdaki formüle göre hesaplandı ve insülin direnci olarak kaydedildi.

HOMA indeksi $>2,7$ olanlar insüline dirençli kabul edildi. (HOMA indeksi: Açlık kan Şekeri x Açlık insülini/22,5)

Hs-CRP, COBAS-C-501 mikropartikül enhanced turbidimetrik yöntemi ile IL6, TNF alfa, Leptin, Adiponektin ise DSX Sistem cihazında EASIA yöntemi ile biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

4- Antropometrik Ölçümler, Kan Basıncı ve Fizik Muayene

Anket formu uygulandıktan sonra boy, ağırlık, kan basıncı ölçümü ve fizik muayene tek kişi tarafından Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde yapıldı.

a) Boy-Ağırlık Ölçümleri: Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta gerçekleştirildi. Ağırlık ölçümü hafif kıyafetler ile tartı üzerine çıkılarak, boy ölçümü ise çıplak ayakla, ayakta dik dururken derin inspirasyon sırasında başa temas eden zemine paralel ince çubuk ile ayak tabanı ve başın en üst noktası arası mesafe 0,5 cm hassasiyetinde ölçüldü.

b) Vücut Kitle İndeksi (BMI): Ağırlığın boyun karesine (m^2) oranı ile hesaplandı ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine göre 4 gruba ayrıldı¹⁵⁹.

Buna göre BMI: $< 18,5$ olanlar; düşük kilolu,

$18,5-24,99$ olanlar; normal kilolu

$\geq 25-30$ olanlar; aşırı kilolu

≥ 30 olanlar ise obez olarak kabul edildi.

c) Yağsız Vücut Kitle İndeksi (FFMI): Boş mide ile 15 dakika supin pozisyonda dinlendikten sonra Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beslenme bölümünde bulunan biyoelektrik empedans analizatörü ile hastaların yağsız vücut kitleleri (FFM) ölçüldü. FFM'nin boyun karesine oranı ile FFMI elde edildi.

d) Bel Çevresi: En alt kosta ile processus spina ilaca anterior superior arasındaki en küçük bel çevresi, göbek üzerinden yere paralel mezura ile ölçüldü.

e) Kan Basıncı: Onbeş dakika dinlenme süresinden sonra yatar pozisyonda iken her iki koldan ölçüm yapıp en yüksek değer kaydedildi. JNC VII'ye göre

arteriyel kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde olması ile hipertansiyon tanısı konuldu¹⁶⁰.

5- Diyabet Varlığı:

Açlık kan şekeri <100 mg/dl olması normal kabul edilirken, açlık kan şekeri ≥100 mg/dl olması hiperglisemi, >126mg/dl üzerinde olması DM olarak kabul edildi¹⁵⁹.

6- Koroner Arter Hastalığı

Herhangi bir endikasyon ile koroner anjiyografi yapılması planlanan stabil evredeki KOAH'lı hastalar koroner anjiyografi sonuçları ile KAH tanısı açısından değerlendirildi. Bu hastalara yapılan koroner anjiyografi sonrasında ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) lezyon klasifikasyonuna göre herhangi bir ana koroner arterde %50' nin üzerinde darlık olması KAH olarak kabul edildi¹⁶².

7-Metabolik Sendrom

Hastalarda MS varlığı NCEP ATP III (2001), IDF (2005), EGIR (1999) ve AACE (2003) MS tanı kriterlerine göre Tablo 8'de tanımlanan şekillerde araştırıldı.

Tablo 8. Metabolik Sendromun 4 Klinik Tanımlaması

Parametre	NCEP ATP III 2001	IDF 2005	EGIR1999	AACE 2003
Gerekli olanlar		Bel çevresi ≥94 cm (E) ≥80 cm (K)	İnsülin direnci veya açlık hiperinsülinemisi (%25i aşan)	İnsülin direnci için yüksek risk veya BMI≥25kg/m2veya Bel çevresi ≥102 cm(E) ≥88 cm (K)
Kriterlerin sayısı	≥3	Ve ≥2	Ve ≥2	Ve ≥2
Glukoz	≥100 mg/dl veya kan şekeri yüksekliği için ilaç kullanımı	≥100 mg/dl Veya DM tanısı	110-125 mg/dl	Glukoz≥110 mg/dl; 2. saat glukoz≥140 mg/dl
HDL-K	<40 mg/dl (E) <50 mg/dl (K) Veya düşük HDL için ilaç kullanımı	<40 mg/dl (E) <50 mg/dl (K) Veya düşük HDL için ilaç kullanımı	<40 mg/l	<40 mg/l(E) <50 mg/l(K)
Trigliserid	≥150 mg/dl veya yüksek trigliserid için ilaç kullanımı	≥150 mg/dl veya yüksek trigliserid için ilaç kullanımı	≥180 mg/dl veya dislipidemi için ilaç kullanımı	≥150 mg/dl
Obesite	Bel çevresi ≥102 cm (E) ≥88 cm (K)		Bel çevresi ≥94 cm (E) ≥80 cm (K)	
Hipertansiyon	≥130/85 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥130/85 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥140/90 mmHg veya HT için ilaç kullanımı	≥130/85 mmHg

İstatistiksel metod:

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 11,5 ve MedCalc 11,0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümlerin (cinsiyet, eğitim durumu, grup, gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse (yaş, boy, kilo, gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. İki

çok grup karşılaşmalarında Varyans Analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Metabolik sendrom varlığı ya da yokluğunda, KOAH evreleri ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin incelenmesinde logistik regresyon analizi kullanıldı ve Odds oranları güven aralıklarıyla beraber hesaplandı. Tüm testlerde 1.tip hata düzeyi maksimum 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda KVH ve MS ilişkisini araştırmak amacı ile 154 hasta incelendi. Tüm hastaların %71,42'sinde KAH, %35,7'sinde MS varlığı yukarıda söz edilen yöntemlerle tespit edildi.

Hastalar KOAH evresi bakımından kriterlerine göre üç gruba ayrıldı.

Tablo 9. KOAH'lı Hastaların Evrelerine Göre Yaş ve Sigara İçme Dağılımları

OZELLİKLER	Hafif (n:46, %)	Orta (n:52, %)	Ağır/ileri (n:56, %)	p
Yaş (yıl±SD)*	64,3±6,8	65,5±7,2	64,2±8,3	0,949
Sigara Halen içenler Bırakanlar	14 (30,43) 32 (69,56)	15 (28,84) 37 (71,15)	15 (28,78) 41 (73,21)	0,902
Sigara öyküsü (paket/yıl)*	40,2±12,5	40,4±13,8	40,9±19,2	0,987

*Ortalama ± standart sapma

Çalışmaya alınan KOAH'lı hastaların 46'sı GOLD evre I (%29,2); 52'si evre II (%33,9); 56'sı ise evre III-IV (%36,9)'de yer almaktaydı. Yaş ortalaması hafif KOAH'lı hastalarda 64,3±6,8, orta KOAH'lı hastalarda 65,5±7,2 iken ağır/ileri KOAH'lı hastalarda 64,2±8,3 idi. Hastaların yaş grubu dağılımlarında üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,974). Orta derecede KOAH'lı hastalar diğer gruplara göre daha yüksek eğitim düzeyine sahip olmasına rağmen üç grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (p=0,058). KOAH'lı hastaların 44'ü (%28,57) halen sigara içen kişilerden oluşmaktaydı. Hem hafif, hem orta, hem de ağır/ileri KOAH'lı olan hastalarda sigara içme öyküleri (p=0,987) ve halen sigara içenlerin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,902).

KOAH'lı hastaların andropometrik ve metabolik özellikleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. KOAH' lı Hastaların Andropometrik ve Metabolik Özellikleri

Özellikler	Hafif (n:46, %)	Orta (n:52, %)	Ağır/ileri (n:56, %)	p
Bel çevresi (cm)*	96,6±18,4	95,1±16,8	92,2±22,5	0,169
Kaşeksi				
Var	2 (% 4,34)	3 (%5,76)	15 (%26,78)	<0.01
Yok	44(% 95,65)	49 (%94,23)	41 (%73,21)	
HT				
Var	17 (%36,95)	25 (%48,07)	37 (%66,07)	0,012
Yok	29 (%63,04)	27 (%51,92)	19 (%33,92)	
Açlık kan glukozu (mg/dl)*	95,12±39,4	96,25±41,2	99,52±37,6	0,083
İnsülin (mmol/lt)*	8,21±4,6	8,69±5,2	9,38±5,5	0,980
İnsulin direnci				
Var	13 (%28,26)	14 (%26,92)	27 (%48,21)	0,035
Yok	33 (%71,73)	28 (%73,07)	29 (%51,78)	
Trigliserid (mg/dl)*	122,35±71,2	141,10±66,2	120,25±68,3	0,032
HDL (mg/dl)*	45,92±12,4	44,24±10,8	45,63±11,2	0,726
LDL (mg/dl)*	105,69±38,2	106,57±26,9	109,42±29,8	0,809
BMI*	26,65±5,6	27,15±5,1	25,16±5,8	0,069
FFM*	86,8±4,6	79,45±5,4	68,39±5,2	0,533
FFMI*	20,03±3,1	19,92±2,8	19,46±2,3	0,119

* Ortalama ± standart sapma

Hastaların bel çevresi, açlık kan glukozu, insulin düzeyleri, HDL ve LDL düzeyleri, BMI, FFM ve FFMI ortalamaları üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermez iken, HT ve insülin direnci varlığı, ağır /ileri KOAH grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulundu (Sırasıyla p=0.012 ve p=0.035). Ağır /ileri KOAH grubunda olan hastalar diğer gruplara göre daha kaşektik bulundu (p=0.01).

KOAH'lı hastalar HT, DM, MS sıklığı ve KAH varlığı açısından incelendiğinde, 79 (%51,2) hastada HT saptandı. Hafif KOAH'lı hastaların HT

prevelansı %21,5, orta derecede KOAH' lı hastaların %31,6, ağır/ ileri derecede KOAH'lı hastaların HT prevelansı ise % 46,8 olarak tespit edildi. Her üç grup arasında HT prevelansı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,012$).

NCEP ATP III kriterlerine göre tüm hastaların 55' inde MS olup, MS prevelansı %35,7 idi. Hafif KOAH'lı hastaların; MS prevelansı %29,38, orta derecede KOAH'lı hastaların % 38,18, ağır/ ileri derecede KOAH'lı hastaların MS prevelansı ise %32,72 olarak bulundu. Her üç grup arasında MS prevelansı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,663$).

Çalışmamızda DM prevelansı tüm KOAH'lı hastalarda %30,51 olarak belirlendi. Hafif KOAH'lı hastaların DM prevelansı %19,14, orta derecede KOAH'lı hastaların %27,65, ağır/ ileri derecede KOAH'lı hastaların DM prevelansı ise %53,19 olarak saptandı. Her üç grup arasında DM prevelansı açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,013$).

Hafif KOAH'lı hastaların KAH prevelansı %19,10 olarak saptanırken, orta derecede KOAH'lı hastaların %30,90 olarak ve ağır/ ileri KOAH'lı hastaların KAH prevelansı ise %50 olarak saptandı. KOAH'lı hastalarda KAH'ın evre arttıkça anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0,01$). Tablo11'de KOAH'lı hastaların evreleri ile arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 11. KOAH' lı Hastaların Evrelerine Göre Komorbiditeleri

	Hafif (n:46, %)		Orta (n:52, %)		Ağır/ileri (n:56, %)		
	n	%	n	%	N	%	p
DM	9 (47)	19,14	13 (47)	27,65	25 (47)	53,19	0,013
HT	17 (79)	21,51	25 (79)	31,64	37 (79)	46,83	0,012
MS	16 (55)	29,38	21 (55)	38,18	18 (55)	32,72	0,663
KAH	21(110)	19,10	34(110)	30,90	55(110)	50,00	<0.01

KOAH'lı hastalarda hastalık evresine göre MS kriterleri ve farklı tanımlamalarla MS prevelansı Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. KOAH' lı Hastalarda Metabolik Sendrom Prevelansı

Özellikler	Hafif (n:46, %)	Orta (n:52, %)	Ağır/ileri (n:56, %)	p
Hipertansiyon varlığı (Kan basıncı ≥140/90 mmHg)	17 (%36,9)	25 (%48,0)	37 (%66,0)	0,012
Santral obesite varlığı (E ≥102cm)	16 (%34,7)	18 (%34,6)	16 (%28,5)	0,737
Trigliserid yüksekliği olanlar (TG ≥150 mg/dl)	15 (%32,6)	22 (%42,3)	15 (%26,7)	0,229
HDL'si düşük olanlar (HDL <40 mg/dl)	16 (%34,7)	21(%40,3)	22 (%39,2)	0,836
Hiperglisemi (AKŞ≥100 mg/dl)	15 (%32,6)	22 (%42,3)	28 (%50,0)	0,209
Metabolik sendrom				
NCEP	16 (%34,7)	21 (%40,3)	18 (%32,1)	0,663
IDF	16 (%34,7)	20 (%38,4)	20 (%35,7)	0,934
EGIR	9 (%19,5)	13 (%25,0)	21 (%37,5)	0,113
AACE	14 (%30,4)	22 (%42,3)	25 (%44,6)	0,306

Hastalarda evrelere göre santral obezite, TG yüksekliđi, HDL dūřūklūđū, hiperglisemi prevelansları ve dōrt farklı klinik tanımlamaya göre MS prevelansları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. KOAH'lı hastalarda dōrt farklı klinik tanımlamaya göre MS prevelansları incelendiđinde en yūkses deđerler AACE'ye ait iken, en dūřūk deđerler EGIR'a aitti. NCEP ATP III kriterlerine göre MS tanımlamasının diđer tanımlamalarla uyumuna bakıldıđında en iyi uyum IDF'de saptandı (NCEP ATP III kriterlerine göre MS prevelansı %35,71, IDF'ye göre MS prevelansı %36,4, AACE'ye göre MS prevelansı %39,6, EGIR'e göre MS prevelansı %27,9). Daha sıkı metabolik eřik deđerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterleri MS deđerlendirilmesinde tūm dūnyada yaygın olarak kullanılmaktadır¹⁷⁶.

KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre MS'u olan ve olmayanların özellikleri Tablo 13'de gōsterilmiřtir.

Tablo 13. Metabolik Sendromu Olan ve Olmayan KOAH'lı Hastaların Özellikleri (NCEP ATP III Kriterlerine Göre)

Özellikler	MS var n=55,%	MS yok n=99,%	p
Yaş*	62,5±8,4	64,3±8,8	0,249
Ağırlık (kg)*	80,4±10,6	72,4±9,6	0,035
Bel çevresi(cm)*	104,5±10,2	91,5±11,4	<0.01
BMI(kg/m2)*	28,2±4,2	24,1±3,8	<0.01
İnsulin direnci*			
Var	30 (54,5)	24 (24,2)	<0.01
Yok	25 (45,5)	75 (75,8)	
Adiponectin (µg/ml)*	695,1±112,4	865,6±141,6	0,349
IL-6 (pg/ml)*	12,9±6,8	12,9±6,4	0,412
TNF-α (pg/ml)*	12,1±5,2	13,1±5,8	0,793
HsCRP (mg/L)*	4,2±1,2	3,1±1,1	0,113
Leptin (ng/dl)*	4,1±2,1	1,6±0,4	<0.01
İnsülin (mmol/lt)*	11,5±7,2	8,1±6,2	<0.01
İnspiratuar kapasite*	2,4±0,2	2,4±0,5	0,325
KOAH Evre			
Hafif	16 (29,1)	30 (30,3)	0,663
Orta	21 (38,1)	31 (31,3)	
Ağır/İleri	18 (32,7)	38 (38,3)	
MS temel kriterleri			
HT	47 (85,4)	32 (32,3)	<0.01
Santral obesite	39 (70,9)	11 (11,1)	<0.01
Hipertrigliseridemi	34 (61,8)	18 (18,2)	<0.01
Düşük HDL	36 (65,4)	23 (23,2)	0,032
Hiperglisemi	33 (60,0)	32 (32,3)	0,756

* Ortalama ± standart sapma

Buna göre KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar arasında yaş, açlık kan şekeri, KOAH hastalığının evresi, inspiratuar kapasite, adiponektin, IL-6, TNF- α ve hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), HDL, LDL, trigliserid, insülin, HOMA indeksi, bel çevresi, leptin, BMI ve kan basıncı düzeylerinin istatistiksel olarak arttığı görüldü ($p<0,05$).

Çalışmamızda temel olarak araştırılan konu olan, KOAH'lı hastalarda MS varlığı ve yokluğunda KAH sıklığı ve hem KOAH hem de MS' un KAH gelişimi üzerine olan etkilerinin ve birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi amacı ile, KOAH'lı hastalar için lojistik regresyon analizi modeli ile tablo 14' te belirtildiği gibi 2 karşılaştırma denklemi (kontrast) oluşturuldu.

- 1: KONTRAST 1'de hafif KOAH (n:46) ile orta-ağır KOAH (n:108) birer grup,
- 2: KONTRAST 2'de hafif-orta KOAH (n:98) ile ağır derecede KOAH (n:56) birer grup olarak belirlendi.

Tablo 14. Lojistik Regresyon Analizi Modeli İçin Oluşturulan Hasta Grupları

Kontrast 1	n	Kontrast 2	n
Hafif KOAH	46	Hafif - orta KOAH	98
Orta-ağır KOAH	108	Ağır KOAH	56

Kontrast 1 de hafif KOAH'lı hastalar orta-ağır gruptaki hastalarla, kontrast 2 de hafif-orta evredeki KOAH'lı hastalar ileri evre deki hastalarla,

- a) MS varlığı/yokluğunda KAH gelişimi,
- b) İnflamatuvar belirteçlerin KAH gelişimindeki etkisi bakımından karşılaştırıldı.

MS varlığı ya da yokluğunda, KOAH evreleri ile KAH arasındaki ilişkinin incelenmesi Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Metabolik Sendrom Varlığı ya da Yokluğunda, KOAH Evreleri İle KAH Arasındaki İlişki

	Metabolik Sendrom	
	Var (n=55)	Yok (n=99)
	KAH risk katsayısı, OR(CI), p	
Orta-ağır KOAH'lılarda hafif hastalara göre	8,40 [1,42-49,4], p=0,019	1,64 [0,61-4,39], p=0,322
Ağır KOAH'lılarda hafif - orta hastalara göre	Sonsuz	2.98 [1,23-7,24], p=0,015.

Buna göre MS yokluğunda orta/ağır evre KOAH hastalarında hafif evredeki hastalara göre KAH riski açısından anlamlı bir artış saptanmadı. (O:R = 1,643 [CI 0,61-4,39] p=0,322). Yine MS yokluğunda ağır KOAH'lılarda hafif orta evredeki hastalara göre (yani KOAH şiddetindeki artış ile) KAH gelişiminin yaklaşık 3 kat arttığı izlendi. (O:R =2,989 [CI 1,23-7,24] p=0,015). MS'ü olan KOAH'lılarda ise orta/ağır evredeki hastalarda KAH gelişme riski hafif KOAH'lılara göre 8,4 kat yüksek bulundu (O:R = 8.409 [CI 1,42-49,4] p=0,019). Ağır KOAH'lı hasta grubunda ise MS varlığında KAH olmayan hiç hastanın bulunmaması KAH gelişimi riskini matematiksel olarak hesaplamamızı engelledi ve KAH gelişim riskinin istatistiksel olarak sonsuz olduğu şeklinde yorumlandı.

Tablo 16'da gösterildiği üzere KOAH evrelerine göre MS ile KAH arasındaki ilişkiye bakıldığında ise hafif KOAH'lılarda (n=46), MS varlığının, MS yokluğuna göre KAH riskini 7,22 kat artırdığı tespit edildi (O:R = 7,229 [CI:1,86-27,99] p=0,004). Hafif-orta KOAH'ı bulunan 98 hastada, MS varlığının, MS yokluğuna göre KAH riskini 15,8 kat artırdığı belirlendi (O:R = 15,82 [5,673 -44,141] p=0,000). Orta-ağır KOAH'ı olan hasta grubunda (n=108), MS varlığının, MS yokluğuna kıyasla KAH riskini 37 kat artırdığı gözlemlendi. (O:R = 37,00 [8,18 -167,21] p=0,004). Ellialtı ağır KOAH'lı hastada MS varlığının, MS yokluğuna göre KAH riskini hesaplanamayacak derecede artırdığı görüldü (O:R = 2X 10⁹).

Tablo 16. KOAH Evrelerine Göre Metabolik Sendrom Olup Olmaması İle KAH Arasındaki İlişki

	KAH gelişme riski			
	KOAH evresi			
	Hafif (n=46)	Hafif/orta (n=98)	Orta/ağır (n=108)	Ağır (n=56)
MS olan hastalar MS olmayan hastalarla karşılaştırıldığında	7,22 [1,86-27,99] p=0,004	15,82 [5,673- 44,141] p=0,000	37,00 [8,18-167,21] p=0,004	2x10 ⁹

MS'u olan KOAH'lı hastalarda, inflamatuvar ve nöroendokrin belirteçlerin, KAH'ı öngörmedeki etkinliği değerlendirildiğinde hastalığın tüm evrelerinde bu belirteçlerin hiçbirinin (Leptin, Adiponektin, HsCRP, TNF- α , IL-6) KAH gelişimini öngörmeye etkin olmadığı görüldü (sırası ile p değerleri, p=0,214 p=0,088, p=0,052, p=0,684, p=0,481).

MS olmayan KOAH'lı hastalarda ise yalnızca Leptin düzeylerinin artışı ile KAH varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (tablo 17).

Tablo 17. KOAH'lı Hastalarda, MS Varlığı veya Yokluğunda Leptin Düzeylerinin KAH ile Olan İlişkisi

Leptin/KAH ilişkisi				
	MS Var (n=55)		MS Yok (n=99)	
	AUC	p	AUC	p
Hafif	0,673	0,282	0,441	0,641
Hafif / Orta	0,633	0,278	0,562	0,492
Orta / Ağır	0,595	0,656	0,767	0,000
Ağır	değerlendirilemedi	-	0,801	0,002

Buna göre MS varlığında, hafif derecede KOAH'ı olan hastalarda, leptin cut-off değeri 2.64 alındığında serum leptin düzeyi ile KAH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (AUC=0,673, p=0,282). MS varlığında, aynı hafif evredeki hastalarda olduğu gibi orta-ağır KOAH'ı olan hastalarda da, aynı cut-off değerinde leptin düzeyi ile KAH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (AUC=0,595 p=0,656). MS varlığında, hafif-orta derecede KOAH'ı olan hastalarda, leptin düzeyi ile KAH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (AUC=0,633 p=0,278). MS'u olan ağır KOAH'lıların tümünde KAH'nın olması nedeni ile leptin etkisi değerlendirilemedi.

MS'u olmayan, hafif ve hafif-orta KOAH'lı hastalarda leptin ile KAH arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Hafif KOAH için: AUC=0,441 p=0,641), (hafif/orta KOAH için: AUC=0,562 p=0,492). MS'u olmayan, orta-ağır KOAH'lı hastalarda leptin yüksekliğinin KAH'ı öngörmede etkili olduğu görüldü (cutoff değeri > 2,648, (AUC=0,769 p=0,000 ve sensitivite: %78,3 spesivite: %69,6). MS'u olmayan ağır KOAH'lı hastalarda da leptin ile KAH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (leptin cut off değeri > 2,648, AUC=0,801 p=0,002 sensitivite: %76,47 spesivite %71,73). MS olmayan KOAH'lı hastalarda,

hastalık şiddeti arttıkça leptin düzeylerindeki yüksekliğin KAH'ı öngörmeye etkili olduğu belirlendi.

Sonuç olarak MS'u olmayan KOAH'lı hastalarda, KAH tanısını öngörmeye, leptin düzeyleri önemli bir inflamatuvar belirteç gibi görünmektedir. Ancak benzer etkiyi MS'u olan KOAH'lı hastalarda göremedik. Bunun nedeni MS'un KOAH'lı hastalarda varlığının KAH gelişimi üzerindeki güçlü etkisinin leptin etkisini gizlemesi olabilir.

KOAH'lı hastalarda sigara içiminin MS ile ilişkisi değerlendirildiğinde sigara yükü ile MS varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Sigara içiminin KAH gelişimi ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde ise tüm KOAH'lı hastalarda, hastalık evresinden bağımsız olarak sigara içimindeki her 1 pkt/yıl artışın, KAH riskini 1,039 kat arttırdığı görüldü (OR= 1,039, [CI=1,003-1,076], p=0,032).

TARTIŞMA

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda prognozu yakından etkileyebilen KAH ve MS varlığının, hastalık şiddeti ve KOAH'ın önemli bir özelliği olan sistemik inflamasyon ile ilişkisinin araştırılması ve her üç durumun birbiri üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Günümüzde KOAH'la direk ilişkisi olup olmamasına bakılmaksızın kardiyovasküler olaylar, MS, diyabet, kaşeksi ve kilo kaybı gibi birçok durumun KOAH'a eşlik ettiği ve prognozu belirgin derecede etkileği bilinmektedir¹⁶³.

KOAH tüm dünyada 5. ölüm nedeni olarak kabul edilmekte ve her yıl ortalama 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle kaybedilmektedir. KOAH'lı hastaların çoğu KVH (%25), kanser (%20-33) ve solunumsal olmayan diğer hastalıklar (%30) nedeniyle kaybedilirken, hafif KOAH'lı hastaların ilk hastaneye yatışlarının %42'sini ve ikinci kez hastaneye yatışlarının da %48'ni KVH oluşturmaktadır. Solunumsal enfeksiyonlar ise kardiyovasküler hastal KVH'nın üçte birinden sorumlu tutulmaktadır¹¹¹.

KOAH'taki sistemik inflamasyonun iskemik kalp hastalığı ve aterosklerozun patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir²⁰.

İtalya'da yapılan ve KOAH'lı hastalarda komorbiditeleri araştıran bir çalışmada EKG bulgularına göre KAH prevalansı %21 bulunmuştur¹⁶⁵. Neman ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada KAH elektron becam tomografi yöntemi ile belirlenmiş ve KOAH'lı hastalarda KAH prevalansı %50 bulunmuştur¹⁶⁶.

Bizim çalışmamızda KAH sıklığı %71,42 olarak bulundu. Bu değer değişik çalışmalarda ileri sürülen değerlerin (%21-50) çok üzerinde idi. Bunun nedeni bizim hasta grubumuzun herhangi bir nedenle koroner anjiyografi endikasyonu konmuş KOAH'lı hastalardan oluşmasıydı. Hastaları KOAH şiddetine göre KAH sıklığı bakımından incelediğimizde de hafif KOAH'lı hastaların KAH %19,1 olarak saptanırken, orta derecede KOAH'lı hastalarda bu oran %30 olarak ve ağır/ ileri KOAH'lı hastalarda ise %50 olarak tespit edilmiştir. KOAH'lı hastalarda KAH'ın evrelere göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. ($p<0,01$). Bu sonuç kardiyak zedelenme ile hava akım obstrüksiyonunun varlığı arasında yakın bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir.

KOAH'lı hastalarda artmış kardiyovasküler risk nedenlerini araştıran 6629 hastalık bir çalışmada hafiften şiddetliye değişen derecelerde hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda sistemik inflamasyon tespit edilmiş olup bu

inflamasyonun artmış kardiyak hasarlanma riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir²⁷. Yaş, cinsiyet ve sigara öyküsünden bağımsız olarak, hava akım kısıtlaması olan hastalarda kalp krizi nedeniyle ölüm riski önemli derecede yüksektir¹⁶⁸. Ondört yıl süren yaklaşık 5887 hastanın izlendiği Lung Health Study de sigara içme öyküsü dahil edildiğinde bile kalp krizinden ölümlerde FEV1' in bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir¹⁶⁹. Yapılan bir başka çalışmada da hava akım kısıtlaması ile lipid profili, kan basıncı, sigara öyküsü eşleştirildiğinde kontrol grubuna kıyasla KOAH'lı hastalarda daha yüksek kardiyak zedelenme skoru düzeyi saptanmış ve kardiyak zedelenme skoru değerinin hastalığın evresi artıkça anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir¹⁶⁷.

Mannino ve arkadaşları Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) ve the Cardiovascular Health Study (CHS)'yi temel alan 20296 hastalık çalışmalarında KOAH'lı hastalarda belirlenen HT prevalansı %40 olarak saptanmıştır. Yine bu çalışma da ileri evre KOAH'lı hastalarda DM, HT ve KVH oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve KOAH'a eşlik eden bu hastalıklar hastaneye yatış sıklığı ve mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur¹⁷⁰.

Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastalarda HT prevalansı %51,2 olarak tespit edilmiş ve DM prevalansı %30,5 olarak saptanmıştır. Ağır derecede KOAH'ı olan hastalarda hem HT ve DM prevalansları diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırası ile $p=0.014$ ve $p=0.013$). Prevalans değerlerimizin yüksekliği hasta grubumuzun KAH riski taşıyan KOAH'lılar arasından seçilmesiyle açıklanabilir.

İspanya da yapılan ve 10,711 KOAH'lı hastanın alındığı çok merkezli başka bir çalışmada anket yöntemi ile belirlenen hipertansiyon prevalansı %47,7 ve DM prevalansı %16,9 olarak saptanmıştır¹⁷¹. Çilli ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada ülkemizde KOAH ve eşlik eden hastalıklara bakıldığında HT %22, DM prevalansı %7,4 olarak belirlenmiştir¹⁷².

KOAH'taki sistemik inflamasyon diyabet ile de yakından ilişkilidir. Mannino ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan geniş popülasyonlu çalışmada KOAH'lı hastalarda DM prevalansının %12,7 olduğu ve hafif evrede bile diyabet sıklığının (rölatif risk: 1,5-1,8) arttığı gösterilmiştir¹⁷⁰.

Diyabetin akciğer fonksiyonlarında azalma ile bağlantılı olduğu ve obeziteye eşlik ettiğinde KOAH'ın şiddetini daha çok arttığı gösterilmiştir¹⁷³. Genel popülasyonda oldukça yaygın olan ve kardiyovasküler hastalıkların erken belirtisi

olan HT ve diyabetin, KOAH'lı hastalarda oldukça sık görülen hastalıklar olduğu gözlenmiş olup KOAH'lı hastaların yönetiminde gözönünde bulundurulması gereken hastalıklardan biri olduğu düşünülmektedir.

Son 20-30 yılda, yaşam tarzına bağlı olarak dünyada MS sıklığında bir patlamaya yol açmıştır. Bu artış, beraberindeki KVH riskiyle önemli bir sağlık sorunudur. MS, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabet gelişmesi ile ilişkili olarak, bozulmuş glukoz ve insülin metabolizması, obesite, dislipidemi, HT gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan proinflatuar, protrombotik bir durumdur.

MS'un temel komponentleri konusunda ortak bir görüş olmasına rağmen zorunlu olan kriterlerin farklılığı ve farklı kesim noktalarının olması nedeniyle birden fazla tanımlama doğmuştur. WHO ve EGIR (modifiye WHO) tanımlamaları öncelikle araştırma amacıyla tasarlanmışken NCEP ve AACE (modifiye NCEP) klinik kullanım için geliştirilmiştir.

MS prevalansı, yaş ve etnik özelliklere göre değişir. MS prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş grubunda %6, 60-69 yaş grubunda ise %43 oranında görülmektedir. Fransa'da 30-39 yaş grubunda MS prevalansı %5,6 iken, 60-64 yaş grubunda %17,5'e yükselmektedir¹³⁰. Finlandiya'da yapılan 30-89 yaşları arasında 10,269 kişide WHO, IDF, NCEP ve AACE kriterlerine göre genel popülasyondaki MS prevalansını araştıran DECODE çalışmasında, IDF kriterlerine göre MS prevalansının diğer tanımlamalardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. WHO, IDF, NCEP ve AACE kriterlerine göre MS prevalansları sırasıyla %27, %35,9, %25,9, %32,2 şeklinde bulunmuştur¹⁷⁵. Ülkemizde, 2004 yılı METSAR sonuçlarında NCEP-ATP III kriterlerine göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde MS sıklığı %35 olup, kadınlarda %41,1, erkeklerde %28,8'dir¹³³. Yeni NCEP kılavuzunun önerdiği kriterlere göre 30 yaş ve üzerindeki nüfusumuzun %37'inde MS bulunduğu tahmin edilmektedir¹⁷⁴. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibarıyla Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9,2 milyon kişide MS mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin %53'ü aynı zamanda MS hastasıdır. Ülkemizde MS görülme sıklığı, erkeklerde %28, kadınlarda ise %40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir^{156,157}.

KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre MS prevalansını araştıran bir çalışmada KOAH'lıların %47'sinde ve sağlıklıların %21'inde MS'un 5 kriterinden en az 3 tanesi gösterilmiştir. Yine KOAH'lı erkeklerde %61, KOAH'lı kadınlarda ise %27 oranında MS saptanmıştır¹²⁷. Yapılan bir başka çalışmada

KOAH'lı erkek hastalarda MS prevalansı %61, KOAH'ı olmayan erkeklerde ise %44 olarak tespit edilmiştir¹⁵⁷.

Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastalarda MS prevalansı NCEP ATP III kriterlerine göre %35,71 IDF kriterlerine göre %36,4, AACE kriterlerine göre %39,6, EGIR kriterlerine göre %27,9 olarak saptanmıştır. KOAH evreleri arasında MS prevalansları açısından fark görülmemiştir. Çalışmamızın bulguları bu konuda yapılmış diğer araştırmalarla benzer sonuçlar göstermekle beraber, literatürdeki MS prevalansı ile ilişkili farklı değerler yaş, etnik özellikler ve ek hastalık varlığı gibi pekçok nedenle ilişkili görülmektedir.

KOAH'lı hastalarda sistemik inflamasyonun insülin direnci ve glukoz intoleransı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bolton ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diyabeti olmayan KOAH'lı hastalarda sağlıklı gruba kıyasla daha büyük insülin direnci saptanmış ve insülin direncinin sistemik inflamasyon artışı ile birlikte KVV ve tip 2 diyabet gelişimi için risk artışına sebep olduğunu gösterilmiştir¹⁴¹.

Çalışmamızda KOAH evreleri ile bel çevresi, açlık kan glukozu, insülin düzeyleri, HDL-LDL düzeyleri, BMI, FFM ve FFMi ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermez iken, hsCRP, HOMA indeksi ağır /ileri KOAH grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ağır-ileri KOAH'lı hastalar da HOMA-IR yöntemi ile ölçtüğümüz insülin direnci diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç KOAH'lı hastalarda insülin direnci gelişiminde hava akım obstrüksiyonunun şiddetinin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Gerek KOAH gerekse MS'da KAH riski anlamlı olarak artmaktadır. Ülkemizde TEKHARF çalışması verilerine göre MS'nin, KAH gelişiminin %53'ünden sorumlu olduğu bulunmuştur¹³⁹.

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda MS varlığının KAH gelişimi üzerine olan etkisi KOAH evrelerine göre araştırıldı (tablo 14). MS varlığı ya da yokluğu durumunda, KOAH evreleri ile KAH arasındaki ilişki incelendiğinde, KOAH ve MS birlikteliğinin KAH gelişimi üzerine aditif etkileri olduğu, KOAH'ta evre arttıkça bu etkinin daha da şiddetlendiği görülmüştür (KOAH'lı hastalarda MS varlığında evrelere göre KAH gelişmesi için öngörülen KAH risk katsayıları evre arttıkça sırası ile 7,22, 15,82, 37, 2x10⁹ olarak tespit edilmiştir (tablo 16).

Benzer şekilde 3. NHNES raporunda MS ve tip 2 DM varlığında KAH insidansının %19,2 iken, MS' nin eşlik etmediği durumlarda bu değer %7,5'e

düştüğü belirtilmiş ve MS varlığının KAH gelişimini hızlandıran önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır⁷.

Biz de bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak KOAH'lı hastalarda da benzer bir ilişkiden söz edilebileceğini düşünmekteyiz.

MS'da aterosklerotik kalp hastalığı riskinin normal kişilere kıyasla dört kat fazla olduğu⁶ ve MS'un yaştan bağımsız %70 dolayında bir ilave koroner risk oluşturduğu bilgisine¹³⁹, bu çalışmanın sonuçlarını da eklediğimizde özellikle ileri evre KOAH hastalarında MS varlığının KAH'ı kaçınılmaz bir sonuç haline getirebileceği ileri sürülebilir.

Son yıllarda KOAH'ın akciğerlere sınırlı bir hastalık olmadığı, sistemik inflamasyon nedeniyle ortak risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde sistemik etkilerin olduğu bildirilmektedir³⁷.

Benzer şekilde KAH ve MS için de bir çok inflamatuvar ve nöroendokrin değişikliklerin varlığından sözedilmekte, ancak bir çok araştırmaya rağmen bu değişikliklerin halen bu klinik durumlar için bir neden mi yoksa sonuç mu olduğuna dair yeterli bir kanıya varılamamaktadır. Yapılan birçok çalışmada serum CRP düzeylerinin KAH'ta, kontrol grubuna göre daha yüksek seyrettiğini belirtmektedir. Bununla birlikte akut ve kronik KAH kıyaslandığında, akut KAH'ta, kronik KAH'a göre serum CRP düzeylerinin anlamlı olarak arttığını belirten OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency) ve Quebec çalışması gibi pek çok çalışma mevcuttur^{155,167}. Rajappa ve arkadaşları TNF- α , IL6 ve CRP'nin akut koroner hasarlanma durumunda kronik hasarlanma ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir¹⁶¹. Ridker ve arkadaşları TNF- α gen ve protein olduğunu belirlemişlerdir¹⁵⁷.

Shimabukuro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adiponektinin karotis arterindeki aterosklerotik plak ile ilişkisi gösterilmiştir¹⁵⁶. Kumada ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise yine hipoadiponektinemi (özellikle <4 mg/L) olan erkeklerde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH riski iki kat artmıştır¹⁴⁴.

Sainani ve arkadaşları leptin düzeylerinin insülin direnci olan KAH hastalarında, insülin direnci olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak arttığını belirlemişlerdir¹³⁴. Lawlor ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada ise KAH olan grupla kontrol grubu arasında serum adiponektin ve leptin düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edememişlerdir¹³³.

Feng-Ming ve arkadaşlarının stabil KOAH ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada plazma leptin düzeyleri, BMI ve vücut yağ oranları KOAH'lı olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak bulunmuştur. Buna karşın, TNF- α ve CRP, KOAH'lı hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur¹³¹.

Çalıkoğlu ve arkadaşları, serum leptin ve TNF- α düzeylerinin alevlenme sırasında stabil KOAH'lı hastalara göre daha yüksek olduğunu, alevlenmenin tedavisiyle bu düzeylerin düştüğünü ve KOAH'lı hastalarda leptin ile BMI arasında anlamlı bir ilişkinin varlığını ifade etmişlerdir. Yuan ve arkadaşları da benzer sonuçlardan söz etmişlerdir^{67,68}.

Stankiewicz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serumda ve bronkoalveoler lavajda TNF- α ve IL-6 seviyelerinin KOAH'lı hastalarda sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu saptanmıştır¹³⁰. Wang ve arkadaşlarının 20 stabil KOAH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada da IL-6 düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamış ancak balgam TNF- α düzeyleri ile nötrofil sayıları anlamlı şekilde yüksek olarak bulunmuştur ve TNF- α ile nötrofillerin KOAH'ın patogenetik sürecinde önemli rol oynadığı ifade edilmiştir¹²¹. Karadağ ve arkadaşlarının çalışmasında ise KOAH'lı hastalar düşük kilolu ve normal-yüksek kilolu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. KOAH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında TNF- α ve IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, düşük kilolu KOAH'lı hastalarda normal kilolu KOAH'lı hastalara göre TNF- α düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. IL-6 düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışma sonunda düşük kilolu KOAH'lı hastalarda yükselen TNF- α 'nın KOAH'ta gelişen kaşeksinin önemli bir göstergesi olabileceği anısına varılmıştır¹¹⁰. Vernooy ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH'lı hastaların balgam TNF- α düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı gözlenmiştir^{90,97}.

Literatürde bu konuda yayımlanmış çok sayıda çalışmaya ulaşılabilmektedir, ancak KOAH'lı hastalarda MS durumunu da dikkate alarak KAH riskini öngörmede etkinliği olduğu öne sürülen bir belirteçe rastlanmamıştır.

Çalışmamızda stabil KOAH hastalarında inflamatuvar ve nöroendokrin belirteçlerle (serum leptin, adiponektin, IL-6, TNF- α ve hs-CRP) KOAH şiddeti, MS ve KAH ilişkisi değerlendirildiğinde, bir diğer dikkat çekici bulgu; MS varlığında KOAH'lı hastalarda, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak, bu belirteçlerin

hiçbirinin KAH gelişimini öngörmeye etkin olmadığıdır. MS olmayan hastalarda ise yalnızca leptin düzeylerinin artışı ile KAH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

MS yokken KOAH'lı hastalarda serum leptin yüksekliğinin KAH riskini belirlemede ki etkisinin, MS varlığında gücünü kaybetmesi, KAH için çok önemli bir risk artırıcı olan MS' un leptinin etkisini örtmesiyle açıklanabilir.

Sigara içiminin KAH gelişimi üzerinde oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir⁸⁹. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7, kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur⁸⁵. TEKHARF çalışması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1,7 kat, herhangi bir nedenle ölüm oranını 2-2.5 kat yükseltmektedir. Sigara kullanımının bırakılması koroner kalp hastalığında anlamlı düşüş ile birliktedir. Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yıl ya da daha az sürede iner. Otuzbeş yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır⁴⁵. Myokard infarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalır. Sigara içmeye devam eden bir kişi ile karşılaştırıldığında tekrarlayan olay riski %50 oranında azalır³¹.

Sigara içimi ile MS'un ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Genel kanı sigara içimi ile gelişen inflamasyonun MS riskini arttırdığı yönünde olmakla beraber, aksi yönde sonuçlar bulan çalışmalarda mevcuttur.

Japonya'da yapılan bir çalışmada sigara içimi ile MS gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir²². Yapılan bir başka çalışmada da sigara içimi ile MS riskinin 4 kat arttığı belirtilmiştir¹⁶⁴. Tütün içiciliğinin, hiç sigara içmemiş popülasyona kıyasla KAH'a bağlı ölümleri arttırdığı bilinen bir gerçektir. Amerikan kardioloji derneği sigaraya içiminin KAH riskini %30 arttığını belirtmektedir.

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda sigara kullanımının MS ile bir ilişkisi görülmedi. Ancak, bu hastalarda sigara içimindeki her 1 pkt/yıl artışın MS varlığından ve KOAH evresinden bağımsız olarak KAH riskini 1,039 kat arttırdığı

görülmüştür.

A.Onat ve arkadaşlarının 2006 yılında 3385 hasta ile yaptıkları ve sigaranın MS ve DM oluşumu üzerine olan etkilerini inceledikleri bir çalışmada ise zıt olarak, ağır sigara içiciliğinin MS ve DM gelişimi üzerine koruyucu etkileri olduğunu belirtilmiştir⁷⁶.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom ilişkisini araştırmak amacı ile 154 stabil KOAH'lı hasta incelenmiştir.

1- Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda HT prevalansı %51,2 olarak tespit edilmiş ve DM prevalansı %30,5 olarak saptanmıştır. Ağır derecede KOAH'ı olan hastalarda hem HT ve DM prevalansları diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırası ile $p=0.012$ ve $p=0.013$). Prevalans değerlerimizin yüksekliği hasta grubumuzun KAH riski taşıyan KOAH'lılar arasından seçilmesiyle açıklanabilir.

2- KOAH'lı hastalarda NCEP ATP III kriterlerine göre MS prevalansı %35,71, IDF kriterlerine göre %36,4, AACE kriterlerine göre %39,6, EGIR kriterlerine göre %27,9 olarak saptanmıştır. KOAH evreleri arasında MS prevalansları açısından fark görülmemiştir. Çalışmamızın bulguları bu konuda yapılmış diğer araştırmalarla benzer sonuçlar göstermektedir.

3- Çalışmamızda KAH sıklığı %71,42 olarak saptanmıştır. Bu değer değişik çalışmalarda ileri sürülen değerlerin (%21-50) çok üzerinde olmasının nedeni olarak hasta grubumuzun herhangi bir nedenle koroner anjiyografi endikasyonu konmuş KOAH'lı hastalardan oluşması olabilir. Hastaları KOAH şiddetine göre KAH sıklığı bakımından incelediğinde hafif KOAH'lı hastaların KAH prevalansı %19,1 olarak saptanırken, orta derecede KOAH'lı hastalarda bu oran %30 ve ağır/ileri KOAH'lı hastalarda ise %50 olarak tespit edilmiştir. KOAH'lı hastalarda KAH'ın evre arttıkça anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. ($p<0,01$). Bu sonuç kardiyak zedelenme ile hava akım obstrüksiyonunun varlığı arasında yakın bir ilişki bulunduğu işaret etmektedir.

4-Çalışmamızda KOAH evreleri ile bel çevresi, açlık kan glukozu, insülin düzeyleri, HDL-LDL düzeyleri, BMI, FFM ve FFMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmez iken, HsCRP ve HOMA indeksi ağır-ileri KOAH grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ağır-ileri KOAH'lı hastalarda HOMA-IR yöntemi ile ölçtüğümüz insülin direnci diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç KOAH'lı hastalarda insülin direnci gelişiminde hava akım obstrüksiyonunun şiddetinin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

5- Sigaranın MS ile ilişkisi değerlendirildiğinde, sigara içimindeki artış ile MS

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, bu hastalarda sigara içimindeki her 1 pkt/yıl artışın MS varlığından ve KOAH evresinden bağımsız olarak KAH riskini 1,039 kat arttırdığı görülmüştür.

6- Çalışmamızda stabil KOAH hastalarında inflamatuvar ve nöroendokrin belirteçlerle (serum leptin, adiponektin, IL-6, TNF- α ve hs-CRP) KOAH şiddeti, MS ve KAH ilişkisi değerlendirildiğinde, MS varlığında KOAH'lı hastalarda, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak, bu belirteçlerin hiçbirinin KAH gelişimini öngörmeye etkin olmadığıdır. MS olmayan hastalarda ise yalnızca leptin düzeylerinin artışı ile KAH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. MS yokken KOAH'lı hastalarda serum leptin yüksekliğinin KAH riskini belirlemedeki etkisinin, MS varlığında gücünü kaybetmesi, KAH için çok önemli bir risk artırıcı olan MS'un leptinin etkisini örtmesiyle açıklanabilir.

7- KOAH'lı hastalarda KOAH evresi ile MS varlığı ve yokluğunda KAH sıklığı ve hem KOAH hem de MS'un KAH gelişimi üzerine olan etkileri değerlendirildiğinde, KOAH ve MS'un KAH gelişimi üzerine ayrı ayrı etkileri olduğu, KOAH de evre arttıkça KAH gelişim riskinin artması ile birlikte KOAH ve MS'un birlikte bulunması durumunda aditif etki ile KAH gelişim riskinin katlanarak arttığı belirlenmiştir.

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda MS varlığının KAH gelişimi üzerine olan etkisi KOAH evrelerine göre araştırılmıştır. MS varlığı ya da yokluğu durumunda, KOAH evreleri ile KAH arasındaki ilişki incelendiğinde, KOAH ve MS birlikteliğinin KAH gelişimi üzerine aditif etkileri olduğu, KOAH'ta evre arttıkça bu etkinin daha da şiddetlendiği görülmüştür. Biz de bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak KOAH'lı hastalarda MS varlığının KAH gelişimini hızlandıran önemli bir risk faktörü olduğunu belirledik. KOAH'lı hastaların yönetiminde, MS varlığının mutlak suretle değerlendirilmesinin ve KOAH tedavisine ek olarak MS'a yönelik girişimlerin planlamasının, bu grup hastalarda kardivasküler mortalite ve morbiditenin azalmasında önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley MA, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2009.
2. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Lancet 2004; 364: 613-620.
3. Mannino DM, Watt G, Hole D. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2006; 27: 627-43.
4. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. TEKHARF çalışması. Türk Kardiyol Dern Arş 2009; 2: 19-26.
5. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the lung health study. AmJ Respir Crit Care Med 2002; 166: 333-9.
6. Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
7. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003; 52: 1210-1214.
8. Zimmet ZP, Grundy SM, Eckel RE. The metabolic syndrome. Lancet, 2005; 365: 1415-28.
9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-59.
10. Sansoy V. Dünyada ve Türkiye’de Metabolik Sendrom. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu Antalya, 2004.
11. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul

Mart 2005.

- 12.** Marquis K, Maltais F, Duguay V. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 2005; 25: 226-232.
- 13.** Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
- 14.** Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease *Chronic Respiratory Disease* 2008; 5: 35–41.
- 15.** Onat A, Sansoy V. Metabolic syndrome, major culprit of coronary disease among Turks: its prevalence and impact on coronary risk. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 8-15.
- 16.** Talamo C, Halbert R, Perez-Padilla R, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007; 131: 60-67.
- 17.** Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24: 3-18.
- 18.** Kocabaş A, Hancıoğlu A, Türkyılmaz S ve ark. Prevalence COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3 (Abstrac Issue): A543.
- 19.** Kocabaş A, Bilgiç H, Karadağ M ve ark. Tanıdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, *Toraks Dergisi* 2001; 2: 10-22.
- 20.** Agustí A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *Thoracic Society* 2008; 5: 133–138.
- 21.** Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82.
- 22.** Noriyuki N, Toshio T, Kenji S, et al. Cigarette smoking and the risk of the metabolic syndrome in middle aged japanese male office workers. *Industrial Health* 2005; 43: 295–301
- 23.** Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.

- 24.** Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: An individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 1799-809.
- 25.** Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-21.
- 26.** Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-4.
- 27.** Don D. Sin, MD, Paul Man, MD. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-1519.
- 28.** Yıldırım N, Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdiñç E. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. *Torax Dergisi* 2002; 48-64.
- 29.** Baraldo S, Bazzan E, Zanin ME, et al. Matrix metalloproteinase-2 protein in pulmonary periphery is related to COPD progression. *Chest* 2007; 132: 1733-1740.
- 30.** Rahman I, Morrison D, Donaldson K, et al. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055–60.
- 31.** Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease results from the CASS Registry. *N Eng J Med* 1988; 319: 1365.
- 32.** Beaty TH, Newhill CA, Cohen BH, et al. Effects of pulmonary function on mortality. *J Chronic Dis* 1985; 38: 703-10.
- 33.** Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: Findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313: 711-5.
- 34.** Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
- 35.** Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–269.

- 36.** Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204–212.
- 37.** Fabbri LM. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome *Lancet* 2007; 370: 797–99.
- 38.** Andreoli Bennett. Akut phase reactans. *Cecil essentials of medicine*. 1995: 564.
- 39.** Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating c-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 34-38.
- 40.** Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN, et al. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human c-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357.
- 41.** Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of CRP concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-430.
- 42.** Kushner I, Rzewnicki DL, Mackowiak PA. The acute phase response. Fever basic mechanism and management. *Lipincott-Raven* 1997: 165-176.
- 43.** Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *NY Acad Sci* 1982; 389: 406-418.
- 44.** Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17–22.
- 45.** Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83: 1194.
- 46.** Maclay J D, Davidson A, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 634–641.
- 47.** Khuseyinova N, Imhof A, Trischler G, et al. Determination of C-reactive protein: comparison of three high-sensitivity immunoassays. *Clin Chem* 2003; 49: 1691-5.
- 48.** Reid M B, Yi-Ping Li. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting, a cellular perspective. *Respir Res* 2001; 2: 269–272.
- 49.** Goodrick S, Rawesh A, Miles M, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, tumour necrosis factor alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-4200.

- 50.** Steppan CM, Lazar MA, Kushner I. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2002; 13(1): 18-23.
- 51.** Frühbeck G, Ambrosi J, Muruzabal FJ, et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metal* 2001; 280: E827-E847.
- 52.** Dantzer R. Cytokine induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933: 222-34.
- 53.** Wagner PD. Possible mechanisms underly the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 492-501.
- 54.** Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *J Cardiometab Syndr* 2006; 1: 190–196.
- 55.** Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, et al. Insulin resistance and inflammation. A further systemic complication of COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007; 4: 121–126.
- 56.** Lago F, Dieguez C, Gómez J R. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007; 3: 716-724.
- 57.** Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludag Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30: 113-8.
- 58.** Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-25.
- 59.** Hekimoglu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33: 259-67.
- 60.** Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 437-46.
- 61.** Santos AJ, Goberna R, Sánchez MV. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999; 194: 6-11.
- 62.** Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005;174:3137-42.
- 63.** Özbalcı D, Sahin M. Leptin ve immün sistem. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2007;14: 51-5.

- 64.** Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998; 11: 41-45.
- 65.** Tarionale M, Casaburi R. Anabolic therapy to facilitate rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 407-418.
- 66.** Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven IM, et al. Disturbance in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1239-1245.
- 67.** Çalıkoğlu M, Şahin G, Ünlü A, ve ark. Leptin and TNF-Alpha Levels in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Their Relationship to Nutritional Parameters: *Respiration* 2004; 71: 45–50.
- 68.** Yuan Y, Wang Z, Liu C, et al. Preliminary investigation of the effect of serum leptin on the nutritional state of COPD patients. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2000; 23: 292–295.
- 69.** Canavan B, Salem RO, Schurgin S, et al. Effects of physiological leptin administration on markers of inflammation, platelet activation, and platelet aggregation during caloric deprivation. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5779-85.
- 70.** Hansel B, Giral P, Nobecourt E, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense highdensity lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4963-71.
- 71.** Vazquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR. White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity. *Arch Med Res* 2008; 39: 715-28.
- 72.** Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34(1): 2-11.
- 73.** Schulze PC, Kratzsch J. Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 1-11.
- 74.** Solak A, Tuncel P. Leptin, adiponectin, oxidized LDL levels and paraoxonase activity in metabolic syndrome. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009; 7(1): 22-29.

- 75.** Stephan N, Stumvoll M. Adiponectin and its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002; 34: 469-474.
- 76.** Onat A, Özhan H, Esen AM, ve ark. Prospective epidemiologic evidence of a protective effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women without associated overall health benefit. *Atherosclerosis* 2007; 193: 380-388
- 77.** Kishore U, Reid KB, John D. Structure, function, and receptors. *Immunopharmacology* 2000; 49: 159-170.
- 78.** Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine* 2001; 941-946.
- 79.** Yamauchi T, Kamon I, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2002; 1288-1295.
- 80.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein, Inhibits endothelial NFκB signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102 1296-1301.
- 81.** Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S. Adiponectin and its Role in Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008; 8(1): 7-46.
- 82.** Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin concentrations associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 51: 1884-1888.
- 83.** Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; 25: 971-976.
- 84.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476.
- 85.** Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1995; 1: 415-419.

- 86.** Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-1732.
- 87.** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002; 105: 2893-2898.
- 88.** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Macda K, Miyagawa J. Paradoxical decrease of an adipocyte specific protein, adiponectin in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 257: 79- 83.
- 89.** Garg JP, Gupta RC, Agrawal MP, Bhandari VM. Immediate effect of smoking on serum lipids and lipoproteins in patients with coronary diseases. 1982; 28: 163-6
- 90.** Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 492–501.
- 91.** Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 716–24.
- 92.** Kırdar S, Serter M, Ceylan E, ve ark. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonary disease. *The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2009; 69: 219–224.
- 93.** Scott M, James IC, Stephen RD, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 112:2735- 2752.
- 94.** Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18-25.
- 95.** Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003; 46: 1594-1603.
- 96.** Onat A. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. *TEKHARF Çalışması Türk Kardiyoloji Derneği Dergisi* 2009; 2: 19-26.

- 97.** Vernooij JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, et al. Local and systemic inflammation in patients with COPD: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1218-24.
- 98.** Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281: 634–639.
- 99.** Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 2001; 14: 798–803.
- 100.** Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434 –2439.
- 101.** Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo- controlled systolic hypertension in Europe trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–1351.
- 102.** Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281: 634–639.
- 103.** Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33: 1165–1185.
- 104.** Sabit R, Bolton CE, Edwards PH. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1259–1265.
- 105.** McAllister DA, Maclay JD, Mills NL. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1208–1214.
- 106.** Mills NL, Miller JJ, Anand A. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2008; 63: 306–311.
- 107.** Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5 year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-239.

- 108.** Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, et al. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2006; 32: 161-71.
- 109.** Maclay JD, Davids A, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 634–641.
- 110.** Karadağ F, Kirdar S, Karul A, Ceylan E. The value of Creactive protein as a marker of systemic inflamamation in stable chronic obtructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 104-8.
- 111.** Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.
- 112.** Gürgün A, Gürgen C. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Kardiyovasküler Sistem. *Tuberk Toraks* 2008; 56: 464-71.
- 113.** Yan ZQ, Hansson GK. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. *Immunol Rev* 2007; 219: 187–203.
- 114.** Lattimore JD, Wilcox I, Nakhla S, Langenfeld M, Jessup W, Celermajer DS. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages, a potentially atherogenic effect. *Atherosclerosis* 2005; 179: 255–9.
- 115.** Barnes PJ, Celli BR. Comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–1185.
- 116.** Gogia A, Agarwal PK. Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci* 2006; 60(2): 72-81.
- 117.** Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109(3): 433-8.
- 118.** Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95(1): 1-4.
- 119.** Arslan M. Metabolik Sendrom: Tanımı, Patogenezi, Tanı Kriterleri Ve Bileşenleri. *J Int Med Sci* 2006; 2(3): 1-7
- 120.** Cameron A J, Zimmet P Z, Shaw J E, Alberti M. The metabolic syndrome: in need of a global mission Statement *DIABETIC Medicine* 2009; 10: 464–5491.
- 121.** Wang S, Xu F, Chen Y. Detection and signifiante of IL-6, IL-8, TNF-alpha in sputa from patients with COPD. *Zhonghua He Hu Xi Za Zhi J. Int Med Sci* 2000; 23: 465-7.

- 122.** Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442–443.
- 123.** Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake D. Coordinating committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-32.
- 124.** International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [articleonline], 2006 http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Erişim: 20.01.2010.
- 125.** Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–553.
- 126.** Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442–443.
- 127.** Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau A M, LeBlanc P, Jobin J, Poirier P. The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 2005; 25: 226-232.
- 128.** Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26: 933–939
- 129.** Alberti KG. The metabolic syndrome a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
- 130.** Stankiewicz W, Dabrowski MP, Chcialowski A, Plusa T. Cellular and cytokine immunregulation in patients with OPD and bronchial asthma. *Mediators Inflammation* 2002; 11: 307-12.
- 131.** Feng-Ming MD, Xiao-Jing Liu, Shuang-Qing Li, Zeng-Li Wang, Chun-Tao Liu, Yi-Ming Yuan. Circulating ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Sci* 2006; 41: 793-798.
- 132.** Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3071.

- 133.** Lawlor T, Kelly A, Wallace A M, et all. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review J Am Coll Cardiol 2009; 53; 167-175.
- 134.** Sainani GS, Karatela RA. Plasma leptin in insulin-resistant and insulin-nonresistant coronary artery disease and its association with cardio-metabolic risk factors among Asian Indians. Metab Syndr Relat Disord 2009; 7(4): 335-40.
- 135.** Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et all. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med 2003; 163:427-432.
- 136.** Haffner SM. Prediabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. Diabetes Res Clin Pract 2003; 61: 9-18.
- 137.** Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-234.
- 138.** Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Sekikawa A Kato T. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999; 22(6): 920-4.
- 139.** Onat A. Metabolic syndrome, major culprit of coronary disease among Turks: its prevalence and impact on coronary risk. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 8-15.
- 140.** Steppan CM, Lazar MA, Luzio SD, Owens R. Diabetes mellitus with coronary artery disease. Diabetes Care 2004; 27: 5-14.
- 141.** Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RHK. Insulin Resistance and inflammation. A Further Systemic Complication of COPD. Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2008; 6: 121–126.
- 142.** Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. J Cardiometab Syndr 2006; 1: 190–196.
- 143.** Schwab RJ, Goldberg AN. Pulmonary Diseases and Disorders. New York; Mc Graw Hill Book Company 1998.

- 144.** Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-89.
- 145.** Chobanian AV, Bakris G L, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2581.
- 146.** Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13: 112–122.
- 147.** Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lethovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of insulin Resistance. *Hypertension* 1997; 30: 1144-9.
- 148.** Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1507-1512.
- 149.** Heymsfield SB, Zhu S, Palaniappan L. Metabolic syndrome in elderly population. *Diabetes Intern Med* 2003;163: 427-36.
- 150.** Onat A. Türkiye'de Obezitenin Kardiyovasküler Hastalıklara Etkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Dergisi* 2003; 31: 279-89.
- 151.** Eckel RH, Yost TJ, Jensen D. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 16-21.
- 152.** Weisber SP, Mc Cann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-808.
- 153.** Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1429.
- 154.** Rosenson, RS. New Approaches in the Intensive Management of Cardiovascular Risk in the Metabolic Syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2005; 30: 241-280.
- 155.** Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E. Impact of high sensitivity C-reactive protein on predicting long term mortality of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 931–935.

- 156.** Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2003; 88: 3236-40.
- 157.** Ridker PM, Rifai N, Pfiffer M, Sacks F. Elevation of tumour necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149–2153.
- 158.** Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau A. M, LeBlanc P, Jobin J. The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 2005; 25: 226-232.
- 159.** Stevens J, Juhaeri, Cai J, Jones DW. The effect of decision rules on the choice of a body mass index cutoff for obesity: example from African American and white women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 986–92.
- 160.** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560.
- 161.** Rajappa M, Sen SK, Sharma A. Role of pro-/anti-inflammatory cytokines and their correlation with established risk factors in South Indians with coronary artery disease. *Angiology* 2009; 60: 419–426.
- 162.** Zaacks SM, Allen JE, Calvin JE, et al. Value of The American College of Cardiology/American Heart Association Stenosis Morphology Classification for Coronary Interventions in the Late 1990s *Am J Cardiol* 1998; 82:43.49.
- 163.** Soriano JB, Sin DD, Anthonisen NR, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-1257.
- 164.** Weitzman M, Cook S, Auinger P, et al. Tobacco Smoke Exposure Is Associated With the Metabolic Syndrome in Adolescents *Circulation*, 2005; 12: 214-224.
- 165.** Antonelli R, Fuso L, De Rosa M. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2794–2800.
- 166.** Newman AB, Naydeck BL, Tyrrell KS. Coronary Artery Calcification in Older Adults to Age 99 Prevalence and Risk Factors. *Circulation* 2001; 104: 2679-2684.

- 167.** St Pierre AC, Bergeron J, Pirro M, Cantin B. Effect of plasma C-reactive protein levels in modulating the risk of coronary heart disease associated with small dense, low density lipoproteins in men. *Am J. Cardiol* 2003; 91: 555–558.
- 168.** Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952–1959.
- 169.** Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-239.
- 170.** Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–269.
- 171.** Diez JM, Garrido PC, Carballo MG, Miguel AM, Gutierrez JC. Determinants and predictors of the cost of COPD in primary care: A Spanish perspective. *International Journal of COPD* 2008;3(4) 701–712.
- 172.** Çilli A, Uslu A, Ögüş C, Özdemir T. KOAH'ta komorbiditenin prognoza etkisi. *Tuberk Toraks* 2004; 1: 52-55.
- 173.** Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294: 716-724.
- 174.** Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, Keleş İ, Erer B, Uysal Ö. Erişkinlerimizin yarısında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun özellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi: aynı zamanda plazma trigliserid düzeyi üst sınırı konusundabir katkı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 274-85.
- 175.** Watz H, Waschki B, Kirsten A, et al. The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Bronchitis and COPD. *Chest* 2009; 12: 256-263
- 176.** Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, Metabolik Sendrom Klavuzu 2009. http://www.turkendokrin.org/grup/metabolik_sendrom.pdf. Erişim: 10.09.2010

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE	: Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ATS	: American Toracic Society
BKO	: Bel kalça oranı
BMI	: Vücut kitle indeksi
COPD	: Cronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	: C Reaktif Protein
CIIS	: Kardiyak zedelenme skoru
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diabetes Mellitus
ELİSA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EKG	: Elektrokardiyografi
EGIR	: İnsülin Direnci Çalışma Grubu
FEV1	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FFM	: Yağsız vücut kitlesi
FFMI	: Yağsız vücut kitle indeksi
FVC	: Zorlu vital kapasite
GOLD	: Kronik obstruktif akciğer hastalığına karşı küresel girişim
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance
HT	: Hipertansiyon
IC	: Inspiratuar Capacity
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	: Bozulmuş Açlık Glisemisi
IGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
IL6	: Interlökin 6
IL8	: Interlökin 8
IL11	: Interlökin 11
JNC VII	: Birleşik Komite 7. Raporu-ABD Hipertansiyon Kılavuzu

KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
METSAR	: Türkiye metabolik sendrom sıklığı araştırması
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme inceleme Çalışması
NCEP ATP III:	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TG	: Trigliserit
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
TNF-β	: Tümör Nekroz Faktör beta
TNFR	: Tümör Nekroz Faktör Reseptörü
TV	: Tidal Volüm
VLDL	: Çok düşük densiteli lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (KOAİ'ta Fizyopatolojik Değişimler)	18
Şekil 2 (KOAİ'ta Sistemik Etkiler)	22

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (KOAHA'ta Risk Faktörleri)	11
Tablo 2 (KOAHA'ta Patolojik Değişiklikler)	12
Tablo 3 (KOAHA Patogeneğinde Rol Oynayan Hücre ve Medyatörler)	14
Tablo 4 (KOAHA'ta Spirometrik Sınıflandırma)	20
Tablo 5 (Kronik Sistemik İnflamatuvar Sendrom)	21
Tablo 6 (Ateroskleroz Olusumunu Hızlandıran Risk Faktörleri)	33
Tablo 7 (Metabolik Sendromun Farklı Tanımlamaları)	37
Tablo 8 (Metabolik Sendromun 4 Farklı Klinik Tanımlaması)	47
Tablo 9 (KOAHA'lı Hastaların Evrelerine Göre Yaş ve Sigara İçme Dağılımları)	49
Tablo 10 (KOAHA'lı Hastaların Metabolik Özellikler)	50
Tablo 11 (KOAHA'lı Hastaların Evreleri İle Arasındaki İlişki)	51
Tablo 12 (KOAHA'lı Olan Hastalarda Metabolik Sendrom Prevelansı)	52
Tablo 13 (KOAHA'lı Hastalarda NCEP ATP III Kriterlerine Göre Metabolik Sendromu Olan Ve Olmayanların Özellikleri)	54
Tablo 14 (Lojistik Regresyon Analizi Modeli İçin Oluşturulan Hasta Grupları)	55
Tablo 15 (Metabolik Sendrom Varlığı Ya Da Yokluğunda, KOAHA Evreleri İle KAH Arasındaki İlişki)	56
Tablo 16 (KOAHA Evrelerine Göre Metabolik Sendrom Olup Olmaması İle KAH Arasındaki İlişki)	57
Tablo 17 (KOAHA'lı Hastalarda, MS Varlığı Veya Yokluğunda Leptin Düzeylerinin KAH İle Olan İlişkisi)	58