KOAH Alevlenmesi Sırasında Diğer Sistem Sorunları

Bahar Ulubaş

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Mersin

KOAH, kronik inflamatuar bir hastalıktır ve tüm ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer alır. KOAH'lı hastalarda alevlenme dispne, balgam miktarı ile pürülansında artış olarak tanımlanır. Sık alevlenmeler KOAH'lı hastalarda yaşam kalitesini düşürürken, mortalite ve morbiditeyi de önemli ölçüde artırır.

KOAH'ta primer hastalıkla ilişkili akciğer dışında, diğer sistem ve organlarda da yapısal ve biyokimyasal bozukluklar ortaya çıkmaktadır.

Bu hastalarda hastalıklarının seyri sırasında başta kardiyovasküler olmak üzere nörolojik, müsküler, renal ve psikiyatrik problemler sıktır.

Kalp hastalıkları, hastalığın kendisi ya da kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle KOAH'lı hastalarda önemli bir sorundur. KOAH ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) %20-30 oranında bir arada bulunmaktadır[1]. Buna ek olarak, alevlenme sırasında daha önce tanı almamış hastalarda KKY semptomları ortaya çıkabilmektedir. Her iki hastalığın birlikte görülmesi için yaş, cinsiyet, sigara içimi gibi pek çok hazırlayıcı neden bulunmaktadır. Alevlenme sırasında hasta daha önce KKY tanısı almamışsa semptom ve bulgulardan ayırıcı tanıya gitmek zordur. Bu hastalarda EKO ile sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek her zaman mümkün olmamaktadır. N terminal probrain natriüretik peptit (NTPBNP), sol ventrikül basıncının artması ile dolaşıma salınır. NTPBNP ve troponin gibi belirteçler KOAH alevlenmesinde, hastalarda kardiyak sorunların ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Yüz kırk yedi hasta ile alevlenme sırasında yapılan bir çalışmada, daha önce kesin KKY tanısı olan hastalarda NTPBNP ve troponin yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, NTPBNP ve troponinin alevlenmedeki hastalarda kalp hastalığının ayırıcı tanısında yararlı olduğu belirtilmiştir[2].

Sol kalp yetmezliği, mekanik ventilasyon uygulanan alevlenme dönemindeki KOAH'lı hastaların ventilatörden ayrılmasını zorlaştıran ve sık karşılaşılan bir sorundur. Bu hastalarda da KKY tanısında BNP ve NTPBNP yararlı bulunmuştur. Hastaların, kalp yetmezliğine etkili uygun tedavinin verilmesinden sonra ventilatörden daha kısa sürede ayrıldıkları bildirilmiştir[3].

NTPBNP, KOAH alevlenmesi olan hastalarda hastalığın şiddetini de gösteren bir belirteç olabilir. İki yüz sekiz hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların NTPBNP düzeyleri ile yoğun bakıma yatışları arasında ilişki saptanmıştır. Ancak hastaların kısa ve uzun dönemdeki mortaliteleri ile NTPBNP düzeyleri arasında herhangi bir ilişkisi gösterilememiştir. NTPBNP'nin alevlenme sırasında daha yararlı bir belirteç olduğu belirtilmiştir[4].

Alevlenme sırasında hipoksiye bağlı vasokonstrüksiyon, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül distansiyonuna neden olmaktadır. Ayrıca taşiaritmi, fibrilasyon, asidoz ve metabolik stres miyokard hasarı ve ona bağlı troponinde artış ortaya çıkmaktadır. Alevlenme nedeniyle hastaneye başvuran 235 hastayla yapılan bir çalışmada, hastaların 58'inde troponin yüksek bulunmuş, ancak bu hastaların sadece 7'sinde akut koroner snd saptanmıştır. Troponin düzeyi yüksek hastalarda alevlenme şiddetinin de yüksek olduğu gösterilmiştir. Troponin düzeyindeki artış, alevlenme sırasında ortaya çıkan kardiyak hasara bağlanmıştır. Sonuç olarak, bu hasta grubundaki troponin yüksekliği her zaman akut koroner snd'u düşündürmez. Hastalığın kesin tanısı için diğer bulgularla desteklenmesi gerekir[5].

KOAH'lı hastalarda eşlik eden hastalıkların tedavisinde, bazı ilaçlar, yan etkileri nedeniyle uygulanamaz. Beta blokerlerin bronkospazma yol açtıkları bilindiğinden, sıklıkla obstrüktif akciğer hastalıklarında kullanılması önerilmez. Buna karşılık KOAH alevlenmesi nedeniyle ölen hastaların mortalitelerinin bir kısmından kardiyak hastalıklar sorumlu tutulmaktadır. Hastalarda sigara içimi, hipertansiyon, KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyak istenmeyen etkileri buna neden olabilir. KOAH alevlenmelerinde beta bloker kullanımının etkisini araştıran bir çalışmada, beta bloker kullanan 142 hastada alevlenme sonrası mortalitenin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda KKY ve iskemik kalp hastalıklarının alevlenme ile artan kardiyak riski ve tedavide kullanılan beta agonistlerin istenmeyen etkileri, beta bloker ile düzeltilebilmektedir. Sonuç olarak, beta blokerler alevlenme döneminde mortaliteyi azaltan önemli ilaçlardır. Yan etkileri açısından izlenerek uygun endikasyonlarda KOAH'lı hastalara uygulanabilir[6].

KOAH'lı hastalar alevlenme nedeniyle başvurduklarında korpulmonale bulguları eşlik edebilir ki bu da hastalığın şid-

Yazışma adresi (Address for correspondence): Doç. Dr. Bahar Ulubaş, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Mersin
Tel: 0 (532) 599 53 03; *E-posta:* baharulubas@hotmail.com

© 2009 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2009; KOAH Alevlenmesi Ek Sayısı: 38-43

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

detini olumsuz olarak etkiler. KOAH'ta kronik alveoler hipoksi, alveoler kapiller yıkım, akciğerde aşırı havalanma ve kan viskozitesindeki artışa bağlı olarak pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve korpulmonale ortaya çıkar. Venöz dolgunluk, sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu ise geç bulgulardır. Hastalarda renin-anjiyotensin-aldesteron mekanizmasının aktivasyonu nedeniyle sıvı tutulumu ve periferik ödem olabilir. Ancak bu bulgu sağ atrium basıncı ile korele değildir. Fonksiyonel olarak değerlendirmek için ekokardiyografi ya da radionükleotid ventrikülografi daha kesin sonuçlar verir. EKO ile ölçülen pulmoner arter basıncı normal değerlerin üstünde olabilir ve yanlış değerlendirilebilir. Ancak normal sınırlardaki değerler daha güvenilir sonuçlardır. Korpulmonale saptanan hastalarda PAP >45 mmHg ise sağkalım 2 yıldan azdır. Tedavide uzun süreli oksijen ve diüretikler hipokseminin ve periferik ödemin kontrolünde yararlıdır. Atrial fibrilasyonu olanlarda dijital uygulaması önerilir. Ca kanal blokerleri ve diğer vazodilatörler pulmoner dolaşımda dilatasyon yaparak hipoksiyi artırabilirler. Bu nedenle yararlı oldukları kanıtlanmamıştır. Hastalarda hematokrit değerin %55'in üstünde olması yetersiz tedaviyi gösterir. Flebotomi bu hastalarda egzersiz kapasitesini artırmaktadır. Antikoagülanların etkisi ise tartışmalıdır.

Supraventriküler taşikardiler KOAH'ta sağ atrium genişlemesi, endojen adrenerjik tonus artışı hipoksemi nedeni ile ortaya çıkabilir. Ayrıca tedavide kullanılan teofilin, antikolinerjik bronkodilatör ilaçlarda taşikardiye neden olabilir. Ancak bu hastalarda pulmoner emboli, kapak hastalıkları ya da hipertiroidizm gibi ek hastalıklar da göz ardı edilmemelidir.

KOAH'lı hastalarda kronik hiperkapniye uyumun sonucunda solunum işi, dispne algılaması ve solunum kas gücü azalmaktadır. Kronik hiperkapni bir uyum mekanizmasıdır. Ancak bunun olumsuz sonuçları alveoler hipoventilasyon ve pulmoner hipertansiyon olarak ortaya çıkmaktadır. Bu hastalar oksijene duyarlıdır. Oksijen tedavisi kontrollü olarak nazal kanül yerine venturi maskesi ile uygulanmalıdır. Gece boyunca hastalara oksijen uygulanması yaşam kalitesini ve semptomları belli ölçüde düzeltmekle birlikte, gündüz hiperkapniye etkisi tam bilinmemektedir.

KOAH, sekonder pnömotoraksın bilinen en sık nedenidir. Alevlenme sırasında ortaya çıkan pnömotoraks alevlenmenin şiddetini ve mortaliteyi artırabilir. Bu hastalarda alevlenme sırasında bül, bleb rüptürü nedeniyle, hiperinflamasyona bağlı ya da mekanik ventilasyon komplikasyonu nedeniyle pnömotoraks ortaya çıkabilir. Hastalara hızlı tanı konulması yaşamsal önem taşır. Fizik muayenede solunum seslerinin azalmış olması hastada var olan KOAH nedeniyle ayırıcı tanıda yeterli değildir. Hastanın genel durumu uygun ise inspiratuar ve ekspiratuar akciğer grafisi çekilmesi ya da BT ile değerlendirilmesi tanıda önemlidir. Yoğun bakımdaki hastalarda oturarak ve yatarak çekilen grafilerde bazen plevral boşlukta serbest hava izlenmesi tanıda yararlı olur. Pnömotoraks saptanan hastalarda acil tüp torokostomi ile havanın plevral boşluktan çıkarılması yaşamsal önem taşır. Bu işlem sırasında KOAH'lı hastalarda ortaya çıkabilecek en önemli komplikasyon, bül laserasyonu ve bronkoplevral fistüldür. İleri KOAH'lı hastalarda pnömotoraks yaşamı tehdit edebilir. Bu hastalarda, hastanın genel durumu da göz önüne alınarak, medikal ya da cerrahi torakoskopik plevral sklerozis uygulamak yararlı olur[7].

KOAH'ta alevlenmenin şiddeti ile ilişkili olarak derin hipoksemi ortaya çıkabilmektedir. Hipoksik karaciğer (HKC) sıklıkla kardiyak ve dolaşım yetmezliğine bağlı olur. KOAH atağı nedeniyle bildirilmiş HKC olgu sayısı azdır. İki yüz altmış üç olgu içeren bir seride bu sayı 7 (%2.6) olarak bildirilmiştir. Bu olgularda laboratuvar bulgusu olarak transaminazlar ve LDH yüksekliği ile protrombin zamanında uzama karakteristiktir. HKC'de ortaya çıkan klinik KC de iskemi, konjesyon ve hipoksiye bağlıdır. Histolojik olarak da hipoksi, ona bağlı olarak da konjesyon ve nekroz izlenir. HKC'nin laboratuvar bulgularının ortaya çıkışından öncelikle iskemi sorumlu olmakla birlikte, pasif konjesyon ve hipoksi bu etkiyi artıran faktörlerdir. Alevlenmelerde PO_2 45 mmHg'nın altına düştüğünde, hipoksi nedeniyle hastaların laboratuvar değerlerinde değişiklik olmaktadır. Bu durum iskemiden çok santral venöz basınç yükselmesi ve hipoksiye bağlıdır. Bu hastaların ayırıcı tanısında sepsis, toksik hepatit gibi nedenlerin yanı sıra HKC'nin de düşünülmesi yararlı olur[8].

Farklı nedenlere bağlı HKC tanısı almış hasta grubu ile yapılan bir çalışmada, KOAH alevlenmesi (n:19) olan hastalarda en önemli neden olarak kan gazındaki PO_2 değerindeki ileri derecede azalma gösterilmiştir. Çalışmaya alınan toksik şok grubu dışındaki tüm hastaların, ancak %50'sinde şok tablosu olduğundan, bu hasta grubunun "şok karaciğeri" ya da "iskemik karaciğer" yerine HKC olarak tanımlanmasının daha doğru olacağı belirtilmiştir. Hastaların alevlenme sırasında KC enzimlerindeki yükselme ve protrombin zamanındaki uzamalarda HKC'nin göz ardı edilmemesi yararlı olur[9].

KOAH alevlenmesi olan hastalarda renal vasküler direncin arttığı ve kan akımının azaldığı bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hiperkapnik hastalarda da PO_2 normal olsa bile renal kan akımının azaldığını göstermiştir. Hiperkapni böbrek kan akımını direkt ve indirekt olarak azaltabilir. Direkt etkisi noradrenalin salınımı, sempatik aktivite artışı ile vasokonstrüksiyon yaparak, indirekt etkisi ise sistemik damarlardaki reseptörleri inaktive ederek noradrenalin etkisi ile vasodilatasyon yaparak olmaktadır[10]. Ayrıca hiperkapni, nörojenik mekanizmalarla da renal kan akımını azaltabilir. Bu tabloya sıklıkla eşlik eden orta derecede hipoksemi renal kan akımının azalmasına katkıda bulunur. Hastaların PO_2 düzeyi yeniden normale geldiğinde ise, renal kan akımı da normal değerlere ulaşmaktadır. Yapılan çalışmalar hipokseminin vasküler tonusa etkisinin NO düzeyi ile de ilişkili olduğunu göstermiştir[11]. Sonuç olarak; PO_2'nin yükselmesi, hipoksi nedeniyle ortaya çıkan renovasküler direnci düşürmektedir. Buna karşılık CO_2 düzeyindeki artış, renal vasküler direnci artırmaktadır. CO_2 düzeyindeki akut artış, vasküler direncin artmasında hipoksemiden daha etkilidir. Bu sonuçlar bize, alevlenme sırasında kontrollü oksijen tedavisi ve CO_2'nin süregelen artışının önlenmesinin renal fonksiyonları korumak için önemli olduğunu göstermektedir[12].

Transkraniyal magnetik stimülasyon (TMS) beynin fizyolojisi ile ilgili bilgi veren noninvazif bir yöntemdir. KOAH'lı hastalarda alevlenme sırasında motor korteks ekstabilitesinin araştırıldığı bir çalışmada, intrakortikal inhibisyon ve kortikal sessiz period süresinin kısaldığı gösterilmiştir. Bu da alevlenme sırasında GABAerjik dolaşımın azaldığı anlamına gelir. Hipoksi beyinde iskemi olmadan bileşkelerde hasar oluşturmaktadır. Bu hasar seçici olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak bu durumdan sadece hipoksi sorumlu değildir. Katokolaminlerin yükselmesi, elektrolit (hiponatremi) değişiklikleri de benzer sonuçları ortaya çıkarabilir. Alevlenmelerde görülen bu değişiklikler, başlangıçta oksijen tedavisi ile geri dönebilir. Bu nedenle alevlenme sırasında uygun oksijen tedavisi nörolojik hasarı geri döndürebilir. Ancak tekrarlayan alevlenmelerden sonra kalıcı hasarın olup olmadığı tam bilinmemektedir[13].

İleri KOAH'lı hastalarda hipoksi ve hiperkapni nedeniyle delirium ve entelektüel bozulma ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni sıklıkla, oksidatif fosforilasyonun bozulması ve serbest radikallerdir. Ayrıca serebral perfüzyon ve bilişsel performans KOAH'lı hastalarda sağlıklı bireylerden farklıdır[14]. P300 bilişsel fonksiyonları değerlendiren fizyolojik bir testtir. P300 latensi ile bilişsel fonksiyonlar, dikkat ve hafıza arasında negatif korelasyon vardır. KOAH tanısı almış stabil dönemde ve alevlenmesi olan hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, KOAH'lı hastalarda P300 latensinin sağlıklı kontrole göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Alevlenme döneminde ise stabil hastalara göre P300 latensi daha uzun olup, bu durum SFT ve hipkosi ile ilişkili bulunmuştur. Alevlenme sonrasında ise oksijen tedavisi ile ölçülen değerler normal sınırlara gelmektedir[15]. Bu konuda yapılmış farklı sonuçları içeren çalışmalar bulunmakla birlikte, P300 testinin, KOAH'lı hastaların bilişsel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, erken tanı ve tedavinin başlanmasında yararlı olduğu belirtilmiştir[16].

KOAH'lı hastalarda anabolik hormonların azaldığı bilinmektedir. Hormon dengesindeki bu değişiklikler nedeniyle periferik kas kitlesinin kaybı, osteoporoz, seksüel disfonksiyon, bağışıklık sisteminde baskılanma, bilişsel bozulma gibi pek çok klinik bulgu ile ortaya çıkabilmektedir. KOAH'lı hastalarda hipotalamik-hipopüter-gonadal aksta bozulma olduğu gösterilmiştir. Buna neden olan faktörler sigara, hastalığın şiddeti, hipoksi, kullanılan ilaçlar, steroidler ve inflamasyon olarak sıralanabilir[17,18]. KOAH'lı stabil dönem ve alevlenmesi olan hastaların seks hormonları, IL-6 ve TNF gibi inflamatuar belirteçlerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, KOAH'lı hastalardaki değerler sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Testosteronda düşme, luteinizan hormonda (LH) artma, alevlenmesi olan hastalarda, stabil döneme göre daha belirgin bulunmuştur. Alevlenmeden sonra, 1 aylık stabil döneme geçildiğinde testosteron artmakta, LH ise azalmaktadır. Bu değişim FEV_1, hipoksi ve hiperkarbi ile ilişkili bulunmuştur[19]. Alevlenmesi olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada da, testosteron ve CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada sistemik inflamasyonun hipogonadizme neden olabileceğinin yanı sıra, uygulanan steroidin de bu sonuçlara katkısı olduğu ileri sürülmüştür[20]. KOAH'lı hastalarda kuadriseps kas kuvveti, gonadotropinler, 6 dakika yürüme testi, IL-6, TNF-α gibi inflamatuar belirteçlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada LH ve FSH yüksek, testosteron değerleri düşük bulunmuştur. Bu hastalarda kuadriseps kuvvetinde azalmaya karşılık 6 dakika yürüme testinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastalardaki egzersiz intoleransının testosteron düşüklüğüne bağlı olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak bu hastalarda inflamasyon anabolizan hormonları azaltarak kas kuvvetini düşürebilmektedir[21].

Tiroid hormon testleri pek çok sistemik hastalıktan etkilenebilir. KOAH, miyokard infarktüsü, sepsis, kalp yetmezliği, KC yetmezliği, hematolojik hastalıklar en sık görülen nedenlerdir. Bu hastalarda sıklıkla T_3 azalırken T_4 normal ya da azalmış olabilir ancak TSH değişmez. Bu durum hastaneye yatan hastaların %30-70'inde görülür ve non-tiroidal hastalık sendromu (NTIS) olarak isimlendirilir. Testosteron, FSH ve LH ile yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastalarda testosteron düzeyi düşük bulunurken, FSH ve LH düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar KOAH'lı hastalarda hormonal değişikliklerin hipotalamo-hipofizer akstaki bozulmadan çok, hastalığın doğrudan organları etkilemesi ile açıklanmaktadır[22].

Orta-ağır KOAH'lı hastalarda tiroid hormonlarını değerlendiren bir başka çalışmada ise sadece fT3 düzeyi hasta grubunda yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda fT3 değeri ile SFT ve hipoksemi arasında negatif korelasyon saptanmıştır[23]. KOAH'lı stabil dönemdeki orta ve ağır hastalar, alevlenme ve sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada ise, T_3,T_3/T_4 ve TSH düzeylerinin KOAH'lı hastalarda düşük olduğu bulunmuştur. Alevlenmedeki hastalarda ise bu değerler, stabil dönemdekilere göre daha da belirgin düşüklük göstermiştir. Hasta grubunda hormon düzeylerindeki düşme, stabil dönemde ve alevlenmede PO_2 düzeyi ile paralel bulunmuştur. Hastalar taburcu olduktan sonra ise PO_2'deki artışla beraber hormon değerleri de yükselmeye başlamıştır. Bu çalışmada inflamatuar belirteçlerden TNF-α ve IL-6 düzeyi ile grupların hormon düzeyleri karşılaştırıldığında, stabil KOAH'lı hastalarda IL-6 ile T3 arasında korelasyon saptanmıştır. IL-6 tek başına veya diğer sitokinlerle birlikte hormon düzeylerinde değişiklik yapmaktadır. Hastalarda alevlenme sırasında saptanan tiroid hormonu ile ilgili değişiklikler alevlenmenin sistemik etkisi ya da hipoksi ile açıklanabilir. Bu olgulardaki hipoksi sadece hipatalamo-hipofizer aksta değil aynı zamanda tiroidde de etkili olmaktadır. Bu nedenle alevlenme sırasında hastalardaki tiroid hormon ölçümleri yanlış sonuç verebileceğinden, stabil dönemde tekrarlanması tanıda yararlı olur[24].

KOAH alevlenmesi nedeniyle tedavi edilen hastalarda 14 gün sistemik steroid kullanımı sık yapılan bir uygulamadır. Kortikosteroidler, alevlenmede orta derecede etkili olmalarına karşılık, osteoporoz, miyopati, hiperglisemi gibi pek çok olumsuz etkiye sahiptir. Bu etkileri ortaya çıkaran ilaç dozu ve uygulama süresi değişkendir. Tedavi sırasında ortaya çıkan adrenal süpresyonu sıklıkla minimal ve asemptomatiktir. Ancak araya giren travma, enfeksiyon, cerrahi gibi stres du-

rumlarında, yaşamı tehdit eden hemodinamik dengesizlik, vasoreaktif şok ve ölüm gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Pratikte küçük dozlarda ACTH ile sürrenallerin uyarılması bize, süpresyon hakkında bilgi verir. Alevlenme dönemindeki hastalarda 14 günlük steroid içeren alevlenme tedavisi sırasında sürrenal süpresyonunun araştırıldığı bir çalışmada, hastaların genellikle asemptomatik olmasına rağmen süpresyonun hemen çıktığı ve uzun sürdüğü belirtilmiştir. Tedavi kesildikten sonra süpresyonun birkaç günden 3 haftaya kadar uzayabildiği belirtilmiştir. Bu hastalarda süpresyon süresini önceden belirlemek mümkün olmadığından, düşük doz ACTH ile stümülasyon testi yapılması ve hastaların izlenmesi önerilmektedir[25].

KOAH'lı hastalarda alevlenme, ekonomik kayba ve hastaların genel sağlık durumunda bozulmaya neden olmaktadır. Alevlenme sonrası hastaların %3'ü, 3 ay içinde yeniden hastaneye başvurmakta, %15'i ise ölmektedir[26]. Hastaların KOAH alevlenmesi nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatış sıklığının 1 yılda yaklaşık %60 oranında olduğu bilinmektedir[27]. Hastaların tekrar hastaneye yatış sıklığını artıran nedenler, 1) ileri yaş, 2) pulmoner fonksiyon, 3) kötü yaşam kalitesi, 4) düşük fiziksel performans, 5) sık alevlenme geçirme öyküsü, 6) uzun süreli oksijen tedavisi, 7) pulmoner hipertansiyon ve 8) hiperkapni olarak sıralanabilir. Hastaneye yatış sıklığını azaltan nedenler ise, 1) sigaranın bırakılması, 2) pulmoner rehabilitasyon ve 3) influenza aşısıdır. Tüm bunlara ek olarak anksiyete ve depresyon da hastaların alevlenme nedeniyle acile başvuru sıklığını artırmaktadır. Bu hastalarda medikal tedavi ve düzenli hekim görüşmeleri, psikolojik ve sosyal problemlerin çözülmesi, yaşam kalitesini artırarak hastaneye başvuru sıklığını azaltacaktır[28]. KOAH'lı hastalarda depresyon sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, sağlıklı gruba göre yüksek olduğu belirtilmektedir[29]. Ancak depresyon ve anksiyetenin hastaneye yeniden yatıştaki etkisi tam olarak araştırılmamıştır. Çok merkezli prospektif bir çalışmada, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan hastaların %60 oranında başvurularını yılda birden çok yaptıkları ve bunun en önemli nedenlerinin genel sağlık durumlarındaki düşkünlük ve anksiyete olduğu bildirilmiştir. Ancak benzer ilişki depresyonla gösterilememiştir. KOAH alevlenmesi nedeniyle değerlendirilen hastaların psikiyatrik sorunlarının tedavi edilmesinin başvuru sıklığını azaltacağı ileri sürülmüştür[30]. Benzer bir çalışmada, depresyonun hastaneye yatış sıklığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Depresyonun aynı zamanda hastalığın kontrolü ve diğer risk faktörlerinin düzeltilmesini de zorlaştırdığı saptanmıştır. Buna karşılık, depresyon ile tekrar hastaneye başvuru sıklığı arasında bir ilişki gösterilememiştir[31]. KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye başvuran hastalara taburcu olurken medikal tedavilerin uygulanması ve sağlık yardımı almaları için eğitim verilmesi, anksiyete ile depresyon tedavisi yapılması ve rehabilitasyon konusunda bilgi verilmesi, yeniden hastaneye başvuru sıklığını azaltabilir[32].

KOAH'lı hastaların hastanede uzun süre yatarak tedavi edilmesi hem maliyeti artırmakta hem de hastane enfeksiyonu gibi olumsuz durumların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, KOAH'lı hastaların alevlenme nedeniyle hastanede yatış sürelerinin 3 günden fazla olmasının en sık rastlanılan nedenleri, korpulmonale ve artmış solunum sayısı olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca hafta sonu yatan hastaların, düzenli olarak bir doktor tarafından değerlendirilmemesi nedeniyle, hastanede kalış sürelerinin 4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu da hastaların her gün aynı doktor tarafından değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Korpulmonale KOAH'ın ileri dönemlerinde ortaya çıkan bir tablodur ve hastalığın prognozunu olumsuz etkiler. Bu çalışmada korpulmonale tanısı olan hastaların bazal durumlarının kötü olması nedeniyle hastanede kalış sürelerinin 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Alevlenme dönemindeki hastanın solunum sayısının >25 dak olması ve yardımcı solunum kaslarının çalışmasının da atağın şiddetinin ve hastanede >3 gün kalacağının bir göstergesi olduğu belirtilmiştir[33]. Bu bulgular, alevlenme sırasında fizik muayenenin önemini göstermek açısından değerlidir[34].

Alevlenme nedeniyle hastaneye başvuran hastaların taburcu olduktan sonra yeniden hastaneye başvurusunda hazırlayıcı nedenlerin başında FEV_1 değeri ve hiperkapni gelmektedir. Bunun dışında, alevlenme nedeniyle hastaneye başvuran 100 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %12'sinde hipomagnezemi bulunmuştur. Hipomagnezeminin aynı zamanda tekrarlayan alevlenmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Magnezyum, kas tonusunu ve ekstabilitesini sağlar. Magnezyumun solunum yollarında kas tonusunda azalma, mast hücrelerinde stabilizasyon, bronkodilatasyon, mukosilier klirens, nörohumoral mediatör salınımı, immün cevap ve muskarinik aktivitede rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok solunum yolu hastalığında magnezyum düzeyi azalmaktadır. KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatör etkili ilaçlardan, beta agonist steroidler ve diüretiklerin teorik olarak magnezyum düzeyini düşürmesine rağmen, bu çalışmada, düzenli tedavi alan hastalarda Mg düzeyinin düşmediği saptanmıştır. Alevlenme ile gelen hastaların elektrolitlerinin değerlendirilmesi ve eksiklerin yerine konması tedavinin önemli bir parçası olabilir[35].

Alevlenme sırasında IL-6, IL-8, TNF, Endotelin-1, CRP, adezyon molekülleri ve G protein salınımı artmaktadır[36]. Alevlenme sırasında ortaya çıkan bu inflamasyon yetersiz olan solunum rezervini daha da kısıtlayarak dispne algılamasının şiddetini artırabilir. Alevlenme sırasında sistemik infamasyonun değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların başvuruları sırasında dispne, takipne ve inspiratuar kapasitelerinde (IC) azalmanın diğer bulgulardan daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu hastaların tedavi öncesi IL-6, IL-8 ve LTB_4 düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Tedavinin 48. saatinde ise IL-6, IL-8 azalırken, LTB_4 düzeyindeki azalmanın daha yavaş olduğu belirtilmiştir. IL-6'daki değişiklikler ile FEV_1 ve dispne arasında korelasyon bulunmuştur. Hastaların SFT ve dispne skorlarının bilinmesi alevlenmenin şiddetini göstermek açısından önemlidir. Sistemik sitokinlerin düzeyindeki artışın saptanması ise alevlenmenin yarattığı patofizyolojinin açıklanmasında yararlı olmaktadır. Alevlenme sırasında hastaların dispne skorunun bilinmesi, solunum sayısı, IC, IL-6 düzeyleri ile prospektif olarak takip edilmesi, hastalığın progno-

zu açısından önemli ipuçları verebilir[37]. KOAH alevlenmesinde lokal inflamasyon solunum semptomlarını artırırken, sistemik inflamasyon kas kuvveti ve kitlesinde kayıp, kaşeksi ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olmaktadır. Sistemik inflamasyonu gösteren IL-6, TNF reseptörleri (sTNF55, sTNF75), sIL-1RII (anti inflamatuar mediatör), nötrofil aktivasyonunu gösteren PBI (bakterisidal permeabiliteyi arttıran protein) ve Trolox antioksidan kapasite (TEAC) gibi belirteçlerin kullanıldığı bir çalışmada, atağın 0.-1.-4.-8.-21. günleri ile hasta tabucu olduktan sonra 1.-3.-6. aylarında ölçümler yapılmıştır. Sonuçlar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, IL-6 ve sTNF75'in tedavinin ilk günlerinde düşmesine rağmen sTNF55 ve PBI'nin yüksek kaldığı görülmüştür. sIL-1RII ve TEAC tedavinin 8. gününde yükselmiş ve stabil dönemde sağlıklı kontrollerle aynı düzeye gelmiştir. PBI ise ölçümler süresince yüksek kalmıştır. Bu sonuçlara dayanılarak alevlenmede sistemik inflamasyonun olması, ancak stabil dönemde normale dönmesine rağmen PBI düzeyinin yüksek kalması nedeniyle tedavide yeni hedeflerin ortaya çıkacağı ileri sürülmüştür[38]. KOAH'ta alevlenme sırasında enerji metabolizması hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Leptin yağ dokusundan salınır ve oral alımın kısıtlanması ile kilo kaybına neden olur. Leptinin salınım ritmi inflamatuar sitokininler, TNF, IL-1 tarafından bozulabilir. Alevlenme tedavisi sırasında kullanılan steroidler de leptin düzeyini artırır. Alevlenme tanısı ile hastaneye yatırılan 17 hastada leptin, sTNF-R55, sTNF-R75 ve insülin değerleri karşılaştırıldığında, alevlenme sırasında geçici olarak enerji metabolizmasında bozulma olduğu gösterilmiştir. Sistemik inflamasyonun kontrol edilmesi ile leptin düzeyinin stabil dönemde normal sınırlara geldiği bulunmuştur[39].

KOAH'ta sık alevlenme, hastaların genel sağlık durumunda bozulma, sık hastaneye başvuru ve mortalitede artışa neden olmaktadır. KOAH'tan ölümler, solunum yolu enfeksiyonu ve alevlenmenin en fazla olduğu kış aylarında artış gösterir. Viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarının da, IL-6 ve fibrinojen düzeylerini artırdığı bilinmektedir. Fibrinojen akut faz proteinidir, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklarda da yükselmektedir[40]. Fibrinojenin bu etkisi damarlarda aterom plaklarının oluşması, plazma viskozitesinde artış, hiperkuagulabilite ve nötrofil adezyonunun artması ile ortaya çıkmaktadır[41]. Prospektif bir çalışmada, KOAH'lı hastalar 1 yıl boyunca izlenmiş, alevlenme ve stabil dönemlerinde IL-6 ve fibrinojen değerleri ölçülmüştür. KOAH'lı hastalarda IL-6 ve fibrinojenin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ve bu değerlerin alevlenmede daha da arttığı bulunmuştur. Öksürük, balgam ve sistemik bulguların varlığında bu artışın daha da fazla olduğu gösterilmiştir. Böylece alevlenme semptomlarının aynı zamanda sistemik inflamasyondaki artışın da bir göstergesi olduğu ve alevlenme ile birlikte iskemik kalp hastalığı riskinin de %25 arttığı belirtilmiştir. Ayrıca alevlenmenin önemli bir kısmının viral enfeksiyonlar nedeniyle ortaya çıktığı düşünülürse, viral hastalıklardan korunma ve immünizasyon ile KOAH alevlenmelerinin ve beraberinde koroner kalp hastalığı riskinin azalacağı belirtilmiştir[42].

Endotelin-1(ET-1) vasküler yataktan salınan, vasokonstrüktif ve mitojenik etkiye sahip bir sitokindir. Stabil KOAH'lı hastalarda ET-1 düzeyi yüksek bulunmuştur. Alevlenme sırasında ET-1 düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, bu yüksekliğin daha da fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Hastalar daha sonra stabil döneme geçtiklerinde, ET-1'de bir miktar düşüş olsa da renal ve pulmoner fonksiyon kayıplara göre yükseklik devam etmektedir. Buna karşılık hastalardaki ET-1 yüksekliğinin sonuçları henüz tam olarak bilinmemektedir[43].

Periferik kas güçsüzlüğü KOAH'lı hastalarda önemli bir sorundur. Beslenme, steroid kullanımı ve alevlenme sırasında metabolik, inflamatuar ve oksidatif değişiklikler, kas güçsüzlüğünün başlıca nedenleri arasındadır[44]. Literatürde tek doz steroid uygulaması sonrası miyopati gelişmiş hastalar bildirilmiştir[45].

KOAH'ta sistemik inflamatuar belirteçler ile kas güçsüzlüğünün ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, alevlenme ve stabil dönemdeki hastalarda kuadriseps gücü ile IL-6, XCXL8, TNF-α, IGF-1 ilişkisi araştırılmıştır. Alevlenmedeki hastaların 3. günde kas gücündeki azalma ve sistemik inflamatuar belirteçlerdeki artış, stabil KOAH ve sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Periferik kas güçsüzlüğünün hastanede yatış süresince devam edip, 90. günden sonra kısmen azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada stabil dönem ve alevlenme sırasında KOAH'lı hastalarda periferik kas güçsüzlüğü ile IGF-1 ve SFT parametreleri arasında pozitif, XCXL8 arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur[46].

Alevlenme sırasında kas güçsüzlüğü olan hastaların, daha sonra da hastaneye sık başvurduğu saptanmıştır. Bu hastaların pek çoğunun evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması, kas güçsüzlüğünün hastalığın şiddeti ve alevlenme sayısı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir[47].

Sonuç olarak, KOAH'taki kronik inflamasyon, alevlenmeler sırasında daha da şiddetlenmektedir. Bu durum pek çok sistem ve organı etkileyerek, istenmeyen sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hastalığın kontrolü, alevlenme sıklığı ve sayısının azaltılması, mortalite ve morbiditenin de azalmasına önemli katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary diseas: an ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006;**8**:706-711.
2. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Nciri N, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Crit Care Med* 2006;**174**:990-996.
3. Abroug F, Ouanes-Besbes L. Detection of acute heart failure in chronic obstructive pulmonary disease patients: role of B-type natriuretic peptide. *Current Opinion in Critical Care* 2008;**14**:340-347.
4. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-Type natriuretic peptide in risk stratification of acute exacerbation of COPD. *Chest* 2008;**133**:1088-1094.
5. Harvey MG, Hancox R. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emergency Medicine Australasia* 2004;**16**:212-215.
6. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, et al. Use of beta blockers

and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008;**63**:301-305.
7. Wise AR. Chronic obstructive pulmonary disease:clinical course and management. Fishman's Pulmonary disease and disorders. In:Fishman AP, Elias AJ, Fishman JA Grippi MA, Senior RM, Pack AI eds. Fourth edition. Volume 1, NewYork: *Mc Grawhill* 2008;**42**:729-746.
8. Henrion J, Minette P, Colin L, et al. Hypoxic hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: A case-controlled. Hemodynamic study of 17 consecutive cases. *Hepatology* 1999;**29**:427-433.
9. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, et al. Hipoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2003;**82**:392-406.
10. AnandI S, Chandrashekar Y, Ferrari R, et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1992;**86**:12-21.
11. Howes TQ, Keilty SEJ, Maskrey VL, et al. Effect of L-arginine on renal blood flow in normal subjects and patients with hypoxic chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;**51**:516-519.
12. Sharkey AR, Mullay EMT, O'Neill OS. The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. *Chest* 1999;**115**:1588-1592.
13. Oliviero A, Corbo G, Tonali AP, et al. Functional involvement of central nervous system in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A preliminary transcranial magnetic stimulation study. *J Neural* 2002;**249**:1232-1236.
14. Ortapamuk H, Naldoken S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with cognitive impairment. *Ann Nucl Med* 2006;**20**:99-106.
15. Kirkil G, Tug T, Ozel E, et al. The evaluation of cognitive functions with P300 test for chronic obstructive pulmonary disease patients in attack and stable period. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2007;**109**:553-556.
16. Liesker JJ, Postman DS, Beukema RJ, et al. Cognitive performance in patients with COPD. *Resp Med* 2004;**98**:351-356.
17. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;**22**:76-80.
18. Kamischke A, Kamper DE, Castel MA, et al. Testesterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucucorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998;**11**:41-45.
19. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, et al. Sex hormone alteration and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2007 (baskıda).
20. Decramer M, Lacquet LM, Faggard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**150**:11-16.
21. Vliet MV, Spruit MA, Verleden G, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:1105-1111.
22. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**82**:329-324.
23. Okutan O, Kartaloglu Z, Onde ME, et al. Pulmonary function tests and thyroid hormone concentration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Princ Pract* 2004;**13**:126-128.
24. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, et al. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2007;**101**;1439-1446.
25. Schuetz P, Christ-Crain M, Schild U, et al. Effect of 14-day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine* 2008;**8**:2466-2474.
26. Price IC, Lowe D, Hasker H, et al. The UK national COPD audit 2003; impact of the hospital resource and organisation on care of patient outcome following admissin for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006;**61**:837-843.
27. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;**58**:100-105.
28. Dahlen I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002;**122**:1633-1637.
29. Brenes GA. Anxiety and depression and chronic obstructive pulmonary disease:prevelance, impact and treatment. *Psychosom Med* 2003;**65**:963-970.
30. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005;**26**:414-419.
31. Ng TP, Niti M, Tan WC, et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease. Effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;**167**:60-67.
32. Gruffydd-Jones K, Langley-Jhonson C, Dyer C, et al. What are the needs of patients following discharge from hospital after acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? *Primary Care Resiratory Journal* 2007;**16**:363-368.
33. De La Iglesia F, Valino P, Pita S, et al. Factor predicting a hospital stay of over 3 days in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Internal Medicine* 2002;**251**:500-507.
34. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. ERS-Consensus statement. Optimal assesment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task. *Eur Respir J* 1995;**8**:1398-1420.
35. Bhatt PS, Khandelwal P, Nanda S, et al. Serum magnesium is an indipendent predictor of frequent readmissions due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2008;**102**:999-1003.
36. Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;**21**:347-360.
37. Pinto-Plato VM, Linat G, Girish Met al. Systemic cytokins, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007;**131**:37-43.
38. Groenewegen KH, Dentener MA, Wouters EFM. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2007;**101**:2409-2015.
39. Creutzberg EC, Wouters EFM, Vanderhoven-Augustin LMI, et al. Disturbance in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1239-1245.
40. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clooting factors and long term incidance of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;**324**:1076-1079.
41. Meade TW. Fibrinogen in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1995;**16**:31-35.
42. Jadwiga AW, Seemungal ART, MacCallum EAP, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;**84**:210-215.
43. Sofia M, Maniscalco M, Celetano L, et al. Abnormalities of renal endothelin during acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology&Therapeutics* 2001;**14**:321-327.
44. Vermeeren MA, Schols AM, Wouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Resir J* 1997;**10**:2264-2269.
45. Kumar S. Steroid-induced myopahty following a single dose of prednisolone. *Neurology India* 2003;**51**:554-556.
46. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCl8 and IGF-1. *Thorax* 2003;**58**:752-756.
47. Gonzalez C, Servera E, Marin J. Importance of noninvasively measured respiratory muscle overload among the causes of hospital readmission of COPD patients. *Chest* 2008;**133**:941-947.