

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Komorbiditeler

Oğuzhan Okutan, Ömer Ayten

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) günümüzde, pulmoner ve ekstra pulmoner etkileri olan, sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalıkta oluşan bu sistemik etkiler daha çok sistemik inflamasyonla ilişkili olarak artan oksidatif stres, dolaşımda artan inflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinleri vasıtasıyla gerçekleşmektedir. Bu sistemik inflamasyon, hastalığın prognozunu da etkileyen birçok komorbiditeyi de beraberinde getirmektedir.

Söz konusu komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklar, anksiyete ile depresyon, akciğer kanseri, iskelet kas güçsüzlüğü, osteoporoz, anemi, metabolik sendrom, diabetes mellitus ve obstrüktif uyku apne sendromu yer almaktadır.

Bunların içinde kardiyovasküler hastalıklar, mortaliteye olan etkileri de göz önüne alındığında önemli bir yer tutmaktadır. Mannino ve arkadaşlarının¹ 44 yaş üstü 20.000 kişiyi kapsayan bir çalışmada, KOAH'lı hastaların %20'sinde kardiyovasküler bir hastalığa rastlanılmıştır. Aynı çalışmada KOAH'lı olmayan hastalarda bu oran %9 olarak saptanmıştır.

KOAH'taki kardiyovasküler hastalık riskindeki artışının, hastalığın kendisiyle ilişkili sistemik inflamasyonun mu, yoksa ortak etiyolojik faktörlerin (yaş, sigara, cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, vb.) bir sonucu mu olduğu halen aydınlatılmamış bir konudur. Donaldson ve arkadaşları,² hava kirliliğinin oksidatif strese yol açtığını ve hava kirliliğinin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu durumu KOAH'taki mekanizmayla benzer bir şekilde, artmış oksidatif strese bağlı olarak değişen fibronolitik dengede bozulmalara, artmış plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve azalmış doku tipi plazminojen aktivasyonuna sekonder gelişen fibrinoliziste azalmaya bağlamışlardır.

KOAH'ta iskemik kalp hastalığı, inme ve konjestif kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler hastalıklar dışında, vasküler yatak üzerinde de değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler özellikle, pulmoner vasküler endoteldeki antiplatelet anormallikleri, antikoagülasyonda bozukluklar, endotelial aktivasyon anormallikleri ve aterogenezi içermektedir. Bunun altında yatan en önemli mekanizma sigaranın doğrudan veya dolaylı olarak (inflamatuvar mediyatörler vasıtasıyla) endotel hücreleri üzerinde oluşturduğu harabiyettir.³

Bilindiği üzere, damar endoteli koagülasyon, fibrinoliz ve inflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır. KOAH'lı hastalarda artmış sistemik inflamasyonun yanı sıra artmış plazma proinflamatuvar sitokinler, hipoksi ve artmış oksidatif stres de endotel hasarı ve endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Bu hastalarda artan koagülasyon aktivatörleri ve endojen fibrinolizisteki bozukluk endotel disfonksiyonunun bir sonucu olarak değerlendirilebilir.⁴

Son yıllarda, KOAH'lı hastalarda alevlenmeler sonucu gelişen akut ve kronik solunum yetmezliğinin sık rastlanan nedenlerinden birinin de pulmoner emboli (PE) olduğu düşünülmektedir. Solunum Dergisi'nin bu sayısında (Solunum 2012;14[3]) yayınlanan Hoşgün D ve arkadaşlarının⁵ yazısında, akut atakla başvuran KOAH'lıların %23'ünde PE saptandığı bildirilmektedir. PE'deki semptomlar ile fizik muayene ve laboratuvar bulgularının çoğunlukla nonspesifik olması ve birçoğunun KOAH hastalarında da gözlenmesi, bu hastalarda tanıyı zorlaştırmaktadır. Tillie-Leblond ve arkadaşları,⁶ 197 akut atak KOAH'lı üzerinde yaptıkları çalışmada, PE saptanan 49 olgu ile saptanmayan 148 olgu arasında dispne, plöretik göğüs ağrısı, taşikardi ve hemoptizi gibi klinik semptomlar açısından anlamlı fark bulamamışlardır. Ancak aynı çalışmada balgam pürülansı, üst solunum yolu infeksiyonu hikayesi, pnömotoraksi olmayan ve ciddi hipoksiyle klinik ve radyolojik bulguların uyuşmadığı hastaların dörtte birinde PE saptandığı hatırlatılarak, bu hastalarda ayırıcı tanıda PE düşünmemiz gerektiği vurgulanmıştır.

KOAH'lılarda kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık rastladığımız komorbidite anksiyete ve depresyondur. Stabil KOAH'lı hastalarda depresyon sıklığı %10-42, anksiyete sıklığı %10-19 oranında değişmektedir. Bu hastalarda uzun süre oksijen tedavisi, fiziksel aktivitelerde sınırlılık, kadın cinsiyet, yalnız yaşam, düşük sosyoekonomik düzey gibi bazı risk faktörleri belirtilse de etiyolojiye yönelik iyi bir tanımlama henüz yapılamamıştır.⁷

Akciğer kanseri, KOAH'lı hastalarda mortalite ile morbiditeyi etkileyen, sağlıklı topluma göre nispeten sık rastladığımız bir hastalıktır. Akciğer kanseri görülme sıklığı bu hastalarda 4/1000 ile 17/1000 arasında değişmektedir. İleri yaş, aktif tütün kullanımı, karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde azalma (<%80),

solunum fonksiyonlarında orta düzeyde bozulma olan hastalar kanser gelişimi yönünden riskli gruplar olarak kabul edilseler de, bugün için altta yatan mekanizma halen netleştirilememiştir. Ancak KOAH'lılarda artmış alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı gelişen mukosilyer aktivitedeki bozulmanın, sigara gibi karsinojen içeren partiküllerin uzaklaştırmasında yetersizliğe yol açarak epitelde değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir.⁸

İskelet kas güçsüzlüğü KOAH'lılarda egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi ve mortalite üzerinde negatif etkileri olan hastalığın tüm evrelerinde sık karşılaşılan bir durumdur. Daha çok kuadriseps ve diyafragma üzerinde yapılan çalışmalarda iskelet kas güçsüzlüğü hastalığın evresiyle paralel bir şekilde artış göstermektedir. Tüm KOAH'lı hastaların yaklaşık dörtte birinde iskelet kas güçsüzlüğü bulunmakla birlikte, ileri evre KOAH'lılarda bu oran %38'lere kadar çıkmaktadır.⁹

KOAH hastaları mobilizasyonda azalma, malnütriyon ile birlikte düşük vücut kitle indeksi ve kortikosteroid kullanımı gibi nedenlerden dolayı osteoporoz ile osteopeni yönünden risk altındadır. Hastaların yarısında kemik mineral dansite ölçümlerinde azalma tespit edilmiştir. Bu azalma hastalığın evresi ve FEV₁ değerleri ile korele olarak ileri evrelerde %75'lere kadar çıkmaktadır.¹⁰

Tip 2 diabetes mellitus (DM) ve metabolik sendroma, sağlıklı gruba göre KOAH'lı hastalarda daha sık rastlanılmaktadır. Tip 2 DM ile KOAH arasındaki ilişkinin patofizyolojisi aydınlatılmamış olsa da, IL6 ve TNF- α ile ilişkili sistemik inflamasyonun etkisi olduğu düşünülmektedir. KOAH'lı hastalarda DM varlığının enfeksiyon sıklığını ve diğer komorbiditelere benzer olarak alevlenmeleri ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir.¹¹

KOAH'lı hastalarda hemoptizi değişken ve karmaşık bir süreçtir. Bu hastalığın hemoptizi stimüle eden (hipoksi, sigara, noktürnal desatürasyona sekonder EPO artışı) ve inhibe eden (sitokinler ve akut faz reaktanları) faktörleri bir arada bulundurmasından kaynaklanır. Hipoksik hastalar aneminin etkilerinden korunurken, hastaların yaklaşık %7 ila 34'ünde anemi görülmektedir. Anemi KOAH'lılarda semptomları artıran, egzersiz kapasitesini sınırlayan ve yaşam süresini kısaltan önemli bir komorbiditedir. Dolaşımda artan sitokin ve akut faz reaktanları aracılığıyla oluşan demir emiliminde azalma, eritroid prekürsörlerinin inhibisyonu ve eritropoetin yanıtında azalma bu hastalarda anemi oluşumundan sorumlu tutulmaktadır.¹²

Son yıllarda yapılan çalışmalar KOAH'lı hastalarda obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) varlığının sanılanın aksine normal popülasyona göre anlamlı bir farklılık göstermediğini or-

taya koymuştur. Bu iki hastalığın birlikte görülmesine (overlap sendromu) KOAH'lı hastaların %14'ünde, OSAS hastalarının %11'inde rastlanılmaktadır. Overlap sendromlu hastalarda, sadece KOAH'lı ve OSAS'lı hastalara göre daha derin bir hipoksi ve hiperkarbi ile birlikte pulmoner hipertansiyon derecesinde belirgin artma tespit edilmiştir.¹³

KAYNAKLAR

1. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008;32:962-969.
2. Donaldson K, Stone V, Seaton A, MacNee W. Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: potential mechanisms. *Environ Health Perspect* 2001;109:523-527.
3. Yang Q, Underwood MJ, Hsin MK, Liu XC, He GW. Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease: basic considerations for future drug development *Curr Drug Metab.* 2008;9:661-667.
4. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1055-1060.
5. Hoşgün D, Başay N, Berktaş MB, Bayız H, Mutluay N, Aksaray S, Berkoglu M. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmesinde İnterlökin-6 ve C-reaktif Proteinin Pulmoner Tromboembolide Tanısal Değeri *Solunum* 2012;14 (3) (baskı öncesi çevrim içi yayım).
6. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary Embolism in Patients with Unexplained Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence and Risk Factors *Ann Intern Med* 2006;144:390-396.
7. Wang ZL. Evolving role of systemic inflammation in comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease *Chinese Medical Journal* 2010;123:3467-3478.
8. Yohannes AM. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease is a double blow *Expert Rev. Respir. Med.* 2012;6:3-6.
9. Donaldson AV, Maddocks M, Martolini D, Polkey MI, Man MD. Muscle function in COPD: a complex interplay *International Journal of COPD* 2012;7:523-535.
10. Kiyokawa H, Muro S, Oguma T, Sato S, Tanabe N, Takahashi T, et al. Impact of COPD Exacerbations on osteoporosis assessed by chest CT Scan. *COPD* 2012;9:235-242.
11. Mirrahimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovascular Diabetol* 2012;11:132.
12. Carroz KP. Anemia in COPD: Should It Be Taken Into Consideration? *Arch Bronconeumol.* 2007;43:392-398.
13. Zamarrón C, García Paz V, Morete E, del Campo Matías F. Association of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea consequences *International Journal of COPD* 2008;3:671-682.