

KOAH'da Sistemik Sorunlar ve Yaklaşım

Systemic Manifestations and Comorbidities of COPD

Dr. Kürşat UZUN, Dr. Emin MADEN

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Konya

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) stabil ve atak sırasında inflamasyon ile karakterize olup, akciğer ve sistemik inflamasyon ile ilişkilidir. Bununla birlikte KOAH renal ve hormonal anormallikler, malnutrisyon, kas zayıflığı, osteoporoz ve anemi gibi belirgin sistemik görünümlemler ile ilişkili bir hastalıktır. KOAH'da görülen ek hastalıklar morbidite, hastaneye yatış oranı, maliyet ve mortaliteyi artıran faktörlerdir. KOAH'da inflamasyon tedavisi aynı zamanda sistemik inflamasyonu ve ilişkili ek hastalıklarında tedavi edebilir. İnflamasyonun patojenik mekanizmasının anlaşılması hastalığın kontrol edilmesi ve tedavisinde kullanılacak farklı tedavi edici ajanların kullanılmasında yeni ipuçları sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, inflamasyon, sistemik görünümlemler, tedavi.

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by inflammation both in its stable phase and during exacerbations, and associated with pulmonary and systemic inflammation. It is now well known that COPD is associated with significant systemic abnormalities, such as renal and hormonal abnormalities, malnutrition, muscle wasting, osteoporosis, and anemia. Comorbid diseases potentiate the morbidity of COPD, leading to increased hospitalisations, mortality and healthcare costs. Treatment of COPD inflammation may concomitantly treat systemic inflammation and associated comorbidities. The understanding of the pathogenic mechanisms, which stay at the base of inflammation and of the possible interrelations shown, represents a theoretical interest and also a practical one, concerning the targets of different therapeutic agents which could be used in the management and in the control of the disease.

Key Words: COPD, inflammation, systemic features, treatment.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Kürşat UZUN
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Konya
e-posta: uzunkur@yahoo.com

GİRİŞ

Küresel kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) girişimi (GOLD) KOAH'ın bazı belirgin akciğer dışı görünümleri ile birlikte önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlar. KOAH'da ilerleyici hava yolu darlığı zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerin anormal inflamatuvar cevabına bağlı olarak ile gelişir⁽¹⁾. Bununla birlikte KOAH'da mortaliteyi artıran, hayat kalitesini azaltan, dispneyi kötüleştiren ve fonksiyonel kapasiteyi bozan çeşitli sistemik görünüm hastalığa eşlik edebilir. En iyi bilinen sistemik görünüm-lerin başında kardiyovasküler problemler, iskelet kas kitlesinde kaybın gözlemlendiği malnutrisyon, osteoporoz, anemi, gastroözefageal reflü, depresyon ve anksiyete gelmektedir (Tablo 1). KOAH'a eşlik eden sistemik hastalıkların bulunması özellikle hava yolu obstrüksiyonu şiddetli olan hastalarda hastaneye yatış oranı artmakta ve mortalitede artışa neden olmaktadır⁽²⁾.

KOAH'daki ataklardan sorumlu olan inflamasyon hücre- sel aktivasyon, sitokinlerin üretimi, hücre- sel ilişkiler ve doku harabiyeti ile karakterizedir. Artmış inflamasyon- dan sorumlu olan hücreler ve mediatörler akciğer- lerdeki lokal ve sistemik etkilerden sorumludur. KOAH ile sistemik görünüm- ler arasındaki ilişki akciğerlerdeki inflamasyonun aşırı miktarda oluşması (spill-over) ve sistemik inflamasyon ile açıklanabilir^(3,4).

İnflamasyonda Rol Alan Hücreler

KOAH da inflamasyondan sorumlu olan ana hücreler nötrofiller, eozinofiller, lenfositler ve makrofajlardır. Hava yolları, alveoller ve pulmoner damarların infla- matuvar reaksiyonuna bağlı olarak yapısal anormal- likler görülebilmektedir.

Tablo 1. KOAH'da eşlik eden hastalıklar ve si- temik problemler.

İskelet kaslarında zayıflama
Kaşeksi (yağsız kitlede kayıp)
Akciğer kanseri (küçük hücreli, küçük hücreli olmayan)
Pulmoner hipertansiyon
İskemik kalp hastalığı, endotel disfonksiyonu
Konjestif kalp yetmezliği
Osteoporoz
Normositik anemi
Diabetes mellitus
Metabolik sendrom
Obstrüktif apne sendromu
Depresyon

Nötrofil

Nötrofiller ana antibakteriyel hücrelerdir, bakterie- ri yok ederken degranadüle olur ve çok güçlü bir oksidan olan miyeloperoksidazın salınımına neden olurlar. KOAH atağının rezolusyon döneminde bal- gamdaki bakterilerin eradikasyonu ile bronşiyal dokulardaki nötrofil sayısının azalma gözlemlendiği gö- rülmüştür. KOAH'da görülen bakteriyel kolonizasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan şiddetli hava yolu darlığı olan hastaların bronşlarında nötrofillerin sayısında artış gözlenmiştir. Sağlıklı kişiler ile kar- şılaştırıldığında stabil KOAH'lı hastaların bronşiyal bez, submukoza ve subepitelyal dokusunda nötro- fillerin sayısında artış olduğu bronş biyopsi çalışma- ları göstermiştir^(5,6).

Eozinofil

Eozinofilik inflamasyon astım için spesifik olması- na rağmen amfizem ile karakterize KOAH'ın bir fe- notipi steroide iyi cevap verdiği ve hastalığın stabil döneminde inflamasyonun gelişmesinde eozino- fillerin önemli bir role sahip olduğu görülmekte- dir⁽⁷⁾. KOAH atakta eozinofillerdeki artışın kısmen viral enfeksiyona sekonder geliştiği gösterilmiştir⁽⁸⁾. Bunların dışında atak esnasında balgam ve serumda eozinofil ürünlerinden olan eozinofilik katyonik proteininde KOAH'lı hastalarında arttığı gözlenmiştir⁽⁹⁾.

Lenfosit

Lenfositler KOAH görünümünde ve progresyonunda önemli rol aldığı görülmektedir. KOAH stabil dönem- de CD8+ lenfositleri hava yolu darlığındaki şiddetli daralma ile korelasyon göstererek hava yolu mukozası- nda ve periferik kanda artmış olduğu gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinleri üreten helper CD4+ len- fositleri KOAH'lı hastaların periferik kanında artmış olduğu gözlenmiştir. KOAH stabil döneminde bronş duvarı düzeyinde humoral immünitede önemli bir rol oynayan B-lenfositlerin arttığı gösterilmiştir^(10,11).

Makrofaj

Sigara içen kişilerin hava yollarının submukozası- nda makrofajların sayısında artma olduğu ve sigara- nın bırakılmasından sonra makrofaj sayısında azal- ma görüldüğü gösterilmiştir⁽¹²⁾. Bu bulguya rağmen KOAH atak esnasında (muhtemelen atak esnasında sigara içilmediğinden) balgam ve bronşiyal biyopsi- lerde makrofajların sayısında artış olmadığı gözlen- miştir⁽³⁾.

Sistemik İnflamasyon

KOAH oluşumunda önemli bir role sahip olan inflamasyon sadece akciğerlerde değil aynı zamanda sistemik düzeyde de gözlenmektedir. KOAH atak esnasında serum inflamatuvar belirteçlerinden CRP, sitokinler, adipokinler ve koagülasyon faktörlerinden bir kısmı artmış olduğu gösterilmiştir. İnflamasyonun sistemik etkilerini açıklanmasında çeşitli teoriler bildirilmiştir. Bunlar arasında akciğerlerdeki inflamasyon mediatörlerinin sistemik olarak yayılması, doku hipoksisine karşı gelişen inflamatuvar cevap, atak sırasında bakteri ürünü olan lipopolisakkarid'e karşı ortaya çıkan reaksiyon ve sigara dumanı sayılabilir. Sistemik inflamasyon KOAH'ın sistemik etkilerinden olan kilo kaybı, iskelet kas disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporozdan sorumludur. Bununla birlikte düşük dereceli inflamasyonun sistemik vasküler yatakta akciğer inflamasyonunun sonucunu yansıtmıyorsa tartışmalıdır^(13,14).

Endokrin Bozuklukları

KOAH'lı hastalarda çoğunlukla gözlenen hipoksi, hiperkapni ve steroid kullanımı endokrin fonksiyonlarını etkiler. Gerek KOAH hastalığının kendisine bağlı olarak gerekse KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak solunum kontrolünde anormallikler, ekstremiteler ve solunum kaslarında kayıp, kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve anormal sıvı dengesizliği meydana gelebilir⁽¹⁵⁾.

KOAH ve Somatotropik Aks

Kilo kaybı ve kas zayıflığı stabil KOAH hastaların yaklaşık olarak %20'sinde, akut solunum yetmezliği olanların %40'ında ve mekanik ventilatör uygulanan KOAH'lı hastaların ise %70'inde gözlenmektedir^(16,17). KOAH hastalarında görülen yağsız kitlede azalma kas kitlesindeki azalma ile birlikte. Kas kitlesinin kontrol mekanizması karışıktır ve inflamatuvar sitokinler, kasların mekanik yükü ve anabolik hormonlar bu kontrolde rol alır. KOAH'da dört anabolik aks olan somatotropik, gonadal, adrenal ve insülin endokrin fonksiyonel bozukluklarında önemli bir role sahiptir⁽¹⁸⁾. Somatotropik aksın merkezinde growth hormon (GH) ve insülin-like growth faktör (IGF-I) rol almaktadır. GH ve IGF-I aksı birlikte kas kitlesinin majör düzenleyicisi olduğu düşünülmese rağmen IGF-I GH'dan bağımsız olarak hareket ettiği gösterilmiştir. IGF-I kas protein sentezini ve hipertrofisini uyarır ve protein katabolizmasını da inhibe eder⁽¹⁹⁾. İleri yaş, malnutrisyon, glukokorti-

koidlerin uygulanması GH/IGF-I sisteminin baskılanmasına neden olur. KOAH'lı hastaların çoğu yaşlı olmasından dolayı yaşlanma kas kitlesinde progresif azalma ile ilişkili olup⁽²⁰⁾, aynı zamanda yaşla ilişkili kas kitlesinde azalma GH/IGF-I, testeteron ve dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerindeki azalma ile de ilişkili bulunmuştur⁽²¹⁾. Malnutrisyonun IGF-I düzeyinin azalmasına neden olabileceği ve nutrisyon desteği ile IGF-I'nin düzeyinin artabileceği bildirilmiştir⁽²²⁾. Çalışmalar glukokortikoid nedenli GH/IGF-I sisteminin baskılanmasının steroid miyopatisi gelişmesine katkı sağladığını göstermiştir. Steroid miyopatisi hem solunum kaslarını hem de ekstremiteler kaslarını etkileyerek birçok patolojik görünlere neden olabilir. Genellikle kronik olarak orta düzeyde steroid kullanımında hafif-orta kas zayıflığı ile birlikte hafif miyozin kaybının geliştiği ve esas olarak tip 2 lifleri olmak üzere, az olarak tip 1 liflerinin atrofisine neden olabilmektedir. Hayvan çalışmalarında rekombinant insan GH uygulamasının miyopati veya steroid miyopatisini önleyebildiği gösterilmiştir⁽²³⁾.

Kas Kitlesinde Azalma

KOAH'lı hastalarda azalmış kas kitlesi solunum kas ve ekstremiteler kas fonksiyonlarını etkileyerek, egzersiz kapasitesi ile birlikte hayat beklentisinde azalmaya neden olmaktadır⁽²⁴⁾. Bununla birlikte somatotropik aksın baskılanmasının KOAH'da kas kitlesinde azalmaya neden olup olmadığı net olarak açıklanamamıştır. İdeal vücut ağırlıklı yedi KOAH'lı hastada üç hafta rekombinant GH uygulamasının vücut ağırlığını artırdığı, nitrojen dengesini ve maksimal inspiratuar basıncı düzelttiği gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Uzun süreli mekanik ventilasyona bağlı KOAH'lı hastalarda rekombinant GH uygulamasının kas fonksiyonlarını düzeltmediği gösterilmiştir. Bu nedenle KOAH'da rekombinant GH uygulamasının faydalı sonuçlar meydana getirip getirmediği halen tartışmalıdır⁽²⁶⁾. Son yıllarda KOAH'lı hastalarda somatotropik aksı düzenleyen yeni farmakolojik ajanlar denenmeye başlanmıştır. KOAH'lı hastalarda üç haftalık Ghrelin uygulamasının iştahı, GH düzeyini, periferik ve solunum kas gücünü artırdığı, altı dakika yürüme mesafesini düzelttiği ve norepinefrin düzeyini azalttığı gösterilmiştir⁽²⁷⁾.

KOAH ve Gonadal Aks

Serum testeteron konsantrasyonu ve testeteron prekürsörü olan adrenal steroid dihidroepiandrosteron (DHEA) gibi diğer androjenler orta ve ileri yaşlı erkeklerde azalır. Bu azalma fazla olduğunda

enerji düzeyinde, libidoda, kemik yoğunluğunda, kas kitlesinde ve muhtemelen kognitif bozukluklarda azalma gibi bulgulara neden olabilir. KOAH'lı hastalarda da ileri yaş, kronik hastalık, hipoksemi, hiperkapni, sigara, glukokortikoid uygulaması, sistemik inflamasyon ve obezite gibi risk faktörlerinden dolayı bu hormonların düzeyinde azalma meydana gelebilmektedir. KOAH'lı hastalarda testesteron uygulamasının bacak kas kitlesini artırabileceği gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Bir çalışmada 36 erkek KOAH'lı hastanın 25'inde hipogonadizm olduğu ve cinsel fonksiyon bozukluğunun görülme sıklığının serbest testesteron düzeyi ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir⁽²⁹⁾. KOAH'da geç başlangıçlı hipogonadizmin gözlenmesi hayat kalitesini azaltabilir, fakat hayat kalitesini gösteren anketlerin uygulandığı 38 hipogonadal KOAH'lı hasta grubu ile 63 ögonadal hasta grupları arasında fark olmadığı gösterilmiştir⁽³⁰⁾.

KOAH ve Adrenal Aks

Bir çok çalışmada KOAH'lı hastalarda DHEAS düzeylerinde azalma ile birlikte kas kitlesinde azalma olduğu gösterilmiştir⁽³¹⁾. Stabil KOAH'lı hastalarda kortizol düzeylerinin değişip değişmediği net değildir, fakat sistemik ve yüksek doz inhale steroidlerin kullanılması adrenal yetmezlik riskini artırabilmektedir. Sistemik steroid ile tedavi edilmeyen KOAH atak hastalarında kortizol düzeyleri yüksek olduğu, bu hastalarda adrenokortikotropik hormona (ACTH) kortizol cevabının normal iken sistemik steroid uygulanan KOAH'lı hastalarda kortizol düzeylerinde azalma ile birlikte ACTH cevabında azalmanın gözlemlendiği gösterilmiştir^(32,33).

KOAH ve Diyabet

KOAH'lı hastalarda diyabet sıklığı %10-14'dür. Akciğer fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte diyabet gelişme riski arasındaki ilişki tartışmalıdır⁽¹⁵⁾. Framingham kalp çalışması ve Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anket çalışmasında, 8000 katılımcı arasında yapılan çalışmada KOAH ile diyabet arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Sigara insülin direncini ve sistemik inflamasyonu tetiklemesi ile diyabet gelişme riskini artırabilir^(34,35). KOAH atağını kontrol etmek için kullanılan istemik steroidler kötü glukoz kontrolüne neden olarak hastanede kalış süresini ve mortalite artışına neden olabilir. İnhal steroidler sistemik olarak kullanılanlara göre diyabetli hastalarda muhtemelen daha emniyetlidir⁽³⁶⁾.

KOAH'da Pulmoner Dolaşım

Sigara hem kronik hafif hava yolu obstrüksiyonu olanların hem de normal akciğer fonksiyonuna sahip olanların pulmoner arterlerinde önemli değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler intima içinde kollajen ve düz kas hücrelerinin uzunlamasına birikimi ve musküler pulmoner arterlerin adventisya tabakasında fibroblastların sayısında artışı olarak gözlenmiştir⁽³⁷⁾. Bununla birlikte orta şiddetli hava yolu obstrüksiyonu olan orta yaşlı KOAH'lı hastalarda ($FEV_1 \geq \%50$) sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu oldukça iyi korunmuştur⁽³⁸⁾. KOAH'lı hastalarda pulmoner arter basıncı (PAP) >20 mmHg olduğunda pulmoner hipertansiyondan bahis edilir. $FEV_1 < \%40$ olan şiddetli hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda sekiz yıllık izlem sonrasında 1/3'ünde pulmoner hipertansiyon geliştiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Pulmoner hipertansiyon gelişen KOAH hastalarında ilerleyici kronik hipoksi nedeniyle her yıl PAP'da 1-2 mmHg artış meydana gelmektedir. Aynı zamanda ekspiratuar akciğer volümlerinde azalma ve dinamik hiperinflasyon da pulmoner hipertansiyonun gelişimine katkı sağlamaktadır⁽³⁹⁾. Hiperkapni asidoza neden olarak pulmoner vazokonstriksiyona katkıda bulunarak pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır. Ayrıca, KOAH'da gelişen noktürnal desatürasyon renal juxtaglomeruler aparatusta eritropoetin üretiminde artışa ve sekonder polisitemiye neden olarak pulmoner vasküler direncin artmasına katkıda bulunur⁽⁴⁰⁾.

FEV_1 'in < 1.0 L olan KOAH'lı hastaların %40'ından fazlasında alt ekstremitelerinde ödem gelişir. Alveolar basıncın artmasına neden olan dinamik hiperinflasyon vena kava inferiyora bası yaparak venöz dönüşün azalmasına neden olarak alt ekstremitelerde ödem oluşumuna katkı sağlar^(41,42). Akut ve kronik hipoksi renal kan akımının ve glomeruler filtrasyonun azalmasına neden olmasına rağmen çoğu KOAH'lı hastalar normal serum kreatinin düzeyine sahiptir. Renal vasküler rezinstans, renin-anjiyotensin enzimlerinin aktivasyonu ve yüksek aldestron düzeyleri proksimal ve periferel tüplerden reabsorbsiyonunu artırır. Bununla birlikte hafif hiperkapnik durumlarda böbreklerden bikarbonat ile yer değiştirerek hidrojen iyonları salınır ve bu bikarbonat iyonları ile birlikte sodyum absorbe edilir, dolayısı ile su tutulur ve ödem oluşumuna katkı sağlar^(42,43).

Şiddetli KOAH'da düşük strok volüm nedeniyle istirahatta kronik taşikardi (75-110/dakika) gelişimi çok yaygındır. KOAH'lı hastalarda sağ atriyumun genişle-

mesine bağlı olarak sıklıkla multifokal atrial taşikardi gelişir. En az üç ayrı atrial odakta kaynaklanan Multifokal atrial taşikardi KOAH'da en yaygın görülen aritmi (> 100/dakika) şeklindedir. Bu aritmi kendiliğinden sinüs ritme veya atriyal fluttere dönüşebilir⁽⁴⁰⁾.

Sigara kronik hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte kalp hastalıkları içinde risk faktörüdür. Bağımsız stres faktörü olarak KOAH kalp hastalıklarının ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Ayrıca hafif KOAH hastalarının bile yüksek kalp hastalıkları sıklığına sahip olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾. Koroner kalp hastalığı son dönem-KOAHLı hastaların sadece %10'unda belirgin olarak bulunur⁽⁴⁵⁾. Kalp hastalıkları ile etkilenmiş ve hafif obstrüksiyona sahip (FEV₁ > %60) KOAHLı hastalarda mortalite normal akciğer fonksiyonuna sahip kalp hastalıklarına göre iki kat artmıştır⁽⁴⁶⁾.

KOAH'da kötü prognoz göstergesi olan pulmoner hipertansiyon PAP'ın 20 mmHg'in üzerinde olması olarak tanımlanır. Pulmoner hipertansiyonlu KOAHLı hastalar olmayanlar ile kıyaslandığında daha düşük ekspiratuar hacimlere ve kötü kan gazı değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir⁽³⁹⁾. KOAHLı hastalarda PH çoğunlukla hafif olup, PAP 20-30 mmHg ve pulmoner vasküler direnç (PVR) 2-6 mmHg/L/dakika arasındadır. KOAHLıdan gelişen ölümlerin sadece %15'inde PH ana neden olarak gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾. Bununla birlikte orta düzeydeki hava yolu obstrüksiyonu olan KOAHLı hastalarda OSAS ve OHS'in birlikte görülmesi PH gelişimine katkıda bulunabilir. PAP > 35 mmHg olduğu PH orta-şiddetli KOAHLı hastaların sadece %1'inde meydana gelmektedir⁽⁴⁸⁾.

Bilindiği üzere pulmoner arteriollerin ve kapillerlerin akciğer parankimi içinde çok yakın ilişkisinden dolayı bu damarlar alveol içi basınçtan etkilenirler, bundan dolayı KOAHLı hastalarda pulmoner dolaşım bozukluklarının tedavisinde alveol içi basıncı azaltan etkili bronkodilatasyonun önemli bir yeri vardır. Sekonder polisitemi gözlenen KOAH hastalarında filebetomi ile hematokritin %50 düzeylerine indirilmesi PVR, CO, oksijenasyon ve egzersiz kapasitesini düzelttiği gösterilmiştir^(49,50). Ayrıca, atak esnasında interstisyel akciğer alanlarında sıvı birikimi meydana gelerek akciğer parankiminin katı bir hal almasına sağlar ve kan gazlarında bozulma meydana gelir. Bu nedenle yüksek dozlarda (120-240 mg) furosemid gibi loop diüretiklerinin uygulanması sıvı birikiminin önüne geçecektir. Artmış aldosteron salınımından dolayı aldosteron antagonistleri ek diüretik etkiye sahip olabilir^(41,51). İntravenöz teofilin zayıf bronkodilatasyona sahip olmasına rağmen pulmoner vazodilatasyon ve

diürece katkı sağlayarak oksijenasyonun düzeltilmesine yardımcı olabilmektedir⁽⁵²⁾.

Bazı akut hipoksemili durumlarda 1-3 L/dakika oksijen tedavisi uygulanması vazokonstriksiyonu engeller ve pulmoner damar yatağında basınç ve drenaj azalmaya neden olur. KOAH nedeniyle uzun süreli hipoksemi durumlarında PaO₂'nin > 60 mmHg olacak şekilde akut oksijen uygulaması küçük miktarda santral hemodimik etki meydana getirir⁽⁵³⁾. Uzun süreli oksijen tedavisi ile oksijenasyonun düzelmesinin yanında küçük pulmoner arter ve arteriollerin intima ve medya tabakasında hipertrofinin önüne geçilmiş olur. Oksijen selektif pulmoner vazodilatör olmasına rağmen uzun süreli oksijen tedavisi serebral ve renal fonksiyonların düzelmesine ve solunum iş yükünün azalmasına neden olarak KOAH'da yaşam süresinin artımına neden olmaktadır^(51,54,55).

KOAHLı hastalarda istirahat ve egzersizde strot volümü artırmak ve pulmoner arteriyel basıncı azaltmak için son 30 yılda çeşitli vazodilatörler denenmiştir. Genellikle Ca kanal blokörleri bu konuda kullanılmıştır. Spesifik pulmoner vazodilatörlerden inhale NO kullanılmış, fakat etkili olduğu gösterilememiştir. Güçlü oral pulmoner vazodilatörlerden fosfodiesterez V inhibitörleri ve dual endotelin-1 antagonisti olan bosentan KOAH da etkili sonuçlara neden olduğu gösterilememiştir⁽⁵⁶⁾.

KOAH'da Kognitif Bozukluklar

KOAH'da kognitif fonksiyon bozukluğunun mekanizmalarından biri hipoksiye bağlı olarak gelişen nöral hasar ve diğeri ise KOAH'da meydana gelen inflamasyondur. Ayrıca, KOAH'ın gelişiminde en önemli etken olan sigaranın kendisinde kognitif bozukluğa neden olur. KOAH'da görülen kognitif bozuklukları olarak algılama, hafıza ve motor fonksiyonlarında kayıpları gösterilmiştir. Nokturnal oksijen tedavi çalışmasında KOAHLı hastaların %42'sinde kontrol grubunun %14'ünde orta-ağır kognitif bozukluğu gözlenmiştir. Ayrıca, hipoksemimin şiddeti arttıkça kognitif bozukluğunun sıklığıda artmakta ve bundan dolayı şiddetli hipoksemili hastalarda kognitif bozukluk görülme sıklığı %62 iken, hafif hipoksemili hastalarda bu oran %27 olarak gösterilmiştir. Hipoksemimin dışında hiperkapni ile de kognitif bozukluklar arasında ilişki çeşitli çalışmalar ile bildirilmiştir. Hiperkapnik hastalarda CO₂ düzeyi ile hafıza, kompleks dikkat ve bilgi işlem hızı arasında korelasyon olduğu, fakat konuşma, motor fonksiyon ve basit dikkat arasında ise ilişki olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, PaCO₂ ile kognitif

bozukluklar arasındaki ilişki PaO_2 ile arasında gösterildiği gibi çok net değildir. Ayrıca, KOAH'lı hastalarda fiziksel aktivitenin kognitif bozukluğunu düzelttiğini gösteren bir çok çalışma gösterilmiştir. Bir çalışmada üç haftalık pulmoner rehabilitasyon tedavisinden sonra kognitif fonksiyonlarda düzelme gözlemlendiği gösterilmiştir. Kognitif bozuklukların dışında KOAH'da depresyon sıklığı %10-79 arasında değişmektedir⁽⁵⁷⁾.

KOAH'da Kas Disfonksiyonları ve Malnutrisyon

İskelet kaslarındaki zayıflık ve özellikle yağsız kitle kaybı ile birlikte olan kas kaybı KOAH'ın ana sistemik etkilerinden biridir. KOAH'da kas zayıflığı hastalığın şiddetinden bağımsız olarak egzersiz kapasitesinin önemli etkeni olan kas gerilim kaybı ile ilişkilidir. Şiddetli KOAH'lı hastalarda kas kaybı morbiditede, hastaneye yatış oranında ve mekanik ventilasyona bağlanma oranında artışa neden olmaktadır. Bundan dolayı kas kaybı KOAH'da akciğer fonksiyonları, sigara ve BMI'den bağımsız olarak mortaliteye katkı gösteren önemli bir etken olarak tespit edilmiştir. KOAH'lı hastalarda periferik kas disfonksiyonu çok fazla çalışılmasına rağmen mekanizması halen tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen hareketsizlik en önemli faktörler arasında gösterilmiştir. Bununla birlikte aktif olan diyafragma ve addiktör polis kaslarında inaktif olan kuadroseps ve vastus lateralis göre zayıflama olmadığı gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalar sistemik inflamasyonun kilo kaybı ve kas kitle kaybı patogenezinin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda fiziksel hareketsizliğin sistemik inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir. Sistemik inflamasyona ek olarak oksidatif stres düzeyinde artmada kas kitle kaybından sorumlu olduğu belirgin bir şekilde gösterilmiştir^(58,59). Tedavi olarak pulmoner rehabilitasyonun KOAH'lı hastalarda kas fonksiyonlarını düzelttiği, egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmiş olmasına rağmen kas fonksiyonları asla normale dönmemektedir. Bununla birlikte oksidatif stresi baskılayan ilaçların geliştirilmesi kas fonksiyonlarının düzeltilmesinde önemli olabilir⁽⁶⁰⁾.

Normositik Anemi

Şiddetli KOAH'lı hastalarda polistemi oldukça nadir görülmesine rağmen (%6) anemi sıklığı %15-30 gibi yüksek sıklıkta görülmektedir. Bazı çalışmalarda aneminin artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. KOAH'da görülen anemi kronik hastalıklarda görülen normokromik normositer anemi şeklindedir. Anemi tedavisinin KOAH'da fonksiyonel kapasiteyi düzeltip düzeltmediği gösterilememiştir^(61,62).

Osteoporoz

Çeşitli çalışmalarda KOAH 'ın hafif evrelerinde bile kemik yoğunluğunda azalma ve osteoporoz sıklığının çok yüksek olduğu gösterilmiştir. TORCH çalışması için toplanan 6000 KOAH'lı hastasının yarısından fazlasında osteoporoz veya osteopeni DEXA ile tespit edilmiştir. Bir çalışmada osteoporoz sıklığı GOLD evre 4 hastalarında %75 olarak bildirilmiştir. Bu sıklık kadınlarda daha fazla olsa bile erkekler için yüksekti ve travmatik ve nontravmatik kırıklar her iki cins için aynı idi. Vertebral bası kırıkları KOAH'lı hastalar için oldukça yaygındır ve kifoskolyoz ile sonuçlanarak akciğer fonksiyonlarında azalma ya neden olabilir. KOAH'lı hastalarda osteoporoz riski için ileri yaş, hareketsizlik, sigara, kötü beslenme, düşük BMI ve steroid kullanımı (yüksek doz inhale ve sistemik steroid) sayılabilir. KOAH hastalarında tedaviyi düzenlemek için evre 3, 4 ve özellikle yağsız kas kitlesinde azalma olan hastalarda kemik yoğunluğunun DEXA ve BT ile ölçülmesi gerekmektedir. Tedavide bifosfanatlar ve alendronat kılavuzların öngördüğü şekilde kullanılmalıdır⁽⁶³⁻⁶⁸⁾.

Depresyon

KOAH'lı hastalarda hareket kısıtlılığı arttıkça hastalar izole hale gelmekte ve birçok sosyal aktiviteleri yapamamaktadırlar. Bu nedenle diğer kronik hastalıklara göre KOAH'lı hastalarda anksiyete ve depresyonun sık görülmesi çok şaşırtıcı bir durum değildir. Anksiyete ve depresyon belirtileri KOAH'ın belirtileri ile karışabilir ve bundan dolayı sıklıkla bu hastalarda psikiyatrik problemler fark edilemeyebilir ve bu nedenle tedavisiz kalabilirler. Klinik olarak stabil KOAH'lı hastalarda majör depresyon sıklığı %19-42 arasında değişmektedir. KOAH'da depresyonu gelişmesini açıklayan bir mekanizma olmamasına rağmen birden fazla etkene bağlı olabilir. Tedavi edilmeyen depresyon KOAH hastalarının hastanede kalış süresi, hastane başvurularını artırabilir ve hayat kalitesini bozabilir⁽⁶⁹⁾.

Sistemik İnflamasyonda Tedavi

KOAH'da sistemik görünüm yaygın olduğu için KOAH'ın tedavisini planlamada sistemik görünümü ve inflamasyonu düşünmek önemlidir. İlk yaklaşım sistemik inflamasyona neden olarak sistemik görünümün ortaya çıkmasına neden olan akciğerdeki inflamasyonu önlemektir. İkinci olarak sistemik hastalıkları tedavi ederek KOAH'ın görünümünü azaltıp azaltmadığını görmektir. İnhalasyon

tedaviler akciğerlerdeki inflamasyonu azaltabilir ve dolayısı ile sistemik inflamasyonun azalmasına neden olabilirler. Alternatif olarak inhale ilaçlar akciğerlerden veya GIS yolu ile sistemik dolaşıma karışabilir ve sistemik olarak etki gösterebilir. Yüksek doz inhale steroidler (tek başına veya uzun etkili bronkodilatörler ile kombine olarak) KOAH'da sıklıkla kullanılmaktadır. Gözlemsel çalışmalar inhale steroidlerin KOAH'lı hastalarda tüm ölüm sebeplerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Uzun etkili bronkodilatörler KOAH'da antiinflamatuvar etkiye sahip olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. Kombinasyon tedavilerinin inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Antikolinerjikler KOAH'da potansiyel antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve atakları azalttığı gösterilmiştir. Teofilin antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu gösterilmiş olmasına rağmen sistemik etkiye neden olup olmadığı gösterilememiştir. Düşük doz teofilinin KOAH'da steroid direncini önlediği bildirilmiştir. Volüm küçültücü cerrahi uygulanan hastaları medikal tedavi uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında cerrahi uygulanan hastaların daha iyi metabolik duruma bağlı olarak BMI'nin düzeldiği, osteoporozun, toraks içi hacmin, kalp fonksiyonlarının, BODE indeksinin ve uzun süreli yaşam süresinin düzeldiği gösterilmiştir. Yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada pulmoner rehabilitasyonun fonksiyonel kapasitede, hayat kalitesinde, dispne hissinde, sağlık bakım harcamalarında ve BODE indeksinde faydalı etkiye sahip olduğu göstermiştir. Gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmalarda KOAH'a eşlik eden ek hastalıklar ile ilgili kullanılan ACE inh ve statinlerin mortalitede ve ataklarda azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir. Bu ilaçların faydalı etkisinin nedeni olarak KOAH'da görülen kalp-damar hastalıkları gibi ek hastalıklardaki etkisi ile birlikte inflamatuvar süreçteki tedavi edici etkisine bağlı olabilir. Fosfodiesteraz4 inhibitörleri KOAH'da en yeni geliştirilen antiinflamatuvar ilaçlardır. Selektif PDE4 inhibitör olan roflumilast farelerde KOAH modelinde amfizem ve inflamasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. KOAH'lı hastalarda dört hafta süre ile oral roflumilast tedavisinden sonra balgamda %36 oranında nötrofil sayısında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda 6-12 ay tedaviden sonra KOAH'da akciğer fonksiyonlarında düzelmeye neden olduğu, fakat hayat kalitesini düzeltmede veya atakları azaltmada etkisi olmadığı gösterilmiştir⁽²⁾.

KAYNAKLAR

1. Rodriguez-Roisin R, Rabe KF, Anzueto A, Bourbeau J, Calverley P, Casas A, deGuia TS, Fukuchi Y, Hui DSC, Jenkins J, et al.; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD-Report_April112011.pdf
2. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
3. Bathoorn E, Kerstjens H, Postma D, Timens W, MacNee W. Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 217-29.
4. Agusti AG, Noguera A, Saulea J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-60.
5. Quint JK, Wedzicha JA. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1065-71.
6. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsal I, Stockley RA. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58: 680-5.
7. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med* 2006; 100: 1742-52.
8. Hewson CA, Jardine A, Edwards MR, Laza-Stanca V, Johnston SL. Toll-like receptor 3 is induced by and mediates antiviral activity against rhinovirus infection of human bronchial epithelial cells. *J Virol* 2005; 79: 12273-9.
9. Zagai U, Sködl CM, Trulsson A, Venge P, Lundahl J. The effect of eosinophils on collagen gel contraction and implications for tissue remodeling. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 427-33.
10. Hogan RJ, Usherwood WJ, Zhong W, et al. Activated antigen-specific CD8+ T-cells persist in the lung following recovery from respiratory virus infection. *J Immunol* 2001; 166: 1813-22.
11. Majori M, Corradi M, Caminati A, Cacciani G, Bertacco S, Pesci A. Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 458-62.
12. Willemse BW, ten Hacken NHT, Rutgers B, Postma DS, Timens W. Association of current smoking with airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asymptomatic smokers. *Respir Res* 2005; 6: 38.
13. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. What we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 522-5.
14. Vernooij JH, Küçükaycan M, Jacobs JA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1218-24.
15. Laghi F, Adiguzel N, Tobin MJ. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 975-96.

16. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7: 1793-7.
17. Laaban JP, Kouchakji B, Dore MF, et al. Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1993; 103: 1362-8.
18. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22 (Suppl 46): 76-80.
19. Sacheck JM, Ohtsuka A, McLary SC, et al. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E591-E601.
20. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: M911-M916.
21. Crul T, Spruit MA, Gayan-Ramirez G, et al. Markers of inflammation and disuse in vastus lateralis of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 897-904. Donahue SP.
22. Matsushita T, Kanda F, Sugio T, et al. Growth hormone prevents the steroid myopathy in rats. *Rinsho Shinkeigaku* 1996; 36: 752-6.
23. Fournier M, Huang ZS, Li H, et al. Insulin-like growth factor I prevents corticosteroid-induced diaphragm muscle atrophy in emphysematous hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R34-R43.
24. Pape GS, Friedman M, Underwood LE, et al. The effect of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1991; 99: 1495-500.
25. Pichard C, Kyle U, Chevrolet JC, et al. Lack of effects of recombinant growth hormone on muscle function in patients requiring prolonged mechanical ventilation: A prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1996; 24: 403-13.
26. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1187-93.
27. Casaburi R, Love RD, Bhasin S, et al. A randomized trial of testosterone supplementation in women with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A851.
28. 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: 41-5.
29. Laghi F, Antonescu-Turcu A, Collins E, et al. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 728-33.
30. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, et al. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2007; 63: 275-81.
31. Debigare R, Marquis K, Cote CH, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 83-9.
32. Cornil A, Glinoeur D, Leclerc R, et al. Adrenocortical and somatotrophic secretions in acute and chronic respiratory insufficiency. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 77-81.
33. Schuetz P, Christ-Crain M, Schild U, et al. Effect of a 14-day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 1.
34. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, et al. Association between glycemic state and lung function: The Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 911-6.
35. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993; 83: 211-4.
36. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 284-9.
37. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 632-8.
38. Schrijen FV, Redondo J, Henriquez AH, et al. Right ventricular pressure-volume relations in chronic lung disease. *Clin Physiol* 1993; 13: 161-70.
39. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-8.
40. McCord J, Borzak S. Multifocal atrial tachycardia. *Chest* 1998; 113: 203-9.
41. Ranieri VM, Dambrosio M, Brienza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. *Eur Respir J* 1996; 9: 1283-92.
42. Farber MO, Roberts LR, Weinberger MH, et al. Abnormalities of sodium and H₂O handling in chronic obstructive lung disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1326-30.
43. Baudouin SV, Bott J, Ward A, et al. Short term effect of oxygen on renal haemodynamics in patients with hypoxemic chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 550-4.
44. Jousilahti P, Vartiainen E, Toumilehto J, et al. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet*. 1996; 348: 567-572.
45. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1345-57.
46. Sin DD, Wu LL, 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: 1952-9.
47. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. A 6-year prospective study. *Chest* 1998; 113: 65-70.
48. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
49. Ringstedt CV, Eliassen K, Andersen JB, et al. Ventilation-perfusion distributions and central hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease. Effects of terbutaline administration. *Chest* 1989; 96: 976-83.
50. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrocytosis. *Brit J Haematol* 2005; 130: 174-95.

51. Stewart AG, Waterhouse JC, Billings CG, et al. Hormonal, renal and autonomic nerve factors involved in the excretion of sodium and water during dynamic salt and water loading in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 838-45.
52. RuDusky BM, Wilkes-Barre PA. Aminophylline: Exploring cardiovascular benefits versus medical malcontent. *Angiology* 2005; 56: 295-304.
53. Timms RM, Khaja FU, Williams GW; The Nocturnal Oxygen Trial Group. Hemodynamics response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29-36.
54. Holverda S, Rietema H, Westerhof N, et al. Stroke volume increase to exercise in chronic obstructive pulmonary disease is limited by increased pulmonary artery pressure. *Heart* 2009; 95: 137-41.
55. Sandek K, Bratel T, Hellstrom G, et al. Ventilation-perfusion inequality and carbon dioxide sensitivity in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and effects of 6 months of long-term oxygen treatment (LTOT). *Clin Physiol* 2001; 21: 584-93.
56. Bratel T. Pulmonary circulation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Pulm Med* 2010; 17: 111-6.
57. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 913-22.
58. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 115-20.
59. Man WD, Soliman MG, Nikolettou D, et al. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 665-9.
60. Puente-Maestu L, Tena T, Trascasa C, et al. Training improves muscle oxidative capacity and oxygenation recovery kinetics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol* 2003; 88: 580-7.
61. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: Comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006; 111: 365-70.
62. Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1998; 26: 1824-8.
63. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
64. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A cross sectional study. *Respir Med* 2007; 101: 177-85.
65. Carter JD, Patel S, Sultan FL, et al. The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2008; 102: 1165-72.
66. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1286-93.
67. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008; 358: 1474-82.
68. Smith BJ, Laslett LL, Pile KD, et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. *Chron Respir Dis* 2004; 1: 131-7.
69. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006; 35: 457-9.