

# Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Nilüfer Büyükkoyuncu Pekel<sup>1</sup>, Nilda Turgut<sup>2</sup>, Gündeniz Altıay<sup>3</sup>, Muzaffer Demir<sup>4</sup>, Burhan Turgut<sup>5</sup>,  
Hakan Erbaş<sup>6</sup>, Necdet Süt<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

<sup>3</sup>Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>4</sup>Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>5</sup>Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

<sup>6</sup>Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

<sup>7</sup>Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hava akımı kısıtlanmasıyla karakterize bir hastalık olup, hastalığın ileri aşamalarında kognitif problemler gelişebilmektedir. KOAH gelişimi ile homosistein düzeyleri ve total antioksidan kapasite (TAK) arasındaki ilişki, kognitif bozukluk ile homosistein düzeyleri ve TAK arasındaki ilişki bilinmektedir. Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi ve kognitif fonksiyonlarla homosistein ve TAK arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmaya akut atağı olan 28 (grup 1), stabil durumda olan 28 (grup 2) KOAH'lı olgu alındı. 25 sigara içmeyen sağlıklı olgu ile kontrol grubu (grup 3) kuruldu. Hasta ve kontrol grubunda homosistein, TAK düzeylerine bakıldı. Standardize mini mental test (SMMT), saat çizme testi (SÇT), Blessed oryantasyon bellek konsantrasyon testi (BOBKT), Benton yüz tanıma testi (BYTT) ve klinik demans derecelendirme ölçeği (KDDÖ) ile kognitif fonksiyonlar değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup 1'de homosistein düzeyleri yüksek ( $p=0.004$ ), grup 1 ve 2'de TAK düzeyleri yüksek ( $p=0.04$ ), grup 1'de SMMT değerleri ( $p=0.000$ ) ve SÇT değerleri ( $p=0.000$ ) düşük, grup 1 ve 2'de KDDÖ değerleri yüksek ( $p=0.000$ ), grup 1 ve 2'de BYTT değeri düşüktü ( $p=0.000$ ). Grup 1'de TAK ile SMMT ( $r=0.582$ ,  $p=0.001$ ) ve KDDÖ ( $r=-0.384$ ,  $p=0.044$ ) arasında korelasyon saptandı.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunan hastalarda kognitif bozukluğun varlığı gösterilmiş, bu bozukluğun hipoksik olanlarda daha belirgin olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca çalışmamızda TAK ile kognitif bozukluk arasındaki ilişki gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kognitif testler, homosistein, total antioksidan kapasite

## ABSTRACT

Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease

**Objective:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized with air flow limitation. Cognitive problems can appear in advanced stage of COPD. There is relationship between COPD and levels of homocystein (hcy) and total antioxidant capacity (TAC). There is also relationship between cognitive dysfunction and levels of hcy and TAC. We aimed evaluation of cognitive functions in patients with COPD, and demonstration of the relationship between cognitive function and hcy and TAC.

**Methods:** Twenty-eight hypoxic (group 1), 28 non-hypoxic COPD patients (group 2) and 25 healthy people (control group, group 3) were included to study. Hcy and TAC levels were measured in all subjects. Cognitive functions were evaluated in all subjects with standardized mini mental test (SMMT), clock drawing test (CDT), Blessed orientation memory concentration test (BOMCT), Benton's facial recognition test (BFRT) and clinical dementia rating scale (CDRS).

**Results:** Hcy levels were high in group 1 ( $p=0.004$ ), TAC levels were high in group 1 and 2 ( $p=0.04$ ). SMMT ( $p=0.000$ ) and CDT values were low in group1 ( $p=0.000$ ), CDRS values were high in group1 and 2 ( $p=0.000$ ), BFRT values were low in group1 and 2 ( $p=0.000$ ), BOMCT values were high in group1 ( $p=0.000$ ). There were a correlation between TAC and SMMT ( $r=0.582$ ,  $p=0.001$ ) and CDRS ( $r=-0.384$ ,  $p=0.044$ ).

**Conclusions:** We demonstrated presence of cognitive dysfunction in COPD patients. Patients with hypoxic had more profound cognitive dysfunction. In addition, we demonstrated a relationship between TAC and cognitive dysfunction.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease, cognitive tests, homocysteine, total antioxidant capacity

Geliş tarihi/Received: 28.12.2017 Kabul tarihi/Accepted: 27.02.2018



**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Nilüfer Büyükkoyuncu Pekel, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye **Telefon/Phone:** +90-505-312-8250 **E-posta/E-mail:** niluferbuyuk@hotmail.com

**Atf/Citation:** Buyukkoyuncu-Pekel N, Turgut N, Altıay G, Demir M, Turgut B, Erbaş H, Süt N. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Bakırköy Tıp Dergisi 2018;14:109-14. <https://doi.org/10.5350/BTDMJB.20171228110902>

## GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde hipoksiye bağlı kognitif bozukluklar görülebilmektedir. Literatürde hipoksinin mental fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğu, hipoksik KOAH'lı bireylerde mental fonksiyonların bozulduğu rapor edilmiştir. KOAH gelişimi ile homosistein ve total antioksidan kapasite (TAK) arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ayrıca kognitif bozukluk gelişimi ile homosistein ve TAK arasındaki ilişki de bilinmektedir (1-5). Bu çalışmada hipoksisi olan ve olmayan KOAH'lı hastalarda kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi, bu hastalarda homosistein ve TAK düzeylerinin saptanması, kognitif disfonksiyon ile homosistein ve TAK arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

### Hastalar

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde KOAH akut atak (evre 3 ve evre 4) tanısı ile yatırılan, arter kan gazı incelemesinde pO<sub>2</sub> değeri %80'nin altında olan ve hipoksik olarak tanımlanan 28 olgu (Grup 1) alındı. Grup 2, Göğüs Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran 28 stabil durumdaki KOAH'lı olgudan oluşuyordu. Grup 2'de invaziv bir yöntem olduğu için arter kan gazı bakılmadı, bu hastaların oksijen saturasyonu pulse oksimetre ile değerlendirildi, oksijen saturasyonu %92 ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. KOAH ve KOAH akut atak tanısı GOLD klavuzuna göre semptomlar, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve solunum fonksiyon testi parametrelerine göre konuldu (6).

Çalışma grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından uyumlu 25 sağlıklı olgu kontrol grubu (Grup 3) olarak belirlendi. Çalışmanın yapılabilmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilip yazılı onamları alındı.

Kardiyovasküler sistem hastalığı, beyin damar hastalığı, diyabet, üremi ve diğer metabolik-endokrin bozuklukları, folik asit ve vitamin B12 eksikliği, demansı, majör depresyon tanısı ve diğer psikiyatrik hastalıkları, kafa travması, interstisyel tipte akciğer hastalığı olanlar, alkol kullananlar, antioksidan ajan alanlar, kognitif performansı etkileyecek ilaç

kullananlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu hayatı boyunca hiç sigara içmemiş bireylerden oluşuyordu.

### Kognitif Testler

Kognitif fonksiyonları değerlendirmek üzere Standardize Mini-Mental Test (SMMT), Saat Çizme Testi (SÇT), Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (KDDÖ), Benton Yüz Tanıma Testi (BYTT) ve Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi (BOBKT) kullanıldı. Kognitif testler öncesinde tüm katılımcılara Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) uygulandı; 7 ve üzerinde puan alanlar çalışmaya dahil edilmedi (7). SMMT eğitilmiş ve eğitimsiz bireylere ayrı ayrı uygulandı. En yüksek puanın 30 olduğu bu testte oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat, hesap yapma, hatırlama, lisan, görsel-mekansal işlevler değerlendirildi (8). BOBKT altı maddeden oluşuyordu. Hastalara hangi yılda, hangi ayda olduğumuz, saatin kaç olduğu soruldu. Beş kelimedenden oluşan bir adres söyleyerek testin sonunda tekrar etmesi, ayları geriye doğru sayması ve yirmiden geriye doğru birer birer sayması istenildi. Toplam 28 puana ulaşmak için her maddedeki hata sayıları belirlenmiş ağırlıklı katsayılar ile çarpıldı (9). KDDÖ'de hastalar bellek, oryantasyon, yargılama-problem çözme, ev dışında işlevsellik, ev yaşamı-hobiler, kişisel bakım olmak üzere 6 eksenle değerlendirildi ve her bir eksen 5 puan üzerinden (0;0,5;1;2;3) derecelendirildi (10). SÇT'de hastadan boş bir alana bir saat resmi çizmesi, rakamları doğru konumda yerleştirilmesi, saatin akrep ve yelkovanı on biri on geçeyi gösterecek şekilde çizmesi istenildi. Test 4 puan üzerinden değerlendirildi, kesme puanı 2 olarak kabul edildi (11). BYTT'de kullanılan test kitapçığında numarası yazılmamış olan sayfalarda birer adet yüz resmi bulunmaktaydı. Resim sayfanın tam ortasına yerleştirilmişti. Numarası yazılmış olan sayfalarda ise altı adet yüz resmi bulunmaktaydı. Bu sayfadaki resimler birden altıya kadar numaralandırılmıştı. Katılımcıdan, numarası yazılmamış olan sayfadaki yüz resmini, diğer sayfadaki altı resim arasından tanıması istenildi. Yüz resimleri 1/4, 2/4 ve 3/4 oranında ışıklandırma yoluyla karartılarak belirsizleştirilmişti (12).

### Laboratuvar Örnekleri

Hastalardan yaklaşık 10 saat açlıktan sonra ön koldan venöz kan örnekleri alındı. Alınan kanlar santrifüj edildikten sonra -80°C'de saklandı. Homosistein ve TAK düzeylerinin belirlenmesi hastanenin merkez Laboratuvarında yapıldı.

Serum homosistein, Axis Homocysteine EIA kiti kullanarak ELİSA yöntemi ile ölçüldü. TAK ise Antioxidant Assay kiti kullanılarak ölçüldü.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdaki verilerin istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında Statistica 7.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Numerik değerler ortalama±SD olarak ifade edildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon alan analizinde Pearson veya Spermman analizi uygulandı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

### Demografik Bulgular ve Laboratuvar Bulguları

Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim açısından anlamlı fark yoktu. FEV<sub>1</sub>L değeri grup 1'de anlamlı derecede düşüktü ( $p=0.019$ ). Gruplar homosistein düzeyleri bakımın-

dan karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.004$ ). Grup 1 ile grup 3 arasındaki fark anlamlı bulunurken ( $p=0.002$ ), grup 1 ile grup 2 ( $p=0.07$ ) ve grup 2 ile grup 3 ( $p=0.09$ ) arasında fark saptanmadı. Gruplar arasında TAK düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.045$ ). Grup 1 ile grup 3 ( $p=0.04$ ), grup 2 ile grup 3 ( $p=0.01$ ) arasında istatistiksel bakımdan anlamlı fark tespit edildi. Grup 1 ile grup 2 arasında fark saptanmadı ( $p=0.6$ ) (Tablo 1).

### Kognitif Test Bulguları

Gruplar arasında SMMT değerleri açısından anlamlı fark vardı ( $p=0.000$ ). Grup 1'de SMMT değerleri grup 2 ( $p=0.000$ ) ve grup 3'den ( $p=0.000$ ) düşüktü. Grup 2 ve grup 3 arasında belirgin fark yoktu ( $p=0.07$ ). Gruplar arasında SÇT bakımından anlamlı farklılıklar vardı ( $p=0.000$ ). Grup 1'de SÇT sonuçları grup 2 ( $p=0.000$ ) ve grup 3'e ( $p=0.000$ ) göre daha düşüktü. Grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.5$ ). Gruplar arasında KDDÖ açısından anlamlı farklılık vardı ( $p=0.000$ ). Grup 1'de KDDÖ skorları grup 2 ( $p=0.000$ ) ve grup 3'e ( $p=0.000$ ) göre daha yüksekti. Grup 2'de ise skorlar grup 3'e göre daha yüksekti ( $p=0.000$ ).

**Tablo 1:** Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar verileri

	Grup 1 n=28	Grup 2 n=28	Grup 3 n=25	p
Yaş, yıl, ortalama±SD	64.6±12.5	62.0±9.8	58.6±10.8	0.15
Cinsiyet, erkek, n (%)	26 (93)	24 (86)	18 (72)	0.1
Hastalık süresi, yıl, ortalama±SD	9.92±8.5	7.2±6.8	-	0.4
Homosistein, micmol/L	22.2±11.3	17.4±7.7	14.8±4.3	0.004*
Total Antioksidan Kapasite mM	0.13±0.09	0.14±0.08	0.09±0.05	0.04**
FEV <sub>1</sub> L ortalama±SD	1.22±0.55	1.69±0.65	-	0.019

\*Grup 1 - Grup 3  $p=0.002$ , \*\*Grup 1 -Grup 3  $p=0.04$ , Grup 2 - Grup 3  $p=0.01$

**Tablo 2:** Grupların kognitif test verileri

	Grup 1 (n=28) ortalama±SD	Grup 2 (n=28) ortalama±SD	Grup 3 (n=25) ortalama±SD	p
SMMT	24.8±3.1	27.7±2.2	28.7±1.2	0.000*
SÇT	2.5±1.2	3.6±0.6	3.7±0.4	0.000**
KDDÖ	0.6±0.4	0.2±0.2	0.06±0.16	0.000#
BYTT	16.1±3.2	17.5±3.1	20.0±1.2	0.000 <sup>Δ</sup>
BOBKT	12.4±7.2	4.2±3.2	3.0±2.2	0.000 <sup>§</sup>

BOBKT: Blessed oryantasyon bellek konsantrasyon testi, BYTT: Benton yüz tanıma testi, KDDÖ: Klinik demans derecelendirme ölçeği, SMMT: Standardize mini mental test, SÇT: Saat çizme testi

\*Grup 1 - Grup 2  $p=0.000$ , Grup 1 - Grup 3  $p=0.000$  \*\*Grup 1 - Grup 2  $p=0.000$ , Grup 1 - Grup 3  $p=0.000$ , #Grup 1 - Grup 2  $p=0.000$ , Grup 1 - Grup 3  $p=0.000$ , Grup 2 - Grup 3  $p=0.000$

<sup>Δ</sup>Grup 1 - Grup 3  $p=0.000$ , Grup 2 - Grup 3  $p=0.000$ , <sup>§</sup>Grup 1 - Grup 2  $p=0.000$ , Grup 1 - Grup 3  $p=0.000$

Gruplar arasında BYTT açısından anlamlı farklılıklar vardı ( $p=0.000$ ). Grup 1 ile grup 2 arasındaki fark anlamsız iken ( $p=0.1$ ), grup 1 ile grup 3 ( $p=0.000$ ) ve grup 2 ile grup 3 ( $p=0.000$ ) arasındaki fark anlamlıydı. Gruplar arasında BOBKT skorları açısından anlamlı fark vardı ( $p=0.000$ ). Grup 1'de skorlar grup 2 ( $p=0.000$ ) ve grup 3'e göre ( $p=0.000$ ) göre daha yüksekti. Grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.1$ ) (Tablo 2).

### Korelasyon Analizleri

Grup 1'de yaş ve kognitif fonksiyonlar (SÇT:  $r=-0.379$ ,  $p=0.047$ ; KDDÖ:  $r=0.528$ ,  $p=0.004$ ; BYTT:  $r=-0.383$ ,  $p=0.044$ ); homosistein ve TAK ( $r=0.453$ ,  $p=0.015$ ); BOBKT ile FEV<sub>1</sub>L ( $r=-0.627$ ,  $p=0.029$ ) arasında korelasyon bulundu. Grup 2'de TAK ve kognitif fonksiyonlar (SMMT:  $r=0.582$ ,  $p=0.001$ ; KDDÖ:  $r=-0.384$ ,  $p=0.044$ ); BYTT ile FEV<sub>1</sub>L ( $r=0.501$ ,  $p=0.015$ ) arasında korelasyon elde edildi.

### TARTIŞMA

Çalışmamızda kognitif fonksiyonların KOAH'lılarda özellikle de hipoksisi olan grupta belirgin derecede etkilendiği görüldü. Hipoksisi olan hasta grubunda kullanılan testlerin tümünde bozukluk saptanırken, hipoksisi olmayan grupta görsel algılamada bozukluk tespit edildi. Homosistein düzeyleri hipoksik grupta yüksek bulunurken; TAK düzeyleri hem hipoksik hem de hipoksik olmayan grupta yüksekti. Kognitif hasar KOAH'lı hastalarda ortaya çıkan en önemli ekstra pulmoner bulgulardan biridir. KOAH'lı hastalarda hipoksi, asidoz ve hiperkapninin kognitif fonksiyonların bozulmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (13,14). Kronik hipoksi serebral nöronlarda diffüz kayba neden olmaktadır. Hipoksi inflamatuvar reaksiyon, glial aktivasyon ve serbest radikal üretimine yol açarak serebral kan akımını azaltır (15,16). Hipoksik KOAH'lı olgularda anterior serebral hipoperfüzyonun frontal tipte kognitif bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (13). Hipoksik KOAH'lı olgularda oksijen tedavisi sonrası kognitif fonksiyonlarda kısmi düzelme görülmüştür (17). Çalışmamızda KOAH'lı olgularda kognitif fonksiyonlar detaylı testler ile değerlendirildi ve hipoksisi olan grupta belirgin bir etkilene görüldü. Hipoksik grupta kavrama, planlama, görsel bellek ve yeniden yapılandırma, görsel-mekansal beceriler, motor planlama ve yönetim, sayısal bilgi, soyut düşünme, konsantrasyon, engellemeye

karşı tolerans becerilerinde bozukluk saptanmıştır. Çalışmamızda çok sayıda testin kullanılmış olması, kognitif bozukluğun varlığını ortaya koymanın yanında, kognitif bozukluğun niteliğini ortaya koymada etkili olmuştur. Kognitif fonksiyonlar çoğunlukla KOAH'lı olgularda hastalığın ileri evrelerinde bozulmakla birlikte, kognitif disfonksiyonun hastalığın erken evrelerinde de görülebileceği gösterilmiştir. Hipoksik hastalarda kognitif testlerin tümünde skorlar düşük bulunurken; hipoksisi olmayanlarda sadece verbal hafıza ile ilgili skorlar düşük bulunmuştur (14,18). Bizim çalışmamızda hipoksik olmayan grupta görsel algılamayı ölçen BYTT'de skorlar düşük bulunmuştur.

Sağlıklı bireylerde yaşın artması ile kognitif fonksiyonların bozulduğu bilinmektedir. Bu nedenle ileri yaşlardaki KOAH'lı olgularda kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın KOAH ve yaş ile olan ilişkisini ayırt etmek güç olabilir. Komorbid hastalıklar ve depresyonun KOAH'lılarda kognisyonu etkilediği bilinmektedir (19,20). Çalışmamızda tüm katılımcılar HDÖ ile değerlendirildi, depresyon saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca komorbid hastalığı olan bireylerde çalışmadan dışlandı. Bu nedenle çalışmamıza komorbid durumların ya da depresyonun etkisi olmadığını düşünüyoruz. Hipoksik hasta grubunda yaş ile SÇT, KDDÖ ve BYTT arasında zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle yaşın hipoksik grupta kognitif fonksiyonlara minimal bir etkisi olduğu düşünülmüştür.

Homosistein hem KOAH patogeneğinde hem de kognitif disfonksiyonda önemli bir rol oynamaktadır. Homosisteinin nitrik oksit sentezini inhibe ederek, oksidatif stresi arttırdığı, pro-inflamatuvar faktörleri aktive ederek vasküler sistem üzerine olumsuz etkilerini gösterdiği düşünülmektedir. Homosisteinin aynı zaman da hipokampal ve kortikal nöronlar üzerine dirsek toksik etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. Pulmoner fonksiyonlar ile plazma homosistein düzeyleri arasında ilişki değişkenlik göstermektedir. Ağır KOAH'lılarda homosistein düzeyleri düşük bulunabileceği gibi pulmoner fonksiyonları normal KOAH'lılarda homosistein yüksekliği olabilir (21-24). Çalışmamızda homosistein düzeyleri ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişki araştırılmış ancak korelasyon saptanmamıştır. Homosistein düzeyleri hipoksik grupta kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Hipoksisi olan grup ile hipoksisi olmayan grup arasında fark saptanmamış olmakla beraber, sonucun sınırda olduğu görülmüş, vaka sayılarının daha yüksek olduğu çalışmalarla

bu ilişkinin daha net ortaya konulabileceği düşünülmüştür.

Plazma homosistein düzeyi yüksek bireylerde kognitif test skorları düşük bulunmuştur. Yüksek homosistein düzeyi ile el becerisi, verbal hafıza, öğrenme, basit motor hareket, psikomotor hız, göz-el koordinasyonu ile ilgili skorlar arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca yüksek plazma homosistein düzeyi ile yaş arasında da korelasyon saptanmıştır (25). Bizim çalışmamızda gerek hipoksisi olan gerekse hipoksisi olmayan hasta gruplarında homosistein ile kognitif testler, homosistein ile yaş arasında korelasyon saptanmamıştır.

Akciğer dokusu anti-oksidan bakımından zengin bir dokudur. Oksidatif stres ve anti-oksidan kapasite arasındaki dengesizlik hastalığın progresyonunda önemli rol oynamaktadır. KOAH'lı olgularda plazma TAK düzeylerine bakıldığında değişken sonuçlar görülmektedir. Literatürde plazma TAK düzeyinin yüksek olduğunu ortaya koyan yayınlar olduğu gibi düşük olduğunu gösteren yayınlar da vardır (26-28). Çalışmamızda hem hipoksisi olan hem de hipoksisi olmayan KOAH'lı olgularda TAK düzeyi yüksek bulunmuştur. Yüksek TAK değerlerinin oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca KOAH tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin antioksidan etkilerinin TAK yüksekliği ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz (29). Çalışmamızda hipoksik ve hipoksik olmayan grupta TAK düzeyleri yüksek bulundu. Bu hastaların büyük kısmı kortikosteroid kullanmaktaydı. KOAH patogenezinde inflamasyonun yanı sıra oksidatif stresin de önemli rol oynadığı bilinmektedir. Oksidatif stres oluşumunda inflammatuar hücrelerden salınan reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) önemli rol oynamaktadır. Kortikosteroidler transkripsiyon fazında antioksidan enzim aktivitesini etkilemektedir (29). ROÜ'leri kromatin regülasyonu üzerine negatif etkiye sahiptir. Bu durum KOAH'lılarda kortikosteroidlerin etkilerinin yeterli olmaması ile ilişkili olabilir. Antioksidan tedaviler bu olumsuz etkiyi azaltabilir. Hastalığın tedavisinde süperoksi-

daz dismutaz mimetiklerin rol alabileceği deneysel olarak gösterilmiştir. Aynı zamanda makrolid antibiotiklerin akciğer dokusunda oksidan-antioksidan dengesini etkilediği, oksidanların tetiklediği glutatyon sentezini baskıladıkları gösterilmiştir (30-32).

Kognitif bozukluğu olan bireylerde ve Alzheimer hastalığı (AH) olanlarda TAK düzeylerinde düşüklük olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi TAK ile kognitif bozukluk arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Bunlardan yola çıkarak TAK düzeyini arttırmaya yönelik girişimlerin kognisyon üzerine pozitif etki edebileceği iddia edilmiştir. AH'da alfa tokoferol veya selejilin ile antioksidan tedavinin faydalarının gösterilmesi bu hastalıkta oksidatif stresin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (5,33-35). Yine bir başka çalışmada beta karoten ve askorbik asit gibi güçlü antioksidanlara daha yüksek düzeyde sahip olan bireylerde daha iyi bir hafıza performansı gözlenmiştir (36).

Sonuç olarak, çalışmamızda KOAH'lı hastalarda kognitif bozukluğun varlığı gösterilmiş, bu bozukluğun hipoksik bireylerde daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur. TAK ile kognitif bozukluk arasında ilişki tespit edilmiştir. Hasta sayısının arttırıldığı daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Komite Onayı:** Etik komite onayı bu çalışma için, yerel etik komiteden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı alınmıştır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma fikrinin geliştirilmesi - N.B.P., N.T.; Çalışmanın metodolojik olarak tasarımı - N.B.P., N.T., G.A., M.D., B.T., H.B., N.S.; Veri toplama ve işleme - N.B.P., N.T.; Verinin analizi ve yorumlanması - N.B.P., N.T., G.A., M.D., B.T., H.B., N.S.; Literatür araştırması - N.B.P., N.T.; Makalenin yazımı - N.B.P., N.T.; Makalenin gözden geçirilerek revize edilmesi - N.B.P., N.T., G.A., M.D., B.T., H.B., N.S.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal destek:** Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırma Projeleri (Proje No: 892) bölümünden mali destek alınmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Incalzi RA, Chiappini F, Fuso L, Torrice MP, Gemma A, Pistelli R. Predicting cognitive decline in patients with hypoxaemic COPD. *Respir Med* 1998;92:527-33. [CrossRef]
2. Kai S, Nomura A, Morishima Y, et al. The effect of smoking-related hyperhomocysteinemia on spirometric declines in chronic obstructive pulmonary disease in elderly Japanese. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;42:117-24. [CrossRef]
3. Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation* 2005;29:23-32. [CrossRef]
4. Prins ND, den Heijer T, Hofman A. Homocysteine and cognitive function in the elderly. The Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002; 1375-80. [CrossRef]

5. Polido R, Jimenez-Escrig A, Orensanz L, Saura Calixto F, Jimenez-Escrig A. Study of plasma antioxidants status in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2005;12:531-5. [\[CrossRef\]](#)
6. Fromer L, Cooper CB. A review of the GOLD guidelines for the diagnosis and treatment of patients with COPD. *Int J Clin Prac* 2008;62:1219-36. [\[CrossRef\]](#)
7. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62. [\[CrossRef\]](#)
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975;12:189-98. [\[CrossRef\]](#)
9. Katzman R, Brown T, Fuld P. Validation of the short orientation-memory-concentration test of cognitive impairment. *Am J Psych* 1983;140:734-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Hughes C, Berg L, Danziger W. A new clinical scale for the staging of dementia. *Brit J Psychiatry* 1982;140:566-72. [\[CrossRef\]](#)
11. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. The norm determination and validity-reliability studies of clock drawing test on Turkish adults and elderly. *Turkish J Geriatrics* 2006;9:136-42.
12. Cahit Keskinliç. Standardization of Benton Face Recognition Test in a Turkish Normal Adult Population. *Turk J Neurol* 2008;14(3):179-90.
13. Incalzi R, Marra C, Giordano A, et al. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease a neuropsychological and spect study. *J Neurol* 2003;250:325-32. [\[CrossRef\]](#)
14. Grant I, Prigatano GP, Heaton RK, McSweeney AJ, Wright EC, Adams KM. Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia. Relationship in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:999-1006. [\[CrossRef\]](#)
15. Cossa FM, Della Sala S, Spinnler H. Alzheimer's and Parkinson's patients selective attention. Their sensitivity to memory and data-driven control. *Neuropsychologia* 1989;27:887-92. [\[CrossRef\]](#)
16. De La Torre JC. Critical threshold cerebral hypoperfusion causes Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1999;98:1-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Hjalmsen A, Waterloo K, Dahl A, Jorde R, Viitanen M. Effect of long-term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Neurol* 1999;42:27-35. [\[CrossRef\]](#)
18. Dulfano MJ, Ishikawa S. Hypercapnia: mental changes and extrapulmonary complications. *Ann Intern Med* 1965;63:829-41. [\[CrossRef\]](#)
19. Schaie KW. The course of adult intellectual development. *Am Psychol* 1994;49:304-13. [\[CrossRef\]](#)
20. Fix AJ, Golden CJ, Daughton D, Kass I, Bell CW. Neuropsychological deficits among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Neurosci* 1982;16:99-105. [\[CrossRef\]](#)
21. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyper homocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ* 2004;11:556-64. [\[CrossRef\]](#)
22. Kruman, Culmsee C, Chan SL. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000;20:6920-9.
23. Suhara T, Keisuke F, Yasuda O. Homocysteine enhances endothelial apoptosis via upregulation of Fas-mediated pathways. *Hypertension* 2004;43:1208-13. [\[CrossRef\]](#)
24. Budge M, Johnston C, Hogervorst E. Plasma total homocysteine and cognitive performance in a volunteer elderly population. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:407-10. [\[CrossRef\]](#)
25. McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hugues A, Williams JH. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:309-13. [\[CrossRef\]](#)
26. Pavol J, Darina P, Branislav S, Zuzana D, Ruzena T. Oxidative stress in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:428-34. [\[CrossRef\]](#)
27. Hanta İ, Kocabaş A, Canacankatan N, Kuleci S, Seydanoğlu G. Oxidant-antioxidant balance in patients with COPD. *Lung* 2006;184:51-5. [\[CrossRef\]](#)
28. Kirkham P, Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther* 2006;111:476-94. [\[CrossRef\]](#)
29. Sadowska AM, Klebe B, Germonpré P, De Backer WA. Glucocorticosteroids as antioxidants in treatment of asthma and COPD. New application for an old medication. *Steroids* 2007;72:1-6. [\[CrossRef\]](#)
30. Kocyigit A, Erel O, Gur S. Effects of tobacco smoking on plasma selenium, zinc, copper and iron concentrations and related antioxidative enzyme activities. *Clinical Biochemistry* 2001;34:629-33. [\[CrossRef\]](#)
31. Bowler RP, Barnes PJ, Crapo JD. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2004;1:255-77. [\[CrossRef\]](#)
32. He Z, Li B, Yu L, Liu Q, Zhong N, Ran P. Suppression of oxidant-induced glutathione synthesis by erythromycin in human bronchial epithelial cells. *Respiration* 2008;75:202-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Rensburg SJ, Zyl JM, Potocnik FVC. The effect of stress on the antioxidative potential of serum: implications for Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis* 2006;21:171-9.
34. Sano M, Ernesto C, Thomas RG. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22. [\[CrossRef\]](#)
35. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Implications of oxidative stress and homocysteine in the pathophysiology of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:453-61. [\[CrossRef\]](#)
36. Perrig WJ, Perrig P, Stahelin HB. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:718-24. [\[CrossRef\]](#)