

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**CİDDİ ALEVLENME İLE HASTANEYE YATIRILAN KOAH  
HASTALARINDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM;  
PREVALANS VE RİSK FAKTÖRLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ERDAL İN  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. HAKAN GÜNEN**

**MALATYA – 2008**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	4
KISALTMALAR DİZİNİ.....	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1 KOAH.....	10
2.1.1 Tanım... ..	10
2.1.2 KOAH'ın yükü.....	11
2.1.3 Epidemiyoloji.....	12
2.1.4 Morbidite ve prevalans.....	12
2.1.5 Ekonomik yük ve işgücü kaybı.....	13
2.1.6 Mortalite.....	14
2.1.7 Risk faktörleri.....	14
2.1.7.1 Sigara içiciliği.....	15
2.1.7.2 Mesleksel tozlar ve kimyasallar.....	16
2.1.7.3 $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği.....	17
2.1.7.4 Pasif sigara içiciliği.....	18
2.1.7.5 Çevresel kirlilik.....	18
2.1.7.6 Cinsiyet ve ırk.....	19
2.1.7.7 Düşük doğum ağırlığı.....	19
2.1.7.8 Sosyoekonomik durum.....	19
2.1.7.9 Solunum sistemi enfeksiyonları.....	20
2.1.7.10 Beslenme.....	20
2.1.8 Prognoz ve doğal seyir.....	20
2.1.9 İnflamasyon ve patogeneze.....	22
2.1.10 Patolojik özellikler.....	23
2.1.10.1 Santral hava yolları.....	23

2.1.10.2 Periferik hava yolları.....	24
2.1.10.3 Akciğer parankimi.....	24
2.1.11 Fizyopatoloji.....	25
2.1.11.1 Hava akımı kısıtlaması.....	26
2.1.11.2 Statik ve dinamik hiperinflasyon.....	26
2.1.11.3 Bronkodilatör reversibilite testi.....	27
2.1.11.4 Gaz değişim bozuklukları.....	27
2.1.12 Sistemik bir hastalık olarak KOAH.....	28
2.1.13 Klinik bulgular ve semptomlar.....	29
2.1.14 Fizik muayene.....	30
2.1.15 KOAH'ta tanı yöntemleri.....	31
2.1.15.1 Solunum fonksiyon testleri.....	31
2.1.15.2 Arter kan gazları.....	36
2.1.15.3 Radyolojik bulgular.....	37
2.1.16 Ayırıcı Tanı.....	38
2.1.17 Evreleme.....	39
2.1.18 Tedavi.....	39
2.1.18.1 Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi.....	40
2.1.18.2 Risk faktörlerinin azaltılması.....	40
2.1.18.3 Stabil KOAH tedavisi.....	41
2.1.18.3.1 Eğitim.....	41
2.1.18.3.2 Farmakolojik tedavi.....	41
2.1.18.3.3 Farmakolojik olmayan tedavi.....	42
2.1.18.3.4 KOAH alevlenmesi ve tedavisi.....	42
2.2 VENÖZ TROMBOEMBOLİZM.....	48
2.2.1 Tanım.....	48
2.2.2 Epidemiyoloji.....	48
2.2.3 Risk faktörleri.....	49
2.2.4 Doğal seyir.....	51
2.2.5 Klinik semptom ve bulgular.....	52
2.2.6 PE'de tanı yaklaşımı.....	53

2.2.6.1 Klinik skorklama.....	54
2.2.6.2 Laboratuvar incelemeleri.....	56
2.2.6.3 Arter kan gazları.....	56
2.2.6.4 Elektrokardiyografi.....	56
2.2.6.5 D-Dimer.....	57
2.2.6.6 PTE tanısında görüntüleme yöntemleri.....	58
2.2.6.6.1 Radyografik belirtiler.....	58
2.2.6.6.2 Ventilasyon / Perfüzyon sintigrafisi.....	60
2.2.6.6.3 Bilgisayarlı Tomografi.....	62
2.2.6.6.4 BT Anjiyografi ile PE için tanısal kriterler .....	63
2.2.6.6.5 Magnetik Rezonans Anjiyografisi.....	66
2.2.6.6.6 Pulmoner Anjiyografi.....	67
2.2.6.6.7 Akut ve Kronik PE’de Anjiyografik Tanı ve BT İlişkisi.....	67
2.2.7 Derin ven trombozunun tanısı.....	69
2.2.7.1 Konvansiyonel venografi.....	69
2.2.7.2 İmpedans pletismografi.....	70
2.2.7.3 Venöz duplex imaging.....	70
2.2.7.4 Ultrasonografi.....	70
2.2.7.5 Bilgisayarlı tomografi.....	70
2.2.7.6 Magnetik rezonans görüntüleme.....	72
3. MATERYAL – METOD.....	73
4. BULGULAR.....	77
5. TARTIŞMA.....	87
6. SONUÇ.....	94
7. ÖZET.....	95
8. SUMMARY.....	97
9. KAYNAKLAR.....	99

## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Tablo.1.</b> KOAH'ta risk faktörleri.....	<b>15</b>
<b>Tablo 2.</b> AAT incelenmesi gereken durumlar .....	<b>18</b>
<b>Tablo 3.</b> KOAH ayırıcı tanısı.....	<b>38</b>
<b>Tablo 4.</b> GOLD raporuna göre KOAH evrelemesi.....	<b>39</b>
<b>Tablo5.</b> KOAH atak sınıflandırması.....	<b>45</b>
<b>Tablo 6.</b> KOAH atak nedenleri .....	<b>46</b>
<b>Tablo 7.</b> KOAH ataklarının Şiddetinin belirlenmesinde dikkat edilecek noktalar.....	<b>47</b>
<b>Tablo 8.</b> PTE için risk faktörleri.....	<b>50</b>
<b>Tablo 9.</b> PTE'de semptom ve bulguların görölme sıklıkları .....	<b>52</b>
<b>Tablo 10.</b> Wells yöntemine göre klinik skorldama.....	<b>55</b>
<b>Tablo 11.</b> Geneva yöntemine göre klinik skorldama.....	<b>55</b>
<b>Tablo 12.</b> V/Q Sintigrafilerinin yorumlanmasında modifiye PİOPED kriterleri.....	<b>61</b>
<b>Tablo 13.</b> Hastaların demografik özellikleri.....	<b>78</b>
<b>Tablo 14.</b> Evrelere göre VTE tanı oranı.....	<b>79</b>
<b>Tablo 15.</b> Hastaların semptom ve bulguları.....	<b>80</b>
<b>Tablo 16.</b> Hastaların risk faktörleri.....	<b>81</b>
<b>Tablo 17.</b> Hastaların laboratuvar bulguları.....	<b>82</b>
<b>Tablo 18.</b> Hastaların AKG ve SFT bulguları.....	<b>83</b>

<b>Tablo 19.</b> Pulmoner BT Anjiografi bulguları.....	<b>84</b>
<b>Tablo 20.</b> Alt Ekstremitte Venöz Doppler ve BT Venografi bulguları.....	<b>84</b>
<b>Tablo 21.</b> Wells ve Geneva kriterlerine göre VTE tanı oranı.....	<b>85</b>
<b>Tablo 22.</b> Hastaların EKG, EKO bulguları.....	<b>86</b>
<b>Şekil 1</b> .....	<b>63</b>
<b>Şekil 2</b> .....	<b>63</b>
<b>Şekil 3</b> .....	<b>64</b>
<b>Şekil 4</b> .....	<b>64</b>
<b>Şekil 5</b> .....	<b>64</b>
<b>Şekil 6</b> .....	<b>65</b>
<b>Şekil 7</b> .....	<b>65</b>
<b>Şekil 8</b> .....	<b>66</b>
<b>Şekil 9</b> .....	<b>66</b>
<b>Şekil 10</b> .....	<b>66</b>
<b>Şekil 11</b> .....	<b>66</b>
<b>Şekil 12</b> .....	<b>66</b>
<b>Şekil 13</b> .....	<b>66</b>

## KISALTMALAR

- AAT:**  $\alpha$ -1 antitripsin  
**AF:** Atriyal fibrilasyon  
**AKG:** Arter kan gazı  
**AMI:** Akut miyokard infarktüsü  
**AT III:** Anittrombin 3  
**ATS:** American Thoracic Society  
**BKİ:** Beden kitle indeksi  
**BNP:** Beyin natriuretik peptid  
**BT:** Bilgisayarlı tomografi  
**CDCP:** Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi  
**COPD:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease  
**DLCO:** Karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi  
**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü  
**DVT:** Derin ven trombozu  
**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu  
**EKG:** Elektrokardiyografi  
**EKO:** Ekokardiyografi  
**ERS:** European Respiratory Society  
**FEV<sub>1</sub>:** Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim  
**FRC:** Fonksiyonel rezidüel kapasite  
**FVC:** Zorlu ekspiratuar volüm  
**Gaw:** Havayolu iletimi  
**GOLD:** Global Initiative for Obstructive Lung Disease  
**GRE:** Gradient recalled echo  
**IC:** İnspiratuar kapasite  
**IL-8:** İnterlökin-8  
**İPEEP:**İntrinsik ekspirasyon sonrası pozitif havayolu basıncı  
**FEF<sub>%25-75</sub>:** Zorlu vital kapasitenin % 25 ile % 75'inin atıldığı periyottaki ortalama akım hızı  
**KAH:** Kroner arter hastalığı  
**KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
**KKY:** Konjestif kalp yetmezliği  
**KPH:** Kronik pulmoner hipertansiyon

**LV:** Sol ventrikül  
**MEP:** Maksimal ekspiratuar basınç  
**MIP:** Maksimal inspiratuar basınç  
**MMP:** Matriks metalloproteinaz  
**MRA:** Manyetik rezonans anjiyografi  
**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktör alfa  
**OSAS:** Obstrüktif uyku apne sendromu  
**P(A-a)O<sub>2</sub>:** Alveolo-arteriyel oksijen gradienti  
**PAB:** Pulmoner arter basıncı  
**PaCO<sub>2</sub>:** Arteriyel kanda karbondioksit basıncı  
**PaO<sub>2</sub>:** Arteriyel kanda oksijen basıncı  
**PAH:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon  
**PE:** Pulmoner emboli  
**PEF:** Pik ekspiratuar akım  
**PHT:** Pulmoner hipertansiyon  
**PTE:** Pulmoner Tromboembolizm  
**PVD:** Pulmoner vasküler direnç  
**RA:** Sağ atriyum  
**Raw:** Havayolu rezistans  
**RV:** Sağ ventrikül  
**RVD:** sağ ventrikül disfoksiyonu  
**RVDdç:** sağ ventrikül diastol çapı  
**SFT:** Solunum fonksiyon testleri  
**sGaw:** Spesifik havayolu iletimi  
**sRaw:** Spesifik havayolu rezistansı  
**TLC:** Total akciğer kapasitesi  
**USG:** Ultrasonografi  
**VA:** Alveolar volüm  
**VC:** Vital kapasite  
**V/Q:** Ventilasyon/perfüzyon  
**VTE:** Venöz tromboembolizm  
**YÇBT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboembolizm (VTE), önlenebilen ve ölüme yol açan bir hastalıktır. Bu hastalık farklı anatomik lokalizasyonlarda yerleşebilir, tekrarlayan ataklarla seyredebilir, geç dönem komplikasyonları ile hastaların yaşam kalitesini bozabilir. VTE, genellikle ciddi bir medikal hastalık veya majör cerrahi nedeniyle hospitalize edilen olgularda ortaya çıkan, birbiriyle ilişkili derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmden (PE) oluşur.

DVT, venöz sistem içinde pıhtı oluşmasıdır ve çoğunlukla alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinde oluşan pıhtılar, kopup dolaşıma katılmak suretiyle pulmoner arter ve dallarını tıkayarak ölümcül bir komplikasyon olan PE'ye yol açabilmektedir. PE kliniği ile gelen hastaların en az %70'inde, çoğunlukla asemptomatik olan alt ekstremitte ven trombozları saptanmaktadır. Bu nedenle DVT ile PE aynı hastalığın değişik klinik yansımaları olarak değerlendirilmektedir.

PE tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve hospitalize olgularda beklenmeyen ölümlerin en sık sebebidir. VTE, kardiyovasküler hastalık nedenli ölümler içinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Otopsi çalışmalarına göre PE insidansı %8-52 arasında değişmektedir ve tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden PE sorumludur.

Son yıllarda PE şüphesi ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde klinik değerlendirme, pretest imkanı, doppler USG, V/P sintigrafisi ve spiral anjio BT sayesinde

oldukça ilerleme kaydedilmiştir. Ancak KOAH hastalarında PE'nin klinik tanısı zordur. PE KOAH alevlenmesini taklit etmektedir ve nedeni saptanamayan KOAH alevlenmelerinin bir kısmı gelişen PE sonrası oluşmaktadır. Bu nedenle sıklıkla bu iki durumun ayırıcı tanısını klinik olarak yapmak güç hale gelmektedir. KOAH'lı hastaların postmortem incelemelerinde rapor edilen PE insidansı %28-51 arasındadır. Ayrıca PE'den klinik olarak şüphelenilen KOAH'lı hastalardaki doğru PE tanısı sıklığı çeşitli çalışmalarda %19 ile % 29 arasında değişmektedir. PE'nin KOAH hastalarındaki bir yıllık sağkalımı azalttığı bilinmektedir. Ancak KOAH hastalarında PE'yi dışlamak için gerekli olan klinik ve non-invazif testlerin değeri henüz ortaya konamamıştır.

Biz bu çalışmada hospitalize edilmeyi gerektirecek ciddi alevlenme ile acil servise veya polikliniğe başvuran KOAH'lı hastalarda Wells ve Wicki (Geneva) kriterlerini göz önünde tutarak VTE'yi ve VTE varlığıyla ilişkili faktörleri incelemeyi amaçladık. Öncelikle hastaları başvuruda olası alevlenme nedenlerine göre “kökeni bilinen” ve “kökeni bilinmeyen” olmak üzere 2 gruba ayırmayı planladık. PE tanısı için, çalışmaya alınan tüm hastaların ana, lobar, segmental ve subsegmental arterlerini pulmoner BT anjiyografi ile trombus açısından değerlendirmeyi amaçladık. DVT tanısı için ise; pulmoner BT anjiyografi işlemini takiben aynı seansta, pelvik ve alt ekstremitte venlerini değerlendirmek amacıyla indirekt BT venografi ve/veya venöz renkli doppler USG yapmayı planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

#### 2.1.1 Tanım

KOAH, bireysel olarak hastalardaki rahatsızlığın şiddetine katkıda bulunabilen bazı ciddi ekstrapulmoner etkileri de olan, pulmoner bileşeni tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlılığı ile karakterize, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir, bronş hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal inflamatuvar yanıtla bağlantılıdır. Başta sigara olmak üzere, zararlı partiküller, çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkar. Genetik olarak duyarlı kişilerin risk faktörleri ile uzun süre ve yüksek dozda karşılaşmaları sonucu kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (1,2).

KOAH terimi, İngilizce literatürdeki “Chronic Obstructive Pulmonary Disease” (COPD) yerine kullanılan, kronik hava akımı kısıtlanması ile seyreden ve sık rastlanan klinik bir durumu tanımlamaktadır (3).

Daha önceki tanımlamalar hastalığın daha çok fonksiyonel sonuçlarını ve semptomlarını vurgulamaktaydı. ATS (American Thoracic Society)'nin 1995 yılında

yayınladığı Tanı ve Tedavi Rehberi'nde KOAH "kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu" olarak tanımlanmıştır. ERS (European Respiratory Society) ise aynı yıl yayınladığı Tanı ve Tedavi Rehberinde KOAH' ı "azalmış maksimum ekspiratuar akım ile karakterize bir hastalık" olarak tanımlamıştır (2,4).

Kronik bronşit, klinik bir tanıdır. Akciğer tüberkülozu, bronşektazi, akciğer absesi gibi başka bir hastalığa bağlanmayan, birbirini izleyen en az iki yıl boyunca her yıl en az üç ay devam eden, öksürük ve balgam çıkarmadır (2,4).

Amfizem ise patolojik bir tanıdır. Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozisin eşlik etmediği duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (2,4).

Kronik bronşit ve amfizemli hastalarda, kronik hava akımı kısıtlanması gelişmediği sürece KOAH varlığından söz edilemez. KOAH'da, kronik hava akımı obstrüksiyonunun nedeni, akciğerlerde gelişen inflamasyonun yol açtığı parankim harabiyeti (amfizem) ve/veya küçük hava yollarındaki daralma ve peribronşiyal fibrozisdir (küçük havayolu hastalığı). KOAH'lı hastalarda amfizem ve küçük havayolu hastalığı genellikle bir arada bulunur (4).

### **2.1.2 KOAH'ın yükü**

KOAH'ta prevalans, morbidite ve mortalite ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı gruplar arasında değişkenlik gösterir; ancak genelde doğrudan tütün kullanımı prevalansı ile ilişkilidir. Öte yandan birçok ülkede odun ve diğer biyomas yakıt kullanımına bağlı hava kirliliğinin de KOAH için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. KOAH risk faktörlerine maruz kalma durumunun sürmesi ve dünyadaki yaş dağılımının değişmesi nedeniyle (yaşlı nüfusun artması), önümüzdeki dönemde KOAH prevalansının ve yükünün artacağı öngörülmektedir (1).

### 2.1.3 Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünyada en sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Hastalığın oluşturduğu ekonomik ve sosyal yük, oldukça önemli boyutlardadır (2).

Geçmişteki kesinlikten yoksun ve değişken KOAH tanımları prevalans, morbidite ve mortalitesinin sayısal değerlendirmelerini güçleştirmiştir. Ayrıca, KOAH'ın bilinmemesi ve yeterince tanı almaması, bildirimlerin gerçek durumun önemli ölçüde altında olmasına neden olmuştur (1).

### 2.1.4 Morbidite ve Prevalans

KOAH'a ait solunum semptomları ve fizik muayane bulguları ile hastalığın şiddeti arasında her zaman paralellik olmayabilir. Öyleki, SFT'leri ileri derecede bozuk olan hastalarda bile çok az solunum semptomu olabilir yada solunum semptomu olamayabilir. Bu nedenle, hastalığın tanısının güçleşmesi ve hastaların kayıt altına alınamamaları, semptom prevalansı ve morbidite verilerinin güvenilirliğini zayıflatmaktadır. Yapılan çalışmalar, KOAH hastalarının sadece %25'inin bir sağlık kuruluşuna kayıtlı olduğunu göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 1996'da, 16 milyon KOAH hastasının bulunduğu bildirilmiştir. Ancak, gerçek sayının 22 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir. 1982-1997 yılları arasında KOAH hastalarında % 41 artış olduğu bilinmektedir. Son raporlara göre, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yetişkin bireylerdeki genel prevalansın % 4-10 arasında olduğu bildirilmiştir (5). ABD'de 25-75 yaş grubu genel popülasyonu temsil eden geniş bir örneklem grubunda 1988-1994 yılları arasında yapılan NHANES III çalışmasında (6), hafif KOAH prevalansı ( $FEV_1/FVC < \%70$  ve  $FEV_1$  beklenenin  $\geq \%80$ ) %6.9, orta şiddette KOAH prevalansı ise ( $FEV_1/FVC < \%70$  ve  $FEV_1$  beklenenin  $< \%80$ ) %6.6 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, beyaz erkekler arasında KOAH prevalansı sigara içicilerde %14.2, sigarayı bırakanlarda %6.9 ve hiç içmeyenlerde ise %3.3 olarak bulunmuştur. Beyaz kadınlarda ise, bu oran sigara içenlerde %13.6, sigarayı bırakanlarda %6.8 ve hiç içmeyenlerde %3.1'dir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1990 yılı verilerine göre, hastalık prevalansı, tüm dünyada erkeklerde binde 9.34,

kadınlarda binde 7.3'tür (2,6). 1990 yılında verilen bu düşük oranlar 2000'li yıllarda yapılan çalışmalarla artık önemini yitirmiştir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre, tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997'de yüzbinde 203'tür ve 2000 yılında 156354 hasta KOAH ve astım tanılarıyla hastanelerden taburcu edilmiştir (2,4). Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle beraber 2.5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir (4).

Ülkemizde KOAH prevalansını gösteren güncel bir çalışmada, Günen ve arkadaşları Malatya ilinde KOAH sıklığını 18 yaş üzeri nüfusta % 6.9, 40 yaş üzeri nüfusta ise % 9.1 olarak saptamıştır. 40 yaşın üzerinde sigara içenlerde ise KOAH sıklığı % 18.1 olarak saptanmıştır. 1160 kişinin tarandığı bu çalışmada, KOAH hastalarının %80'i erkek, %20'si kadın olarak bulunmuştur (7).

Aralık 2003 – Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında da bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı, hastalık gelişimini etkileyen risk faktörleri ve hastalık yükü araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları Adana ilindeki 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %20 civarında olduğunu göstermektedir (8).

### **2.1.5 Ekonomik Yük ve İş Gücü Kaybı**

KOAH maliyeti yüksek bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde, KOAH alevlenmeleri sağlık sistemi üzerinde en büyük yükü oluşturmaktadır. Avrupa Birliği ülkelerinde toplam doğrudan solunum sistemi hastalıkları maliyetinin, toplam sağlık bütçesinin yaklaşık %6'sını oluşturduğu ve KOAH'ın solunum sistemi ile ilgili hastalıkların neden olduğu maliyetin %56'sından (38.6 milyar euro) sorumlu olduğu hesaplanmıştır. ABD'de 2002 yılında doğrudan KOAH maliyeti 18 milyar dolar, dolaylı maliyetler toplamı ise 14.1 milyar dolar olmuştur. Bu maliyetler sağlık hizmetinin nasıl sunulduğuna ve ödendiğine bağlı olduğu için, hasta başına maliyet ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Tahmin

edileceği gibi KOAH'ın şiddeti ile bakım maliyeti arasında çarpıcı bir doğrudan ilişki vardır (1).

KOAH, tüm dünyada 1990 yılı verilerine göre, iş gücü kaybına yol açan hastalıklar açısından 12. sıradadır, 2020 yılında ise 5. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (1).

### **2.1.6 Mortalite**

KOAH, tüm dünyada giderek artan bir mortalite nedenidir. DSÖ verilerine göre (1998), tüm dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır ve her yıl KOAH nedeniyle 3 milyon kişi ölmektedir. Dünyadaki en önemli ölüm nedenleri arasında dördüncü sırayı almaktadır. Ölüm oranları sigara içiminin kümülatif etkisini gösterecek şekilde, 45 yaşın üzerindeki hastalarda artmaktadır. Küresel Hastalık Yükü Çalışması'nda (Global Burden of Disease Study) 1990'da dünyada önde gelen altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın, sigara içme bağımlılığının artmasına bağlı olarak 2020 yılında üçüncü ölüm nedeni olması beklenmektedir. DSÖ verilerine göre KOAH'da mortalite hızı erkeklerde binde 4.55, kadınlarda binde 4.19'dur. ABD'de son 20 yılda kadınlar arasında KOAH mortalitesi, önceki değerlerin iki katını aşmıştır (1,2).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı ulusal hastalık yükü 2003 yılı verilerine göre, KOAH ölüm nedenleri arasında, iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler olaydan sonra 3. sırada (%5.8) yer almaktadır (9).

### **2.1.7 Risk Faktörleri**

Günümüzde üç risk faktörünün KOAH gelişimindeki rolü çok iyi bilinmektedir. Bunlar, sigara içimi, mesleki veya çevresel toz ve dumanlarla karşılaşma ve kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir. Sigara içimi KOAH gelişimi için en önemli ve en iyi araştırılmış risk faktörü olsada yegane faktör değildir ve epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişebileceğini gösteren kanıtlar tutarlı bir

biçimde artmaktadır. Tablo 1’de görülen bazı olası risk faktörlerininde KOAH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (1,3).

**TABLO 1.** KOAH’da Risk faktörleri (5).

<b>Çevresel faktörler</b>	<b>Konakçı ile ilgili faktörler</b>
Sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksiliği
Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu hiperreaktivitesi
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Semptomlar
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyetle antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

### **2.1.7.1 Sigara içiciliği**

Tütün ürünlerinin pek çok türü dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır, fakat en sık tüketilen şekil sigaradır. Günümüzde sigara tüketimi küresel bir salgın haline gelmiştir. Her yıl 5500 milyar adet sigara üretilmektedir ve dünya çapında 1.2 milyar kişi sigara içmektedir. Bu sayı yaklaşık olarak 15 yaş üstü nüfusun üçte birine denk gelmektedir. 2030 yılında dünya çapında sigara içenlerin sayısının 2 milyara ulaşacağı tahmin edilmektedir. DSÖ’nün elde edilebilen en son veriler ışığında 2002 yılında yaptığı tahminlerine göre ise gelişmiş ülkelerde erkeklerin %35’i, kadınların %22’si sigara içerken gelişmekte olan ülkelerde erkeklerin %50’si, kadınların ise %9’u sigara içmektedir (10). Yine DSÖ verilerine göre 2002 yılı başlarında Avrupalı ülkelerin erişkin nüfusunun yaklaşık %30’u düzenli sigara içmektedir. Sigara içenler arasında en yüksek değerin Yunanistan’da (erkeklerin yaklaşık yarısı ve kadınların %30’u sigara içmektedir) en düşük değerinse İsveç’te bulunduğu tespit edilmiştir. İsveç dışındaki tüm ülkelerde sigara içme prevalansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Gelecekte, batılı ülkelerin sigara içme prevalansının azalacağı, gelişmekte olan ülkelerde ise sigara bağımlılığının artacağı beklenmektedir. Batı dünyasında, sigaraya getirilen vergiler sayesinde sigara içme oranları



düşmektedir. Ancak, düşük-gelir grubundaki ülkeler çokuluslu sigara şirketlerinin milyarlarca dolarlık yatırım olasılığının cazibesi ile karşı karşıyadır (11).

Türkiye’ de ise 1993 yılında yapılan bir kamu araştırmasında sigara içme oranı 20 yaş üzerindeki erkeklerde %57.8, kadınlarda %13.5 ve ortalama %33.6 olarak tespit edilmiştir. En yüksek sigara içme sıklığı %39 ile Trakya bölgesinde, en düşük sigara içme sıklığı ise %29 ile Güneydoğu Anadolu bölgesindedir. Aynı çalışmada sigara içme sıklığı köyde oturanlar arasında %29.1, kentte oturanlar arasında ise %36.9 olarak tespit edilmiştir (10).

Günümüzde KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü aktif sigara içimidir. Gelişmiş ülkelerde, KOAH gelişiminden %80-90 oranında sigara içiminin sorumlu olduğu, sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin 9,7-30 kat arttığı, KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85’den, kadınlarda %69’undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Son 30 yılda yapılan çalışmalarda, sigara içimi ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki, herhangi bir kuşkuya yer vermeyecek açıklıkta gösterilmiş ve içilen sigara miktarı ile FEV1’deki yıllık azalma arasında çok güçlü doz-cevap ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile [günde içilen sigara miktarı (paket) x sigara içme süresi (yıl)] yakından ilişkilidir. Sigara içicilerinin %50’sinde kronik bronşit gelişirken, ancak %15-20’sinde KOAH gelişmektedir. Duyarlı sigara içicisi olarak adlandırılan bu kişilerde, duyarlılığın neden arttığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Hem genetik hem de diğer çevresel risk faktörlerinin etkisinin olabileceği düşünülmektedir (2,8).

### **2.1.7.2. Mesleksel tozlar ve kimyasallar**

KOAH, sigara içmeyen kişiler arasında da yaygın bir hastalıktır. Mesleksel maruziyet, KOAH gelişimi için önemli risk faktörüdür. ATS tarafından yayınlanan bir bildiri KOAH ile uyumlu semptomların ya da fonksiyon bozukluklarının %10-20’sinden mesleki nedenlerle maruz kalınan toz ve kimyasalların sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yeterince yoğun ve uzun süre

karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu hiperreaktivitesinde, FEV1 azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur. Bu etkenlere sigaranın zararlı etkileri de ilave olursa KOAH gelişme riski belirgin olarak artar. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir (1,5).

### 2.1.7.3 $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği

Sigara içen kişilerin sadece %15-20'sinde KOAH gelişmesi nedeniyle günümüzde genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde önemli bir rolü olduğu öngörülmektedir. KOAH gelişimine etkisi olduğu düşünülen birçok aday gen olmasına rağmen, sadece  $\alpha$ -1 antitripsin (AAT) eksikliği kanıtlanmış bir genetik etiyolojik faktördür. Konjenital AAT enzim eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30–40 yaşlarında amfizem gelişme riski ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (12).

Kuzey Amerika ülkelerinde yapılan çalışmalarda AAT eksikliğinin, KOAH'lı hastaların %1'inden azında hastalık gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir. İlk kez 1963 yılında C.B.Laurell ve S.Eriksson tarafından tanımlanan bu anormallik, bugün tam olarak anlaşılmış, sorumlu gen ve mutasyonları belirlenmiş, neden olduğu amfizem patogenezi anlaşılmış ve özgün tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir (13).

AAT eksikliği otozomal dominant geçişli bir hastalıktır, genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetler arasında etkileşme sonucunda ortaya çıkar. Proteolitik enzimlerin major inhibitörü olan AAT, karaciğer tarafından yapılan bir serum proteindir. Normal akciğerlerde bulunur ve başlıca etkisi nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir. Gelişen amfizem panasiner özellikte olup genellikle akciğer tabanlarından başlar. Normal AAT düzeyi 150–350 mg/dl ve normal alleli toplumun %90–95'inde bulunan homozigot Pi MM allelidir. Ciddi AAT eksikliğinin %95'inde homozigot PiZZ alleli mevcuttur ve amfizem gelişiminde halen bilinen tek genetik risk faktörüdür. Ara grupları oluşturan PiSZ heterozigotlarda ise orta derecede risk söz konusudur (5). Sigara içimine maruz kalan AAT

eksikliği olan insanlarda, KOAH erken gelişir ve eksikliği olmayan insanlara göre şiddetli seyredir. AAT eksikliği tanısı AAT düzeyinin ölçülmesi ile konulur ve Pi tiplendirmesiyle doğrulanır. Bu testlerin yapılmasını gerektiren durumlar Tablo 2’de gösterilmiştir (4).

**TABLO 2.** AAT incelenmesi gereken durumlar (4).

1.Sigara içmeyen bir kişide hava akımı obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit 2.Risk faktörü olmaksızın bronşektazi 3.50 yaş altında başlayan KOAH 4.Akciğer bazallerinde belirgin amfizem görünümü 5.Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım 6.Ailede AAT eksikliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü 7.Belirgin bir risk faktörünü olmaksızın siroz
--

#### **2.1.7.4 Pasif sigara içiciliği**

Sigara içmeyenlerin sigara dumanı etkisinde kalmasını ifade eden “pasif sigara içiciliği” de, solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine neden olabilir. Pasif sigara içiminin etkileri prenatal ve/veya postnatal dönemde görülebilir. Yapılan çalışmalarda, sigara içen ebeveynlerin çocuklarında ve çevresel tütün dumanı ile karşılaşan yetişkinlerde, solunumsal semptomların ve solunum sistemi hastalıklarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (4,8).

2003-2006 yılları arasında Çin’de yapılan, toplam 20.430 kişinin katıldığı (15.379 kişi hiç sigara içmemiş), pasif sigara içiciliği ile KOAH arasındaki ilişkiyi araştıran kohort çalışmasında, pasif sigara içiciliği ile KOAH arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır (14).

#### **2.1.7.5 Çevresel kirlilik**

İyi havalandırılmayan konutlarda yemek pişirmek ve ısınma amacıyla biyomas yakıtların kullanılmasına bağlı iç ortam hava kirliliğinde KOAH için (özellikle gelişmekte olan ülkelerde kadınlar arasında) önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (1).

Büyük kentlerdeki yüksek düzeyde hava kirliliği, kalp ve akciğer hastalıklarını için önemli risk faktörleridir. Ancak hava kirliliğinin, KOAH gelişimindeki rolünün, sigaraya göre oldukça az olduğu tahmin edilmektedir (5). Ayrıca, hava kirliliğinin KOAH ataklarında önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (15).

#### **2.1.7.6 Cinsiyet ve ırk**

Gelişmiş ülkelerde yürütülen çalışmalar, günümüzde kadınlarda ve erkeklerde hastalık prevalansının hemen hemen eşitlendiğini göstermekte, bununda tütün kullanımında değişen kalıpları yansıttığı düşünülmektedir (1). Yapılan son çalışmalarda sigara içiminin zararlı etkilerine karşı kadınların erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (8).

#### **2.1.7.7 Düşük doğum ağırlığı**

Annelerin, gebelikleri sırasında sigara içmesi, fetus için önemli bir risk faktörü olup, intrauterin büyümeyi ve immün sistemin gelişimini olumsuz etkiler. Düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen çocukların, yetişkinlik dönemlerinde akciğer fonksiyonlarında azalma olduğu gibi, KOAH risklerinin de arttığı bildirilmektedir (2,5).

#### **2.1.7.8 Sosyoekonomik durum**

KOAH gelişme riskinin sosyoekonomik durumla ters orantılı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Ancak, bu ilişkinin sigara dumanına maruz kalma, iç ve dış ortam hava kirliliğine maruz kalma, kalabalık konutlarda yaşama, kötü beslenme ya da düşük sosyoekonomik düzeyle ilişkili faktörlerden hangisini yansıttığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (1).

### **2.1.7.9 Solunum sistemi enfeksiyonları**

Çocukluk dönemi enfeksiyonları, akciğer fonksiyonlarını, akciğer gelişimini veya akciğer savunma mekanizmalarını etlileyerek daha ileri yaşalarda KOAH gelişme riskini arttırabilir (8).

### **2.1.7.10 Beslenme**

Malnutrisyon ve kilo kaybı solunum kas gücü ve kas kütlesini azaltarak, egzersiz kapasitesinde azalmaya ve yüksek morbiditeye neden olur. Beden kitle indeksi (BKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (5).

Diyetle alınan antioksidan özellikteki vitaminlerin (Vitamin A,C,E) ve doymamış yağ asitlerinin azlığının yanı sıra fazla tuzlu diyetin de KOAH gelişimi için olası birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir (5).

### **2.1.8 Prognoz ve doğal seyir**

KOAH'lı hastaların çoğu yıllar içinde yavaş ancak kaçınılmaz bir kötüleşme ve solunum fonksiyonlarında progresif bozulma gösterirler. Bu bozulma nefes darlığına yol açtığı anda, ağır bozukluğa ilerlemenin 6 ile 10 yıl içinde gelişeceği tahmin edilebilir (16).

Hastalığın gidişi, 'gün içinde normal değişikliklerin ötesinde akut olarak gelişen ve hastanın stabil durumunda bir kötüleşme' olarak tanımlanmış olan periyodik ataklarla bölünür. İleri evre hastalıkta gelişen şiddetli ataklarda kronik zemin üzerinde akut solunum yetmezliği gelişebilir. Hastaların çoğu bu dönemi atlatabilse de, takip eden dönemde mortalite artar (16).

İyi yönde bir seyrin belirleyicileri genç yaş, hastalık öncesi yaşam kalitesinin iyi olması, mental durum ve kan basıncının iyi olması, kalp hızının yüksek, kreatin, lökosit ve plazma glukozunun düşük olmasıdır. Düzenli beslenme durumu, sigaranın bırakılması,

kapsamlı bir rehabilitasyon da prognozu olumlu etkiler. Prognoz ayrıca pulmoner hemodinamikler ve KOAH'ın sağ ventriküle etkileri ile de yakın ilişkilidir. Pulmoner arter basıncı <20 mmHg olan hastalarda ortalama 5 yıllık yaşam %70 iken, bu değer >20 mmHg olanlarda %50'den az olmaktadır (16).

KOAH'da morbidite ve mortalitenin önemli belirleyicilerinden biride FEV<sub>1</sub>'deki azalmadır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV<sub>1</sub> azalması ile değerlendirilir. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV<sub>1</sub> değeri, yaklaşık 35 yaşından sonra her yıl 25-30 ml kadar azalır. Bu azalma sigaranın zararlı etkilerine duyarlı kişilerde, günlük sigara tüketimine paralel olarak daha hızlı olup, yılda 150 ml'ye kadar ulaşabilmektedir. Bu duyarlı kişileri, KOAH oluşmadan önce belirleyecek bir test yoktur. Sigaranın bırakılması, FEV<sub>1</sub>'deki azalma hızını yavaşlatır ve FEV<sub>1</sub> azalma hızı, hiç sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerdeki değerlere ulaşır. Bu nedenle sigaranın bırakılması, hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir (2).

Hava yolu obstrüksiyonunun reversibil olması iyi prognoz göstergesidir. Ağır hava yolu obstrüksiyonu ve hiperkapni varlığı kötü prognoz göstergesidir. FEV<sub>1</sub> değeri, beklenenin %50'sinin altında ise prognoz kötüdür. FEV<sub>1</sub> değeri, 1 litrenin altında olan hastalarda, önemli iş gücü kayıpları gelişir ve oluşan ciddi nefes darlığı nedeniyle hastalar günlük aktivitelerini güçlükle sürdürürler. Bu hastalarda 1 yıl içinde saptanan mortalite yaklaşık %50'dir (2,5).

İleri evre KOAH hastalarında kullanılan uzun süreli oksijen tedavisi de yaşam süresini arttırmaktadır(16).

KOAH tanısı ile hastaneye yatan hastaların uzun dönem mortalitelerinin araştırıldığı çalışmada, Günen ve arkadaşları 1, 2 ve 3 yıllık mortaliteyi sırasıyla %33, %39 ve %49 olarak bulmuşlardır. KOAH'da uzun dönem mortaliteyi etkileyen faktörlerin; PaO<sub>2</sub>, albumin düzeyi, hastalık süresi ve ilk hastaneye yatış zamanı olduğunu saptamışlardır (17).

### 2.1.9 İnflamasyon ve Patogenez

KOAH'taki inflamasyonun mekanizmaları, henüz çok iyi bilinmemektedir. İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, T lenfositler, özellikle de CD8(+) T lenfositler, nötrofiller) ve bu hücrelerden salınan değişik mediyatörler (proteazlar, oksidanlar ve toksit peptidler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır. Başta sigara olmak üzere, zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Aktive makrofajlar epiteloid hücreler ve CD8(+) T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaksik faktörler salınmasına yol açmaktadır (18).

KOAH her ikisi de aşırı inflamasyona dayanan iki temel olayın sonucunda gelişir; biri havayollarını etkiler, fibrozis ve darlamaya sonuçlanır, diğeri parankimi etkiler amfizemle sonuçlanır. Amfizem akciğerin elastik ve kollajen yatağının enzimatik yıkımı sonucunda oluşur. Buradaki en önemli enzimin polimorfonükleer lökosit kaynaklı elastaz olmasına rağmen matris metaloproteinazları (MMPler) ve diğere proteolitik enzimlerin de rol aldığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Örneğın elastaz ve kollejenaz aktivitesi olan pek çok MMP içeren alveolar ve interstisyel makrofajlar sigara içenlerde belirgin olarak artmıştır. Ayrıca MMP-12 geni kaldırılan farelerde sigara dumanına maruziyet sonrasında amfizem gelişmemektedir (16).

Akciğerler normalde proteazların yaptığı aşırı elastolitik hasara karşı antiproteazlarla korunur. Amfizem proteazlar ve bunlara karşı korunma sağlayan antiproteazlar arasındaki dengesizlik sonucu oluşur (16,19). Sigara dumanı harap olmuş elastin ve kollajenin tamirinde rol alan bir enzim olan lizis oksidaz düzeyini düşürür, kan ve pulmoner nötrofillerin, alveolar makrofajların sayısını artırır, nötrofillerden elastaz salınımını artırır, vasküler yataktan akciğer interstisyumuna nötrofil kemotaksisini artırır. Sigara içenlerin periferik nötrofillerinde demiyeloperoksidaz ve nötrofil elastaz normalden yüksektir (16).

KOAH patogenezinde oksidan-antioksidan dengesizliği de önemli bir mekanizmadır. Aktive olan lökositlerden reaktif oksijen radikalleri salınır ve sigara dumanı

antioksidan savunmaları azaltır. Oksidanlar antiproteazları inaktive eder ve hava boşluğunda epitel hasarına neden olur. Ayrıca, pulmoner vasküler yatakta nötrofil sekestrasyonunu ve proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu artırır (16).

Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteaz ve antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişimine yol açar (20).

### **2.1.10 Patolojik özellikler**

KOAH, hava yolları ve akciğer parankimasının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. KOAH olgularında patolojik değişiklikler lokalizasyona göre üç gruba ayrılabilir. Bunlar, geniş (santral hava yolları), küçük (periferik) hava yolları ve akciğer parankimasına ait patolojik değişikliklerdir. İlerlemiş KOAH olgularında hava yolları ve akciğer parankiması harabiyetine sekonder olarak pulmoner vasküler sistemde, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler ortaya çıkar (21).

#### **2.1.10.1 Santral hava yolları.**

Trakeobronşial bezlerde hiperplazi sıklığı bu da kronik bronşitte görülen mukus artışı kısmen açıklamaktadır. Trakeobronşial epitelde goblet ve bazal hücre hiperplazisi bazen displaziyle beraber olabilen skuamöz metaplazi odakları görülebilir. Diğer bronş duvar anomalileri, tüm duvar kalınlığında ve düz kasta artış, kronik inflamasyon, kıkırdak ve elastik dokuda azalmadır (16).

Kronik bronşitte artan bronş duvarı kalınlığı objektif olarak değerlendirilmeye çalışılmış, ortaya Reid indeksi çıkmıştır. Bu indeks bronşiyal duvar kalınlığına seröz-müköz bezlerin kalınlığının oranlanması ile elde edilir. Reid indeksi normalde 0,4 ya da daha küçük değerdedir. Klasik literatürde kronik bronşitte Reid indeksinin 0,5 veya daha



fazla olacağı belirtilmektedir. Ancak son yıllarda yapılan bir çalışmada önemli bir grup hastada kronik bronşitte Reid indeksi 0,36 ile 0,55 arasında bulunmuştur (22).

### **2.1.10.2 Periferik hava yolları**

İç çapı 2-3 mm.den küçük olan hava yolları, KOAH'lı hastaların akciğerlerinde hava akımına direnç artışının görüldüğü temel bölgelerdir. Hava akımı direncindeki bu artışın altında yatan temel histolojik anormallikler membranöz ve respiratuar bronşiollerde görülür. Buradaki anormallik; a. Duvarların kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibröz dokuyla kalınlaşması b. Mukusla lümenin parsiyel yada tam tıkanmasıyla birlikte olan goblet hücre metaplazisidir. Havayolu lümeninde ve komşu alveolar hava boşluklarında alveolar makrofaj artışı sıktır. Havayollarının yapısal desteğini sağlayan çevresel alveol duvarındaki bozulma da belirgin olabilir (16).

### **2.1.10.3 Akciğer parankimi**

Akciğer parankimindeki temel patolojik anormallikler alveol duvar harabiyeti ve genişlemiş hava boşluklarının oluşmasıdır (Amfizem). Hastalığın asinüsteki lokalizasyonuna göre 4 morfolojik tipte amfizem tanımlanmıştır (22). Bunlar;

**Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentrilobüler) amfizem:** Sentrasiner amfizem asinüsün merkezi bölgesi ve respiratuar bronşiyollerde sınırlı fokal bir destrüksiyon alanıdır. Özellikle uzun süreli sigara içicilerde ve pnömokonyozda izlenen amfizem tipidir. Üst loblarda ve alt lobun üst bölgelerinde gelişir.

**Panasiner Amfizem:** Panasiner amfizemde asinüsteki tüm alveollerde harabiyet vardır ve daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. Bu amfizem formu erken yaşta sigaraya bağlı amfizem gelişen hastalarda ve AAT eksikliğinde görülür.

**Distal asiner amfizem (paraseptal, subplevral, veya Lokalize amfizem):** Terminal respiratuar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken periferik bölgelerde alveollerin

duvarlarının hasarlanması sonucu plevra altlarında görülür. Distal asiner amfizem apikal bül oluşumuna sebep olabilir ve özellikle gençlerde bülün rüptürü sonucu spontan pnömotoraks gelişebilir.

**Düzensiz amfizem:** Daha önce herhangi bir nedenle hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir. Akciğer parankiminde bu tip amfizem dokusuna öncülük eden lezyon sıklıkla küçük nodüler nedbelerdir (örneğin, tüberküloz veya infarkt nedbesi). Bu tip amfizemin yaygınlığı öncülük eden nedbe alanlarının yaygınlığına bağlıdır .

Pulmoner damarlardaki değişiklikler; damar duvarında kalınlaşma ve endotelial disfonksiyon saptanan temel değişikliklerdir. Bunu, damar düz kas artışı, CD8+ T lenfositler ve makrofajların damar duvarına infiltrasyonu izler (23). Hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar (2).

### 2.1.11 Fizyopatoloji

KOAH'ı fizyopatolojik olarak tanımlamak istersek (24);

- 1.KOAH daha çok periferik solunum yollarında daralma, solunum yolu açıklığının korunmasında azalma ve elastik gerilme gücünde (elastic recoil) azalmadan kaynaklanan ekspiratuar itici basınçta azalma,
- 2.Ventilasyon ve kan akımının dengesiz dağılımının sebep olduğu arteryel hipoksemi ve ilerlemiş KOAH olgularında oluşan hiperkapni,
- 3.Solunum mekaniğindeki değişimlere ilave olarak çizgili kas performansındaki azalmalara bağlı olarak egzersiz performansında azalma,
- 4.Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması yüksek volümlerde solunumu sürdüren KOAH'lılarda aşırı havalanmaya sebep olur. Aşırı havalanma ekspirasyon sonu intrinsik pozitif basıncın (iPEEP) artmasına ve inspiratuar solunum kasları üzerinde aşırı yük

oluşmasına sebep olur. Bunun sonucunda, inspiratuar solunum kas yorgunluğu ve kas gücünde azalma,

5.Total akciğer kapasitesi, statik kompliyansın elastik gerilme gücü ve difüzyonda azalma, ile karakterize kronik sistemik inflamatuar bir hastalıktır.

#### **2.1.11.1 Hava akımı kısıtlaması**

Zorlu ekspirasyon sırasında gerçekleşen hava akışı, akımın itici gücünü oluşturan akciğer dokusuna ait ‘elastik recoil’ ile akımı engelleyen havayolu direnci arasındaki hassas dengeye bağlıdır. Kıkırdak destek içermeyen ve alveolar bağlantılara sahip olan küçük havayolları ‘elastik recoil’ sayesinde ekspirasyon sırasında dinamik kompresyona maruz kalmaktan kurtulmaktadır. Amfizemde bu bağlantılar yitilmektedir. KOAH’ta ekspirasyon sırasında meydana gelen bu dinamik kompresyon ile proksimal ve periferik hava yollarında yaşanan patolojinin bir araya gelmesi sonucunda havayolu direnci artış göstermektedir (25).

Kronik bronşit olan bireylerin proksimal hava yollarında mukus bezlerinden oluşan submukozal tabakanın kalınlığı artmış durumdadır. Ancak sekresyonların atılmadığı durumlar dışında bu durum genellikle tek başına artmış bir hava akımı kısıtlaması gelişimine ciddi bir katkı sağlamamaktadır. KOAH’ın obstrüktif bronşit bileşeni periferik hava yollarını daha belirgin olarak tutmaktadır ve periferik hava yollarında inflamasyon, fibrozis, bükülmeler ve hatta hasarlanmalar görülmektedir (26).

#### **2.1.11.2 Statik ve dinamik hiperinflasyon**

Akciğerin elastik recoil özelliğini kaybetmesi, akciğerlerde statik hiperinflasyon gelişimine yol açmaktadır. Fonksiyonel rezidüel kapasite ve rezidüel volümde artış ile kendini gösteren hiperinflasyon istirahat halinde daha yüksek akciğer hacimlerinde nefes alınıp verilmesini gerekli kılmaktadır. Bu durum akciğerdeki düşük ventilasyon-perfüzyon oranlarının azaltılması gibi pozitif bir etkiye sahiptir ve gelişebilecek hipoksemiye azaltmaktadır. Ancak hiperinflasyonun olumsuz etkileri de mevcuttur; nefes alıp verme

sırasında yenilmesi gereken direnci arttıran hiperinflasyon solunum kaslarını da mekanik anlamda daha yüksek bir yükün altına sokmaktadır. Bu fizyolojik değişimlere bağlı olarak büyük olasılıkla havalanma artışı KOAH'ta ortaya çıkan egzersiz dispnesinin en önemli belirleyici faktörlerinden bir tanesi olarak kabul edilmektedir (27).

Ekspirasyon sırasında havayollarının erken kapanması akciğerlerde dinamik bir havalanma artışına yol açmaktadır. Artmış dispne hastayı bir önceki havayı tamamıyla ekspire etmeden nefes almaya zorluyorsa durum daha da ağırlaşmaktadır. Egzersiz sırasında ortaya çıkan dinamik havalanma artışı fonksiyonel akciğer hacimlerinde 200-400 ml arasında ek bir artışa yol açabilmekte, böylece nefes alıp verme işini zorlaştırmakta ve dispne hissini daha da arttırmaktadır (27).

### **2.1.11.3 Bronkodilatör reversibilite özelliği**

Her ne kadar tanım itibariyle KOAH'ta havayolu obstrüksiyonu tamamen geriye dönüşlü olmasa da bu hastalığa sahip olan bireylerin büyük kısmında bronkodilatör uygulamasını takiben anlamlı ancak parsiyel bir geriye dönebilme özelliği gözlemlenmiştir. Bu geriye dönebilme özelliği (reversibilite) FEV1'de artma şeklinde olabileceği gibi statik ya da dinamik havalanma artışında azalma (akciğer hacimlerinde azalma) şeklinde de olabilmektedir. Laboratuarda bir bronkodilatöre yanıt olmaması her zaman tedaviye klinik düzeyde yanıt alınamayacağı anlamına gelmemektedir (26).

### **2.1.11.4 Gaz değişim bozuklukları**

Hipoksemi KOAH'ın sık karşılaşılan özelliklerinden bir tanesidir, karbondioksit retansiyonu ise sadece hastalığın geç dönemlerinde ve ataklarda gerçekleşmektedir. KOAH patolojisi heterojen özellik taşımaktadır. Bu patolojinin en belirgin özelliği, bazı akciğer alanlarında ventilasyona nazaran perfüzyonun düşük seyretmesi (yüksek V/Q oranları) ve ölü boşluk ventilasyonunun oluşması, diğer akciğer alanlarında ise perfüzyona nazaran ventilasyonun düşük seyretmesi (düşük V/Q oranları) ve hipoksemisinin gelişmesidir. KOAH'ta nadiren şant benzeri etki (sıfıra yakın V/Q oranı) görülmektedir. Dolayısıyla da

oksijen desteği ile hipokseminin düzeltilmesinde genellikle sorun yaşanmamaktadır. İleri derecede amfizemi olan KOAH hastalarında gözlenen düşük difüzyon kapasitesi büyük ihtimalle alveolo-kapiller membranın kaybına ve V/Q uyumsuzluğuna bağlı olarak gelişmektedir (26).

### **2.1.12 Sistemik bir hastalık olarak KOAH**

KOAH son yıllarda sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. KOAH hastalarında tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin 8 (IL-8) gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Kronik metabolik durumdan sorumlu tutulan bu ve diğer mediatörler sonuç olarak kilo kaybı, kas erimesi ve periferik kas metabolizmasında yaşanan değişikliklere (yapısal değişimler, mekanik etkiler, kas uzunluğunda olan değişimler) yol açmaktadır (28,29). Ayrıca bazı KOAH hastalarında testesteron gibi bazı anabolik hormonların düzeyi de düşüş göstermektedir (30).

KOAH'ta sık karşılaşılan kilo kaybı ve doku tükenişi, ayaktan takip edilen stabil hastalarda yaklaşık %20 gibi bir prevalansa sahiptir. Pulmoner rehabilitasyona yönlendirilen ileri dönem hastalarda ise bu rakam tahminen iki katına yükselmektedir (31). Düşük vücut kitle indeksi KOAH'ta bağımsız bir mortalite belirteçidir. Hastaların önemli bir kısmında periferik iskelet kas erimesi ve kas güçsüzlüğü gelişmektedir (32). KOAH hastalarının %20-40'ında yağsız kitle düzeyinde düşüş saptanmaktadır. Yağsız kitle düzeyinin kaybı ile kendini gösteren beslenme eksikliği egzeriz toleransında, kas gücünde ve yaşam kalitesinde yaşanılan düşüşlerle bağlantılıdır (33,34,35).

İlerlemiş KOAH'larda sık olarak karşılaşılan hipoksinin kas protein sentezini engellediği ve hiperkapniye bağlı olarak gelişen asidozun ise proteolize yol açtığı saptanmıştır. Genellikle KOAH ataklarının tedavisinde ve bazende uygunsuz olarak kronik idame tedavisinde kullanılan sistemik kortikosteroidler erken dönemde proteolizde artışa yol açmaktadır ve bu artış günler içerisinde ortadan kaybolmaktadır. Protein sentezinde

yaşanan istikrarlı bir düşüşte bu duruma eşlik etmektedir. Ayrıca hareketsizlik ve sedanter yaşamda KOAH'ta görülen kas disfonksiyonuna katkıda bulunan faktörlerdendir (26).

### **2.1.13 Klinik bulgular ve semptomlar**

KOAH'ın en önemli semptomları öksürük, balgam çıkarma ve efor dispnesidir. Dispneye genellikle hışıltı (wheezing) eşlik eder. Solunum yolu infeksiyonları ile semptomların alevlenmesi tipiktir (36).

KOAH hastaları, dispne ancak günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani FEV<sub>1</sub> genellikle %50'lere indiğinde klinisyene başvururlar. İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV<sub>1</sub> genellikle %30'un altındadır. Dispne tek semptom ise amfizem komponenti ön plandadır. Dispne derecesinde ani artışlar ataklara bağlı olabilir. Pulmoner emboli veya pnömotoraks da dispneyi arttırabilir (36). Bu hastalıkta dispne gelişiminden hava yollarında yaygın daralma, aşırı hiperinflasyon nedeniyle solunum pompasının etkinliğin kaybetmesi, pulmoner kapiller yatağın azalması ve psikolojik etkenler sorumludur (37,38). Dispneye çoğunlukla öksürük eşlik eder. Hastaların %75'inde öksürük dispnedan önce ortaya çıkar ya da dispne ile birlikte başlar. Öksürük kronik olup genellikle prodüktif ve sabahları daha belirgindir. Öksürüğe eşlik eden diğer önemli semptom ise balgamdır. Balgam sigara içen hastaların çoğunluğu tarafından normal olarak kabul edilen bir semptomdur. Normal bireylerde 24 saatte 100 ml kadar balgam oluşur ancak bu balgam farkına varmadan yutulur. Bu nedenle hastanın farkına vardığı balgam patolojik olarak kabul edilir (39).

Zaman zaman KOAH hastalarında hemoptizi ve göğüs ağrısı şikayeti olabilir. Hemoptizi genellikle inflamasyonlu hava yollarından kaynaklanır. Hemoptizi ortaya çıktığında ayırıcı tanıda bronşektazi, tümör, pnömoni veya kalp yetmezliği düşünülmelidir. Göğüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp pnömotoraks veya pulmoner emboli gibi komplikasyonlar sonucu ortaya çıkar (39).

KOAH'ta bazen akut alevlenme dönemlerinde hışıltılı solunum işitilebilir. Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir. Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı gelişir. Kilo kaybı metabolizma artışı, hipoksemi, inflamasyonun sistemik etkileri veya yetersiz kalori alımına bağlı olabilir. Kilo kaybı kötü prognoz göstergesidir (39).

Özellikle yaşlı ve kadın hastalarda anksiyete ve depresyon oldukça sıktır. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkarbi ise kognitif bozukluklar meydana getirir (40).

#### **2.1.14 Fizik Muayene**

Özellikle ileri evredeki hastalarda inspeksiyonda siyanoz ve fiçı göğüs görülebilir. Göğsün anteroposterior çapı artmıştır. Ekspirasyonda büyük dudak solunumu izlenir. Yardımcı solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Hastalar oturarak ve öne doğru eğilerek solunum yapmaya çalışırlar. Böylece latissimus dorsi kasını kullanarak solunumu kolaylaştırırlar. Kas yorgunluğuna bağlı olarak paradoks solunum gelişebilir. Paradoks solunumda inspirasyon sırasında üst batın duvarı içeri doğru çekilir (41). Ciddi KOAH'ta görülen diğer bir bulgu da inspirasyon sırasında alt lateral göğüs duvarının içeri doğru çekilmesi olup Hoover belirtisi adını alır. Diğer hiperinflasyon bulguları inspirasyonda trakeanın aşağı doğru çekilmesi ve pulsus paradoksus'tur. İspirasyonda sistolik basınç 10 mm Hg daha fazla düşer. Ciddi hiperenflasyonda perküsyon ile timpanizm tonu alınır (39).

Palpasyonda göğüs ekspansiyonu kısıtlanmıştır ve vokal fremitus azalmıştır. Oskültasyon ile amfizem derecesine bağlı olarak veziküler solunum sesleri belirgin derecede azalır. KOAH hastalarında zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır. Zorlu ekspirasyon zamanı KOAH'luların çoğunda 6 saniyenin üzerindedir. Hışıltı, çoğunlukla astım hastalarında görülen bir bulgu olmakla beraber, KOAH hastaları için de önemli bir obstrüksiyon bulgusudur (39,42).

KOAH hastalarında sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. Amfizemli hastalarda hiperaerasyon nedeniyle kalp seslerinin şiddeti belirgin olarak azalmıştır. Özellikle fiçı göğüs bulgusu olan hastalarda kalp oskültasyonu ksifoid alt ucundan yapılmalıdır. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri duyulabilir. Üfürümler ciddi sağ ventrikül yetersizliği bulgusudur. Sağ ventrikül yetersizliğinde juguler venöz distansiyon ve hepatomegali görülebilir. Hepatojuguler reflü pozitif olabilir (39,42).

### **2.1.15 KOAH'ta tanı yöntemleri**

Çeşitli risk faktörleri ile karşılaşma öyküsü (sigara içimi, tütün dumanı, meslekiel toz ve kimyasal maddeler, evde pişirme ve ısınma amaçlı duman, genetik risk faktörleri) olan orta-ileri yaşta ki kişilerde öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı gibi semptomların varlığında KOAH tanısı düşünölmeli ve hava akımı obstrüksiyonunu göstermek için solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Solunum fonksiyon testleri KOAH'ta hem tanının hem de hastalığın ağırlık derecesinin belirlenmesini sağlar. Ayrıca KOAH tanısı için radyolojik inceleme ve diğ er tanı yöntemlerine de başvurulmalıdır (43).

#### **2.1.15.1 Solunum Fonksiyon Testleri**

##### **Spirometrik ölçümler**

KOAH kuşkus u olan bütün hastalara spirometri yapılmalıdır. Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV1) ölçölmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV1/FVC) hesaplanmalıdır. Ayrıca diğ er ekspiratuar akım hızları da (PEF, FEF25, FEF50, FEF25-75, FEF75) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümlerinde yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değ erleri kullanılmalıdır. KOAH hastalarında tipik olarak hem FEV1, hem de FVC azalmıştır. Hava akımı kısıtlamasının varlığı bronkodilatatör sonrası FEV1 / FVC <0.70 şeklinde tanımlanır. FEV1 ve FVC için evrensel olarak uygulanabilecek referans değ erleri bulunmadığı göz önüne alındığında bu pragmatik bir yaklaşımdır (1,43).



Hastalığın evrelendirilmesinde klinik semptom ve bulguların yanı sıra FEV1 ve FEV1/FVC oranındaki azalma kriter olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla KOAH fizyolojik olarak tanımlanan bir hastalıktır ve bu hastalığın değerlendirilmesinde spirometrik testlerin büyük önemi bulunmaktadır. FEV1 ölçümünün kolaylığı ve değişkenliğinin az olması nedeniyle hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir. FEV1'in azalması hava yollarının obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Bu nedenle erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde FEV1 / FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Orta-ileri derecedeki KOAH'ta ise FEV1 değeri hava akımındaki kısıtlanmayı daha iyi yansıtmaktadır. Dolayısıyla GOLD KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV1'in mutlak değeri ve FEV1 / FVC oranını birlikte değerlendirme zorunluluğunu getirmiştir. Buna göre bronkodilatör sonrası FEV1 değeri normal olmakla birlikte FEV1 / FVC oranının %70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusudur ve hafif şiddetteki olguları tanımlamaktadır. Orta ve ileri olgularda ise FEV1 / FVC'nin %70'in altında olmasının yanı sıra postbronkodilatör FEV1 değeride %80'den düşüktür. KOAH'da spirometrik incelemeler ilk değerlendirmenin yanı sıra fonksiyonlarda zaman içindeki değişimin izlenmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Genellikle KOAH'lı hastalarda yılda bir kez spirometrik izlem yapılması önerilmektedir (44).

### **Akım-volüm halkası**

Zorlu vital kapasite (FVC) manevrası sırasında spirometreden elde edilir. Sayısal değerlerin yanında eğrinin şekli de akciğerin mekanik özelliklerini yansıtır. Ekspirasyonun başındaki hava akımını belirleyen asıl güçler; ekspirasyon kaslarının kasılması, intratorasik havayollarının çapı ve solunum merkezidir. Eğrinin ikinci bölümünü belirleyen ise hava yollarındaki direnç ve akciğer elastik liflerinin geridönüş gücüdür. Eğrinin bu kısmı bize daha çok küçük hava yolları hakkında fikir vermektedir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında ilk bulgular eğrinin ikinci bölümünde hava akım hızlarındaki azalmaya bağlı olarak içe doğru bombeleşmedir. Bu bölgeyi sayısal değer olarak FEF 25-75 ile inceleyebiliriz.

Amfizemli olgularda ise başlangıçtaki doruktan sonra –elastik liflerdeki kayıptan dolayı- akım hızlarında ani bir düşme meydana gelir. Buna kollaps tipi eğri denir. Halka zamanla rezidüel volümdeki artışa bağlı olarak sola kaymaktadır. Yine zamanla eğrinin iç bükeyliği artmakta, PEF değerleri azalmakta ve başlangıçta genelde normal kalan inspiratuar akımlarda da azalma meydana gelmektedir (45).

### **Bronkodilatör yanıt (Reversibilite)**

GOLD, KOAH'lı olgularda tanı sırasında olmak üzere yalnızca bir kez bronkodilatör yanıtın ölçümünü önermektedir. Reversibilitenin pratikte en sık kullanım alanı astım ile KOAH'ın ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Ancak tek başına reversibilite ile astım-KOAH ayırıcı tanısı yapmak mümkün olmadığı gibi, değişik konsensüslerde de farklı kriterler önerilmektedir. GOLD 400 mcg salbutamol, 80 mcg ipratropiyum bromür ya da ikisinin kombinasyonunun inhalasyonu sonrası FEV1'de 200 ml mutlak ve prebronkodilatör FEV1'e göre %12'lik değişimi pozitif kabul ederken, astım kriteri olarak obstrüksiyonun tümüyle geri dönmesini kabul etmiştir (45).

KOAH'lı hastalarda bronkodilatör inhalasyonundan sonra zorlu ekspirasyon akımında ek bir artış görülebilir, hastaların %30'unda FEV1'de %20'nin üzerinde bir artış gözlenebilir. Bu nedenle astım ve KOAH'lı hastalar arasındaki ayırım bronkodilatörlere yanıtı bakılarak yapılamaz (16). Bazı KOAH'lı hastalar oral veya inhaler kortikosteroid tedavisi ile de fonksiyonlarında iyileşme gösterirler ve aynı astımlı hastalar gibi ekspiratuar akımlarında diurnal varyasyona sahip olabilirler (46). Bu hastaların astım ve KOAH'ın bir kombinasyonuna sahip olmaları mümkündür, astmatik bronşit terimi bunları tanımlamak için kullanılır. Mekanizmadan bağımsız olarak bu durumlar arasında ayırım yapmak zor olabilir. Bronkodilatörler ve steroid tedavisi KOAH'ın özelliği olan dinamik hiperinflasyonda da bir azalmaya neden olabilir (47). Bu parametre inspiratuar kapasitedeki artışla ölçülebilir ve maksimum akımdaki artıştan çok semptomların azalmasıyla daha yakın korelasyon gösterir (48).

Reversibilitede klasik olarak kullanılan FEV1 değişiminin yanında IC (İnspiratuar kapasite)'nin de bakılması gerektiğine ilişkin yayınlar vardır. Salbutamolla yapılan çalışmalarda bronkodilatör sonrası hiperinflasyondaki azalmaya bağlı olarak IC'de artma olduğu gösterilmiştir (49).

### **Hava yolu rezistansı**

Maksimal hava akım hızlarını etkileyen en önemli faktörlerden biri hava yolu rezistansıdır. Hava yolu rezistansı (Raw) hava yollarında her bir birim akıma karşı oluşan basınç farkı olup, vücut pletismografi aracılığıyla alveol ve ağız içi basınçları arasındaki farklar hesaplanmak suretiyle ölçülmektedir. Bu basınç farkının nedeni iletici hava yollarında gaz partiküllerinin yarattığı sürtünme etkisidir. Hava yolu rezistansının resiproku olan hava yolu iletimi (Gaw) ise hava yollarında her bir birim basınç azalmasına karşılık gelen akımdır. Akciğer volümünün etkisini azaltmak için Raw genellikle volüm ile çarpılarak spesifik hava yolu rezistansı (sRaw) hesaplanır. sRaw'ın resiproku ise spesifik hava yolu iletimidir (sGaw). Raw doğrudan havayolu çapını yansıtan bir parametredir. KOAH'da hava yolu lümeninin sekresyonlarla, mukoza hiperplazisi, düz kas hipertrofisi veya konstrüksiyonu ya da amfizemde olduğu gibi elastik recoil azalması sonucu gelişen kollaps ile havayollarının daralması sonucunda Raw artar, Gaw azalır (44).

Raw ölçümü pletismograf gerektirmesi nedeniyle pahalıdır, ayrıca ölçümler büyük varyasyonlar gösterdiğinden deneyimli laboratuarlarda uygulanması gereklidir. Bu nedenle rutin fonksiyonel incelemede maksimal akım hızlarının ölçümü tercih edilememektedir (44).

### **Akciğer volümleri**

Akciğer volümlerindeki ilk değişiklik RV'deki artıştır. Bu değişiklik asemptomatik genç sigara içenlerde gösterildiği gibi, akciğer tabanlarında hava yollarının erken kapanması ile ilişkilidir. RV daha da arttıkça FRC, TLC ve RV/TLC oranı artar VC azalır (16). FRC'deki artış göğüs duvarının ekspirasyonuna neden olan akciğer elastik dokusunun kaybı ve auto-PEEP gelişiminin neden olduğu dinamik hiperinflasyon nedeniyledir. Auto-

PEEP hasta alveolar basınç sıfıra düşmeden önce inspiyum yaparsa oluşur; sonucunda artan intratorasik basınç kalbin sağ tarafına venöz dönüşü olumsuz etkiler (50).

Hiperinflasyon gelişen olgularda RFC'deki artma IC'deki azalmayla birlikte dir. Dolayısıyla pulmoner hiperinflasyon göstergesi olarak IC'nin ölçülmesi FRC'ye göre daha kolay ve ucuz bir teknik olarak son yıllarda önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda IC gibi hiperinflasyon göstergelerinin egzersiz toleransı ve dispne ile FEV1'e oranla daha korele olduğu, bronkodilatörlere fonksiyonel cevabın değerlendirilmesinde FEV1 yetersiz kalırken IC'nin daha duyarlı bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (44).

### **Diffüzyon kapasitesi**

Diffüzyon kapasitesi (DLCO) sigara içen kişilerde aynı yaştaki içmeyenlere göre diğer solunum fonksiyon bozukluklarının olmadığı durumda dahi daha düşüktür. Bu düşüklük kan karboksihemoglobinin düzeylerinin yükselmesiner bağlıdır ve sigaranın bırakılmasından sonraki bir hafta içerisinde normale döner (51).

Amfizemli olgularda difüzyon kapasitesi alveolokapiller membranda parçalanma sonucunda difüzyon yapılan total alanın azalması, aynı zamanda alveolokapiller membrana komşu kapillerlerde parçalanma sonucunda vasküler yatak kaybı, doku harabiyeti sonucu oluşan büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün alveol epiteline kadar katettiği mesafede genişleme ve ventilasyon / perfüzyon oranında bozulmaya bağlı olarak azalır. Ancak erken dönemde duyarlı bir yöntem değildir. DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveolar volüme oranı olan transfer katsayısı (DLCO / VA)'nın da azalması amfizem için tipik bir bulgudur (44). Difüzyon kapasitesi rutin önerilmesede amfizemli hastaları kronik bronşit ve astımlı hastalardan ayırt etmede yararlıdır (43).

### **Solunum kas fonksiyonları**

KOAH'da maksimum inspiratuar basınçlar pulmoner hiperinflasyon sonucu inspiratuar kasların aşırı yüke karşı çalışarak yorulması sonucunda azalır. Maksimum

ekspiratuar basınçlar ise genellikle hastalığın ileri evrelerine kadar normaldir. Solunum kas gücü laboratuarda maksimal ağız oklüzyon basınçları ölçülerek gösterilebilir. Maksimal inspiratuar basınç (MİP, Pimax) kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılırken elde edilen en yüksek subatmosferik basınçtır. Diyafragma, interkostal ve aksesuar solunum kaslarının fonksiyonlarını yansıtır. KOAH'lı hastalarda belirgin düşme gösterir. Maksimal ekspiratuar basınç (MEP, Pmax) ise kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu ekspirasyon sırasında elde edilen en yüksek basınçtır. Ekspiratuar kasların fonksiyonlarının yanı sıra akciğer ve toraksın elastik recoil özelliklerini yansıtır (44).

### **2.1.15.2 Arter kan gazları**

KOAH'da arter kan gazı basınçları sıklıkla bozuktur ve kural olarak hastalık ne kadar şiddetli ise hipoksemi ve hiperkapni de o kadar fazla görülür (52). Arteriyel hipoksemi, alveolar hipoventilasyon ve ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğunun sonucudur. Hafif veya orta şiddette KOAH'da hiperkapni olmadan hipoksemi vardır. V/Q dengesizliği, oksijen alınımı ve karbondioksit atılımının her ikisini de bozmasına rağmen beklenen PaCO<sub>2</sub> artışı iyi perfüze olan birimlerde alveolar ventilasyonun artması ile önlenir. Ancak ventilasyon artışı hipoksemiye, O<sub>2</sub> disosiyasyon eğrisinin nonlineer şekli nedeniyle düzeltemez. KOAH daha şiddetlendiği zaman total alveol ventilasyonunun azalması sonucunda CO<sub>2</sub> retansiyonu meydana gelir. FEV<sub>1</sub> yaklaşık 1.2 litreden az olmadıkça arteriyel PaCO<sub>2</sub>'de artış görülmez ve FEV<sub>1</sub>'i 1.5 litreden fazla olan bir hastada hiperkapninin varlığı santral hipoventilasyon veya OSAS olasılığını düşündürmelidir. KOAH'daki hipoksemi inspire edilen O<sub>2</sub> konsantrasyonunu arttırarak kolaylıkla düzeltilebilir ancak bu artış özellikle akut ventilatuar solunum yetmezliği atakları sırasında arteriyel PaCO<sub>2</sub>'de de değişken bir artışa neden olabilir (16).

### **2.1.15.3 Radyolojik bulgular**

#### **Akciğer Radyografisi**

KOAH'da kronik bronşit ve amfizem genellikle birlikte dir. Kronik bronşit sadece radyolojik bulgularla tanı konulabilecek bir hastalık değildir. Hastaların yaklaşık %21-50'sinde göğüs radyografisi normaldir. Kronik bronşitli hastalarda izlenen temel radyolojik bulgular; bronş duvarı kalınlaşmaları ve parankimde artmış lineer izler-bronkovasküler dallanma artışıdır (53). Amfizemde ise radyolojik bulgular; akciğer parankim harabiyetini, parankim harabiyetine sekonder gelişen vasküler değişiklikleri ve akciğerlerde volüm artışını yansıtır. Göğüs radyografilerinde tek ya da çok sayıda büller, parankim kaybına bağlı saydamlık artışı izlenebilir. Ancak olguların çoğunda hiperinflasyon ve pulmoner vasküler yapıdaki değişiklikler temel radyolojik bulguları oluşturur (54,55).

#### **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

KOAH hastalarının rutin değerlendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) önerilmemektedir. Ancak KOAH tanısında kuşku varsa, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca büllektomi ya da volüm azaltıcı cerrahi düşünülüyorsa ve KOAH ile birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasında BT yararlıdır (43). Bilgisayarlı tomografi ile amfizemde akciğer doku dansitesinde azalma ve buna bağlı olarak düşük yoğunluklu alanlar görülebilir. YÇBT'de amfizem duvarsız, düşük dansiteli alanlar şeklinde izlenir ve YÇBT ile amfizemin anatomik tipini belirlemek olasıdır. Pulmoner artere yakın fokal amfizem alanları olarak görülen sentrilobüler amfizem daha çok üst lobları tutar. Panlobüler amfizem ise sıklıkla alt lobları tutar. Paraseptal amfizem ise daha çok subplevral yerleşim göstererek bül ve bleplerin oluşmasına neden olur (43,53).

### 2.1.16 Ayırıcı Tanı

KOAH, astım başta olmak üzere diğer obstrüktif akciğer hastalıkları ve benzer klinik bulgulara sahip akciğer ve kardiyak hastalıklarla karışabilmektedir (56). Tablo 3'de KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar ve farklılıkları görülmektedir.

**Tablo 3.** KOAH Ayırıcı Tanısı (1).

Tanı	Özellikler
KOAH	Başlangıç orta yaşlarda, yavaş ilerleyen semptomlar, uzun süre sigara içme öyküsü, egzersiz sırasında dispne, büyük ölçüde irreversible hava akımı kısıtlaması
Astım	Başlangıç erken yaşlarda, Gece veya günün ilk saatlerinde semptomlar gözlenir, alerji, rinit ve/veya ekzema varlığı Aile hikayesi, çoğunlukla reversible hava akımı kısıtlaması
Konjestif kalp yetmezliği	Oskültasyonda bazallerde ince raller Akciğer grafisinde genişlemiş kalp Pulmoner ödem Solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon
Bronşektazi	Büyük miktarda pürülan balgam Çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonla birliktelik Oskültasyonda kaba raller Akciğer grafisi ve/veya tomografisinde bronşiyal dilatasyon ve bronşiyal duvar kalınlaşması
Tüberküloz	Tüm yaşlarda başlayabilir Göğüs radyografisinde akciğerde infiltrasyon Mikrobiyolojik doğrulama Prevalansı yüksek bölgelerde bulunma
Obliteratif Bronşiolit	Genç yaşlarda başlangıç ve sigara içmeyenlerde Romatoid artrit ve/veya duman maruziyet öyküsü Ekspirasyon Tomografisinde hipodens alanlar
Diffüz panbronşiolit	Çoğunlukla sigara içmeyen erkekleri etkiler Hemen daima kronik sinüzite sahiptirler Akciğer grafisi ve BT'de yaygın küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

### 2.1.17 Evreleme

Hastaları SFT değerlerine göre evrelendirmek hastalığın izlenmesi ve tedavisinin düzenlenmesinde önemlidir. Hastaların evrelendirilmesi epidemiyolojik, klinik çalışmalar ve sağlık harcamalarının planlanmasında önemlidir. Günümüzde KOAH'ın şiddetine ilişkin spirometrik sınıflandırma dört evreyi kapsamaktadır: Evre 1, hafif; evre 2, orta şiddette; evre 3, ağır; evre 4, çok ağır. 2001 GOLD raporunda yer verilen 5. Katagori (evre 0, risk altında), 'risk altında' (kronik öksürük ve balgam çıkarma, normal spirometri) tanımına giren kişilerin mutlaka evre 1'e ilerlediğine ilişkin yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle, artık bir KOAH evresi olarak ele alınmamaktadır. Bununla birlikte, kronik öksürük ve balgamın normal olmadığına ilişkin toplum sağlığı mesajında herhangi bir değişiklik yoktur. Şiddet derecesinin spirometrik sınıflandırmasında hava akımı kısıtlanması tanımında bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub> / FVC <0.7 sabit oranının kullanılması önerilmektedir (1).

**Tablo 4.** GOLD raporuna göre KOAH evrelemesi (1).

<b>Evre</b>	<b>Postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	<b>FEV<sub>1</sub> (% beklenen)</b>
Evre I –Hafif	< 0.7	FEV <sub>1</sub> ≥ 80
Evre II-Orta şiddette	< 0.7	50 ≤ FEV <sub>1</sub> < 80
Evre III-Ağır	< 0.7	30 ≤ FEV <sub>1</sub> < 50
Evre IV-Çok ağır	< 0.7	FEV <sub>1</sub> <30 yada FEV <sub>1</sub> <50 + kronik solunum yetersizliği

\*Solunum Yetersizliği : Deniz seviyesinde nefes alırken PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg ± PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg.

### 2.1.18 Tedavi

Etkili bir KOAH tedavi planı dört bileşenden oluşur (1). Bunlar;

- 1.Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi
- 2.Risk faktörlerinin azaltılması
- 3.Stabil KOAH tedavisi
- 4.Alevlenmelerin tedavisi



### **2.1.18.1 Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi**

Asıl hedef hastalığın önlenmesi olmakla birlikte, KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli; tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir. KOAH tanısı konulduktan sonra etkili bir tedavi için şunların hedeflenmesi gerekmektedir (1).

- .Semptomların giderilmesi
- .Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi
- .Egzersiz toleransının artırılması
- .Sağlık durumunun iyileştirilmesi
- .Komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi
- .Alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi
- .Mortalitenin azaltılması

### **2.1.18.2 Risk faktörlerinin azaltılması**

Kişinin sigara dumanı, mesleki tozlar, kimyasallar,iç ve dış ortam hava kirliliğine toplam maruz kalma durumunu azaltmak, KOAH'ın ortaya çıkmasını ve ilerlemesini önlemede önemli bir hedeftir. Sigaranın bırakılması çoğu kişide KOAH gelişme riskini önleyen ve KOAH'ın ilerlemesini durduran en etkili girişimdir. Kapsamlı tütün kontrol politikaları ve programları uygulanarak, erişim olanağı bulunan bütün kanallar yoluyla açık, tutarlı ve tekrarlanan sigara karşıtı mesajlar iletilmelidir (1).

KOAH'da sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV<sub>1</sub> kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine düşmektedir. KOAH'ta sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir (57).

Sigara bırakma konusunda hekim mutlaka kararlı olmalı ve hastaya destek vermelidir. Gerekli olgularda nikotin ve nikotin dışı farmakolojik tedaviler başlanmalıdır (4,56).

Mesleki solunum hastalıklarının çoğu, inhale partikül ve gaz yükünü azaltmayı hedefleyen stratejiler ile kontrol altına alınabilir. İç ve dış ortamlardaki hava kirliliği riskini azaltmak mümkündür ve toplumsal politikalarla kişiler tarafından uygulanan koruyucu önlemlerin birleştirilmesini gerektirir (1).

### **2.1.18.3 Stabil KOAH tedavisi**

#### **2.1.18.3.1 Eğitim**

Her kronik hastalıkta olduğu gibi, KOAH tedavisinde de hasta eğitimi tedavinin ana ve vazgeçilmez unsurudur. Hasta eğitimi KOAH hastasının sadece egzersiz performansında ve yaşam kalitesinde artışa yol açmakla kalmaz, aynı zamanda hastalığı ile başa çıkabilmesine, becerilerinin artmasına ve genel sağlık durumunun düzelmesine katkıda bulunur (58).

Eğitim programında yer alması gereken noktalar; aktif ve pasif sigara içiminin engellenmesi, hastalık ve hastalığın gidişi ile ilgili bilgilendirme, nefes darlığını azaltmaya yönelik solunum manevraları, bronşial hijyen stratejileri, nutrisyon detayları, atakları tanıma ve ne şekilde yaklaşacağı konusunda bilgilendirme ve düzenli kontrollerin programlanmasıdır (58).

#### **2.1.18.3.2 Farmakolojik tedavi**

İlaç tedavisinin amacı, bronkodilatasyonun sağlanması, inflamasyonun azaltılması ve sekresyonların atılımının kolaylaştırılmasıdır. KOAH tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardan hiçbirinin, bu hastalığın temel özelliği olan akciğer fonksiyonunda uzun dönemdeki hızlı azalmayı etkilediği gösterilmemiştir (1).

**Bronkodilatör ilaçlar :** Bronkodilatör ilaçlar, KOAH'ın semptomatik tedavisinin temel ilaçlarıdır. KOAH'da yaygın olarak kullanılan bronkodilatör ilaçlar,  $\beta_2$ -agonistler, antikolinergikler ve metilksantinlerdir (4). Bu ilaçların inhalasyon yolu ile verilmesi ilaçların etkinliğini artırır, yan etkilerinin az olmasını sağlar. İnhaler ilaç kullanan hastaya eğitim verilmesi tedavi başarısını artırır (56).

**$\beta_2$  agonistler :**  $\beta_2$ -agonistler, düz kas hücrelerinde  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörleri aktive eder. Bu sıklıkta adenosin monofosfatı artırarak bronkodilatasyon sağlar (56). Terbutalin ve salbutamolun dakikalar içinde yanıt alınırken, etkileri 4-6 saat sürer. Buna karşın uzun etkili formoterol ve salmetrolun etkisi 12 saat ve üzerindedir. Özellikle gece semptomu olan hastalarda önerilmektedirler. Çarpıntı, aritmi, tremor, hipokalemi gibi yan etkileri vardır (4).

**Antikolinergikler :** Antikolinergik ilaçlar muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlarlar. İpratropiyum kısa etkilidir ve günde dört kez kullanılırken, tiotropiyum ise uzun etkili bir ajan olup günde tek doz kullanımı yeterlidir (4). Prostat hipertrofisi ve glokomu olanlarda dikkatli kullanılması gerekir (56).

**Metil ksantinler :** Teofilin fosfodiesteraz, adenosin ve prostaglandin inhibisyonu yapıcı, katekolamin salınımını artırıcı, solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini artırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Teofilinlerin tedavi aralığı dar olması ve ilaç etkileşimleri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Bulantı, kusma, taşikardi, konvülsiyon gibi yan etkileri olabilir (4).

**Kortikosteroidler :** İnhaler kortikosteroidler, uzun süreli tedavide hava yollarındaki inflamatuvar yanıtı baskılar (57). Oral veya parenteral kortikosteroidlerin akut KOAH ataklarında kullanılması önerilmektedir. Sistemik kortikosteroid kullanımının yan etkilerinden dolayı KOAH atak döneminde 2 haftadan uzun süre kullanılmaması önerilmektedir (4). İnhaler kortikosteroidlerin uzun dönemde etkili olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra, etksiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (57,59,60).

**Mukolitik İlaçlar :** KOAH'da düzenli mukolitik kullanılması bir dizi uzun dönemli çalışmada değerlendirilmiş ve birbiriyle çelişkili sonuçlar alınmıştır. Günümüzde bu ilaçların yaygın kullanımı önerilmemektedir. Bu ilaçların, atak dönemlerinde visköz balgamı olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (1). N asetil sisteinin antioksidan etkileri de olduğu düşünülmektedir (61).

**Antibiyotikler :** KOAH'ta proflaktik amaçlı sürekli antibiotik kullanımının alevlenmelerin sıklığı üzerinde hiçbir etki yapmadığı gösterilmiştir. Günümüzde enfeksiyöz KOAH alevlenmeleri ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar dışında antibiotik kullanımının yararlı olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır (1).

**Aşılar :** KOAH'da influenza ve pnömokok aşılarının kullanılması önerilmektedir (56). İnfluenza aşısı KOAH hastalarında ciddi hastalık ve ölüm riskini yaklaşık % 50 oranında azaltabilmektedir. FEV1 < %40 olan KOAH hastalarında pnömokok aşısının toplumda edinilmiş pnömoni insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (1).

**Oksijen tedavisi :** Oksijen tedavisinde amaç; hipoksiyi düzeltmek, PaO<sub>2</sub>'yi en az 60 mmHg'a ve SaO<sub>2</sub>'i en az %90'a yüksetmek olmalıdır (4). Kronik solunum yetersizliği bulunan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisinin (günde 15 saatten fazla) sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir. Ağır olgularda ve solunum yetmezliği gelişen olgularda non invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon uygulanabilir (1).

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) genellikle şu özellikteki evre IV KOAH hastalarına uygulanmaktadır (1).

- 1.Hiperkapni olsun ya da olmasın PaO<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg ya da saturasyon ≤ %88 ise
- 2.Pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündürecek periferik ödem ya da polisitemi (hematokrit > %55) bulguları varsa, PaO<sub>2</sub> 55-60 mmHg ya da saturasyon %88 olursa.

**Diğer ilaçlar :** Lökotrien reseptör antagonistleri immüno-regülatörler, vazodilatör ilaçlar, antistokinler bu grupta yer alan ilaçlardır. Klinik uygulamada rutin olarak kullanılmazlar (4).

### **2.1.18.3.3 Farmakolojik olmayan tedavi**

**Rehabilitasyon :** Pulmoner rehabilitasyonda başlıca hedefler semptomları azaltmak, yaşam kalitesini yükseltmek ve günlük yaşam aktivitelerine fiziksel ve duygusal katılımı arttırmaktır (1).

**Fizyoterapi :** Solunum egzersizleri, diyafram solunumu, büyük dudak solunumu gibi kontrollü solunum teknikleri; perküsyon, postural drenaj teknikleri ile balgam mobilizasyonu KOAH tedavi planlanmasında yer almalıdır (1).

**Cerrahi Tedavi :** Büllectomi ve akciğer volümünü azaltıcı cerrahi dikkatle seçilmiş olgularda yapılabilir. Uygun şekilde seçilmiş bazı çok ileri KOAH hastalarında, akciğer transplantasyonunun yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir (1).

### **2.1.18.3.4 KOAH alevlenmesi ve tedavisi**

KOAH hastalarında hastalığın seyri boyunca gözlenen ataklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ataklar hastanın günlük aktivitesini ve dolayısıyla hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir (62). Ortalama atak sayısı yılda 3-4 kadardır. Ancak ataklar genellikle hafif şiddettedir ve hastaların %50'si atakları için hekime gitmezler. KOAH şiddeti arttıkça atak sıklığı da artar. Yılda 4 veya daha fazla atak hastanın prognozunun kötü olduğunu gösterir. Atakların yaklaşık yarısı hastaneye yatışla sonlanır (62,63).

KOAH alevlenmesi KOAH'lı bir hastada hastalığın doğal seyrinde, başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgam düzeyinde normal günlük farklılıkların ötesinde bir değişimle karakterize, akut başlangıçlı ve olağan ilaç tedavisinde değişiklik gerektirebilen bir olay şeklinde tanımlanır. Hafif alevlenme; hastanın artan tedavi

ihtiyacını kendi alışık ortamında karşıladığı ataktır. Orta şiddette alevlenme; hastanın artan tedavi ihtiyacı için ayaktan tedavi ünitelerine başvurduğu ataktır. Şiddetli alevlenme hasta veya yakınının hastalığındaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı fark ettiği ve hastane tedavisini gerektiren atak olarak tanımlanmıştır (62,63).

Semptomların yoğunluğuna göre de KOAH atağı şiddetli (tip 1), orta (tip2) ve hafif (tip 3) şeklinde guruplandırılabilir (64).

**Tablo 5.**KOAH atak sınıflandırması (64).

Tip 3	3 kardinal semptom
Tip 2	2 kardinal semptom
Tip 1	1 kardinal semptom ve aşağıdakilerden biri -son 5 gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu -belirli bir nedene bağlanmayan yüksek ateş -‘wheezing’de artış -öksürükte artış -solunum sayısı veya kalp hızında artış bazale göre %20 artış

\*Kardinal semptomlar:1.dispnede artış 2.balgam pürülansında artış 3.balgam volümünde artış.

Hafif ve orta KOAH’ta atak çoğu zaman nefes darlığı, öksürük ve balgamda artışla sınırlı kalır. Bu hastaların atak tedavileri hastane dışında da yapılabilir. Şiddetli KOAH olgularında ortaya çıkan ataklar ise acil veya yoğun bakım tedavisini gerektirecek kadar şiddette akut solunum yetmezliğine yol açabilir (1,63).

Hastaneye yatacak kadar atağı şiddetli olan hastalarda mortalite riski % 10’a kadar, yoğun bakıma alınan hastalarda ise %24’e kadar çıkabilir. Özellikle yaşlı ve kardiyak disfonksiyonlu hastalarda mortalite riski çok daha yükselir ve %59’a kadar çıkabilir. Atak nedeniyle hospitalize edilen hastalarda taburcu olduktan sonraki 180. gün, 1.yıl ve 2. yılda mortalite oranları sırasıyla %13.4, %22 ve %35.6’dır (63).

KOAH'ta en sık atak nedenleri trakeobronşial enfeksiyonlar ve hava kirliliğidir. İnfeksiyonlar ile KOAH atakları arasındaki ilişki tam anlaşılammıştır. Atakların %50-80'i enfeksiyöz kökenlidir. İnfekte atakların %40-50'si bakteriyel, %30'u viral, %5-10'u atipik bakteri kökenlidir. Hastaların %10-20 kadarında aynı anda birden fazla patojen enfeksiyondan sorumludur. En sık tespit edilen bakteriler S. pneumoniae, H. influenzae ve M. catarrhalis'dir. KOAH ataklarından sorumlu olan virüsler genellikle influenza, parainfluenza ve coronavirüslerdir (63). Şiddetli KOAH ataklarının üçte ikisinde en az bir pozitif bakteri kültürü veya C.pneumoniae ile solunum virüsleri için seroloji pozitifliği saptanmıştır. Şiddetli KOAH ataklarında gram negatif enterik bakteriler ve pseudomonaslarda enfeksiyon etkeni olabilir (65). Şiddetli atakların yaklaşık üçte birinde atak nedeni belirlenemez (66).

Hava kirliliği KOAH hastalarında önemli derecede hospitalizasyona ve mortalite artışına neden olmaktadır. Hava kirliliği KOAH ataklarının yaklaşık %5'inden sorumludur (63). Pulmoner emboli de diğer bir önemli atak nedeni olarak kabul edilir. KOAH atağı nedeniyle hospitalize edilen hastaların %8.9'unda pulmoner emboli tespit edilmiştir (67).

**Tablo 6.** KOAH atak nedenleri (63).

Primer nedenler	Trakeobronşial enfeksiyonlar Hava kirliliği
Sekonder nedenler	Pnömoni Pulmoner emboli Pnömotoraks Göğüs travması / kot fraktürleri Sedatifler, narkotikler ve beta-blokerlerin aşırı dozda kullanımı Sağ ve/veya sol kalp yetmezliği veya aritmiler Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu vs.) Beslenme bozukluğu Uygun olmayan oksijen tedavisi Düzensiz-yetersiz ilaç kullanımı Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama vs.) Solunum kas yorgunluğu (End stage hastalık)

**Atak şiddetinin belirlenmesi :** Atak dönemine giren bir KOAH olgusunun ilk değerlendirmesinde, atağın şiddetinin belirlenmesi ve buna göre tedavinin nasıl yapılacağına karar verilmesi gerekir (63).

**Tablo 7.** KOAH ataklarının şiddetinin belirlenmesinde dikkat edilecek noktalar (62).

Medikal öykü	FEV1 düzeyi Semptom süresi (kötüleşen ya da yeni gelişen) Daha önceki atak / hastaneye yatış sayısı Eşlik eden hastalıklar Kullandığı tedavi rejimi
Bulgular	Yardımcı solunum kaslarının kullanımı Paradoksal göğüs duvarı hareketi Santral siyanoz (yeni başlayan ya da kötüleşen) Periferik ödem Hemodinamik instabilite Sağ kalp yetmezliği bulguları Şuurun bozulması

**Evde tedavi :** KOAH atakları genellikle hafif şiddettedir ve bu hastaların evde takip ve tedavileri yapılabilir. Evde tedavisine karar verilen hastalarda uygulanacak tedavi; nefes darlığının şiddetine göre bronkodilatör ilaç başlamak veya kullanıyorsa doz ve sıklığını arttırmak, gerekiyorsa tedaviye oral antibiyotik ve kortikosteroid eklemektir (63).

**Hastanede tedavi :** Şiddetli KOAH ataklarında eğer solunumsal asidoz gelişirse ve önemli bir komorbidite durumu varsa mortalite riski artar. Bu nedenle riskli hastaların mutlaka hastaneye yatırılarak, hatta gerekirse yoğun bakım ünitesine alınarak tedavi edilmesi gerekir (63).

Bu hastalara kontrollü oksijen tedavisi, bronkodilatör tedavi (beta-2 agonist-antikolinergik kombine edilir ve gerekirse intravenöz aminofilin tedaviye eklenir), oral veya intravenöz glukokortikoid tedavisi (7-15 gün boyunca 30-40 mg prednizolon), bakteriyel infeksiyon varlığını düşündüren bulgular varsa; oral veya tercihen parenteral antibiyotik tedavisi ve gerekli ise subkutan heparin tedavisi başlanır (1).



## **2.2 VENÖZ TROMBOEMBOLİZM**

### **2.2.1 Tanım**

Venöz tromboembolizm (VTE), genellikle ciddi bir medikal hastalık veya majör cerrahi nedeniyle hospitalize edilen olgularda ortaya çıkan, birbiriyle ilişkili derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmden (PE) oluşur. VTE tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve hospitalize olgularda beklenmeyen ölümlerin en sık sebebidir (68).

Klinik olarak, ortaya çıkan PTE'lerin %90'ı alt ekstremitelerin proksimal derin venlerinden kaynaklanmakta ve proksimal DVT'li olguların da %50'den fazlasında PTE gelişmektedir (69,70). Bu iki durumun risk faktörleri genellikle aynı olmaktadır. Her iki antite arasında kuvvetli ilişki bulunması nedeni ile, PE ve DVT venöz tromboembolizm (VTE) olarak tek bir klinikopatolojik durum olarak kabul edilmektedir (71-72).

### **2.2.2 Epidemiyoloji**

VTE, kardiyovasküler hastalık nedeni ölümler içinde koroner arter hastalığı ve inmeden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Otopsi çalışmalarına göre tüm hastane ölümlerinin %5-15'inden PE sorumludur ve klinik olarak önemli derecede PE'lilerin 2/3'üne doğru tanı konulamamaktadır. Dolayısıyla tedavi edilemeyen bu durumdaki hastalarda mortalite oranları %30'lara ulaşmaktadır. PE tanısı doğru olarak konulup, uygun tedavi yapıldığında bu oran %3'e kadar düşebilmektedir. Ölüm oranları PE gelişimini takiben ilk 3 ay içinde en yüksek değerdedir. Kırk yaşın üzerinde her on yıl için VTE insidansı ikiye katlanmaktadır (68,73).

ABD'de yılda 170.000 olgu VTE başlangıcı saptanarak, 90.000 olgu da nüks nedeni ile tedavi edilmekte iken, 150.000-200.000 kişide de ölüm nedeni olarak VTE bildirilmiştir (68).

Yapılan 12 postmortem çalışmanın meta-analizinde, PTE vakalarının %75'inin klinisyenlerce atlandığı belirtilmektedir (74-75).

### 2.2.3 Risk faktörleri

PE'lerin %75'inden fazlası bacaklardaki derin venlerden oluşan trombüslerden gelişir. Sık gözlenmeyen fakat önemli olan diğer bir kaynak, özellikle kadınlarda pelvik venlerdir. Bazen aksiler, subklavian venlerde, sağ kalp kapak ve boşluklarında ve nadiren pulmoner arterde primer olarak oluşan trombüsler PE'ye neden olabilir. Proksimal yerleşimli trombüsler (popliteal ya da daha proksimal venler) daha yüksek ve daha ciddi PE insidansı taşırlar. Proksimal DVT'si belgelenmiş hastaların yaklaşık %50'sinde PE gelişmektedir. Baldır venlerinde gelişen trombüsler düşük oranda PE'ye neden olurlar. Bu olguların %20-30'unda baldırda DVT gelişimini izleyen bir-iki hafta içinde trombüs proksimal venlere ilerleme gösterebilir (68).

Risk faktörleri, yaklaşık 150 yıl önce, Rudolf Virchow tarafından tanımlanan ve "Virchow Triadı" olarak bilinen 3 ana olay ile açıklanmaktadır (71). Bunlar;

1-Staz

2-Damar duvarı hasarı

3-Koagülasyon bozuklukları

Günümüzde bu triada 4. bir komponent olarak "azalmış fibronolitik aktivite"nin eklenmesi gerektiği belirtilmektedir (72).

VTE için risk faktörleri primer (genetik) ve sekonder (sonradan kazanılmış) olarak Tablo 1'de verilmiştir (76). Kalıtsal faktörler PE olgularının yaklaşık %20'sinden sorumludur. Bu faktörlere sahip kişilerde tromboz gelişiminde bazı edinsel faktörlerinde katkısı olabileceği düşünülmektedir (68).

PTE saptanan bir hasta, aşağıda sayılan risk faktörlerinden bir veya birkaçının varlığında genetik risk faktörleri yönünden araştırılmalıdır (68,76). Bunlar;

- 1-40 yaşından önce oluşan ve nedeni açıklanamayan VTE atakları olanlar,
- 2-PTE için kazanılmış risk faktörleri olmayanlar,
- 3-Olağan dışı bölgelerde (üst ekstremité, serebral, batin içi venlerinde) tromboz gelişenler
- 4-Tekrarlayıcı, gezici ve masif tromboz öyküsü bulunanlar
- 5-Ailesinde VTE öyküsü saptananlar
- 6-Warfarine bağılı deri nekrozu öyküsü bulunanlar
- 7-Neonatal tromboz öyküsü olanlar

Genetik defektlerin 2 veya daha fazlası aynı kişide var ise PTE riski daha yüksektir. Heterozigot faktör V Leiden saptanan hastaların %10-15'inde protein C eksikliği ve %22'inde protein S eksikliği saptanmıştır (76).

**Tablo 8.** PTE için risk faktörleri (76).

Genetik risk faktörleri	Sonradan gelişen risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	<b>Travma/Cerrahi</b>
Konjenital disfibrinojenemi	<b>Stroke (inme)</b>
Trombomodulin	<b>İmmobilizasyon</b>
Hipersystememi	<b>İleri yaş</b>
Antikardiyolipin antikoları	<b>VTE öyküsü</b>
Plazminojen aktivatör inhibitör fazlalığı	Obesite
Protrombin 20210A mutasyonu	<b>Malignensi ± Kemoterapi</b>
Protein C ve S eksikliği	Kalp yetmezliği
Aktive protein C resistansı (Faktör V Leiden)	Hipertansiyon
Plazminojen eksikliği	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Displazminojenemi	Diabetes mellitus
Faktör VII eksikliği	Santral venöz kateter
	Kronik venöz yetersizlik
	Sigara içimi
	<b>Gebelik/Puerperium</b>
	Oral kontraseptifler/hormon preparatları
	<b>Lupus antikoagulanları</b>
	Prostetik yüzeyler
	Uzun süreli seyahat
	Chron Hastalığı
	Nefrotik sendrom
	Hipervisköz durumlar (Polisitemia vera vb.)
	Trombosit anormallikleri

\*Koyu olan alanlar göreceli olarak daha yüksek riske sahiptir.

## 2.2.4 Doğal Seyir

Pulmoner embolinin damar yatağını tıkamasıyla birlikte öncelikle ölü boşluk ventilasyonu, histamin-serotonin gibi mediyatörlerin salınımına bağlı terminal bronşiolerde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon denge bozukluğu, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksi gelişir. Hipoksi gelişimi ile birlikte bir süre sonra perfüzyonu azalmış segmentte hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içerisinde diskoid atelektaziler oluşur (73).

PTE sonucu olguların yaklaşık 1/3'ünde pulmoner ve bronşial arterler arasındaki anastamozlara rağmen özellikle küçük çaplı periferik arter dallarının trombus ile tıkanması sonucu hemoraji ve infarktüs gelişir. Kollateral dolaşımın yetersiz olduğu kronik kardiyopulmoner hastalığı olanlarda (KOA, KKY) infarktüs oranı daha yüksektir (73).

Sağlıklı olupta pulmoner arter yatağının %20'sinin tıkanıdığı PTE'lilerde, pulmoner arteriyel genişleme ve yeni akım alanlarının açılması ile PAB normale yakın sınırlarda tutulmaya çalışılır. Sağ ventrikülden atılan kan hacmi (stroke volume) ve kalp atım hızı artırılarak da kardiyak kan atım hacmi normale yakın oranda devam ettirilir. Ancak pulmoner arter yatağın %30-40'nın tıkanıdığı hastalarda bu tamamlayıcı-destekleyici mekanizmalar yetersiz kalır ve bu hastalarda PVD artışına karşılık olarak sağ kalpte de orta derecede basınç artışı olur (77).

Pulmoner arteriyel yatağın %50'sinden fazlasının trombus ile aniden tıkanıdığı sağlıklı kişilerde, ortalama PAB kolaylıkla 30-40 mm Hg'yi geçebilir; oluşan ani PVD ve ilgili PAB artışı, sağ ventrikül dilatasyonuna, böylece kardiyak kan atım hacminde düşmeye ve sistemik hipotansiyon gelişmesine yol açabilir (78,79).

DVT ve/veya PTE oluşumu ile birlikte vücudun endojen trombolitik sistemi hızla aktive olarak bir-iki gün içinde tıkanan damarın rekanalizasyonu başlar ve 10-14 gün içinde büyük ölçüde tamamlanır. PTE tekrarlayıcı olursa, pulmoner arter dallarında giderek artan obstrüksiyon sonucu kronik pulmoner hipertansiyona neden olur (73).

## 2.2.5 Klinik semptom ve bulgular

PTE'de ana nedenin özellikle alt ekstremitte derin venlerinin trombüsleri olmasına karşın, PTE gelişen hastaların %50'sinden fazlasında embolinin kaynağı klinik olarak saptanamamaktadır. İlgili alanda ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik ve ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı (Homan's belirtisi) gibi klinik semptom ve bulgular, proksimal DVT gelişen olguların ancak yarısında saptanabilir (73).

Klinik bulgular embolinin büyüklüğüne (masif / submasif), sayısına (tek / multiple), lokalizasyonuna, infarktüs gelişip gelişmediğine, rezolüsyonun hızına, ilk kez mi yoksa tekrarlayıcı mı olduğuna ve hastanın kardiyopulmoner fonksiyon rezervine bağlı olarak değişebilir. Önceden kardiyopulmoner hastalığı bulunmayanlarda, dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Plevral ağrı sıklıkla embolinin plevraya yakın küçük, distal pulmoner sisteminde lokalize olduğunu göstermektedir. Dispne, senkop ve siyanoz hayatı tehdit eden major bir PE lehine bulgulardır (73,78,80).

**Tablo 9.** PTE'de Semptom ve Bulguların Görülme Sıklıkları (80).

Semptom / Bulgu	Masif PE (%)	Submasif PE (%)	Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı bulunmayan PE (%)
Dispne	85	82	73
Plöretik göğüs ağrısı	64	85	66
Öksürük	53	52	37
Hemoptizi	23	40	3
Takipne	95 (> 16 /dk)	87 (>16 /dk)	70 (> 20 /dk)
Taşikardi (>100/dk)	48	38	30
P <sub>2</sub> 'de şiddetlenme	58	45	23
Raller	57	60	51
Flebit	36	26	11

PTE'de başlıca farklı patoloji ve değişik şiddetteki 4 klinik tablodan biri saptanmaktadır (78, 80).

**a-Akut minör PE (Submasif):** Damar yatağındaki tıkanma %60'ın altındadır. Küçük

distal pulmoner yatağın tıkanması sonucu oluşur. Bu tıkanma sıklıkla pulmoner enfarktüs ile sonuçlanır. Semptomlar hafif takipne, plöretik göğüs ağrısı, hemoptizidir. Genellikle hemodinamik bozukluk oluşturmaz. Fizik muayene sıklıkla normaldir ancak taşikardi, frotman ve hafif ateş olabilir.

**b-Akut majör (Masif) PE:** Proksimal pulmoner arterlerin akut tıkanması sonucu oluşmaktadır. Genellikle dispne, santral ve künt göğüs ağrısı, taşikardi, sağ galo ritmi (S<sub>3</sub>), yüksek venöz basınç ve takipneye neden olur. Pulmoner arter obstrüksiyonu %60-75 düzeyindedir. Senkop ve ani ölüme kadar değişen derecelerde hemodinamik bozukluk yapar.

**c-Subakut masif pulmoner emboli :** Multiple küçük veya orta büyüklükteki pıhtıların bir kaç haftada pulmoner dolaşımında tıkanıklığa neden olmak süreti ile oluşan önemli fakat nadir görülen bir durumdur. Obsrüksiyon yavaş geliştiğinden, RV adaptasyonu gelişir ve hipertrofiye uğrar. Sonuçta, RV sistolik ve PAB akut masif emboliye göre daha yüksektir. Esas semptom giderek artan dispne ve egzersiz intoleransıdır. Kuru öksürük de sıktır. Kardiak output normal olduğundan sistemik kan basıncı ve kalp atımı genellikle normaldir.

**d-Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon:** Çoğunlukla alt ekstremitelerdeki venöz trombozlardan atılan küçük minör emboliler sonucu oluşur. Kronik progressif dispne ve egzersiz intoleransı söz konusudur. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile kendini gösterir.

### 2.2.6 PE'de tanı yaklaşımı

Pulmoner anjiyografi, PE tanısında altın standart incele olmasına karşılık invaziv, pahalı, kardiyopulmoner komplikasyonlara neden olabilen bir tanı yöntemidir. Günümüzde klinik skorlama, alt ekstremit ultrasonografisi, spiral bilgisayarlı tomografi, D-Dimer ve ekokardiyografik incelemelerin yer aldığı yeni algoritmalar tanı ve tedavi kararı için

pulmoner anjiyografi gereksinimini büyük ölçüde azaltmıştır (73).

### 2.2.6.1 Klinik skora

PTE şüphesi olan hastaların semptom, bulgu ve taşıdıkları risk faktörlerine göre skorlanarak klinik olarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak sınıflanmaları ampirik tanı yaklaşımında yarar sağlar (73).

Bu skora sonuçları PTE şüphesi nedeniyle acil servise başvuran hastalardan elde edilmiştir. Yatan hastalarda veya travma servislerinde gelişen PTE durumunda bu skora puanının güvenilirliği bilinmemektedir. Günümüzde klinik skora tedavi kararı için sintigrafi, alt ekstremité ultrasonografisi ve D-Dimer gibi noninvaziv yöntemlerle birlikte değerlendirilmektedir (73).

Wells ve arkadaşları, PE'li olgularda, klinik bulguları, risk faktörlerini, EKG, akciğer grafiği ve D-dimer ile birlikte değerlendirerek klinik olasılık algoritması oluşturmuşlardır (81). Wells kriterlerinde her bir parametreye puan verilerek hastalar klinik olarak düşük, orta veya yüksek olasılıklı olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 10). Wells yöntemi ile PIOPED çalışmasındaki verilerden yararlanılarak yapılan araştırmada, PE olasılığı düşük ve D-dimeri negatif bulunan olgulardan sadece %2.2'sinin PE tanısı aldığı saptanmıştır (82)

Wicki ve arkadaşları, acil servise başvuran PE ön tanılı hastalar için sekiz parametreyi (geçirilmiş operasyon, geçirilmiş tromboemboli, ileri yaş, hipokapni, hipoksemi, taşikardi, band ateletazi, tek taraflı diyafragma yüksekliği) puanlayarak klinik olasılık sınıflaması oluşturmuşlardır (Tablo 11). Bu sınıflama literatürde Geneva yöntemi olarak anılmaktadır (83).

**Tablo 10.** Wells yöntemine göre klinik skora (84).

KRİTERLER	PUAN
DVT semptom ve bulguları(bacakta şişlik ve derin venlerin palpasyonu ile ağrı)	3
Alternatif tanıdan çok pulmoner emboli düşünülmesi	3
Kalp hızının 100 vuru /dak. üzerinde olması	1,5
Son 4 haftada immobilizasyon veya cerrahi girişim öyküsü	1,5
Geçirilmiş DVT/Pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1
Malignensi(Tedavide / son 6 ay içinde tedavi edilmiş / palyatif)	1

SKOR ARALIĞI	RİSK YORUMLAMASI
<2 PUAN	DÜŞÜK
2-6 PUAN	ORTA
>6 PUAN	YÜKSEK

**Tablo 11** .Geneva yöntemine göre klinik skora (85).

KRİTER		PUAN
Yaş	60-79 Y	1
	>79 Y	2
Geçirilmiş DVT/P.Emboli		2
Son zamanlarda cerrahi		3
Nabız >100 vuru/dakika		1
PaCO2		
	<36 mmHg	2
	36-39 mmHg	1
PaO2		
	<50 mmHg	4
	50-60 mmHg	3
	61-72 mmHg	2
	73-83 mmHg	1
Akciğer grafisi bulguları		
	Platelike ateletazi	1
	Diafragma elevasyonu	1

SKOR ARALIĞI	RİSK YORUMLAMASI
0-4 PUAN	DÜŞÜK
5-8 PUAN	ORTA
9-12 PUAN	YÜKSEK



### **2.2.6.2 Laboratuvar incelemeleri**

Biyokimyasal incelemeler, kan gazları, akciğer grafisi bulguları PE için spesifik değildir ve normal olmaları PE tanısını ekarte ettirmez. Lökositoz, sedimentasyon hızında artma, yüksek LDH ve SGOT saptanabilir. Serum troponinleri ciddi PE'li hastalarda %30-50 düzeyinde artmaktadır. Sirkülan troponin düzeylerinde artış sağ ventrikül disfonksiyonu ile korelasyon göstermektedir. Myokard infarktüsünün aksine, PE'ye bağlı troponin düzeyleri yaklaşık 40 saat içinde normale iner. Troponin ve beyin natriüretik peptid (BNP) ölçümlerinin PE tanısında değeri yoktur. Birçok PE olgusunda BNP düzeyinde yükselme olmaz. BNP yüksekliğinin komplikasyon sıklığı ve hastanede kalış süresinin uzunluğu ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (73).

### **2.2.6.3 Arter kan gazları (AKG)**

Pulmoner emboli olgularında hipoksemi ile birlikte normo/hipokapni saptanır. Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artar. Hastaların %10-25'inde arter kan gazları ve gradiyent normal bulunmaktadır. Bu nedenle kan gazlarının normal bulunması PE olasılığını tek başına ekarte edemez. Arter kan gazlarında benzer değişikliği yapan birçok akciğer patolojisi de göz önüne alındığında, bu ölçümlerin hastaların kesin tanısında veya tanının ekarte edilmesinde tek başlarına yararlı olmadığı ortadadır. Ancak başka bulguların varlığında, tanıyı destekleyici olarak kullanılırlar. Nedeni açıklanamayan hipoksemi ve normo/hipokapni saptandığında pulmoner emboli yönünden daha ileri araştırmalar yapılmalıdır. Arter kan gazlarından ayrıca pulmoner embolinin şiddetini belirlemede ve tedaviye cevabı izlemede yararlanılır (73).

### **2.2.6.4 Elektrokardiyografi (EKG)**

Küçük periferik PE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Daha büyük pulmoner embolizmde en sık raslanan EKG bulguları nonspesifik ST-T dalga değişiklikleridir. DII, DIII ve aVF'de büyük p dalgaları, sağ ventrikül yüklenme bulguları ve masif PE'de akut kor pulmonale ile ilgili olarak S1Q3T3 paterni gözlenir. Ayrıca, atrial

aritmiler, sağ dal bloğu veya sağ eksen sapması görülebilir. EKG bulguları, pulmoner emboli tanısı için nonspesifik bulgulardır. Bu bulgulardan daha çok akut miyokard infarktüsü ve perikardit gibi hastalıkların ekarte edilmesinde yararlanılır (73).

#### 2.2.6.5 D-Dimer

Spesifik bir fibrin yıkım ürünüdür. Serum düzeyi, ELİSA veya latex aglutinasyon yöntemi ile ölçülür. Tanı algoritmalarında noninvazif tanı amacıyla, genellikle V / Q sintigrafisi ve alt ekstremité USG ile birlikte değerlendirilebilir. PE ve DVT şüpheli hastalarda özellikle ELİSA yöntemi ile değerlendirildiğinde serum düzeyi 500 ng/ml altında bulunursa, VTE'yi %95-99 oranında dışlayabilmektedir (86). ELİSA yönteminin sensitivitesinin yüksek olmasına karşılık, uygulama uzun sürer. Bu nedenle acil kullanım için pratik değildir. Buna karşılık Latex aglutinasyon yöntemi hızlı fakat sensitivitesi düşüktür. Latex aglutinasyon testi ile D-Dimer düzeyinin normal saptanması PTE'yi ekarte etmek için yeterli bulunmamıştır (87). Latex D-Dimer testi daha çok taramalar için kullanılmalı ve yüksek bulunması halinde PTE ekarte etmek için ELİSA yöntemi kullanılmalıdır. D-Dimer düzeyi; cerrahi, travma, renal patoloji, sistemik lupus eritematosus gibi bir çok durumda yüksek bulunabildiğinden, pozitifliği PTE için tanı koydurucu olmaktan çok PE için incelemeye devam edilmesi gerektiğini gösterir (73).

Latex ve 'whole blood aglutinasyon' (simpliRed) testlerinin sensitivitesi ELISA ve hızlı ELISA yöntemlerinden daha düşüktür (73).

Klinik olasılığın yüksek olmadığı (düşük,orta) emboli şüpheli olgularda negatif D-Dimer testi (ELISA <500 ng/ml) hastalığı dışlar. Klinik olasılığın düşük olduğu durumlarda negatif simpliRed veya latex aglutinasyon testleri PE'yi dışlar. Ancak orta klinik olasılıkta bu testler hastalığı dışlamada kullanılamaz. Yüksek klinik olasılık durumunda D-Dimer testlerinin hiçbirisi PE'nin dışlanmasında kullanılamaz (73).

Yüksek VTE prevalansının bulunduğu hastalarda (malignite,yoğun bakım,cerrahi vs.) negatif D-Dimer hastalığı tek başına ekarte edemez (Negatif prediktif değeri < %80).

Sonuç olarak D-Dimer testinin hastanede yatmakta olanlarda ve altta yatan hastalığı bulunan yaşlılarda tanıya katkısı sınırlıdır (73).

## **2.2.6.6 PTE tanısında görüntüleme yöntemleri**

### **2.2.6.6.1 Radyografik belirtiler (88, 89)**

PTE'nin çoğu epizotları akciğer grafisinde belirgin bir değişiklik oluşturmaz. Tanıdan klinik olarak kuşkulansa ve anjiyografik olarak doğrulansa bile olguların yaklaşık %10-15'inde herhangi bir anormallik görülmez. Anormallikler belirgin olduğunda ise akciğer grafisinin tanıdaki değeri sınırlıdır. Radyografinin asıl değeri pnömoni, pnömotoraks gibi PTE'yi taklit eden diğer bazı hastalıkları ekarte etmede ve V / Q sintigrafisi ile korelasyon sağlamada yatar.

#### **a. Hemoraji ve infarktüs olmaksızın tromboembolizmde görülen radyografik bulgular**

**Oligemi:** Akut PTE'nin nadir bir bulgusudur. 123 hastalık bir seride hastaların radyografik bulguları incelendiğinde olguların sadece 7'sinde (%5) saptanmış. Fokal olabilir (Westermarck belirtisi), bu durumda genellikle akciğerin periferinde görülür ve lobar veya segmental arterin tıkanması ile birlikte. Zaman zaman çok sayıda küçük damarın tıkanması sonucu yaygın olabilir. 1063 hastalık bir çalışmada tanı açısından bu belirtinin sensitivitesi %14, spesifitesi %92 saptanmıştır.

**Pulmoner arterlerdeki değişiklikler:** Ana pulmoner arterdeki genişleme (Fleischner belirtisi) tanıya yardımcı olup seri grafilerde etkilenen damar çapında progressif bir artış gözlenir. Tıkanan damarın distalinde ani kesilme aynı öneme sahip olup , bazı olgularda çok belirgindir ve boğum (knucle sign) işareti olarak adlandırılır. Oligemi gibi hiler pulmoner arterin genişlemesinde genellikle büyük embolisi olan hastalarda görülür ve tanıya sensitivitesi rölatif olarak düşüktür. Daha önce yapılan bir çalışmada belirgin hale gelmiş ana pulmoner arterin tanısal spesifitesi %80 iken, sensitivitesi ancak %20 saptanmıştır.

**Volüm kaybı:** PTE ile birlikte volüm kaybı radyografik olarak yarıdiafragma yüksekliği ve major fissürün yada her iki fissürün aşağı doğru yer değiştirmesi ile kendini gösterir. 1063 hastayı kapsayan bir çalışmada, yarıdiafragma yüksekliğinin diagnostik sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %20 ve %85 olarak saptanmıştır. Diğer bir belirti ise linear atelektazi (Fleischner çizgileri) gösteren çizgisel gölgeler olup bir çalışmada olguların %22'sinde saptanmıştır. Bu gölgeler horizontal genellikle alt loblarda 1-3 mm kalınlığında ve birkaç santimetre uzunlukta olup plevral yüzeye dayanırlar.

**Kardiyak değişiklikler:** Akut pulmoner arter hipertansiyonunu düşündüren radyografik bulgular hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Sıklıkla yaygın küçük emboli durumunda oluşurlar. Bulgular; sağ ventrikül dilatasyonunun bir sonucu olarak kardiyak genişleme, ana ve hiler pulmoner arterlerin çapında genişleme ve hiler pulmoner arterlerin ani kesintiye uğramasıdır.

#### **b. Hemoraji ve infarktüsle birlikte olan tromboembolizmde görülen radyografik bulgular**

Hemoraji ve infarktüsle birlikte olan PTE'deki radyografik değişiklikler volüm kaybı ile birlikte olan segmental konsolidasyon alanlarıdır. Bunların relatif sıklığı semptomların başlangıcı ile radyografinin yapılması arasında geçen zamandan etkilenir. Anjiyografik olarak akut PTE saptanmış 50 hastalık bir çalışmada hemidiafragma yükselmesi ile kendini gösteren akciğer volüm kaybı olguların %50'sinde semptomların başlamasından sonraki 24 saat içinde gözlenirken; sadece %15'inde daha sonraki dönemde gözlenmiştir. Pulmoner opasiteler ise ilk 24 saatte hastaların %37'sinde gözlenirken daha sonraki dönemde %57'sinde gözlenmiştir.

Pulmoner infarktın tipik görünümü akciğer periferinde homojen kama şeklinde bir konsolidasyondur. Hampton hörgücü olarak bilinen bu oluşumun tabanı visseral plevra yüzeyine komşu olup yuvarlak, konveks tepesi hilusa doğru yönelmiş olarak gözlenir. Konsolide alan genellikle 3-5 cm çapında olup bazen 10 cm çapa kadar ulaşabilir. Kavitasyon ender olup genellikle bir septik embolinin varlığına işaret eder.

### c. Plevral hastalık

Plevral effüzyon akut PTE tanısı almış olguların %35-55'inde görülür. Çoğu kez infarktüs olan hastalarda olduğu halde parankimal konsolidasyonu olmayan hastalarda da olabilir. Sıvı miktarı genellikle azdır ama nadiren çok miktarda da olabilir ve çoğu kez sıvı tek taraflıdır.

#### 2.2.6.6.2 Ventilasyon / Perfüzyon (V / Q) Sintigrafisi

V/Q sintigrafisi yıllar boyunca şüphe duyulan PE'ye yaklaşımda başta gelen tanı yöntemi olmuştur. Normal ve yüksek olasılıklı sintigrafi sonuçları tanısal olarak kabul edilmektedir. Normal perfüzyon sintigrafisi PE tanısını daha ileri test yapmayı gerekli görmeyecek kadar kesinlikle dışlamaktadır (90).

Akciğer perfüzyon sintigrafisi için tercih edilen radyofarmasötikler teknesyum 99m işaretli insan albumin mikrosifer (99mTc-HAM) partikülleri veya albumin makroagregat (99mTc-MAA) partikülleridir. Bu partiküller prekapiller pulmoner arteriyollere yerleşirler ve injeksiyon esnasında bölgesel pulmoner kan akımına orantılı olarak dağılırlar. Tanısal amaçlarla anterior, posterior, sağ ve sol lateral, sağ ve sol oblik olmak üzere akciğerlerin en az altı görüntülemesi alınır. Seçilmiş olgularda ek olarak sağ ve sol anterior oblik görüntülerde yardımcı olabilir (91).

Perfüzyon sintigrafisi akciğer hastalığını belirlemede duyarlı ancak özgün olmayan bir incelemedir; gerçektende tüm parankimal ve havayolu hastalıkları, etkilenen akciğerde pulmoner kan akımında azalmaya yol açar. Bu nedenle çoğu merkezde tanısal özgüllüğü arttırmak için rutin olarak kombine V/Q sintigrafisi yapılır. Tromboembolide, karakteristik olarak ventilasyon korunurken anormal perfüzyon (uyumsuz defektler) gözlenirken parankimal akciğer hastalıklarında çoğu kez aynı bölgede hem ventilasyon hem de perfüzyon defektleri (uyumlu defektler) gözlenir. Ventilasyon sintigrafisi için sıklıkla kullanılan radyofarmasötik Xenon-133 (Xe-133)'dür (88).

**Tablo 12.** V/Q Sintigrafilerinin yorumlanmasında modifiye PIOPED kriterleri (92, 93).

<b>Pulmoner Embolizm Olasılığı</b>	<b>Tanısal Kriterler</b>
Yüksek olasılık( $\geq\%80$ )	1- Akciğer grafisinde veya ventilasyon sintigrafisinde herhangi bir anormallik olmadan yada akciğer grafisi veya ventilasyon sintigrafisinde karşı gelen defektlerden daha büyük olan 2 yada daha fazla büyük (bir segmentin %75'inden fazla) segmental perfüzyon defekti. 2- Akciğer grafisinde veya ventilasyon sintigrafisinde karşı gelen defekt olmadan 2 yada daha fazla orta büyüklükte (bir segmentin %25'i ile %75'i arası) segmental perfüzyon defekti + bir büyük uyumsuz segmental defekti. 3- Ventilasyon sintigrafisi normal yada akciğer grafisinde karşı gelen defekt olmaksızın 4 yada daha fazla orta büyüklükte segmental perfüzyon defekti.
Orta olasılık(%20-%79)	Düşük yada yüksek olasılık sınıflarına girmeyen.
Düşük olasılık( $\leq\%19$ )	1-Akciğer grafisi normalden tek orta büyüklükte segmental perfüzyon defekti 2- Akciğer grafisi normalden küçük (bir segmentin %25'inden az) segmental perfüzyon defektleri 3-Bir akciğerin 4 veya daha az, bir akciğer bölgesinin 3 veya daha az segmentini tutan, ventilasyon sintigrafisinde eşit yada daha fazla büyüklükte uyumlu defektin eşlik ettiği herhangi bir perfüzyon defekti 4-Non-segmental perfüzyon defektleri (Plevral efüzyonla kostofrenik açının kapanması, kardiyomegali, aorta, hilus ve/veya mediastende genişleme, hemidiyaframda yükselme vb)
Normal	Perfüzyon defekti yoksa veya akciğer grafisinde görünen akciğer alanları perfüzyon sintigrafisinde de tam olarak seçilebiliyorsa .

### **PE için tanısal kriterler**

V/Q akciğer taramalarının yorumu için birçok tanısal kriter öne sürülmüş olup bunların çoğu PIOPED çalışmasında değerlendirilmiştir. Çeşitli tanısal algoritmaları karşılaştıran bir araştırmada, pulmoner anjiyografide emboli varlığını tahmin etmede orijinal PIOPED kriterlerinin en yüksek olasılık oranına sahip olduğu görülmüştür. Bu kriterlerin kullanılması ile orta olasılık diye tanımlanan V/Q taraması en yüksek oranda saptanmıştır.

Orijinal PIOPED kriterlerinde birçok değişiklik yapılmış ve gözden geçirilen bu kriterler kullanılarak, orta-olasılıklı yorumlamaların sayısı azaltılmış ve bunların düşük olasılıklı olarak dağru bir şekilde sınıflandırılması sağlanmıştır (88).

En son 1995 yılında modifiye edilen PIOPED kriterleri kullanılarak V/Q sintigrafisi yüksek, orta, düşük ve normal olasılıklı olarak yorumlanmaktadır (92,93).

### **2.2.6.6.3 Bilgisayarlı Tomografi (71, 88, 94)**

1980'lerin sonunda spiral BT ve ultra hızlı elektron ışın BT teknolojisinin kullanıma girmesi tek bir nefes tutma işleminin sırasında tüm toraksı inceleme fırsatı sağlamıştır. İntravenöz kontrast madde kullanıldığında, bu teknikler (BT anjiyografi) ana, lobar ve segmental pulmoner arterlerdeki embolinin belirlenmesinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Tek dedektörlü spiral BT tarayıcıları, relatif olarak daha kalın kesitlerin (3-5 mm) kullanılmasıyla yapılmaktadır. Pulmoner damarların değerlendirilmesi, multidedektör tarayıcıların ve daha büyük rotasyon hızlarının devreye girmesi ile çok daha etkin bir şekilde mümkün olmaktadır. Tek dedektörlü spiral BT ana, lobar veya segmental pulmoner arterlerdeki embolileri %90'dan fazla duyarlılık ve özgüllükte ortaya çıkarabilmesine rağmen, subsegment düzeyindeki embolileri göstermedeki özgüllük ve duyarlılığı daha düşüktür. İzole subsegment embolilerin insidansı %6-30 arasında değişmektedir . Son yıllarda subsegmental ve daha periferik bölümde yerleşen küçük pıhtıları güvenilir bir şekilde görüntüleme olanağı veren yeni jenerasyon çoklu dedektör (8, 16, 32, 64, 128 hatta 256 dedektörlü) içeren BT cihazları geliştirilmiştir. Hastanın çok kısa süre (10 saniye veya daha kısa) nefes tutmasıyla uygulanan bu yöntemde beş milimetrenin altında kesit aralığı vardır. İnce kesitlerle sağlanan gelişmiş spasyal rezolüsyon, 1.25 mm'nin altında kesit aralığında pulmoner arterin beşinci dallanmaya kadar tam olarak analizini sağlamaktadır . Solunumdan ve kalp atımlarından doğan artefaktların minimale indiği bu yeni jenerasyon BT incelemesinin sensitivitesi %90, spesifisitesi %90, pozitif beklenen değeri %93, negatif beklenen değeri ise %94'tür.

#### 2.2.6.6.4 BT Anjiyografi ile PE için tanısal kriterler (95,96,97)

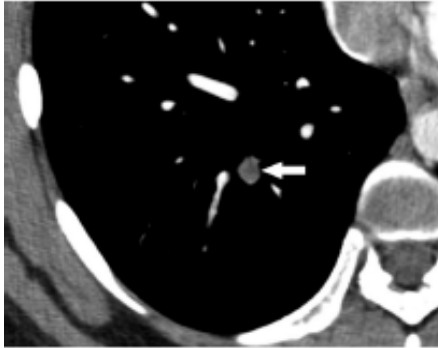
Pulmoner embolizm için her bir akciğerin ana, lobar, segmental ve subsegmental arterleri araştırılmalıdır. Hem akut hem de kronik pulmoner embolizm kontrast madde ile keskin bir sınırla kendini belli eden intralüminal dolum defekti ile kendini gösterir. Bu damarlar normal olabilir, akut / kronik pulmoner tromboembolizm içerebilir, yada tanımlanamayabilir.

##### a. Akut Pulmoner Embolizm

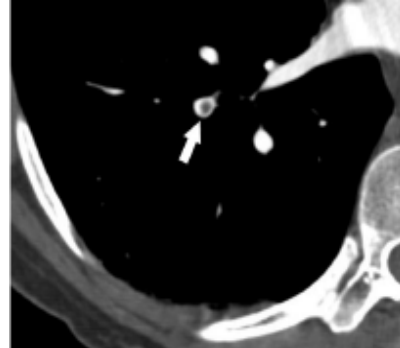
Akut pulmoner emboli tanısı şu kriterleri içermelidir;

1. Tüm lümeni doldurmasa bile, büyük dolum defekti bulgusu veren arteryel oklüzyon; arter komşu damar ile karşılaştırıldığında genişlemiş olabilir (şekil 1).
2. Damarın uzun aksına göre parsiyel dolum defekti belirtisi ile kontrast madde ile kısmi çevrelenmiş görünümü (şekil 2) veya tren yolu belirtisi veren oklüzyon (şekil 3).
3. arter duvarı ile akut açılanmalar oluşturan periferik intralüminal dolum defektleri (şekil 4).

Şekil 1.

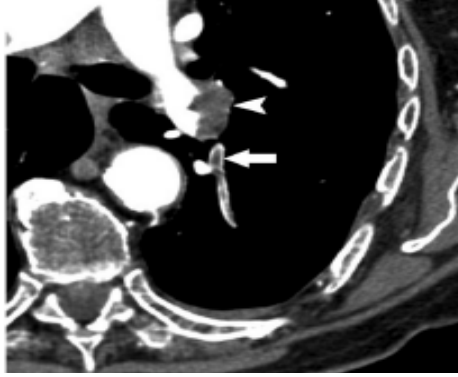


Şekil 2.

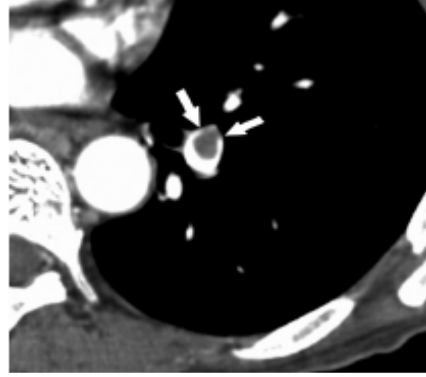




**Şekil 3.**

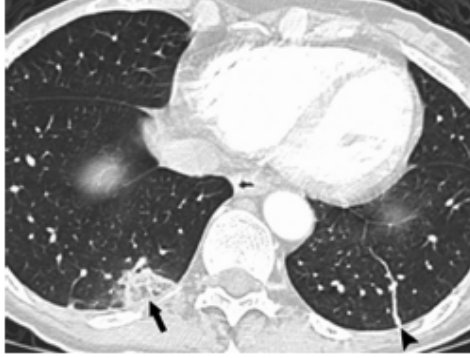


**Şekil 4.**



İnfarktları temsil edebilecek olan periferik yerleşimli kama-şekilli silik alanlar akut PTE tanısını destekleyebilecek işaretler olarak göz önünde tutulabilir (şekil 5) ancak bu bulgular akut pulmoner embolizm için spesifik değildir. Eğer akciğerde sorun yok ve problemin damar kaynaklı olduğu düşünülüyorsa ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi çekilebilir.

**Şekil 5.**



Bir embolik olay gerçekleştiğinde, dolaşım bozukluğuna bağlı sekonder kalp yetmezliği, ona eşlik edecek olan emboliler nedeniyle ölümcül olabilir. Akut sağ ventrikül yetmezliğinin erken tanısı tedavi stratejisini önemli ölçüde etkileyecektir. Bazı morfolojik anormallikler BT anjiyografide sağ kalp yetmezliği şeklinde yorumlanabilir. Bu bulgular ; sağ ventrikülün kısa eksen çapının sol ventrikülün kısa eksen çapından daha geniş olması (şekil 6), sol ventriküle doğru interventriküler septum deviasyonu olması (şekil 6), hepatic

venlere kontrast madde reflüsü olması ve pulmoner embolizm indeksinin %60'dan büyük olmasıdır (şekil 7).

**Şekil 6.**



**Şekil 7.**



BT anjiyografi, akut pulmoner embolizme benzer bulgularla seyreden hastalıkların tanısında da yardımcıdır. Bu hastalıklar; perikardiyal efüzyon ve kalınlaşmanın meydana geldiği perikarditler, koroner arterde dolum defekti veya myokardiyumda perfüzyon defektinin görülmesi ile AMI veya aort diseksiyonu olabilir. Ayrıca özofajit, özofagus rüptürü, pnömoni, akciğer kanseri ve plevral hastalıklar da saptanabilir. Ayrıca PTE'yi taklit eden kot kırığı gibi göğüs duvarı anormallikleri veya metastatik olaylarda saptanabilir.

#### **b. Kronik pulmoner embolizm**

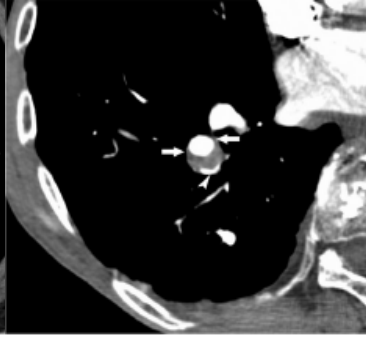
Kronik pulmoner emboli tanısını şu kriterleri içermelidir;

- 1) Komşu eşdeğer damara göre küçülmüş olan damarlarda komplet oklüzyon (şekil 8),
- 2) Periferik hilal şeklinde damar duvarı ile geniş açılanmalar yapan oklüzyonlar (şekil 9),
- 3) İnaluminal dolum defektleri olan küçük arterlerin rekanalizasyonuna bağlı gittikçe kalınlaşan kontrast madde akışı (şekil 10),
- 4) Kontrast madde ile dolu alanda web veya flep görünümü olması (şekil 11),
- 5) Genişlemiş bronşial veya sistemik kollateral damarların varlığı (şekil 11,12).

Şekil 8.



Şekil 9.



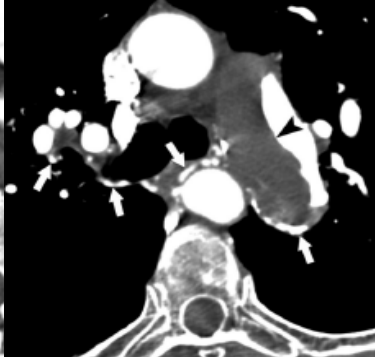
Şekil 10.



Şekil 11.



Şekil 12.



Şekil 13.



Mozaik perfüzyon paterninin olması (şekil 13), periferik yerleşimli damarlarda kalınlaşma ile beraber kalsifikasyon olması gibi sekonder bulgular, pulmoner arter hipertansiyonu ( pulmoner arter çapının 33 mm'den fazla olması) ve perikardiyal sıvı gibi BT değişiklikleri de kronik pulmoner embolinin tanısında yardımcı diğer bulgulardır.

#### 2.2.6.6.5 Manyetik Rezonans Anjiyografi

Pulmoner manyetik rezonans anjiyografi (MRA) tromboemboliyi direkt olarak görüntüleyebilir. Radyasyon gerektirmeme ve iyotlu intavenöz kontrast madde kullanımı gibi ek avantajları vardır; ancak çok daha pahalı, her yerde olmayan, embolizmi taklit eden kardiyak ve solunumsal hareket artefaktları ve karmaşık pulmoner kan akım örneklerini ayırt edemeyen bir incelemedir. Bu problemler tek soluk tutma ile elde edilen gradient-recalled echo (GRE) görüntüleme teknikleri ile minimize edilmiştir. Bu tekniklerin

'gadolinium enhancement' ile kombinasyonu genellikle pulmoner arterlerin iyi kalitede MR anjiyografik görüntülemesini sağlar. Gold standart olarak konvansiyonel veya dijital substraksiyon anjiyografisi kullanılan çalışmalarda sensitivite %75-100 arasında, spesifite ise yaklaşık %95 bulunmuştur (88).

#### **2.2.6.6 Pulmoner Anjiyografi**

Pulmoner anjiyografi, PE tanısında lümenin direkt olarak değerlendirilmesini sağlayan ve embolinin varlığını gösterebilen "altın standart" olarak kabul görülen bir görüntüleme yöntemidir. Çok duyarlı ve özgül bir testtir (90). Ucu sağ ve sol pulmoner artere yerleştirilmiş olan kateter içinden kontrast madde verilirse en iyi sonuçlar alınır. Bu işlem sadece arteryel ağacın net bir görüntüsünü sağlamakla kalmaz aynı zamanda pulmoner arter basıncında ölçülmesini sağlar. Lober ve segmental damarların tıkanmasını belirlemede değerli bir yöntem olmasına karşın subsegmental damarların tıkanmasını göstermede o kadar yararlı değildir. Birçok nedenden dolayı subsegmental damarlar yeterli görülemez. Bunlar; kardiyak sistol sırasında kontrast maddenin dilüsyonu, apasifiye damarların üst üste gelmesiyle vasküler detayların örtülmesi, embolize damarlardan kan akımının sapmasıdır. Bu nedenlerle gözlemciler arası belirgin bir uyumsuzluk söz konusudur. Örneğin, 60 hastanın arteriyogramlarının birbirinden bağımsız üç gözlemci tarafından gözden geçirildiği bir çalışmada ana, lobar ve segmental arterlerdeki emboli için gözlemciler arası uyum %100 iken subsegmental arterleri etkileyen emboli için uyum oranı sadece %13 saptanmıştır (88).

#### **2.2.6.7 Akut ve Kronik PE'de Anjiyografik Tanı ve BT İlişkisi (97,98)**

##### **a. Akut PE'nin direkt bulguları**

**Komplet Obstrüksiyon:** Pulmoner anjiyogramlarda PE nin tanısal bulguları konkav dolum defekti ve radyopak akımın kesilmesidir. BT de, anjiyogramda görülemeyen obstrüksiyonun distalini görme şansımız vardır. Trombüs tarafında pulsatil akım sonucu trombüsün etkisinden dolayı artmış pulmoner damar çapını da görebiliriz.

**Obstrüktif Olmayan Dolma Defekti:** Bir non-obstrüktif dolum defekti merkezde yada ekzantrik yerleşimli olabilir. Anjografide bir santral dolum defekti tamamen kontrast materyal ile çevrili olarak görülür. BT de ise aksiyal ve longitudinal kesitlerde damar ile uyumlu santral dolum defekti gayet iyi tanımlanabilmektedir. Akut PE’de, bir non-obstrüktif ekzantrik dolum defekti damar duvarına uygun olarak akut açılanmalar meydana getirmektedir.

**b. Akut PE’nin indirekt bulguları (Homojen olmayan arteryel perfüzyon)**

PE’ye bağlı oligemi veya akım hızının azalması anjiografide genellikle karşılaşılan bulgulardandır ve bu bulgu BT’den daha çok görülmektedir. PE’ye bağlı homojen olmayan arteryel perfüzyon BT’de nadir olarak mozaik perfüzyon patterni şeklinde de karşımıza çıkabilir. Büyük ve akut bir PE’de genellikle BT’de oligemi ve genellikle geri dönüşümlü olan damar çapında daralma görülebilir.

**c. Kronik PE’nin direkt bulguları**

**Komplet obstrüksiyon:** Anjiografide kronik embolizme bağlı komplet obstrüksiyon kontrast materyalle konveks bir sınırla ayrılır ki buna poş defekti denir. Akut PE’nin neden olduğu farklı görünüm trombüsün akış yönünü tıkamasına bağlı kontrast madde konkavitesi ile görülebilir. BT’de ek olarak, distalde komplet obstrüksiyona bağlı damar çapının azalmasını görebiliriz ancak bu daralma sürecin kronik olması nedeniyle kalıcıdır.

**Non-obstrüktif dolum defektleri:** Kronik PE sürecinde trombüs; intimal düzensizliklere, band ve weblere ve damar çapının azalmasıyla pulmoner arter stenozuna yol açabilir.

-İntimal Düzensizlikler: İntimal düzensizlikler yaygın temelli, düzgün ve damar duvarında geniş açılar oluşturan sınırlı anormalliklerdir. Unilateral yada bilateral olabilirler. Pulmoner hipertansiyona sekonder plaklardan da gelişebilirler.

-Band ve Webler: Bandlar, damar duvarına yapışmış, iki tutunma noktası arasında yapışmamış orta kısmı bulunan şerit şeklinde yapısı olarak tarif edilebilir. Genelde 0.3-2 cm arası uzunluğu ve 0.1-0.3 den az genişlikleri vardır ve kanın akış yönüne paralel yerleşirler. Webler ise bandlarla ilişkili olarak dalları olan ve çeşitli komplekslikte bağlantıları olan yapılardır. Anjiografi ya da BT’de bandlar ve webler kontrast madde ile çok zayıf çevrelenmiş yapılar olarak görülebilirler.

-Ani Damar Daralması: Genellikle rekanalizasyonla sonuçlanan ve anjiografide ani değişimle distale ince bir sütun şeklinde kontrast madde geçişine izin veren olaydır. Bu geri dönüşümsüz olay stenozun nedenini anlayabilmek için kullanılan BT’de de görülebilir.

#### **d. Kronik PE’nin indirekt bulguları**

Post-stenotik dilatasyon

Kıvrımlı damarlar

Ana pulmoner arterin büyümesi

Bronşial arterlerin büyümesi

Homojen olmayan arteriyel perfüzyon (Mozaik perfüzyon paterni)

### **2.2.7 Derin Ven Trombozunun Tanısı**

#### **2.2.7.1 Konvansiyonel Venografi**

Baldırdan vena kava inferior’a karda uzanan derin venlerin görüntülenmesinde kullanılan konvansiyonel kontrast venografi, DVT tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Genellikle, kontrast maddenin ayak venine verilmesi ile venler opasifiye edilir, iliak venler ise femoral venden yapılan injeksiyonla görüntülenir. Venografinin

birçok dezavantajı vardır: a. İşlem ağrılı olabilir, b. yüzeysel flebit ve hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilir, c. kullanılan iyonik kontrast madde hastaların %3-4'ünde tromboza neden olabilir, d. tam olmayan venöz doluma ve diğer teknik problemlere bağlı olguların %5'inde optimal değerlendirme yapılamaz e. trombüsün varlığını değerlendirmede gözlemciler arasında yaklaşık %10 oranında anlaşmazlık vardır. Günümüzde venografinin yerini büyük ölçüde başta ultrasonografi olmak üzere başka yöntemler almıştır (72,88).

#### **2.2.7.2 İmpedans Pletismografi**

Popliteal ven ve üstündeki proksimal DVT'nin saptanmasında güvenilir bulunmuştur. Semptomatik hastaların araştırılmasında, posttrombotik dönemde hastaların takibi yada kollateral gelişimin saptanmasında kullanılabilir. Ön çalışmalar proksimal alt ekstremite DVT'de %90'dan fazla duyarlılık ve %97 özgüllüğünün olduğu ileri sürülmüş, ancak bu yöntemle izole alt bacak ven trombüslerinin %30'u saptanmıştır (90,99). Soğuğa bağlı vazokonstriksiyonda, anksiyetede, KOAH, konjestif kalp yetmezliği ve hamilelik durumunda yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (99).

#### **2.2.7.3 Venöz Duplex İmaging**

Bu testte, ven lümeninin ekojenik yapısının görüntüsü, venin basınca dayanabilirliği ve ven akım dinamiği ana kriterlerdir. Eski trombüs taze trombüsdan daha ekojenik görüntü verir. Akut venöz trombüsde ana kriter venin basınca dayanabilirliğidir. Femoro-politeal DVT'de çok hassas olup, derin femoral ven, addüktör kanaldaki superfisyel femoral ven ve iliak venlerde uygulanması zordur. Bu görüntüleme yöntemi yaygın venöz kompresyonu olanlarda, kontrast madde alerjisi olanlarda ve kronik venöz yetersizliği olanlarda avantajlıdır (99).

#### **2.2.7.4 Ultrasonografi (88)**

1980'lerde DVT tanısında ultrasonun kullanımına ilişkin çalışmaların dayandığı

gözlemde ultrason probu ile kompresyondan sonra normal ven lümeni oblitere olurken trombüs olan ven gerilmiş şiş halde kalır. Trombüs normal nonekoik ven lümeni içerisinde sıklıkla ekojenik bir alan olarak görülür. DVT'yi düşündüren semptom ve bulguları olan hastalarda popliteal ve femoral ven trombüsünün tanısında bu tetkikin sensitivitesi yaklaşık %90, spesifitesi ise %97-100 bulunmuştur.

1980'lerin sonunda ileri renkli akım teknolojisine sahip ultrason ile DVT değerlendirmesi gelişme göstermiştir. Normal bir vende renkli-kodlu akım lümeni tam olarak doldurur. Akımın yokluğu veya lümen içinde izoekoik ya da ekojenik trombüs varlığı ile DVT tanısı konur. Popliteal ve femoral ven trombozisinin tanısında renkli doppler ultrasonun sensitivitesi %95'ten, spesifitesi ise %98'den fazladır. Baldır ven trombozisinin tanısında da benzer sensitivite ve spesifiteye sahiptir ancak böyle bir tanının klinik değeri tartışmalı olup birçok araştırmacının sonuçları, bu bölgede lokalize trombozisin artmış bir PTE riski ile birlikte olmadığını ortaya koymaktadır.

Kolay uygulanabilmesi, düşük maliyeti ve yüksek tanısal doğruluk oranı nedeniyle ultasonografi birçok merkezde DVT tanısında tercih edilen bir yöntem olmuştur. Akut PTE ve DVT semptomları olan hastalarda bu yöntem başlangıç görüntüleme yöntemi olarak tavsiye edilmektedir.

### **2.2.7.5 Bilgisayarlı Tomografi (88,100)**

Bacakların değerlendirilmesi için kontrastlı BT direkt ve indirekt tekniklerle yapılabilir. Direkt BT venografi her iki ayak sırtı venasına 22 kalibrelik intavenöz kanül konularak ve ayak bileği çevresine turnike bağlanarak yapılır. Dilüe edilmiş kontrast madde aynı anda her iki bacağına enjekte edilir. 35 saniye sonra, ayak bileğinden inferior vena kavaya kadar olan venöz yapılar spiral BT ile taranır. Tanı opak madde ile dolmuş bir vende dolma defektlerinin ya da proksimal ve distal olarak opasifiye olmuş vende araya yerleşmiş nonopasifiye venöz segmentin saptanması ile konur. Bu yöntemin tanı için yüksek sensitivitesi ve spesifitesi olmasına rağmen klinik pratikte nadiren yapılır.



İndirekt BT venografi ise kontrast maddenin kol venine verilmesi ile yapılır. Ana avantajı, pulmoner damar yapısını incelemek için yapılan BT anjiografiden sonra başka bir ven girişi olmaksızın ve ek kontrast madde gerektirmeksizin uygulanabilir olmasıdır.

Yapılan birçok çalışma DVT tanısında bu işlemin yüksek sensitiviteye (%90-100) ve spesifiteye (%70-100) sahip olduğunu göstermiştir. Klinik olarak özellikle PTE'den kuşku edilen ancak spiral toraks BT'si negatif olgularda yararlıdır. PTE'den kuşku edilen 96 hastalık bir araştırmada, hastaların 29'unda (%30) BT ile doğrulanmış embolizm, 10'unda (%10) pozitif BT venografi ve DVT'olan bu 10 olgunun beşinde ise PTE bulguları tespit edilmiş.

İndirekt BT venografi ile BT angiografinin kombine edilmesi VTE'den kuşku edilen hastaların daha basitçe ve daha kısa sürede değerlendirilemesini sağlar ve eğer her iki incelemede menfi ise güvenle tedavi kesilebilir. Bu işlemin esas dezavantajı ise özellikle overler ve testisler de ışın aldığından artmış radyasyon tehlikesidir.

### **2.2.7.6 Magnetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) DVT tanısında giderek artan sıklıkta kullanılan, venografiye alternatif, güvenilir noninvazif bir yöntemdir (72). Bu tekniğin en büyük avantajı inferior vena kava ve pelvik venlerdeki mükemmel çözünürlüğüdür. Eş zamanlı bilateral alt ekstremitte görüntülemesi yapabilmekte ve akut DVT'yi kronik DVT'den doğru olarak ayırt ettiği düşünülmektedir. Sellülit veya baker kisti gibi başka patolojileri akut DVT'den ayırt etmekte faydalı olabilir. Bacakların, pelvis ve akciğerlerin tek bir seansda görüntülenmesi ile hastanın VTE yelpazesinde yer alan tüm patolojilerin taranması gibi ek avantajları vardır. MRG'nin baldir DVT için sensitivitesini değerlendiren veriler az olmasına rağmen, bir prospektif çalışmada %87 oranında sensitif olduğu gösterilmiş, ancak venografinin bu lokalizasyon için daha üstün olduğu bildirilmektedir (101).

### 3. MATERYAL - METOD

Çalışmaya 28.05.2007 ile 19.06.2008 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Ünitesine veya Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran ve ciddi alevlenme düşünülen 138 hasta alındı.

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan bütün hastaların çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onayları alındı.

Ciddi alevlenme, stabil durumda hospitalize edilmeyi gerektiren kötüleşme olarak tanımlandı. Yoğun bakım gereksinimi olan hastalar yoğun bakım ünitesine diğer hastalar göğüs hastalıkları servisine alındı. Hastaların epidemiyolojik bilgileri ve anamnezleri kendilerinden ve/veya birinci derece yakınlarından ayrıntılı olarak alındı. KOAH tanısı, acil servis veya poliklinikte anamnez, fizik muayene bulguları, dosyalarındaki eski muayene notları, solunum fonksiyon testleri ve radyolojik inceleme kayıtlarına dayanılarak konuldu. Çalışmaya alınan hastalar başvuruda olası alevlenme nedenlerine göre “nedeni bilinen” alevlenme ile başvuran (1.grup) ve “nedeni bilinmeyen” alevlenme ile başvuran (2.grup) olarak 2 gruba ayrıldı. Alt solunum yolları enfeksiyonlarının (artmış balgam miktarı ve/veya balgam pürülansında artış, ateş, soğuk algınlığı öyküsü ve boğaz ağrısı olması) veya ateş ve titremenin eşlik ettiği parankimal konsolidasyonun varlığı durumunda alevlenme “nedeni

bilinen” olarak tanımlandı. Bu bulguların ve pnömotoraks veya iyatrojenik müdahalenin olmadığı alevlenmede “nedeni bilinmeyen” olarak tanımlandı.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan başvuruda AKG örnekleri heparinize edilmiş enjektörle radial arterden alındı. AKG değerleri, Nova (Biomedical Sat Profile Ultra C, USA) aletiyle çalışıldı. Tüm hastaların ilk 24 saatte D-Dimer düzeylerine bakıldı. D-Dimer STA-Liatest D-Di kiti kullanılarak immuno-turbidimetrik metod ile ölçüldü. 0-0,5 mcg/ml arası normal olarak değerlendirildi. 0,5 mcg/ml’den büyük değerler pozitif olarak kabul edildi. İlk 24 saatte hastaların diğer kan laboratuvar değerlerine (Lökosit, Hemoglobin, Hematokrit, Trombosit, Glukoz, Bun, Kreatin, Sodyum, Potasyum, Klor, Kalsiyum, AST, ALT, LDH, Total protein ve Albumin) bakıldı. Hastalar başvuruda PE açısından klinik olarak, Wells ve Geneva kriterleri kullanılarak düşük, orta ve yüksek olasılıklı olarak skorlandı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara PE tanısı için Pulmoner BT Anjiyografi çekildi. Spiral BT görüntüleri Philips Secura (Hollanda) cihazı ile alındı. Apikal bölgeden diafragma düzeyine kadar akciğerler ve pulmoner arterler tarandı. Toplam 130-150 cc iyonik olmayan kontrast madde otomatik enjektör pompası ile, saniyede 3 cc olmak üzere, antekübital venden, 18-20 gauge iğne yoluyla verildi. BT kesitleri 3 mm kalınlığında, 5 mm/sn masa hareketi ile elde olundu. Rekonstrüksiyon aralığı 2 mm olarak seçildi. Görüntüler pulmoner arterler için mediasten penceresinde (WW 300, WL 50) incelendi. Ayrıca parankim değişiklikleri parankim penceresinde değerlendirildi. Pulmoner BT Anjiyografi ile her bir akciğerin ana, lobar, segmental ve subsegmental arterleri incelendi. Hem akut hem de kronik pulmoner tromboemboli kontrast madde ile keskin bir sınırla kendini belli eden intralüminal dolum defekti varlığında saptandı. Komşu damar ile karşılaştırıldığında genişlemiş, tüm lümeni doldurmayan ancak büyük dolum defekti bulgusu veren arteryel oklüzyon, kontrast madde ile kısmi çevrelenmiş trombüs (tren yolu belirtisi) görünümü veya arter duvarı ile dar açılar oluşturan periferik intraluminal dolum defekti olması durumunda emboli, akut emboli olarak ; komşu eşdeğer damara göre küçülmüş olan damarlarda komplet oklüzyon, periferik hilal şeklinde damar duvarı ile

geniş açılanmalar yapan oklüzyon, küçük arterlerin rekanalizasyonuna bağlı gittikçe kalınlaşan kontrast madde akışı, kontrast madde ile dolu alanda web veya flep görünümü olması veya genişlemiş bronşial veya sistemik kollateral damarların varlığında emboli, kronik emboli olarak değerlendirildi (95,98).

Hastalara Pulmoner BT Anjiyografiyi takiben aynı seansta, alt ekstremitte ve pelvik venleri değerlendirmek için, periferik venden kontrast madde verilmesinden yaklaşık 180 saniye sonra, 5 mm kesit kalınlığı, 5 cm kesit aralığı ile diafragma altından popliteal düzeye kadar olan bölge taranarak alt ekstremitte BT venografi çekilmesi planlandı. Opak madde ile dolmuş bir vende dolma defektlerinin ya da proksimal ve distal olarak opasifiye olmuş vende araya yerleşmiş nonopasifiye venöz segmentin saptanması durumunda DVT tanısı kondu (88,100).

Hastalara alt ekstremitte venöz doppler ultasonografi yapılması planlandı. Ultrasonografi incelemeleri renkli Doppler US cihazında (ATL-HDI 3500, USA) 7.5 MHz lineer problarla yapıldı. Bilateral iliak venler, popliteal düzeye kadar olan uyluk derin venleri trombozis açısından değerlendirildi. İlgili venler kompresyon manevrasının kullanıldığı gri skala US ve augmentasyonun da uygulandığı renkli doppler US yöntemi ile incelendi. Damarın kompresibilite özelliğini kaybetmesi, damar lümeninin renkle dolmaması veya lümen içinde izoekoik ya da ekojenik trombüs varlığı ile DVT tanısı kondu (88,100).

Sağ kalp fonksiyonlarını tespit etmek amacı ile bütün hastalara EKO yapıldı. Ekokardiografik ölçümler ATL-HD 5000 (Bothel, Washington USA) marka cihaz ile 2.5 Mhz probe kullanılarak yapıldı. Hastaların parasternal uzun aks görüntülerinden RV ve LV diyastol sonu çapları ölçüldü, RV'nin hipokinetik olup olmadığına bakıldı. Triküspid yetmezliği üzerinden PAB ölçüldü. Modifiye Simpson's yöntemi ile EF ölçülerek hesaplandı. RVD'yi tanımlamada, daha önce MAPPET çalışmasında tanımlanmış olan akut massif PTE ekokardiyografi tanı kriterleri modifiye edilerek kullanıldı (102). Buna göre; interventriküler septumun sola deviye olması ve RV'nin hipokinetik olması RV disfonksiyonun kriterleri olarak kabul edildi ve bu durumda akut kor pulmonale tanısı

kondu. Ancak KOAH'a sekonder kronik kor pulmonale ile ayırımı yapılamadığı için MAPPET çalışmasında tanımlanmış diğer kriterlerin (parasternal görünümde RV end-diastolik çapı 30 mm'den yüksek olması, subkostal veya apikal görünümde RV'nin LV'den daha büyük görünmesi) varlığı akut kor pulmonale lehine değerlendirilmedi. Bu kriterlerin varlığında hastalar KOAH'a sekonder kronik kor pulmonale olarak değerlendirildi. Ayrıca sinüs taşikardisi, p-pulmonale, AF, R progresyon bozukluğu, sağ aks sapması, sağ dal bloğu, S1Q3T3 paterni gibi patolojik EKG değişiklikleri kaydedildi.

Servise yatan hastalardan yattığı süre içerisinde spirometri yapabilecek tüm hastalara spirometrik inceleme yapıldı. Yoğun bakımda yatan ve/veya spirometrik incelemeyi yapacak durumda olmayan hastalar içinse hastane kayıtlarından daha önceden yapılmış olan en yakın tarihli SFT ölçümleri bulundu ve hastalar GOLD rehberine dayanılarak evrelendirildi.

Veriler SPSS 16.0 istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Bağımsız iki grup oranlarının karşılaştırılmasında fisher'in ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız student-t testi uygulandı. ROC analiz yöntemi ile D-Dimer için cut-off değeri tespit edildi, bu değere göre D-dimerin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değeri saptandı. PE'de klinik olasılık kriterlerinin 'Receiver Operating Characteristic' (ROC) eğrisi yardımıyla "Area Under Curve (AUC)" değeri saptandı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlılığın göstergesi olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya ciddi alevlenme düşünülerek hospitalize edilen 138 hasta alındı. Pulmoner BT anjiografi ve venöz doppler sonuçlarının yetersiz olması nedeniyle 4 hasta ve kontrast madde alerjisi varlığı nedeniyle 3 hasta olmak üzere toplam 7 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Bu yüzden çalışma grubu 131 hasta ile devam etti.

Çalışmaya alınan 131 hastanın, 27'si (%20.6) kadın, 104'ü (%79.4) erkek olarak saptandı. Olguların yaş ortalaması  $67.1 \pm 10.1$  yıl olarak saptandı. Hastaların 97'sinde (%74) sigara içme öyküsü mevcuttu ve sigara yükü  $41.8 \pm 32$  paket-yıl olarak saptandı. Ayrıca 54 (%41.2) hastada biomas maruziyeti saptandı. Sigara içmeyen hastaların tümünde biomas maruziyeti mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo 13'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 131 hastanın 21'inde (%16) VTE (DVT ve/veya PTE) saptandı. Hastalar cinsiyetine göre değerlendirildiğinde, 104 erkek hastanın 13'ünde (%12.5), 27 kadın hastanın 8'inde (%29.6) VTE saptandı. Kadın hastalarda VTE'nin yüksek saptanması anlamlı bulundu ( $p=0.031$ ). VTE saptanan hastaların hastanede yatış süresi  $13.6 \pm 5.0$  gün, VTE saptanmayan hastaların ise  $9.0 \pm 5.2$  gün olarak saptandı. Yatış süresi ile VTE arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ( $p<0.001$ ). Sigara yükü VTE saptanmayan hastalarda daha fazla saptanırken, biomas maruziyeti VTE saptanan grupta

daha fazlaydı. Her iki parametrede istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Ayrıca USOT öyküsü ile VTE arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı ( $p=0.041$ ).

**Tablo 13.** Hastaların demografik özellikleri.

	<b>Tüm hastalar (Ort.±SD)</b>	<b>VTE saptanan hastalar (Ort.±SD)</b>	<b>VTE saptanmayan hastalar (Ort.±SD)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Hasta sayısı, n(%)</b>	131	21 (16)	110 (84)	
<b>Yaş (yıl)</b>	67.1±10.1	67.5 ± 10.3	67.1 ± 10.1	AD
<b>Cinsiyet (k/e)</b>	27/104	8/13	19/91	0.031
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.3±5.0	25.1 ± 5.0	23.0 ± 5.0	AD
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>	6.7±3.9	4.9 ± 2.9	7.1 ± 4.0	AD
<b>Sigara (p-yıl)</b>	41.8±32.8	26.2 ± 32.2	44.8 ± 32.2	0.017
<b>Biyomas n(%)</b>	54 (41.2)	14 (66.7)	40 (36.4)	0.01
<b>USOT n(%)</b>	51 (38.9)	4 (19)	47 (42.7)	0.041
<b>Son 1 yılda hospitalizasyon</b>	3.3±2.0	3.2 ± 2.2	3.3 ± 2.0	AD
<b>Yatış süresi</b>	9.8±5.4	13.6 ± 5.0	9.0 ± 5.2	< 0.001

AD: Anlamlı değil, k/e:Kadın/Erkek, BKİ:Bedен kitle indeksi, USOT:Uzun süreli oksijen tedavisi, Değerlerin ortalamaları mean ± SD, sıklık gerektiren analizler n(%) olarak verildi.

Servise yatan hastalardan yattığı süre içerisinde spirometri yapabilen 102 hastaya spirometrik inceleme yapıldı. Yoğun bakımda yatan ve/veya spirometrik incelemeyi yapacak durumda olmayan 18 hasta için hastane kayıtlarından daha önceden yapılmış olan en yakın tarihli SFT ölçümleri bulundu, 11 hasta ise teste koöper olamadı ve bu hastaların eski kayıtlarına ulaşılamadı. Bu hastaların tümünde kronik solunum yetmezliği ve kor pulmonale tespit edildiği için hastalar evre IV KOAH olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastalar GOLD KOAH rehberine göre evrelendirildi. Buna göre hastaların 16'sı (%12.2) evre II, 26'sı (%19.8) evre III ve 89'u (%67.9) evre IV olarak değerlendirildi. 51 (%38.9) hasta USOT almaktaydı. Evre II olan 16 hastanın birinde (%6.25), evre III olan 26 hastanın 8'inde (%30.7) ve evre IV olan 89 hastanın 12'sinde (%13.4) VTE saptandı. Evre ve VTE ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Evrelere göre VTE dağılımı Tablo 14'de gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Evrelere göre VTE tanı oranı

<b>Evre</b>	<b>Tüm hastalar , n (%)</b>	<b>VTE saptanan hastalar, n (%)</b>	<b>VTEsaptanmayan hastalar, n(%)</b>
<b>Evre II</b>	16 (12.2)	1 (4.8)	15 (13.6)
<b>Evre III</b>	26 (19.8)	8 (38.1)	18 (16.4)
<b>Evre IV</b>	89 (67.9)	12 (57.1)	77 (70)

Çalışmaya alınan hastaların 71'si (%54.2) Grup 1 “nedeni bilinen alevlenme”, 60'ı (45.8) Grup 2 “nedeni bilinmeyen alevlenme” olarak değerlendirildi. 1. Gruptaki 71 hastanın 6'sında (%8.45) VTE saptanırken, 2. Gruptaki 60 hastanın 15'inde (%25) VTE saptandı ve VTE olgularının gruplara dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.01$ ).

Çalışmaya alınan hastaların 65'inin (%49.6) ek hastalığı yoktu. Ek hastalıklar incelendiğinde, 13 (%9.9) hastada tüberküloz sekeli, 13 (%10) hastada sol kalp yetmezliği, 9 (%6.9) hastada koroner arter hastalığı, 9 (%6.9) hastada diyabetes mellitus, 7 (%5.3) hastada malignite, 6 (%4.6) hastada bronşektazi, 5 (%3.8) hastada hipertansiyon, 3 (%2.3) hastada obstrüktif uyku apne sendromu, 1 (%0.8) hastada ise serebrovasküler olay saptandı. Malignitesi olan 7 hastanın 3'ünde VTE saptandı ve VTE'nin malignite varlığı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,047$ ). Diğer hastalıkların varlığı VTE gelişmesi açısından anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ).

Hastaların semptom ve bulgularına bakıldığı zaman VTE saptanan grupta, göğüs ağrısı, bacak ağrısı, senkop, siyanoz ve hipotansiyon VTE saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptandı ( $p<0.05$ ). Diğer semptom ve bulgular istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Hastaların semptom ve bulguları Tablo 15'de verilmektedir.



**Tablo 15.** Hastaların semptom ve bulguları.

	<b>Tüm hastalar, n(%)</b>	<b>VTE saptanan hastalar, n(%)</b>	<b>VTE saptanmayan hastalar, n (%)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Dispne</b>	131 (100)	21 (100)	110 (100)	AD
<b>Öksürük</b>	125 (95.4)	20 (95.2)	105 (95.5)	AD
<b>Balgam</b>	102 (77.9)	13 (61.9)	89 (80.9)	AD
<b>Göğüs ağrısı</b>	61 (46.6)	17 (81)	44 (40)	0.001
<b>Hemoptizi</b>	15 (11.5)	3 (14.3)	12 (10.9)	AD
<b>Wheezing</b>	18 (13.7)	1 (4.8)	17 (15.5)	AD
<b>Anjina</b>	18 (13.7)	3 (14.3)	15 (13.6)	AD
<b>Palpitasyon</b>	104 (79.4)	18 (85.7)	86 (78.2)	AD
<b>Bacak ağrısı</b>	15 (11.5)	6 (28.6)	9 (8.2)	0.007
<b>Bacak şişliği</b>	40 (30.5)	10 (47.6)	30 (27.3)	AD
<b>Senkop</b>	8 (6.1)	5 (23.8)	3 (2.7)	< 0.001
<b>Ral</b>	96 (73.3)	17 (81)	79 (71.8)	AD
<b>Taşıpne</b>	131 (100)	21 (100)	110 (100)	AD
<b>Taşikardi</b>	120 (91.6)	21 (100)	99 (90)	AD
<b>Siyanoz</b>	94 (71.8)	20 (95.2)	74 (67.3)	0.009
<b>Ateş</b>	61 (46.6)	7 (33.3)	54 (49.1)	AD
<b>Hipotansiyon</b>	4 (3.1)	3 (14.3)	1 (0.9)	0.001

AD:Anlamli değil, Değerlerin ortalamaları mean ± SD, sıklık gerektiren analizler n(%) olarak verildi.

Risk faktörlerine bakıldığında ise, geçirilmiş DVT/PE, malignite, travma, cerrahi, immobilizasyon VTE saptanan grupta belirgin olarak daha sık saptandı ve bu parametreler VTE varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Obezite ise her iki grupta da benzer saptandı ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ). Hastaların risk faktörleri Tablo 16’da gösterilmektedir.

**Tablo 16.** Hastaların risk faktörleri

	<b>Tüm hastalar, N (%)</b>	<b>VTE saptanan hastalar, n (%)</b>	<b>VTE saptanmayan hastalar, n (%)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Malignite</b>	7 (5.3)	3 (14.3)	4 (3.6)	0.047
<b>Travma</b>	1 (0.8)	1 (4.8)	0 (0)	0.022
<b>Cerrahi(son 1 ayda)</b>	7 (5.3)	5 (23.8)	2 (1.8)	< 0.001
<b>İmmobilizasyon(&gt;7 gün)</b>	35 (26.7)	10 (47.6)	25 (22.7)	0.018
<b>Obezite</b>	4 (3.1)	1 (4.8)	3 (2.7)	AD
<b>Geçirilmiş DVT-PE</b>	2 (1.5)	2 (9.5)	0 (0)	0.001

AD:Anlamli değil, Değerlerin ortalamaları mean ± SD, sıklık gerektiren analizler n(%) olarak verildi.

Tüm hastaların immuno-turbidimetrik metod ile D-dimer düzeyi ölçüldü. Buna göre 89 (%67.9) hastanın D-Dimer düzeyi pozitif (> 0.5 mcg/ml), 42 (%32.1) hastanın ise negatif (< 0.5 mcg/ml) saptandı. VTE saptanan 21 hastanın 20 (%95.2)'sinde D-Dimer pozitif saptanırken, bu grupta sadece 1 hastada D-Dimer negatif saptandı. VTE saptanmayan 110 hastanın ise 69 (%62.7)'unda D-Dimer pozitif saptandı ve geriye kalan 42 hastada D-dimer negatif saptandı. Buna göre 1.48 cut-off değeri için, D-Dimer testinin sensitivitesi (duyarlılık) %95.2, spesifitesi (özgüllük) ise % 37.3, pozitif prediktif değeri % 22.5, negatif prediktif değeri % 97.6 olarak saptandı. D-Dimer düzeyi, VTE saptanan grupta  $5.2 \pm 4.5$  mcg/ml, VTE saptanmayan grupta ise  $1.2 \pm 1.8$  mcg/ml olarak ölçüldü ve bu değerler gruplar arası karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

Hastaların laboratuvar bulgularından lökosit, hematokrit, sedim ve CRP düzeyleri her iki grupta benzer düzeylerdeydi ve bu parametreler istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ). Trombosit düzeyi ise VTE saptanan grupta  $212.6 \pm 89.0$  olarak saptanırken, VTE saptanmayan grupta  $262.7 \pm 101.7$  olarak saptandı. Trombosit düşüklüğü ile VTE arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptandı ( $p=0.037$ ).

Biyokimyasal parametrelerden kalsiyum ve albumin düzeyi VTE pozitif grupta sırasıyla  $8.3 \pm 0.7$  ve  $3.1 \pm 0.5$ , VTE negatif grupta  $8.8 \pm 0.6$  ve  $3.3 \pm 0.4$  olarak saptandı. Kalsiyum ve albumin düşüklüğü ile VTE arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0.001$  ve  $p=0.033$ ). Yine AST ve ALT düzeyi ile VTE arasındaki ilişki

istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p < 0.001$ ). Diğer biokimyasal parametreler ile VTE arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 17’de verilmiştir.

**Tablo 17.** Hastaların laboratuvar bulguları.

	<b>Tüm hastalar</b>	<b>VTE pozitif</b>	<b>VTE negatif</b>	<b>p değeri</b>
<b>Lökosit (<math>10^9 \cdot L^{-1}</math>)</b>	13.5 ± 6.4	11.2 ± 5.6	14 ± 6.5	AD
<b>Hemoglobin</b>	14.8 ± 2.3	14.4 ± 2.9	14.9 ± 2.2	AD
<b>Hematokrit</b>	44.3 ± 7.5	42.0 ± 11.1	44.8 ± 6.6	AD
<b>Trombosit</b>	254.7 ± 101.1	212.6 ± 89.0	262.7 ± 101.7	0.037
<b>Sedim</b>	32.3 ± 20.5	27.7 ± 19.4	33.2 ± 20.7	AD
<b>CRP</b>	59.3 ± 56.8	69.7 ± 61.8	57.3 ± 55.4	AD
<b>D-Dimer (<math>mcg \cdot ml^{-1}</math>)</b>	1.9 ± 2.8	5.2 ± 4.5	1.2 ± 1.8	< 0.001
<b>Glukoz (<math>mg \cdot dL^{-1}</math>)</b>	137.2 ± 62.4	157.4 ± 81.6	133.4 ± 57.7	AD
<b>Bun (<math>mg \cdot dL^{-1}</math>)</b>	27.9 ± 14.7	29.4 ± 12.1	27.7 ± 15.2	AD
<b>Kreatin</b>	1.1 ± 0.6	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.7	AD
<b>Sodyum</b>	136 ± 4.1	136.6 ± 3.3	135.9 ± 4.2	AD
<b>Potasyum</b>	4.5 ± 0.7	4.4 ± 0.9	4.5 ± 0.7	AD
<b>Klor</b>	96.8 ± 9.6	98.2 ± 6.0	96.5 ± 10.2	AD
<b>Kalsiyum</b>	8.7 ± 0.6	8.3 ± 0.7	8.8 ± 0.6	0.001
<b>AST (<math>U \cdot L^{-1}</math>)</b>	44 ± 84.6	106.8 ± 191.2	32.0 ± 30.3	<0.001
<b>ALT (<math>U \cdot L^{-1}</math>)</b>	43.5 ± 97.7	117.0 ± 218.0	29.4 ± 37.8	<0.001
<b>LDH (<math>U \cdot L^{-1}</math>)</b>	323.7 ± 132.7	330.2 ± 179.4	322.4 ± 122.9	AD
<b>T-Protein (<math>g \cdot dl^{-1}</math>)</b>	6.2 ± 0.8	6.3 ± 1.0	6.2 ± 0.7	AD
<b>Albumin (<math>g \cdot dl^{-1}</math>)</b>	3.3 ± 0.5	3.1 ± 0.5	3.3 ± 0.4	0.033

AD: Anlamlı değil, Değerlerin ortalamaları mean ± SD, sıklık gerektiren analizler n(%) olarak verildi.

PaCO<sub>2</sub> düzeyi VTE saptanan grupta 42.9 ± 9.3, PaO<sub>2</sub> düzeyi 50.2 ± 9.1 olarak saptanırken, VTE saptanmayan grupta sırasıyla 47.5 ± 14 ve 48.1 ± 7.0 olarak hesaplandı. Her iki parametre de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p > 0.05$ ). VTE saptanan grupta FEV<sub>1</sub> düzeyi 39.4 ± 8.8 olarak saptanırken, VTE saptanmayan grupta 38.8

± 13.9 olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p> 0.05). Hastaların AKG ve SFT bulguları Tablo 18’de verilmiştir.

**Tablo 18.** Hastaların AKG ve SFT bulguları.

	<b>Tüm hastalar</b>	<b>VTE pozitif</b>	<b>VTE negatif</b>	<b>p değeri</b>
<b>pH</b>	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	7.4 ± 0.1	AD
<b>Pa,CO<sub>2</sub> ( mmHg)</b>	46.7 ± 13.4	42.9 ± 9.3	47.5 ± 14	AD
<b>Pa, O<sub>2</sub> (mmHg)</b>	48.4 ± 7.4	50.2 ± 9.1	48.1 ± 7.0	AD
<b>Sa, O<sub>2</sub> %</b>	82.2 ± 7.2	82.4 ± 8.8	82.2 ± 6.9	AD
<b>FVC %</b>	61.1 ± 16.4	62.2 ± 11.8	60.9 ± 17.1	AD
<b>FEV<sub>1</sub> %</b>	38.9 ± 13.3	39.4 ± 8.8	38.8 ± 13.9	AD
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	50.4 ± 10.8	50.9 ± 8.2	50.3 ± 11.3	AD
<b>FEF<sub>25-75</sub> %</b>	14.8 ± 8.2	12.8 ± 5.3	15.1 ± 8.6	AD
<b>PEF %</b>	33.6 ± 12.9	34.9 ± 11.9	33.4 ± 13.1	AD

AD:Anlamlı değil, Değerlerin ortalamaları mean ± SD, sıklık gerektiren analizler n(%) olarak verildi.

Pulmoner BT anjiyografi çekilen 131 hastanın 18’inde (%13.7) pulmoner arterlerde trombüs saptandı ve PTE tanısı kondu. Bunların 9’unda (%50) santral (ana pulmoner ve lobar arterler), 5’inde (%27.8) segmental ve 4’ünde (%22.2) subsegmental arterlerde emboli saptandı. Saptanan PTE’lerin 14’ü (%77.8) akut, 4’ü (%22.2) kronik emboli olarak değerlendirildi. PTE’lerin 7’si (%38.9) sağ, 2’si (%11.1) sol ve 9’u (%50) bilateral lokalizasyonda saptandı. Hastaların 127’sine (%96.8) pulmoner BT anjiyografi işlemini takiben alt ekstremitte ve pelvik venlerini değerlendirmek için indirekt BT venografi işlemi yapıldı. 7 hastada tetkik suboptimal olduğu için değerlendirmeye alınmadı. Sonuçta değerlendirmeye alınan 120 (%91.6) hastanın 10’unda (%8.3) venöz trombüs ile uyumlu görünüm saptandı. Toplam 131 hastanın 126’sına (%96.2) venöz doppler ultrasonografi yapıldı. 11 (%8.7) hastada venöz trombüs saptandı. Pulmoner BT anjiyografi ile PTE saptanan 18 hastanın 11’inde (%61.1) indirekt BT venografi (8 hastada) ve/veya dopler ultrasonografi (9 hastada) ile DVT saptandı. 3 hastada ise PTE olmaksızın sadece DVT saptandı. Sonuçta, toplam 14 (%10.6) hastada DVT saptandı. Hastaların radyolojik bulguları tablo 19 ve 20’de verilmiştir.

**Tablo 19.** Pulmoner BT Anjiografi bulguları.

<b>Bulgular</b>	<b>Hasta (n:131)</b>
<b>PE saptanan, n(%)</b>	18 (13.7)
<b>-Lokalizasyon</b>	
<b>Santral, n(%)</b>	9 (50)
<b>Segmental, n(%)</b>	5 (27.8)
<b>Subsegmental, n(%)</b>	4 (22.2)
<b>-Akut/kronik</b>	
<b>Akut, n(%)</b>	14 (77.8)
<b>Kronik, n(%)</b>	4 (22.2)
<b>-Sağ/sol/bilateral</b>	
<b>Sağ, n(%)</b>	7 (38.9)
<b>Sol, n(%)</b>	2 (11.1)
<b>Bilateral, n(%)</b>	9 (50)

**Tablo 20.** Alt Ekstremitte Venöz Doppler ve BT Venografi bulguları

<b>Tetkik</b>	<b>Hasta (n:131)</b>
<b>Venöz doppler, n(%)</b>	126 (96.2)
<b>Pozitif, n(%)</b>	11 (8.7)
<b>Akut, n(%)</b>	9 (81.8)
<b>Kronik, n(%)</b>	2 (18.2)
<b>BT Venografi, n(%)</b>	120 (91.6)
<b>Pozitif, n(%)</b>	10(%8.3)

Wells kriterlerine göre düşük olasılıklı değerlendirilen 71 hastanın hiçbirinde VTE saptanmazken, orta olasılıklı değerlendirilen 53 hastanın 14'ünde (%26.4) ve yüksek olasılıklı olarak değerlendirilen 7 hastanın hepsinde VTE saptandı. Geneva kriterlerine göre ise, düşük olasılıklı değerlendirilen 14 hastanın hiçbirinde VTE saptanmazken, orta

olasılıklı değerlendirilen 111 hastanın 16'sında (%14.4) ve yüksek olasılıklı değerlendirilen 6 hastanın 5'inde (%83.3) VTE saptandı. Hem Wells, hem de Geneva yöntemi ile klinik olasılığın tanı değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Wells ve Geneva yöntemlerinin, klinik olasılık puanlarına göre PE tanısı koymadaki değeri “Receiver Operating Characteristic” (ROC) eğrisi ile karşılaştırıldığında; “Area Under Curve (AUC)” değeri daha büyük olan Wells yönteminin daha değerli olduğu saptandı (Wells yöntemi için AUC: 0.882, %95 CI: 0.819-0.945,  $p < 0.001$ ; Geneva yöntemi için AUC: 0.663, %95 CI: 0.532-0.794,  $p < 0.018$ ).

**Tablo 21.** Wells ve Geneva kriterlerine göre VTE tanı oranı

Kriterler	Hasta (n:131)	PE tanı oranı	p değeri
<b>Wells</b>			< 0.001
Düşük olasılıklı, n(%)	71 (54.2)	0/71	
Orta olasılıklı, n(%)	53 (40.5)	14/53 (26.4)	
Yüksek olasılıklı, n(%)	7 (5.3)	7/7 (100)	
<b>Geneva</b>			< 0.001
Düşük olasılıklı, n(%)	14 (10.7)	0/14	
Orta olasılıklı, n(%)	111 (84.7)	16/111 (14.4)	
Yüksek olasılıklı, n(%)	6 (4.6)	5/6 (83.3)	

Ekokardiyografik inceleme ile, 86 (%65.6) hastada KOAH'a sekonder kronik sağ kalp yetmezliği saptanırken, 5 (%3.8) hastada masif/submassif pulmoner emboliye sekonder olduğu düşünülen akut sağ kalp yetmezliği (interventriküler septumun sola deviyeye olması ve/veya RV'nin hipokinetik olması) saptandı. Böylece PE saptanan 18 hastanın 5'inde (%27.8) masif/submassif pulmoner emboli saptandı ( $p < 0.001$ ). EKG bulgularından sadece AF ve S1Q3T3 paterni VTE saptanan grupta saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulundu ( $p < 0.05$ ). EKG ve EKO bulguları Tablo 22'de verilmektedir.

**Tablo 22.** Hastaların EKG, EKO bulguları

	<b>Tüm hastalar, n (%)</b>	<b>VTE saptanan hastalar, n (%)</b>	<b>VTE saptanmayan hastalar, n (%)</b>	<b>p değeri</b>
<b>p-pulmonale</b>	75 (57.3)	10 (47.6)	65 (59.1)	AD
<b>AF</b>	6 (4.6)	4 (19)	2 (1.8)	0.001
<b>Sağ aks sapması</b>	51 (38.9)	10 (47.6)	41 (37.3)	AD
<b>S1Q3T3</b>	3 (2.3)	2 (9.5)	1 (0.9)	0.016
<b>Sağ dal bloğu</b>	26 (19.8)	6 (28.6)	20 (18.2)	AD
<b>R prog. Bzk</b>	36 (27.5)	5 (23.8)	31 (28.2)	AD
<b>Sinüs taşikardisi</b>	106 (80.9)	16 (76.2)	90 (81.8)	AD
<b>EF (Ort±SD)</b>	55.4 ± 6.5	56.1 ± 5.5	55.2 ± 6.6	AD
<b>PAB (Ort±SD)</b>	46 ± 14.5	50.0 ± 18.2	45.2 ± 13.6	AD
<b>Kronik sağ kalp yetmezliği</b>	86 (65.6)	11 (52.4)	75 (68.2)	AD
<b>Akut sağ kalp yetmezliği</b>	5 (3.8)	5 (23.8)	0(0)	< 0.001

AD:Anlamli değil, AF:Atrial fibrilasyon, S1Q3T3:S1Q3T3 paterni, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, PAB:Pulmoner arter basıncı, Değerlerin ortalamaları mean ± SD, sıklık gerektiren analizler n(%) olarak verildi.

Hastalar 3 aylık dönemde mortalite açısından takip edildi. VTE saptanmayan 110 hastanın 19 (%17.3)'unda mortalite saptanırken, VTE saptanan 21 hastanın 6 (%28.6)'sında mortalite saptandı ve sonuç istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p> 0.05).

## 5. TARTIŞMA

KOAH alevlenmesi KOAH'lı bir hastada hastalığın doğal seyrinde, başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgam düzeyinde normal günlük farklılıkların ötesinde bir değişimle karakterize, akut başlangıçlı ve olağan ilaç tedavisinde değişiklik gerektirebilen bir olay şeklinde tanımlanır. Hafif alevlenme; hastanın artan tedavi ihtiyacını kendi alışık ortamında karşıladığı ataktır. Orta şiddette alevlenme; hastanın artan tedavi ihtiyacı için ayaktan tedavi ünitelerine başvurduğu ataktır. Şiddetli alevlenme hasta veya yakınının hastalıktaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı fark ettiği ve hastane tedavisini gerektiren atak olarak tanımlanmıştır (62,63). KOAH alevlenmelerin sık görüldüğü bir hastalıktır. Hastalar özellikle kış aylarında olmak üzere, yılda ortalama 2-4 kez atak geçirmektedirler (103).

KOAH'ta en sık atak nedenleri trakeobronşial enfeksiyonlar ve hava kirliliğidir. Atakların %50-80'i infeksiyöz kökenlidir (63). Şiddetli atakların yaklaşık üçte birinde ise atak nedeni belirlenemez (66). KOAH' da atak nedenlerinin saptanması, atağın başarıyla tedavi edilmesini ve atağın yol açacağı morbidite ve mortalitelerin azaltulmasını sağlayacaktır. KOAH'da nedeni bilinmeyen veya saptanamayan atak nedenleri içinde PE'nin sık olduğunu klinik pratiğimizde gözlemlemekteyiz. Özellikle acil servislere başvuran ve alevlenme sebebi saptanamayan KOAH hastalarında PE önemli bir mortalite nedenidir. PE'den klinik olarak şüphelenilen KOAH'lı hastalardaki doğru pulmoner emboli tanısı sıklığı ise %19 ile %29 arasında değişmektedir (104,105). PİOPED çalışmasında PE şüphesi ile başvuran 933 hasta içerisinde KOAH'lı 108 hastanın 21'ne



(%19) pulmoner anjiyografi ile PE tanısı konulmuştur (104). Isabella ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 197 hastanın 49'unda (%25) PE tespit etmişlerdir (106). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, Erelel ve arkadaşları KOAH akut atak ile başvuran 56 KOAH'lı olguda VTE oranını %16.7 olarak bulmuşlardır (67). Canbakan ve arkadaşları ise, alevlenme ile başvuran 43 KOAH hastasını VTE açısından değerlendirmişlerdir ve VTE sıklığını %23 olarak bulmuşlardır (107). Başka bir çalışmada KOAH atağı nedeniyle hospitalize edilen hastaların %8.9'unda pulmoner emboli tespit edilmiştir (67). Hospitalize edilmeyi gerektirecek düzeyde ciddi alevlenmesi olan 131 KOAH hastasının alındığı çalışmamızda ise; 21 (%16) hastada VTE saptandı. Çalışmamızda, KOAH alevlenmesinde VTE oranı literatürle uyumlu saptandı.

KOAH hastalarında PE'nin klinik tanısı zordur. PE, KOAH alevlenmesini taklit etmektedir. Son yıllarda akut PE şüphesi ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde kullanılan; klinik değerlendirme, pretest imkanı ve ileri radyolojik tetkiklere rağmen, KOAH hastalarında PE tanısının konulması veya tanının ekarte edilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Yapılan otopsi çalışmaları bu sonucu doğrulamaktadır. Şöyleki; KOAH'lı hastaların postmortem incelemelerinde rapor edilen PE insidansı %28-51 arasında saptanmıştır (108,109). Bu rakamlar klinik çalışmalarda ise %29'u geçmemektedir (105). Özellikle tanısı konulamayan, dolayısıyla tedavisi başlanamayan PE olguları KOAH'da önemli bir mortalite sebebidir ve KOAH hastalarındaki bir yıllık sağkalımı azalttığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da 3 aylık kısa izlem sonucunda; VTE saptanan hastalarda mortalite oranı %28.6, VTE saptanmayan hastalarda mortalite oranı %17.3 olarak bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. VTE saptanan hasta sayılarının diğer gruba göre daha az olması, izlem süresinin 3 ay gibi kısa bir süre olması, çalışmamızın gözlemsel bir çalışma olmaması ve dolayısıyla VTE saptanan hastaların düzenli takip ve tedavisinin yapılması nedeniyle mortalitenin olduğundan düşük saptanması, istatistiksel anlamsızlığı açıklayabilir. Bu çalışmanın bir yıllık izlemleri devam etmektedir, uzun dönem mortalite oranları da ayrıca bildirilecektir.

Güncel bir çalışmada ise Isabelle ve arkadaşları, kökeni bilinmeyen alevlenme ile başvuran, mekanik ventilasyon gerektirmeyen KOAH hastalarını modifiye Geneva

skorlamasından yararlanarak spiral BT anjiyografi ve venöz USG ile PE yönünden değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, alt solunum yolları enfeksiyonlarının, ateş ve titremenin eşlik ettiği parankimal konsolidasyonun, pnömotoraks ve iyatrojenik müdahalenin olmadığı ayrıca klinik ve radyolojik bulguların uyumsuzluğu ve ciddi hipokseminin olduğu alevlenme “kökeni bilinmeyen alevlenme” olarak tanımlanmıştır (106). Bizim çalışmamızda ise hastaları başvuruda olası alevlenme sebeplerine göre 1. Grup (nedeni bilinen alevlenme) ve 2. Grup (nedeni bilinmeyen alevlenme) olmak üzere 2 gruba ayırdık. 1. Gruba, alt solunum yolları enfeksiyonlarının veya ateş ve titremenin eşlik ettiği parankimal konsolidasyonun olduğu hastalar, 2. Gruba ise pnömotoraks ve iyatrojenik müdahalenin olmadığı 1. Grup dışındaki hastalar alındı. Çalışmamıza alınan hastaların 71’i (%54.2) 1. Grup “nedeni bilinen alevlenme”, 60’ı (%45.8) 2. Grup “nedeni bilinmeyen alevlenme” olarak saptandı. 1. Gruptaki 71 hastanın 6’sında (%8.4) ve 2. Gruptaki 60 hastanın 15’inde (%25) VTE saptandı. VTE, 2. Grupta belirgin olarak fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Isabelle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda da başvuruda alevlenme nedeni belli olmayan hastalarda VTE oranı %25 olarak saptandı. Ancak çalışmamızda saptanan önemli ve beklenmeyen bir nokta, alevlenme sebebi olarak solunum sistemi enfeksiyonlarını düşündüğümüz hasta grubunda da %8.4 oranında VTE tespit edilmesidir. Özellikle ateş ve parankimal infiltrasyon ile başvuran KOAH hastaların bir bölümünde PTE saptanabilir. Etkin enfeksiyon tedavisi ile klinik bulguları düzelmeyen hastalarda mutlaka PTE akla gelmelidir.

Çalışmamıza alınan 104 erkek hastanın 13’ünde (%12.5) ve 27 kadın hastanın 8’inde (%29.6) VTE saptandı. Kadın hastalarda VTE anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Bunun sebebi çalışmaya alınan kadın sayısının düşük olması ve kadınların erkeklere göre anlamlı düzeyde immobil olmasıydı. Sigara yükü VTE saptanmayan hastalarda daha fazla bulunurken, biomas maruziyeti VTE saptanan grupta daha fazla bulundu. Bu durumun kadınlarda erkeklere göre daha düşük sigara içme öyküsü ve daha yüksek biomas maruziyeti olması ile ilgili olabileceği düşünüldü. Toplumumuzda kadınlarda sigara içme oranı erkeklere göre daha düşüktür, buna bağlı olarak kadınlarda KOAH daha az görülmektedir. Doğal olarak bu çalışma popülasyonunda da kadın KOAH

hasta sayısı düşüktür. Ancak PE için böyle bir cinsiyet dağılımı yoktur, çalışmamızda az sayıda kadın KOAH hastasında göreceli olarak VTE daha sık saptanmıştır.

KOAH'lı hastalar ileri yaş, immobilizasyon, hematokrit yüksekliği ve kor pulmonaleye sekonder venöz staz gibi nedenlerden dolayı artmış venöz tromboz riski taşırlar. PTE bilindiği üzere, venöz trombozun bir komplikasyonudur ve çoğunlukla alt ekstremite derin venlerinden kaynaklanır. Bir kısım araştırmacıya göre DVT sıklığı PTE sıklığını yansıtabilir. KOAH olan bir olguda zemindeki perfüzyon defektleri nedeniyle V/Q sintigrafisi ile PE tanısı koymak zordur. Solunum sıkıntısı ve takipne nedeniyle pulmoner BT anjiyografi çekilmesi sırasında hasta sırt üstü yatmakta veya soluk tutmada zorluk yaşayabilir ve buda tetkikin suboptimal olmasına neden olabilir. Yoğun bakım koşullarında takip edilmekte olan ve durumu stabil olmayan KOAH hastalarına ise bu tetkikleri (Sintigrafi, pulmoner BT Anjiyografi) yapmak mümkün değildir. Dolayısıyla, KOAH alevlenmelerinde PTE'nin rolünü değerlendirmek pek kolay olamamaktadır. Sonuçta; KOAH'lı bir olguda PTE varlığının dokümanite edilmesi zordur, pahalıdır ve birtakım riskleri de beraberinde getirmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı bazı araştırmacılar KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda uygulanım, tanı kolaylığı ve yatakbaşı yapılabilme olanağı nedeniyle doppler ultrasonografi ile DVT 'yi araştırmayı daha uygun bulmuşlardır. Benzer endişelerle, Isabelle ve arkadaşları PE tanı algoritmasında renkli dopler ve venöz USG'yi ilk basamak test olarak uygulamış ve Pulmoner BT Anjiyografi ile PE saptanan hastaların %51'inde aynı zamanda DVT saptamıştır (106). Prescott ve arkadaşlarının 45 dekompanse KOAH' lı hasta ile yaptıkları çalışmada, 12 hastaya asendan kontrast venografi, 6 hastaya I-125 fibrinojen taraması, 27 hastaya her ikisi birden uygulanmış. Sadece 2 hastada proksimal DVT saptanmış, 2 hastada da hastanede yattığı süre içinde DVT gelişmiştir. Böylece toplam 45 hastanın 4'üne ( %8,9) DVT tanısı konmuştur (110). Kearon ve arkadaşlarının semptomatik ve asemptomatik DVT' li hastalarda yaptıkları çalışmada, renkli dopler USG' nin semptomatik olgulardaki duyarlılığı %73 (%54-93), asemptomatik olgulardaki duyarlılığı %53 (%32-74) olarak saptamışlardır (111). Schönhofer ve arkadaşlarının KOAH akut alevlenmesi nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan 196 hasta ile yaptıkları çalışmada, Real-Time B mode Ultrasonografi ile 21 hastada (%10,7) DVT gösterilmiştir (112). Ülkemizde yapılan iki

çalışmada ise, Erelel ve ark. 56 olgunun 3'üne PE, 2'sine PE + DVT, 4 olguya da yalnızca DVT tanısı koymuşlardır (67). Canbakan ve arkadaşları takip ettikleri 43 olgunun 8'inde (%18) PTE ve bu 8 olgunun 3'ünde aynı zamanda DVT saptamışlardır. 2 olguda ise PTE olmaksızın sadece DVT saptamışlardır (107). Bizim çalışmamızda ise 131 hastanın 14'üne (%10.6) indirekt BT venografi ve/veya dopler ultrasonografi işlemi ile DVT tanısı kondu. Pulmoner BT anjiografi çekilen 131 hastanın 18'inde (%13.7) pulmoner arterlerde trombüs saptandı ve PTE tanısı kondu. Pulmoner BT anjiografi ile PTE saptanan 18 hastanın 11'inde (%61.1) indirekt BT venografi (8 hastada) ve/veya dopler ultrasonografi (9 hastada) ile DVT saptandı. 3 hastada ise PTE olmaksızın sadece DVT saptandı.

PIOPED çalışmasında, Lesser ve arkadaşları PE şüphesi ile başvuran 933 hasta içerisinde KOAH'lı 108 hastanın klinik karakteristik özelliklerini değerlendirmişlerdir. Bu populasyonda risk faktörleri, semptomlar ve arteriyel kan gazı değerleri PE tanısı konan ve konmayan hastalarda benzer saptanmıştır (104). Isabelle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PE tanısı konan ve konmayan hastalardan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, temel karakteristik ve klinik özellikler açısından anlamlı fark saptanmazken, PaCO<sub>2</sub> seviyesinde alt sınır değerinden 5 mm Hg düşüş, geçirilmiş tromboemboli öyküsü ve malign hastalık varlığı PE ile ilişkili parametreler olarak bulunmuştur (106). VTE olan ve olmayan KOAH hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada, Canbakan ve arkadaşları; yaş, sigara içme durumları, hastalık süreleri, yıllık atak sayıları, arter kan gazı analizleri, hematokrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır (107). Erelel ve arkadaşları çalışmalarında, VTE olan ve olmayan KOAH hastalarında solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı değerleri, hastalık süresi, hastaların boy ve kilosu açısından anlamlı ilişki saptamamıştır (67). Çalışmamızda, VTE saptanan ve saptanmayan hastalardan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; malignite, travma, son bir ayda cerrahi öykü, 7 günden fazla immobilizasyon ve tromboemboli öyküsü VTE gelişmesi ile ilişkili risk faktörleri olarak saptandı. Semptomlara bakıldığı zaman göğüs ağrısı, bacak ağrısı ve senkop VTE gelişmesi açısından anlamlı bulundu. Nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma, hemoptizi ve bacak şişliği VTE gelişmesi açısından anlamlı bulunmadı. Yine AKG ve SFT değerleri ile VTE arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı. Albumin düşüklüğü ile VTE gelişmesi arasında anlamlı ilişki

saptandı. VTE'nin albumin düşüklüğü ile olan ilişkisi, albumin düşüklüğünün genellikle ileri dönem ve immobil hastalarda görülmesi ile ilgili olabilir. Diğer biyokimyasal parametrelerden AST, ALT yüksekliği ile VTE varlığı arasında da anlamlı düzeyde ilişki saptandı. VTE saptanan grupta trombosit düzeyi de, VTE saptanmayan gruba göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Bu durum VTE'de trombüs varlığına ve yıkıma bağlı trombosit sayısında azalma ile ilişkili olabilir.

Isabelle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Geneva Skoruna göre, düşük olasılıklı olan 119 (%60) hastanın 11'inde (%9), orta olasılıklı olan 75 (%38) hastanın, 35'inde (%46) PE saptanırken, yüksek olasılıklı olan 3 hastanın tümünde PE saptanmıştır. Bu çalışmada Geneva skorlamasına göre düşük olasılıklı olan hastalarda PE dışlanamamış, bunun yerine kullanılan modifiye Geneva skorlamasında ise düşük olasılıklı olarak değerlendirilen hastalarda PE büyük oranda dışlanmıştır. Modifiye Geneva skorlaması, Geneva skorlamasında kullanılan cerrahi öykü yerine malign hastalık varlığı konularak elde edilmiştir. Modifiye Geneva skorlaması kullanılarak düşük olasılıklı olarak saptanan hastalarda PE oranını %3.2 olarak tespit etmişlerdir (106). Bizim çalışmamızda ise, hem Wells hem de Geneva yöntemi ile klinik olasılığın tanı değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Wells ve Geneva yöntemlerinin, klinik olasılık puanlarına göre PE tanısı koymadaki değeri karşılaştırıldığında Wells yönteminin daha değerli olduğu saptandı. Sonuç olarak; Wells ve Geneva yöntemlerine göre düşük olasılıklı olarak değerlendirilen hastaların hiçbirinde VTE saptanmazken, Wells yöntemine göre yüksek olasılıklı değerlendirilen 7 hastanın hepsinde ve Geneva yönetimine göre yüksek olasılıklı değerlendirilen 6 hastanın 5'inde VTE saptandı. Bu sonuçlar Isabelle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarından farklıdır. Bizim çalışmamızda hastaların çoğu 60 yaşından büyük, kalp hızı yüksek (>100/dakika) ve PaO<sub>2</sub> basıncı çoğunlukla 60 mm Hg'nin altında olan hastalardı ve sadece bu üç kriterin varlığı bile hastaları Geneva kriterlerine göre orta olasılıklı yapmaktaydı. Dolayısıyla çalışmamıza alınan hastaların çoğu Geneve kriterlerine göre orta olasılık grubundaydı (%84.7). Kronik solunum hastalıkları olan ileri yaş hastalarda PaO<sub>2</sub> zaten düşük olacağı için PE klinik tanısında Geneva kriterlerinin sınırlı değeri vardır. Bu tür hastalarda Geneva kriterleri yerine Wells kriterlerini kullanmanın daha mantıklı olduğu söylenebilir. PE kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık

yönteminin karşılaştırıldığı çalışma da, Çiftçi ve arkadaşları PE tanısında klinik olasılığı belirlemede Wells yönetiminin diğer iki yönetime göre (Geneva ve Miniati yöntemleri) daha değerli olduğunu saptanmışlardır (82).

Hartmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (ANTELOPE çalışması); KOAH varlığının, PE tanısında, D-Dimer düzeyi, spiral anjio BT ve pulmoner angiografinin sonuçlarını etkilemediği saptanmıştır (105). Bizim çalışmamızda D-dimer düzeyi 131 hastanın 87'inde (%67.9) normalin üstünde saptandı. VTE saptanan 21 hastanın 20'sinde (%95.2) normalin üstünde saptanırken sadece bir hastada normal düzeyde saptandı. VTE saptanmayan 110 hastanın 69'unda (%62.7) D-dimer normalin üstünde bulundu. Sonuçta; bizim çalışmamızda KOAH varlığının D-Dimer düzeyini etkilediği saptandı ancak VTE saptanan grupta D-Dimer düzeyi belirgin olarak daha yüksekti. D-Dimer düzeyi, VTE saptanan grupta  $5.2 \pm 4.5$ , VTE saptanmayan grupta ise  $1.2 \pm 1.8$  olarak ölçüldü ve bu değerlerin gruplar arası karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). 1.48 mcg/ml değeri için, D-Dimer testinin sensitivitesi (duyarlılık) %95.2, spesifitesi (özgüllük) ise %37.3, pozitif prediktif değeri %22.5, negatif prediktif değeri %97.6 olarak saptandı. Buna göre D-Dimer pozitifliği PE tanısı koymada önemli bir bulgu olmakla birlikte, testin negatif olması PE'yi çok yüksek oranda ekarte ettirmesi nedeniyle daha değerlidir. Benzer şekilde, Canbakan ve arkadaşları da plazma D-Dimer düzeylerini VTE olan KOAH hastalarında diğer gruba göre yüksek bulmuştur (107).

Bu çalışmada, yoğun bakımda mekanik ventilasyonda takip edilen hastalar ile genel durumu bozuk, pulmoner BT anjiyografi çekilemeyecek durumda olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu durum VTE oranının olduğundan düşük saptanmasına sebep olabilir. Yoğun bakım hastalarında VTE'nin daha sık görülmesi beklenir. Bu tür hastalarda başvuruda VTE olabileceği gibi takip sırasında da VTE gelişebilir. Çalışmamızda yapılmamakla birlikte, bu tür hastalara yatak başı seri doppler ultrasonografi tetkikinin yapılması VTE olan olguları saptamamızı sağlayabilir. Bu hastaları da kapsayacak şekilde yapılacak bir çalışma KOAH alevlenmesi ile hospitalize edilen hastalarda ki gerçek VTE oranlarını gösterebilir.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamızda hospitalize edilmeyi gerektirecek ciddi alevlenme ile başvuran tüm KOAH hastalarında VTE oranı %16 olarak saptanırken; “nedeni bilinmeyen alevlenme” ile başvuran hastalarda bu oran %25 olarak saptandı.

Bu çalışmada tromboemboli öyküsü, malignite, travma, cerrahi ve immobilizasyon gibi risk faktörleri; göğüs ağrısı, bacak ağrısı ve senkop gibi bulgular; D-Dimer, AST, ALT yüksekliği ve albumin düşüklüğü gibi laboratuvar bulguları artmış VTE riski ile ilişkili bulundu.

Çalışmamızda, D-Dimer düzeyinin 1.48 mcg/ml'nin altında saptanması VTE'nin dışlanması, Wells kriterlerinin yüksek olasılıklı bulunması VTE'nin saptanması açısından değerli bulundu.

Nedeni bilinmeyen KOAH alevlenmesi ile hospitalize edilen hastalarda VTE tanısı mutlaka akla gelmelidir. D-Dimer düzeyi 1.48 mcg/ml'nin altında olan hastalarda VTE büyük oranda ekarte edilebilir. Wells yöntemine göre yüksek olasılıklı değerlendirilen hastalar VTE açısından değerlendirilmelidir.

## 7. ÖZET

### **CİDDİ ALEVLENME İLE HASTANEYE YATIRILAN KOAH HASTALARINDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM; PREVALANS VE RİSK FAKTÖRLERİ**

**Amaç:** Ciddi alevlenme ile hospitalize edilen Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olgularında Venöz Tromboembolizm (VTE) sıklığını ve VTE'nin klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisini araştırmak.

**Materyal-Metod:** Çalışmaya hospitalize edilmeyi gerektirecek, ciddi alevlenme ile başvuran ancak mekanik ventilasyon gereksinimi olmayan 131 KOAH hastası alındı. Çalışmaya alınan hastalar başvuruda olası alevlenme sebeplerine göre “nedeni bilinen” ve “nedeni bilinmeyen” olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalara pulmoner BT anjiyografi, alt ekstremitte BT venografi ve doppler ultrasonografi tetkikleri çekildi. Hastaların semptomları, bulguları ve risk faktörleri kayıt edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 131 hastanın 21'inde (%16) VTE saptandı. Nedeni bilinen alevlenme ile başvuran 71 (%54.2) hastanın 6'sında (%8.45) ve nedeni bilinmeyen alevlenme ile başvuran 60 (%45.8) hastanın 15'inde (%25) VTE saptandı. Hastalardan elde edilen verilere bakıldığında, tromboemboli öyküsü, malignite, travma, cerrahi ve immobilizasyon gibi risk faktörleri; göğüs ağrısı, bacak ağrısı ve senkop gibi bulgular; D-



Dimer, AST, ALT yüksekliği ve albumin dūşüklüđü gibi laboratuvar bulguları artmış VTE riski ile ilişkili bulundu. D-Dimer düzeyinin 1.48 mcg/ml'nin altında olmasının büyük oranda (%97.6) VTE'yi dışladığı saptandı. Wells kriterleri ile klinik olarak yüksek olasılıklı değerlendirilen hastaların tümünde VTE saptandı.

**Sonuç:** Nedeni belli olmayan ciddi alevlenme ile başvuran KOAH hastaları VTE açısından araştırılmalıdır. Bu hastalarda, Wells yöntemi ve D-Dimer düzeyleri sırasıyla, VTE tanısı konulması ve tanının dışlanmasında önemli yöntemlerdir.

**Anahtar kelimeler:** Venöz tromboembolizm, Pulmoner emboli, Derin ven trombozu, KOAH alevlenmesi.

## 8. SUMMARY

### **PREVALENCE AND RISK FACTORS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS WHO HOSPITALIZED WITH SEVERE EXACERBATIONS**

**Objective:** Investigate Venous Thromboembolism (VTE) frequency and relationship between clinical and laboratory parameters of VTE in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients hospitalized with severe acute exacerbations.

**Material and Methods:** 131 COPD patients hospitalized with severe acute exacerbation not necessitating mechanical ventilation included in our study included. The study group was divided into two sub-groups: “exacerbation with known etiology” and “exacerbation with unknown etiology”. All patients underwent pulmonary CT angiography, lower extremity CT venography and doppler ultrasonography. We also recorded symptoms, findings and risk factors of all patients.

**Findings :** We found VTE in 16% of the patients (21 of 131). This ratio was 8.5% (6 of 71) in known etiology and 25% (15 of 60) in unknown etiology sub-groups. Thromboembolism history, malignancy, trauma, surgical processes and immobilization, chest pain, leg pain, syncope, D-dimer, high levels of AST/ALT, low levels of albumin

were found to be associated with VTE ( $p < 0.05$ ). D-dimer levels lower than 1.48 mcg/ml strongly excluded VTE diagnosis in 97.6% of the patients. All clinically high probability patients according to Wells criteria were diagnosed to have VTE.

**Results:** All COPD patients having severe exacerbation of unknown etiology must be investigated for VTE. Wells score and D-Dimer levels were found to be useful tools in making and excluding VTE diagnosis, in these patients respectively.

**Keywords:** Venous thromboembolism, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, COPD exacerbation.

## 9. KAYNAKLAR

1. www.goldcopd.com. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease-2006
2. American Thoracic Society-European Respiratory Society position paper. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 1-222.
3. Mirici A. Tanımlama ve ayırıcı tanı. In Umut S, Yıldırım N (eds). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul 2005; 1-9.
4. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1(2): 1-25.
5. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In Saryal SB, Acıcan T (eds). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara 2003; 9-20
6. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000. MMWR 2002; 51: 1-16.
7. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological data from a large region of Turkey. Accepted in European Journal of Internal Medicine (2008).
8. Kocabaş A. KOAH'ta doğal gelişim. In Umut S, Yıldırım Y (eds). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul 2005; 10-27.
9. T.C Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıha Merkezi Başkanlığı, Ulusal hastalık yükü ve maliyet-etkinlik projesi. Hastalık yükü final raporu. Aralık 2004, Ankara.
10. Çan G. Sigara epidemiyolojisi. In: Demir T; (ed). Sigara ve sigara bırakma tedavileri. İstanbul: 2005; 5-16
11. Hylkema MN, Sterk PJ, Boer WI, Postma DS. Tobacco use in relation to COPD and asthma. European respiratory journal 2007; 29: 438–445
12. Wiedemann HP, Stoller JK, Lung disease due to  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. Current Opinion in Pulmonary Medicine 1996; 2: 155–160.
13. Anthonisen N, Epidemiology and the lung health study Eur Respir Rev 1997; 7: 202–205.
14. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet 2007; 370: 751-57
15. Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in six European cities: Results from the APHEA project. Eur Respir J 1997; 10: 1064-71.
16. Yorgancıoğlu A. Hava yolu hastalıkları. In: Fraser RS, Colman N, Müller NL; (eds) (Türktaş H(çeviri editörü)). Synopsis of disease of the chest. 3.baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 627-713

17. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Koşar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26 (2); 234-41.
18. Chung KF. Cytokines. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC (eds), *Asthma and COPD: Basic mechanisms and clinical management*. London: Academic Press, 2002: 261-71.
19. Hansel TT, Peter JB, eds. (Kocabaş A(çeviri editörü)). *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease*. London UK:2004; 21-67.
20. Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (eds), Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2003: 21–33.
21. Saettea, M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma, DS, Siafakas NM (eds). *Management of Chronic obstructive pulmonary disease*, European Respiratory Monograph, 1998: 92-101.
22. Thurlbeck WM. Chronic airflow obstruction In; Thurlbeck WM churg AM (eds). *Pathology of the lung* 2nd ed. New York: Thiewe Medical Publishers; 1995: 129-136.
23. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
24. Stanescu DC, Pride NB. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (eds). *Respiratory medicine*. WB Saunders, Edinburg, 2003; 1155-1170
25. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000; 343: 269-280
26. Grover P, ZuWallack RL. Fizyopatoloji. In: Mac Nee W, ZuWallack RL, Keenan J (eds) (Nurhayat Y(çeviri editörü)). *Kronik obstrüktif akciğer hastalığına klinik yaklaşım*. 1. Baskı. 2007: 31-52
27. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-777.
28. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzales G, et al. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, astım, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 32-35
29. Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; 57: 1067-1070
30. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir. J*. 1998; 11: 41-45
31. 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: 1793-1797.
32. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1791-1797
33. Baarends EM, Schols AM, Mostert R, Wouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997; 10: 2807-2813.
34. Mostert R, Goris A, Weling C, et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000; 94: 859-867.
35. Shoup R, Dalsky G, Warner S, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J*. 1997; 10: 1576-1580.
36. Romagnol, M, Richeldi L, Fabbri LM, Diagnosis. In Barnes P, Drazen J, Zennord S, Thomson N (eds), *Asthma and COPD*. Academic Press, Amsterdam, 2002: 447-455
37. Sniderr GL, Faling JL, Rennard SI, Chronic bronchitis and emphysema, In: Murray, Nadel JA, *Textbook of respiratory Medicine* 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company 1994: 1356-1360.
38. Saracoğlu İ. Kronik Bronşit. In: Özyardımcı N. *Nonspesifik Akciğer Hastalıkları*, Bursa; Uludağ Üniversitesi Merkez Kütüphanesi, 1999: 365-366.

39. Tetikkurt C. KOAH'ta klinik. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul 2005:71-73
40. Van Ede L, Vzymans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Thorax 1999; 54. 688-692.
41. Hollemon DR, Simel DL; Does the clinical examination predict airflow limitation JAMA 1995; 273: 313-319.
42. Rees JP, Calverley PMA. Diagnosis and investigation. In: Rees JP, Calverley PMA (eds), Handbook of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. Martin Dunitz. London, 2002: 25-58
43. Ilgazlı A. KOAH'ta tanı yöntemleri. Klinik Aktüel Tıp 2006; 9; 27-31
44. Saryal SB. KOAH'da klinik bulgular ve tanı yöntemleri. In: Saryal SB, Acıcan T; eds. KOAH Tanı ve Tedavi. Ankara 2005: 24-54
45. Demir T. KOAH'ta solunum fonksiyon testleri. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul 2005: 74-82
46. Kerstjens HA, Brand PL, Quanjer PH, et al: Variability of bronchodilator response and effects of inhaled corticosteroid treatment in obstructive airways disease. Dutch CNSLD Study Group. Thorax 48: 722-729, 1993
47. Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. Eur Respir J 10: 543-549, 1997
48. O'Donnell DE: Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: Is spirometry usseful?. Chest 117: 42-47, 2000
49. Duranti R, Filipelli M, Bianchi R, et al. İspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. Chest 2002; 122: 2009-2014.
50. Purro A, Appendini L, Patessio A, et al. Static intrinsic PEEP in COPD patients during spontaneous breathing. Am J Respir Crit Care Med 157; 1044-1050, 1998
51. Sansores RH, Pare P, Abboud RT. Effect of smoking cessation on pulmonary carbon monoxide diffusing capacity and capillary blood volume. Am Rev Respir Dis. 146: 959-964, 1992
52. Soguel Schenkel N, Burdet L, de Muralt B, et al: Oxygen saturation during daily activities in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 9: 2584-2589, 1996
53. Akman C. KOAH'da radyolojik bulgular. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul 2005: 83-91
54. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Pare PD. Chronic obstructive pulmonary disease. İn: Diagnosis of diseases of the chest, 4 th ed. Vol 3. Philadelphia: W.B.Saunders, 1999; 2199-2215
55. Hansell DM. Diseases of the airways. İn: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM (eds), İmaging of the diseases of the chest. 3rd ed. UK: Mosby, 2000; 893-948.
56. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120
57. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000; 320: 1297-303.
58. Akçay Ş. Stabil KOAH tedavisi. In: Çöplü L, ed. KOAH tedavisi. Ankara 2007: 59-74
59. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. New Engl J Med 1999; 340: 1948-53.
60. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. New Engl J Med 2000; 343: 1902-9.
61. Poole P, Black P. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. BMJ 2001 ; 322 (7297): 1271-4.
62. Kaya A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında atak ve tedavisi. In: Kaya A, Sevinç C, eds. Solunum acilleri. Ankara 2007: 295-305
63. Süerdem M. Koah'ta atak ve tedavisi. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul 2005: 146-160

64. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204
65. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-1505
66. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398-401.
67. Erelel M, Çuhadaroğlu C, Ece T, et al. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96: 515-518
68. Karadağ F, Çildağ O. Venöz tromboembolizmde korunma. *Akciğer Arşivi* 2001; 2: 85-92
69. Ercüment E. Akciğer tromboembolisi. Nonspesifik akciğer hastalıkları. Özyardımcı N, ed. Cilt II. Bursa: UÜ Kitabevi,1999; 1011-1025.
70. Kadakal F, Çetinkaya E, Yıldız P, ve ark. Klinik olarak yüksek olasılıklı pulmoner embolili olgularında tanı. *Solunum Hastalıkları* 2000;11:140-143.
71. Victor F. Tapsos. Presentation and Diagnosis Venous Thromboembolic Disease. In: James D,Karunsky J (eds): *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 8th edition, Durham, North Carolina 2004:731-745.
72. Riedel M. Pulmonary embolic disease. In: Jonh Gibson G (ed): *Respiratory Medicine Textbook*, 3th edition 2003:1712-1758.
73. Arseven O. Venöz tromboembolizm. In: Özlü T, Metintaş M, Ardıç S(eds) *Akciğer hastalıkları temel bilgiler*. Ankara 2008: 341-356.
74. Mandelli V, Schmid C, Zongo C, Morpurgo M et al. False negatives and false positives in acute pulmonary embolism: Aclinical postmortem comparison. *Cardiologia* 1997;42:205-210.
75. Morpurgo M, Schmid C, Mandelli V. Faktors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of postmortem cases. *Int J Cardiol* 1998;65 (suppl 1):79-82.
76. Kolsuz M. Venöz trombus ve tromboemboli risk faktörleri. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları; 2001: 21-41.
77. Metintaş M. pulmoner tromboembolide akciğerde gelişen patofizyolojik değişimler. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları,2001: 65-72.
78. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary Thromboembolic disease. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman AJ, Grippi MA, Kaiser LR, Snior RM, eds. *Fishman's disease and disorders*, vol 1.3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998; 1297-1331.
79. Fedullo PF, Pulmonary Thromboembolism. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 2000; 1503-1533.
80. Arseven O. Pulmoner tromboemboli'de klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yaklaşımı. Metintaş M, (ed). *Pulmoner Tromboemboli*. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları, 2001: 95-110.
81. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
82. Ulukavak Çiftci T, Köktürk N, Demir N, ve ark. Pulmoner emboli kuşkusu olan hastalarda üç farklı klinik olasılık yönteminin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53(3): 252-258.
83. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-71.
84. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 98-107.
85. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 92-7

86. Goldhaber SZ, Simons GR, Elliot CG, et al. Quantitative plasma D-Dimer levels among patient undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism: JAMA 1993; 270: 2819.
87. Ginsberg JS, Brill Edwards PA, Demers C. D-Diğer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Chest 1993; 104: 1679-1684.
88. Ekim N. Akciğerin embolik ve trombotik hastalıkları. In: Fraser RS, Colman N, Müller NL; (eds) (Türktaş H(çeviri editörü)). Synopsis of disease of the chest. 3.baskı. Ankara Güneş Kitabevi;2006:542-580
89. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al; Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: Observations from the PIOPED study. Radiology 1993; 189: 133-136
90. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. In: Braunwald E (ed). Heart Diseases. 5th edition, WB Saunders, Philadelphia 1997: 1582-1603.
91. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al: Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: Results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1387-1393
92. Varderele E. Tanı'da Ventilasyon / Perfüzyon Sintigrafisi. Metintaş M, (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları, 2001: 121-128.
93. Elgazzar AH. Scintigraphic diagnosis of pulmonary embolism: unravelling the confusion seven years after PIOPED. Nucl Med Ann, 1997 ; 69-101.
94. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Seminar. Lancet 2004; 363: 1295-305.
95. Wittram C, Maher MM, Yoo AF, et al. CT Angiography of Pulmonary Embolism: Diagnostic Criteria and Causes of Misdiagnosis. RadioGraphics 2004; 24:1219-1238.
96. Washington L, Goodman LR, Gonyo MB. CT for thromboembolic disease. Radiol Clin North Am 2002; 40: 751-771.
97. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis II. Semin Nucl Med 2002; 32: 173-182.
98. Wittram C, Kalra MK, Maher MM, et al. Acute and Chronic Pulmonary Emboli: Angiography-CT Correlation. AJR 2006; 186: 421-429
99. Kural T. Derin ven trombüsü tanısı. Metintaş M, (ed). Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir, ASD Toraks Yayınları, 2001: 129-135.
100. Atasoy Ç, Fitoz S, Öztekin PS, Akyar S. Pulmoner BT anjiyografiyi takiben uygulanan indirect BT venografinin alt ekstremitelerde derin ven trombozisi tanısında yeri: US ile karşılaştırma. Tanısal ve girişimsel radyoloji 2002; 8: 132-137
101. Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH, et al. AMR Am J Rentgenal 1993; 161: 131-139
102. Kasper W, Konstantinide S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in major acute pulmonary embolism: result of a multicenter registry. J Am Coll Cardiol.1997; 30: 1163-1171.
103. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of COPD. Ann intern Med 1987;106:196-204.
104. Lesser BA, Leeper KV Jr, Stein PD, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 1992;102:17-22.
105. Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, et al. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2232-7.
106. Isabelle TL, Marquette CH, Perez T, 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.
107. Canbakan S, Akıncı E, Çapan N, ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı alevlenmelerinde pulmoner tromboemboli oranı. Solunum Hastalıkları 2006; 17: 155-160



108. Baum GL, Fisher FD. The relationship of fatal pulmonary insufficiency with cor pulmonale, rightsided mural thrombi and pulmonary emboli: a preliminary report. *Am J Med Sci.* 1960;240:609-12.
109. Mitchell RS, Silvers GW, Dart GA, et al. Clinical and morphologic correlations in chronic airway obstruction. *Aspen Emphysema Conf.* 1968;9:109-23.
110. Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, et al. Venous thromboembolism in decompensated COPD. A prospective study. *Am Rev Respir Dis.* 1981 Jan;123 (1):32-36.
111. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Non-invasive diagnosis of deep vein thrombosis: Mc Master Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med.* 1998;128:663-677.
112. Schönhofer B, Köhler D. Prevalence of deep-vein thrombosis of leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998;65:173-177.