

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÜNİVERSİTESİ HASTANESİN VE DEVLET HASTANESİNDE
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
TANISIYLA YATAN HASTALARIN MALİYET ANALİZİ

Dr. SERKAN YAVUZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR.HASAN KAHRAMAN

KAHRAMANMARAŞ 2014

ETİK KURUL KABUL

KAHRAMANMARAŞ SÜTCÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	" Üniversite Hastanesi ve Devlet Hastanesinde Yatan KOAH Hastalarında Maliyet Analizinin Karşılaştırılması "			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	132			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Hasan KAHRAMAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D			
	DESTEKLEYİCİ	Sorumlu Araştırmacı			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları,			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.10.2013		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2013/15-08	Tarih: 21.11.2013				
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.					

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Metin KILINÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Metin KILINÇ Başkan	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Üye	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doc. Dr. Harun ÇIRALIK Üye	Tıbbi Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doc. Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doc. Dr. Tufan MERT Üye	Biyofizik	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doc. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doc. Dr. Nimet SENOĞLU Üye	Anest. ve Rea.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doc. Dr. Gürkan ACAR Üye	Kardiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doc. Dr. Ramazan KARANFİL Üye	Adli Tıp	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mehmet Emin DARENDELI Üye	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa CANSARAN Üye	Ziraat Mühendisi	II Gıda, Tarım ve Hay. Mtd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Turan YILDIZ Üye	Öğretmen	Özel Ali KENGER Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca, bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan,
tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr Hasan KAHRAMAN'a,

Bilgi ve deneyiminden yararlandığım kıymetli hocam Prof.Dr. Nurhan KÖKSAL'a

Kısa sürede olsa beraber çalışma fırsatı yakaladığım değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr.
Fulsen BOZKUŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. Nurhan ATİLLA'ya

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Prof Dr.Ali ÇETİNKAYA'ya,

Asistanlığımın bir süresini geçirdiğim Meram Tıp Fakültesi'ndeki değerli hocalarıma ve
asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarım Uz Dr. Burcu
YORMAZ, Uz. Dr.. Hatice ŞAHİN ve Uz. Dr. Bilal ŞEN'e

Rotasyon yaptığım tüm bölümlerin değerli hocalarıma ve
beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Kardiyoloji ve Dahiliye bölümündeki asistan
arkadaşlarıma, dostlarıma,

Tezimin verileri için desteklerini esirgemeyen Necip Fazıl Devlet Hastanesi
yöneticilerine ve bilgi işlem merkezi personeline,

Anneme, babama, aileme

Oğlum Ahmet Meriç'e

Ve sevgilim, eşim, her şeyim Yasemin'e teşekkür ederim

Serkan YAVUZ

**ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE VE DEVLET HASTANESİNDE
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞRE HASTALIĞI
TANISIYLA YATAN HASTALARIN MALİYET ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SERKANYAVUZ**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

2014

ÖZET

Giriş ve amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) önemli mortalite ve morbidite sebebi olan ve ülkelerin ekonomilerine ciddi derecede yük getiren bir hastalıktır. Bu ekonomik yük, hem direkt hem de indirekt maliyet sebebi ile olmaktadır. Direkt maliyet, hastalığın tanısı, tedavisi, önlenmesi ve rehabilitasyonu için yapılan harcamalardır. İndirekt maliyet ise işgücü kaybına bağlıdır. Genelde direkt maliyet toplam maliyetin üçte ikisini oluşturur. Direkt maliyetin en önemli kısmını ise hastaneye yatışlar oluşturmaktadır. Ülkemizde KOAH'a bağlı direkt ve indirekt maliyeti inceleyen çalışma çok azdır. Amacımız iki ayrı hastanede (üniversite ve devlet hastanesi) KOAH tanısıyla yatan hastaların maliyet analizini yapmak ve KOAH'lı hastalara tedavi yaklaşımını incelemektir.

Gereç ve yöntem: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde KOAH tanısıyla yatarak tedavi gören 104 hasta ve Kahramanmaraş Necip Fazıl Devlet Hastanesinde KOAH tanısıyla yatarak tedavi gören 102 hasta olmak üzere toplam 206 hasta çalışmaya dahil edildi. Her iki hastanede yatan hastaların toplam maliyetleri, ilaç ve ilaç dışı maliyetleri, günlük maliyetleri ve günlük ilaç maliyetleri hastanelerin kayıt sisteminden hesaplandı ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan 104 hastanın 79 (%76)'sı erkek, 25 (%24)'ü kadındı ve bu hastaların yaş ortalaması

66,6 yıl idi. Kahramanmaraş Necip Fazıl Devlet Hastanesinde yatan 102 hastanın ise 79 (%77,7)'u erkek, 23 (%22,3)'ü kadın idi ve hastaların yaş ortalaması ise 70,6 yıl idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yoktu, yaş ortalaması devlet hastanesinde fazla idi ($p=0,01$).

Komorbiteler açısından bakıldığında üniversite hastanesindeki hastalarda kardiyak komorbitesi ve hipertansiyonu olan hasta oranı anlamlı olarak fazla idi ($p<0,001$). DM olan hasta sayısı ise benzerdi ($p=0,49$).

Üniversite hastanesinde nebülizer tedavi alan hasta sayısı ($p=0,02$) ve kullanılan toplam nebülizer ilaç sayısı devlet hastanesinde daha fazla idi ($p<0,001$). İntravenöz ilaç kullanılan hasta sayısı ve toplam kullanılan İV ilaç sayısı devlet hastanesinde daha fazla idi ($p<0,001$). İntramusküler ilaç kullanılan hasta sayısı benzer ancak kullanılan toplam İM ilaç sayısı üniversite hastanesinde fazla idi ($p<0,001$).

Kullanılan oral antibiyotik sayısı üniversite hastanesinde anlamlı olarak daha fazla iken ($p<0,001$), kullanılan toplam İV antibiyotik sayısı ise üniversite hastanesinde daha azdı, aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,06$).

Hastalara kullanılan antibiyotik gruplarına baktığımızda penisilin grubu ($p<0,001$), makrolid grubu ($p<0,001$) ve penisilin ve makrolid grubu ikili olarak üniversite hastanesinde daha fazla hastada kullanılmıştı ($p=0,002$). Sefalosporin grubu ve kinolon grubu antibiyotikler devlet hastanesinde daha fazla kullanılmıştı ($p<0,001$). Her iki merkezde karbapenem grubu antibiyotik kullanılan hasta sayısı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,66$).

İnhaler kortikosteroid devlet hastanesinde daha fazla hastada kullanılmıştı ($p<0,001$). Nebülizer formdaki salbutamol kullanımı üniversite hastanesinde daha fazla ($p<0,001$) iken, nebülizer formdaki salbutamol+ ipratropium bromür kombinasyonunu ise devlet hastanesinde daha fazla hastada kullanmıştı ($p<0,001$). İntravenöz teofilin, devlet hastanesinde daha fazla hastada kullanılmıştı ($p=0,01$).

Solunum fonksiyon testi ve arteriyel kan gazı analizi üniversite hastanesinde anlamlı olarak daha fazla bakılmıştı (sırası ile $p<0,001$, $p<0,001$).

Radyolojik tetkiklerden akciğer grafisi üniversite hastanesinde daha fazla oranda çekilmişti ($p=0,02$). Akciğer tomografisi çekilme oranı ise benzer idi ($p=0,4$).

Yatış süreleri, ortalama yatış süresi ve 11 gün üzeri yatış süresi olarak ikiye ayrıldı. Üniversite hastanesi ve devlet hastanesi arasında 11 gün ve üzeri yatan hasta sayısı ve hastaların ortalama yatış süreleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,26$).

Maliyet analizinde ise toplam maliyet devlet hastanesinde fazla idi ($p<0,001$). Günlük maliyet kişi başı benzer idi. ($p=0,07$). İlaç dışı maliyet üniversite hastanesinde anlamlı olarak fazla idi ($p=0,02$). Toplam ilaç maliyeti ve günlük ilaç maliyeti devlet hastanesinde daha fazla idi ve aradaki fark istatistiksel olarak belirgin anlamlı idi ($p<0,001$).

Sonuç: KOAH'a bağlı maliyetleri azaltmak için literatürde pek çok öneri bulunmaktadır. Bu öneriler, telemedicine, hasta eğitimi, farmakolojik bazı öneriler, pulmoner rehabilitasyon gibi yöntemlerdir. Bunların yanında, hastane yatış maliyeti, maliyetin önemli bir kısmını oluşturduğundan, rehberlere uygun şekilde tedaviye yaklaşımın hastane yatış maliyetini azaltacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Hastaneye yatış, KOAH, maliyet

**THE COST ANALYSIS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE THAT HOSPITALIZED IN UNIVERSITY HOSPITAL
AND STATE HOSPITAL**

SPECIALIZATION THESIS

MD. SERKAN YAVUZ

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

2014

SUMMARY

Introduction and purpose: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is an important mortality and morbidity reason and brings serious burdens to the economies of countries. This economical burden stems both from direct and indirect costs. Direct costs appear due to the expenses made to diagnose, treat, prevent and rehabilitate the disease. On the other hand, indirect costs appear due to labor loss. Generally direct costs are responsible for two-thirds of the total costs. The most important part of the direct costs is the hospitalization process. Studies that deal with the costs stemming directly or indirectly from COPD are very few in our country. Our purpose is to analyze the costs of the patients who are diagnosed as having the COPD and who are being treated in two different hospitals and study the treatment approaches towards COPD patients.

Tools and method: 104 patients who were being treated in Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Hospital because of COPD; and 102 patients who were being treated in Kahramanmaraş Necip Fazıl State Hospital because of COPD, 206 patients in total, were included in the study. The total medicine and other costs, daily expenditures and daily medication expenses of both patient groups were calculated and compared in the light of the data obtained from the registration system of the hospitals.

Findings: 79 (76%) of the 104 patients in Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Hospital were men, and 25 (24%) were women. The average age

was 66,6. And 79 (77,7%) of the 102 patients in Kahramanmaraş Necip Fazıl State Hospital were men, 23 (22,3%) were women, and the average age was 70,6. There were no differences in terms of gender between the groups. The average age was higher in the state hospital ($p=0,01$).

When the comorbidities are considered, the cardiac comorbidity and the patient rates with hyper-tension were meaningfully higher in university hospital ($p<0,001$). The number of the DM patients was similar ($p=0,49$).

The number of the patients who received nebulizer treatment ($p=0,02$) in university hospital and the total number of the nebulizer medication used was higher in state hospital ($p<0,001$). The number of the patients for whom intravenous medication was used and the number of the total IV medication used was higher in state hospital ($p<0,001$). The number of the patients for whom intramuscular medication was used was similar; however, the total number of the IM medication used was higher in university hospital ($p<0,001$).

The number of the oral antibiotics used was meaningfully higher in university hospital ($p<0,001$); however, the total number of the IV antibiotics used was less in university hospital, the difference between was not meaningful ($p=0,06$).

When the antibiotic groups used for patients were considered, it became clear that the penicillin group ($p<0,001$), macrolid group ($p<0,001$), and the penicillin and macrolid group as a dual group were used more in patients in university hospital. The cephalosporin and quinolon group antibiotics were used more in state hospitals ($p<0,001$). There was not meaningful differences in terms of patients who used carbapenem group antibiotics in both centers ($p=0,66$).

Inhaler corticosteroid was used in more patients in state hospital ($p<0,001$). The use of salbutamol in nebulizer form was more in university hospital ($p<0,001$) while salbutamol+ ipratropium bromur combination in nebulizer form was used in more patients in state hospital ($p<0,001$). Intravenous teobhilin was used in more patients in state hospital ($p=0,01$).

Inhalation function test arterial blood gas analysis was meaningfully dealt with more in university hospital (respectively $p<0,001$, $p <0,001$).

Chest radiography which is one of the radiological tests was applied more in university hospital ($p=0,02$). Pulmonary tomography application rate was similar ($p=0,4$).

Hospitalization durations were classified as '*average hospitalization duration*' and '*hospitalization duration over 11 days*'. There was not a meaningful difference between the number of patients with '*hospitalization duration over 11 days and over*' and the '*average hospitalization duration*' ($p=0,26$).

In cost analysis, the total cost was more in state hospital ($p<0,001$). Daily cost per capita was similar ($p=0,07$). Costs other than medication was meaningfully more in university hospital ($p=0,02$). Total medication costs and daily medication costs were more in state hospital and the difference between was statistically and distinctively meaningful ($p<0,001$).

Result: There are many suggestions to reduce the costs related with COPD in the literature. These suggestions are telemedicine, patient training, pharmacologic suggestions, pulmonary rehabilitation and other similar methods. Furthermore, we suppose that, since hospitalization costs pose a great deal of the total costs, an approach that is in accordance with the guidelines will reduce the hospitalization costs.

Key words: Hospitalization, COPD, cost.

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL KABUL.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	vii
İÇİNDEKİLER	x
TABLO LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiv
KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Morbidite	4
2.1.4. Mortalite.....	4
2.1.5. KOAH'da risk faktörleri.....	5
2.1.6. Patoloji.....	8
2.1.7. Patogenez.....	9
2.1.8. Fiziopatoloji	11
2.1.8.1. Hava akımında kısıtlanma	11
2.1.8.3. Solunum kontrolü	12
2.1.8.4. Gaz değişim anormallikleri.....	12
2.1.8.5. Aşırı mukus sekresyonu.....	13
2.1.8.6. Pulmoner hipertansiyon	13
2.1.8.7. Sistemik inflamasyon.....	13
2.1.9. Tanı	14
2.1.9.1. Semptomların değerlendirilmesi.....	14
2.1.9.2. Öykü.....	15
2.1.9.3. Fizik muayene.....	16
2.1.9.4. Spirometrik inceleme.....	17

2.1.9.4.1 Reversibilite testi	18
2.1.9.5. KOAH şiddeti ve spirometrik sınıflandırması	18
2.1.9.6. Görüntüleme	21
2.1.9.7. Özel durumlarda yapılacak tetkikler	22
2.1.9.7.1. Kompleks akciğer fonksiyon testleri	22
2.1.9.7.2. Arteriyel kan gazı.....	22
2.1.9.7.3. Alfa-1 antitripsin ölçümü.....	22
2.1.9.7.4. Ekokardiyografi	22
2.1.9.7.5. Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi (BT)	22
2.1.9.8. Ayırıcı tanı	23
2.1.10. KOAH'da prognoz.....	24
2.1.11. Tedavi	28
2.1.11.1. Hasta Eğitimi	28
2.1.11.2. Risk faktörlerinin azaltılması.....	28
2.1.11.3. Stabil KOAH tedavisi	29
2.1.11.3.1. Stabil KOAH'da ilaç tedavisi	30
2.1.11.3.1.1. Bronkodilatörler	31
2.1.11.3.1.2. İnhaler kortikosteroidler	33
2.1.11.3.1.3. Teofilin.....	33
2.1.11.3.1.4. PDE-4 inhibitörleri	34
2.1.11.3.1.5. Mukoaktif ilaçlar.....	34
2.1.11.3.1.6. Antibiyotikler.....	34
2.1.11.3.1.7. Antiinflamatuvar ilaçlar	35
2.1.11.3.1.8. Aşılar.....	35
2.1.11.3.2. Stabil KOAH'da ilaç dışı tedavi	35
2.1.11.3.2.1. Pulmoner rehabilitasyon	35
2.1.11.3.2.2. Oksijen tedavisi.....	35
2.1.11.4. Alevlenme tedavisi	36
2.1.11.4.1. Alevlenme risk faktörleri	36
2.1.11.4.2. Alevlenmelerde ayırıcı tanı.....	37
2.1.11.4.3. Alevlenmelerde tedavi yaklaşımları	37
2.1.12. KOAH'da sistemik etkiler ve komorbiditeler.....	39
2.1.12.1. Kardiyovasküler hastalıklar	40

2.1.12.2. Diabetes Mellitus	41
2.1.12.3. Polistemi, anemi, koagülopati.....	42
2.1.12.4. İskelet kas disfonksiyonu ve malnütrisyon.....	42
2.1.12.5. Osteoporoz	42
2.1.12.6. Depresyon	43
2.1.12.7. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS).....	43
2.1.12.8. Gastroözefajial reflü hastalığı (GÖRH).....	43
2.1.12.7. Akciğer kanseri	43
2.2. KOAH ve Maliyet.....	44
2.2.1. Maliyeti azaltmak için ne yapılmalı.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
3.1. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	59
KAYNAKLAR	66

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. KOAH’da risk faktörleri.....	5
Tablo 2. KOAH’da patolojik değişiklikler	8
Tablo 3. KOAH patogenezinde rol oynayan hücre ve mediyatörler	11
Tablo 5. Bronkodilatatör sonrası FEV1’e göre KOAH’da hava akımının sınıflaması (GOLD evrelemesi).....	19
Tablo 6. Semptomlar, spirometrik sınıflandırma ve gelecekteki alevlenme risklerinin kullanıldığı gruplama.....	21
Tablo 7. KOAH ve astım arasındaki farklar	23
Tablo 8. Modifie medical research council (MMRC) skalası	25
Tablo 9. 6DTY Endikasyonları.....	26
Tablo 10. 6DYT Kontrendikasyonları	26
Tablo 11. BODE indeksinin hesaplanması	27
Tablo 12. BODE indeksine göre mortalite risk tahmini	28
Tablo 13. Stabil KOAH’da farmakolojik tedavi.....	31
Tablo 14. KOAH atakta hastaneye yatış kriterleri.....	38
Tablo 15. Maliyeti azaltan farmakolojik ve non-farmakolojik müdahaleler	47
Tablo 16. Grupların demografik verilerin ve komorbitelerin karşılaştırılması	51
Tablo 17. İlaçların veriliş şekline göre grupların karşılaştırılması	52
Nebülizer ilaç kullanılan hasta sayısı.....	52
Tablo 18. Antibiyotik kullanım oranları	53
Tablo 19. Kullanılan antibiyotik sınıflarına göre grupların karşılaştırılması	54
Tablo 20. Kullanılan bronkodilatörler ve İKS karşılaştırması.....	55
Tablo 21. Radyolojik tetkikler açısından her iki merkezin karşılaştırılması	56
Tablo 22. Yatış süreleri açısından her iki grubun karşılaştırılması	57
Tablo 23. Maliyet analizi açısından iki grubun karşılaştırılması.....	58

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Makrofajlar, nötrofiller ve epitelyal hücreler arasındaki iletişim.....	10
Şekil 2. COPD Assesment Test (CAT).....	20
Şekil 3. KOAH alevlenmelerinin etkisi	36
Şekil 4. Sistemik inflamasyon ile komorbiteler arasındaki ilişki	40

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AAT	: Alfa-1 antitripsin
AKG	: Arter kan gazı
ARIC	: The Atherosclerosis Risk in Communities <i>Study</i>
BOLD	: Burden of lungdisease (Obstrüktif akciğer hastalıklarının yükü)
BREATHE	: Observational cross sectional epidemiology study in chronic obstructive pulmonary disease in the MEA region
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAT	: COPD assessment test
CHS	: The Cardiovascular Health Study
COPD	: Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	: C-reaktif protein
DALY	: Disability-Adjusted Life Year
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
DM	: Diyabetes Mellütüs
ECLİPSE	: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints
EGF	: Endotelyalgrowth faktör
EMV	: Evde mekanik ventilasyon
ERS	: EuropeanRespiratorySociety
FEV1	: Forcedexpiratory volüme in onesecond
FRC	: Functionalresidualcapacity
FVC	: Forcedvitalcapacity
GM-CSF	: Granülositmonosit koloni stimüle edici faktör
GOLD	: Globalinitiativeforobstructivelungdisease

GÖRH	: Gastroözefagialreflü hastalığı
GRO-α	: Growth related oncogene-alpha
HT	: Hipertansiyon
IC	: İspiratuvar kapasite
IFN-α	: Interferon alfa
IL-2	: İterlökin-2
IL-4	: İterlökin-4
IL-8	: İterlökin-8
IL-1β	: İterlökin-1 beta
IP-10	: Interferon gamma-induced protein 10
IRV	: İspiratuvar yedek hacim
İKS	: İnhaler kortikosteroid
İMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
İM	: İntramusküler
İNSPIRE	:Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KSÜ	: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
LABA	: Uzun etkili beta agonist
LAC	: Latin America and the Caribbean
LAMA	: Uzun etkili antikolinerjik
LTB4	: Lökotrien B4
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
MIP-1α	: Makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa
MI	: Myokard infarktüsü
MMRC	: Modifiedmedicalresearchcouncil(Değiştirilmiş ingiliz tıbbi araştırma konseyi)

MMP	: Matriks metallo proteinaz
NAC	: N-Asetil sistein
NFDH	: Necip Fazıl Devlet Hastanesi
NHLBI	: <i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
NİMV	: Noninvaziv mekanik ventilasyon
NO	: Nitrit oksit
NT-proBNP	: İnaktif N-terminal pro brain natriüretik peptid
NSAİİ	: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
ÖDİ	: Ölçülü doz inhaler
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PaO2	: Arteryel kanda oksijen basıncı
PDE4	: Fosfodiesteraz 4
PEEP	: Pozitif ekspirasyon sonu <i>basınç</i>
PGE2	: Prostaglandin E2
PGE4	: Prostaglandin E4
PGF2	: Prostaglandin F2
PPİ	: Proton pompa inhibitör
PR	: Pulmoner rehabilitasyon
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
RV	: Rezidüelvolüm
SABA	: Kısa etkili beta agonist
SAMA	: Kısa etkili antikolinergik
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SaO2	: Oksijen saturasyonu
SPSS	: Statical package for the social scienses

SVO	: Serebrovasküler olay
TGF-β1	: Transforming growthfaktör β -1
TL	: Türk Lirası
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
TORCH	: TO wards a revolution in COPD health
UPLIFT	: Understanding potential long-term impacts on function witht iotropium
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
VT	: Tidal volüm
VKİ	: Vücut kitle indeksi
V/P	: Ventilasyon/perfüzyon oranı
YLD	: Sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar
YLL	: Erken ölümler nedeniyle kaybedilen yıllar

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Ancak dünya genelinde önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya da 65 milyondan fazla kişi orta ve şiddetli derecede KOAH hastasıdır. Dünyada tüm ölümlerin ise %5'ini oluşturmaktadır. 2002 verilerine göre en sık beşinci ölüm sebebi iken 2020'de ise en sık üçüncü ölüm sebebi olacağı tahmin edilmektedir (1). Kadınlarda da sigara kullanımının artması, riskli hava partiküllerine maruziyetin artması ve insanlarda beklenen yaşam süresinin uzaması KOAH'da prevalans artmasının sebebi olarak gösterilmektedir. KOAH mortalite yanında önemli bir morbidite sebebidir ve bu da birçok ülkenin ekonomisine önemli yük getirmektedir. Ekonomik yük, hem direkt hem de indirekt maliyet sebebi ile olmaktadır. Direkt maliyet, hastalığın tanısı, tedavisi, önlenmesi ve rehabilitasyonu için yapılan harcamaları kapsarken, indirekt maliyet hastalığa bağlı iş gücü kaybı, maluliyet ve erken ölümün oluşturduğu giderleri kapsamaktadır (2). Direkt maliyet toplam maliyetin, daha önemli bir yüzdesini oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 2010 verilerine göre KOAH'a bağlı toplam maliyet 50 milyar dolar iken, bunun 30 milyar ABD doları direkt, 20 milyar ABD doları ise indirekt maliyet için harcanmıştır (3).

Direkt maliyet genel olarak dünyada KOAH'a bağlı oluşan tüm giderlerin üçte ikisini oluşturur. Direkt maliyetin en önemli kısmını hastaneye yatışlar oluşturmaktadır. Hastaneye yatışların çoğunluğu ise KOAH atak (%50-75) nedeniyle olmaktadır. Hastanın ileri yaşta olması, ileri evre KOAH olması, hastanede yatış süresinin fazla olması ve komorbiditelerin fazla olması, maliyeti arttıran faktörlerdendir (4). Hastaneye yatışlarının maliyete olan etkisi düşünüldüğünde, özellikle endüstriyel ülkelerde maliyeti azaltmak için hastaneye yatışı ve yatış süresini azaltma yönünde bir çaba görülmektedir. (5).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de KOAH prevalansı artmaktadır. Dolayısıyla buna bağlı olarak tanı, takip ve tedavi için yapılan harcamalarda artmaktadır. KOAH için yapılan harcamaların en önemli kısmını da hastaneye yatış oluşturmaktadır. Ülkemizde KOAH'a yönelik direkt ve indirekt maliyeti inceleyen

Çalışma çok azdır. Bizim bu çalışmadaki amacımız iki ayrı hastanede (niversite ve devlet hastanesi) KOAH tanısıyla yatan hastaların maliyet analizini yapmak ve KAOH'lı hasatalara tedavi yaklaşımını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), zararlı partikül ve gazlara karşı hava yollarında ve akciğer parankiminde kronik iltihabi cevaba sebep olan, sürekli ve ilerleyici hava yolu kısıtlılığına yol açan önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (6). Alevlenme ve komorbidite hastalığın ağırlığına katkıda bulunur.

Zararlı partikül ve gazların uzun süre solunum yoluyla alınması sonucu akciğerlerde gelişen kronik inflamasyon; büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimini etkilemekte, kronik bronşit, küçük hava yolu hastalığı ve amfizem gelişimine yol açmaktadır. Genetik olarak duyarlı kişilerin uygun çevresel risk faktörleri ile uzun süre karşılaşması, hastalık gelişimine neden olmaktadır. KOAH, değişken bir doğal gelişim göstermekte, aynı risk faktörleri ile karşılaşan kişilerde hastalık farklı seyir izleyebilmektedir (6).

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH, dünyada en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden birisidir ve sıklığının da giderek artacağı tahmin edilmektedir. DSÖ'nün değerlendirmelerine göre dünyada 65 milyon kişi orta ve şiddetli KOAH hastasıdır. 2005 yılında 3 milyondan fazla kişi KOAH nedeniyle ölmüştür ve bu tüm ölümlerin %5'ini oluşturmaktadır. Ancak KOAH tanısını koymak ve verileri toplamak çok zor ve pahalı olduğundan gelişmiş ülkelerde bile doğru epidemiyolojik veriler elde etmek zordur. Önümüzdeki 10 yıl içinde sıklığının %30 artması beklenmektedir. Eğer risk faktörlerinde azalma olmazsa KOAH, 2030 yılında dünya da en sık 3. ölüm sebebi olacağı tahmin edilmektedir (7).

Tanıdaki zorluklara rağmen KOAH prevalansı ile ilgili yapılan büyük çalışmalar mevcuttur. PLATINO çalışması beş Güney Amerika ülkesinde yapılmıştır ve bu çalışmada KOAH prevalansının yaşla arttığı ve en fazla 60 yaş üstü olduğu

görülmüştür. Prevelans ise %7,8 ile %19,7 arasında değişmiştir (8). Diğer bir çalışmada 18 ülkede yapılan BOLD çalışmasıdır. Bu çalışmada da ağır hastalık oranının eskiye nazaran daha yüksek olduğu ve sigara içmemiş olanlarda da KOAH prevelansının arttığı (%3-11) görülmüştür (9).

Türkiye’de KOAH epidemiyolojisine baktığımızda, BOLD çalışmasının Türkiye ayağı sonuçlarına ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre KOAH ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada, sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı (DALY) nedenleri arasında da sekizinci sıradadır. Yine BOLD çalışmasının Türkiye ayağında (Adana’da yapılmıştır) 40 yaş üstü kişilerde KOAH prevelansı %19,1 bulunmuştur (10,11).

2.1.3. Morbidite

Morbiditeyi değerlendirirken poliklinik sayıları, acile başvuru sayısı ve hastaneye yatış gibi ölçütler kullanılmaktadır. Fakat morbiditeyi değerlendirmede kullanılan ölçütler; hastane yatak sayısı, birinci/ikinci basamak sağlık kuruluşları arasındaki sevk zinciri gibi dış faktörlerden etkilenmeye eğilimli olduğu için, mortalite verilerinden daha az güvenilirdir. Son yıllarda DSÖ tarafından hastalık yükü ve morbiditeyi değerlendirmek için YLD, YLL ve DALY ölçütleri geliştirilmiştir. Küresel hastalık yükünü değerlendirmede ölçüt olarak önerilen DALY (Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılı), sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD ve erken ölümler nedeniyle kaybedilen yıllar YLL’nin toplamı olarak ifade edilen bir ölçüttür ve bu nüfustaki hastalık yükünü ifade eder. YLD ve DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir. DALY sıralamasına göre KOAH, on bir sebep içinde yedinci sıradadır (12).

2.1.4. Mortalite

KOAH tanısı koymaktaki zorluklar, hastalığın tanınmaması ve KOAH terminolojisinin tutarlı olarak kullanılmaması sebebiyle mortaliteyi doğru tayin etmek mümkün olmayabilir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada KOAH’a bağlı ölümlerin sadece %57’sinde, KOAH ölüme neden olan birincil hastalık veya ek hastalık olarak belirtilmiştir (13).

Sigara kullanımının artması, dünya nüfusunun yaşlanmasından dolayı hem KOAH sıklığı, hem de KOAH'a bağlı mortalite artmaktadır. DSÖ verilerine göre, 2000 yılında 2,74 milyon kişi KOAH sebebiyle ölmüştür. Bu ölümlerin yarısı Çin'de gerçekleşmiştir (7). 1990 yılında KOAH en sık altıncı ölüm sebebi iken, 2020 yılında üçüncü sırada yer alacağı tahmin edilmektedir (14).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 1997 yılında 100.000 kişi KOAH sebebiyle ölmüştür. Halen ABD'de 65-84 yaş arası olanlarda en sık dördüncü mortalite sebebi iken 45-64 yaş arası ve 85 yaş üstü için de en sık beşinci. ölüm sebebidir. Yine 2020'de ABD'de hem kadınlarda hem erkeklerde mortalitenin. en sık üçüncü sebebi olması beklenmektedir (15). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı ulusal hastalık yükü 2003 yılı verilerine göre, KOAH ölüm nedenleri arasında, iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler olay (SVO)'dan sonra üçüncü. sırada (%5,8) yer almaktadır (11).

2.1.5. KOAH'da risk faktörleri

KOAH gelişiminde önemli risk faktörleri kişiye ait ve çevresel faktörleri kapsamaktadır. KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 1 'de özetlenmiştir.

Tablo 1. KOAH'da risk faktörleri

Çevresel faktörler	Kişiye ait faktörler
Sigara içimi	Genetik faktörler
Mesleki maruziyet	Yaş
Hava kirliliği	Cinsiyet
Sosyoekonomik faktörler	Etnik faktörler
Diyetle ilgili faktörler	Akciğer büyüme gelişimi
-Yüksek tuzlu diyet	Hava yolu aşırı cevaplılığı
-Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	Atopi
-Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	Düşük doğum ağırlığı
Enfeksiyonlar	

KOAH ile ilişkisi en çok araştırılan risk faktörü sigaradır ve sigara KOAH ilişkisi 50 yıldır bilinmektedir (16). Sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20'dir. Yaşla birlikte (FEV1) 'in düşmesi ve bu düşüşün sigara içenlerde daha belirgin olması sebebiyle, yaş arttıkça KOAH gelişme riski artmaktadır Sigara içen KOAH'lılarda, içmeyenlere göre mortalite daha yüksektir (17). Sigara dışında tütün içeren nargile, puro, pipo gibi maddelerin de KOAH gelişme riskini artırdığı bilinmektedir (18). Pasif olarak sigara dumanına maruziyet, solunan partikül ve gaz yükünü arttırdığı için KOAH gelişme riskini arttırmaktadır (19).

Toz, gaz, duman ve organik antijenler gibi pek çok çevresel ve mesleki partiküle maruziyet KOAH riskini artırır. KOAH ile ilgili semptomlar ve işlev bozukluğunun %10-20'si mesleki maruziyetten kaynaklanmaktadır (20). KOAH ile ilişkili meslekler kömür, kadmiyum, silika, metal işçiliğidir (21). Mesleki maruziyet sigaranın etkisini artırıcı rol oynayabilir ya da kendisi sigara dumanına benzer şekilde inflamasyon oluşturabilir (22). Mesleki maruziyet dışında, ısınma, yemek pişirme ve evde diğer ihtiyaçlar için biyomas (tezek, odun arıkları, kömür vb) kullanımı KOAH için risk faktörüdür ve bu risk kadınlarda daha fazladır (23,24). Hava kirliliği ve araçlarda kullanılan fosil kaynaklı yakıtların, etkisi kesin olarak kanıtlanmamış olsa da KOAH gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (25).

Yoksulluğun KOAH riskini arttırdığı bilinmektedir (26). Ancak yoksulluk, KOAH'a neden olabilecek diğer risk faktörleri (özellikle sigara dumanı maruziyeti, intrauterin dönemden itibaren beslenme bozukluğu, mesleki faktörler, iç ve dış ortam kirliliği) ile sıklıkla bir arada gözlendiğinden, KOAH gelişme riski açısından sorunun önemli bir parçası olarak düşünülebilir.

Sınırlı bilginiz olmasına rağmen, antioksidan etkileri olan C ve E vitamini gibi vitaminlerin eksikliği KOAH gelişme riskini arttırabilir. Antioksidan vitaminlerin eksikliğinde, artan oksidatif radikallerin temizlenememesi ve dolayısıyla onların oluşturduğu destrüksiyonun böyle bir rolü olabileceği düşünülmektedir (27, 28).

Solunum yolu enfeksiyonları, KOAH için bir risk faktörü olmasının yanında KOAH alevlenmelerinde de etkilidir. Enfeksiyonların, çocukluk çağında akciğer

gelişimine negatif etkisi, sigaraya bağlı hasarı potansiyelize etmesi ve solunum yollarında kronik inflamatuvar yanıt oluşturmaması, alt solunum sisteminde hava yolu aşırı duyarlılığına yol açarak buna sebep olabilir (29). Yine tüberküloz da, endobronşiyal enfeksiyon sebebiyle, bronkostenoz ve parankimal harabiyete yol açtığı için KOAH riskini arttırır (30).

Genetik faktörler içinde KOAH'la ilişkisi en iyi bilinen genetik hastalık alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Fakat AAT eksikliği yaygın değildir ve tüm KOAH hastalarının sadece küçük bir kısmını (%1-3) açıklayabilir. (31,32). AAT, inflamatuvar hücrelerden salınan elastazı inhibe eder. KOAH yanında siroz, bronşektazi ve cilt hastalıklarına yol açar. 40 yaş altında, başka risk faktörü olmaksızın amfizem ağırlıklı KOAH tanısı olan hastalarda akla gelmelidir (33).

Yaş, KOAH için bir risk faktörü olarak kabul edilir (34). Geçmiş çalışmalarda KOAH prevalansı ve mortalitesi erkeklerde daha fazla iken, günümüzde yapılan çalışmalarda muhtemelen kadınlarda tütün alışkanlığının artmasına bağlı olarak prevalans neredeyse eşit hale gelmiştir (35).

Akciğer gelişimini ve büyümesini anne karnında ve çocuklukta etkileyen bazı faktörler KOAH için risk oluşturabilir. Örneğin düşük doğum ağırlığı olan kişilerde erişkin çağıdaki FEV1 anlamlı olarak düşük bulunmuştur (36). Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riski artmaktadır. Çocukluk çağında sık solunum yolu enfeksiyonu geçirme de KOAH riskini arttırmaktadır.

Alerjenlere ve diğer tetikleyici faktörlere karşı aşırı duyarlılığı olanlar da KOAH için artmış risk taşımaktadırlar. On bine yakın hastayı içeren bir çalışmada artmış havayolu duyarlılığı olanlarda, olmayanlara göre KOAH 4,5 kat daha fazla bulunmuştur (37). Yine astım tanısı olanların %20'sinde ilerleyen yıllarda KOAH geliştiği görülmüştür (38).

Atopik kişilerde KOAH daha sık görülebilir. Büyük bir çalışmada 3 yıllık takipte atopik kişilerde atopik olmayanlara göre hem FEV1'de hem de FEV1/FVC oranında anlamlı olarak düşme saptanmıştır (39).

2.1.6. Patoloji

KOAH'da temel patolojik değişiklikler hava yollarındadır. Ancak akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda da değişiklikler görülür. KOAH patolojisinde gözlenen değişiklikler Tablo 2 'de özetlenmiştir.

Tablo 2. KOAH'da patolojik değişiklikler

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Büyük havayolları (trakea, bronş ve çapı >2 mm havayolları)	Makrofaj CD8 T lenfosit Az sayıda Polimorf nüveli lökosit (PMNL) Eosinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skvamz metaplazi
Küçük havayolları (apı<2mm havayolları)	Makrofaj T lenfosit CD8 >CD4 B Lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL Eosinofil	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşioler fibrozis İntraluminal inflamatuvar eksuda Havayollarında daralma (obliteratif bronşiolit)
Akciğer parankimi	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj Lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi

KOAH'da havayollarındaki değişiklikler kronik inflamasyon, mukus gland hiperplazisi, goblet hücre sayısında artma, fibrozis ve küçük hava yollarında daralma şeklindedir. Amfizemde alveol duvar harabiyetine bağlı alveol tutamak kaybı oluşmaktadır. Kronik inflamasyon sonucu havayollarında, CD8+ T lenfositler, nötrofiller, CD8+ monosit ve makrofajlar da artış vardır. astım da ise CD4+ lenfositler, eozinofiller, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-5 (IL-5) artmıştır (40, 41). Kronik bronşitte mukozal sekresyon fazladır ve patolojik olarak goblet hücre sayısında artış ve submukozal glandlar da genişleme görülür (42).

KOAH'da akciğer parankimindeki patolojik değişikliklere baktığımızda: Amfizemde, terminal bronşiyol distalinde, respiratuvar bronşiyol, alveolar duktus, alveoler kese ve alveolden oluşan ve asinus denilen yapıyı temel olarak etkilemektedir. Asinuslar kapillerleri ve interstisyum ile birlikte parankimi oluşturur (43).

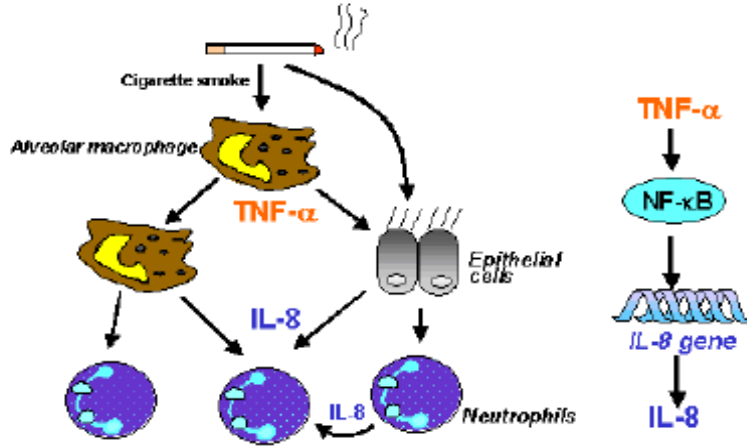
Asinusta etkilenen kısma göre amfizem üç tipe ayrılır. Proksimal asiner (sentrilobüler) amfizemde respiratuvar bronşiyol harabiyeti ve anormal dilatasyonu vardır. Bu tip, sigara içenlerde ve kömür işçilerinde yaygındır. Panasiner amfizem, asinusun tümünde genişleme veya harabiyet ile karakterizedir ve bu tip AAT eksikliği olanlarda sık görülür. Distal asiner amfizemde ise alveoler duktus etkilenir. Genç hastalarda görülen spontan pnömotoraks sıklıkla distal asiner amfizemle ilişkilidir (44).

Pulmoner damarlarda intimal hiperplazi ve kronik hipoksiye bağlı oluşan vazokonstriksiyon sebebi ile küçük pulmoner arterlerde düz kas hiperplazisi görülür. Alveollerde harabiyete bağlı kapiller yatak kaybı da gelişir (45).

2.1.7. Patogenez

Sigara dumanı ve diğer iritanlara karşı solunum yolunun verdiği inflamatuvar cevapla birlikte oluşan değişiklikler sonucu KOAH oluştuğu düşünölmektedir. Abartılı inflamatuvar yanıtın sebebi bilinmemektedir. Fakat genetik faktörler etkili olabilir. İnflamasyon, oksidatif stres ile ve proteaz/antiproteaz dengesizliği ile daha da artmaktadır. İnflamasyon, oksidatif stres ve proteaz/antiproteaz dengesizliği KOAH'ın patogenezini oluşturmaktadır (46).

İnflamasyon KOAH'da kendi başına ayrı bir antite olarak düşünülemez ve oksidatif stres ve proteaz/antiproteaz dengesizliği ile yakından ilişkilidir. KOAH'da nitrit oksit (NO) , sitokinler gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerde artar. Bunun yanında bronkoalveolar lavaj ve balgam da da sitokinler, proteazlar artmış olarak bulunur. Sigara, diğer zararlı hava partiküller ve enfeksiyon gibi faktörlerle farklı inflamatuvar hücre tiplerinde artış oluşur. Nötrofiller, makrofajlar, T lenfositler (özellikle CD8+ ve CD3+ T lenfositler), havayollarından, pulmoner arterlerden ve akciğer parankiminden alınan doku örneklerinde belirgin artmış olarak bulunur (47, 48).



Şekil 1. Makrofajlar, nötrofiller ve epitelyal hücreler arasındaki iletişim

KOAH hastalarında sigara ve diğer risk faktörleri nedeniyle akciğer parankimi ve hava yolları reaktif oksijen ürünlerine (ROS) maruz kalır. Bu da oksidatif stresi tetikleyerek pulmoner inflamasyonun artmasına sebep olur. Risk faktörlerine maruziyet ile antioksidan savunma sisteminde de değişiklikler gözlenir (49, 50).

KOAH patogenezinde üçüncü önemli faktör proteaz/antiproteaz dengesizliğidir. Proteaz/antiproteaz dengesizliği akciğerde parankimal harabiyete yol açarak amfizem oluşturur. Sigara ve biyomas maruziyeti endojen antiproteazlarda inaktivasyona neden olur ve alveolar makrofajlar nötrofiller artarak akciğer dokusunda birikir. Bu maruziyet sürekli olduğunda, nötrofil ve makrofajlardan, proteaz çeşitleri olan nötrofil elastaz, proteinaz-3, matriks metalloproteinaz (MMP) ve katepsinler salgılanarak ekstraselüler matriks, elastin fiberler ve kollajeni parçalayarak akciğer parankiminde harabiyet

oluşturur (51, 52). KOAH patogenezinde rol oynayan hücre ve mediyatörler Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. KOAH patogenezinde rol oynayan hücre ve mediyatörler

İnflamatuvar hücreler	Mediyatörler	Sonuçlar
Makrofaj	LTB4	İnflamasyon
Nötrofil	GRO- α	Periferik havayolu fibrozisi
CD8+ Tlenfosit	ROS, NO, MIP-1 α	Periferik havayolu alveol duvar harabiyeti
PGE2, PGF2, IP-10	Endotelin-1	
Dentritik hücre	TNF- α	Mukus hipersekresyonu
Eozinofil	MCP-1	
	IL-8, IL-1 β , IL-6	
	GM-CSF, TGF β	
	Büyüme faktörleri	

2.1.8. Fizyopatoloji

KOAH’da inflamasyonun patolojik sonuçları, yaşam süresi ve hayat kalitesinde önemi olan pek çok fizyolojik değişikliği ortaya çıkarır. Bu değişiklikler hava akımında kısıtlanma, pulmoner hiperinflasyon, aşırı mukus sekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu, solunum kas fonksiyonlarında ve solunum fonksiyonunda değişiklikler, gaz alış verişinde değişiklikler, pulmoner hipertansiyon ve sistemik inflamasyondur.

2.1.8.1. Hava akımında kısıtlanma

Geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu KOAH’ın başta gelen bulgusudur. İlk olarak elastin proteolizisi, akciğerde elastik ‘recoil’ (geri çekilme) basıncında azalmaya yol açar, bunun sonucu hava yollarındaki hava akımı azalır ve hava hapsi oluşur. İkinci olarak, fibrotik yeniden yapılanma, hava yollarında daralmaya yol açar. Hava yolu direnci sonucu, özellikle ekspirasyon sırasında hava akımı azalır ve akciğerden hava

çıkış sürecini uzatır (53). Biz bunu spirometri de FEV1'de azalma ve FEV1/FVC oranında azalma olarak görürüz. FEV1 hava yolu obstrüksiyonunun temel göstergesidir. Normal sağlıklı insanlarda FEV1'de yıllık azalma 20-30 ml iken, KOAH'lı hastalarda yılda 50-60 ml'dir (54).

2.1.8.2. Pulmoner Hiperinflasyon

Pulmoner hiperinflasyon ve hava hapsi, KOAH patofizyolojisinde çok önemlidir. Hiperinflasyon, dispnenin ve hayat kalitesinde bozulmanın primer sebebidir. Hastalığın başlangıç döneminde rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, buna sonraki dönemlerde total akciğer kapasitesinde (TLC) artmada eklenir. Hava yolu direncinden dolayı ekspirasyon tamamlanmadan, bir sonraki inspirasyon başlar ve bu da hiperinflasyona yol açar ve ekspirasyon sonrası alveol içi basınç (PEEP) artar. Hiperinflasyon sonucu yüksek volümler de soluma hastanın ventilatuvar pompasını olumsuz olarak etkiler, hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite (IC) ve inspiratuvar yedek hacim (IRV) belirgin azalır. Hasta yüzeysel ve hızlı solunum yapar. Bu da diyafram ve diğer solunum kasları üzerinde mekanik iş yükünün artmasına sebep olur, solunum işinde artma olur, gaz alışverişi bozulur, egzersiz kapasitesi azalır (55, 56).

2.1.8.3. Solunum kontrolü

KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun şiddetiyle orantılı olarak solunum dürtüsü artar, solunum frekansında artma ve tidal volümde (VT) azalmayla karakterize hızlı yüzeysel solunum biçimi ortaya çıkar. Hızlı ve yüzeysel solunum; solunum kasları, göğüs kafesi ve karın kaslarını olumsuz etkiler (57).

2.1.8.4. Gaz değişim anormallikleri

Gaz değişim anormallikleri hipoksemi ve hiperkapniye yol açar. Hastalık ilerledikçe gaz transferi daha da bozulur. Solunum dürtü anormalliği de bu duruma katkı yapabilir. Hiperinflasyon ve obstrüksiyon sebebiyle solunum kas yorgunluğu hiperkapniyi daha da artırır. Tüm bu değişiklikler sonucu, ventilasyon/perfüzyon (V/P) dengesi daha da bozulur (58).

2.1.8.5. Aşırı mukus sekresyonu

Lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidlerin etkisi ile goblet hücre sayısında artış ve mukus salgılayan hücrelerin hiperfonksiyonu sonucu mukus sekresyonu artar. Epidermal büyüme faktörü (EGF), mukus sekresyonunun artmasında önemli bir mediyatördür (59).

2.1.8.6. Pulmoner hipertansiyon

Orta ve şiddetli KOAH hastalarının çoğunda hafif pulmoner hipertansiyon (PAH) (25-35mmHg), nadiren de şiddetli PAH (>45 mmHg) gelişir. PAH, KOAH seyrinde bağımsız prognostik bir belirteçtir. KOAH'da pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptedir ve pulmoner vasküler direnç artışıyla ilişkilidir. Hipoksi, hiperinflasyon, amfizem, hipoksinin yol açtığı polisitemi, hem akciğerdeki inflamasyon hem de sistemik inflamasyon; pulmoner kapiller muskularizasyon, intimal duvar kalınlığı, endotelial disfonksiyon ve pulmoner vasküler direncin artması PAH riskini arttırmaktadır (60).

2.1.8.7. Sistemik inflamasyon

KOAH sadece akciğerde inflamasyona sebep olmaz ve birçok sistemde de inflamasyonu arttırır. Akciğerde artan inflamatuvar belirteçlerin, pulmoner damarlar yoluyla kana karıştığı varsayılır. Bu hastalarda kanda tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin ve C-reaktif proteinin (CRP) kanda artmış olduğu gösterilmiştir (61, 62). Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirgindir. Sistemik inflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olmakta, komorbid durumları başlatmakta veya şiddetini arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi), osteoporoz gibi durumlarda da KOAH'da olduğu gibi TNF- α , IL-6, fibrinojen ve CRP'nin artmış bulunması, bütün bu hastalıkların benzer bir sistemik enflamasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir. Kandaki CRP düzeyleriyle, hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti (FEV1, FVC, IC/TLC, GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır (63).

2.1.9. Tanı

KOAH, heterojen bir hastalık grubudur. Yaygın ve önlenbilir bir hastalıktır. Ekspiratuvar hava akımında kısıtlılık tam olarak geri dönüşümü olmayan ve çoğunlukla ilerleyicidir. Sigara ve diğer hava yolu partiküllerine karşı anormal bir inflamatuvar yanıt gelişir. Alevlenmeler ve komorbideler hastalığın progresyonunu artırır (6). Tanı koyabilmek için spirometri zorunludur. FEV1/FVC<70 ise bu durum kalıcı hava yolu kısıtlamasını gösterir. Sigara içen, 40 yaş üstü, öksürük, balgam ve nefes darlığı olan kişiler KOAH için taranmalıdır. Bu semptomlar değerlendirildikten sonra anamnez, fizik muayene, spirometri ve ilave fonksiyonel akciğer testleri KOAH tanısı koymada yardımcı olabilir. Yine de KOAH tanısı zordur çünkü tek bir altın standart yöntem yoktur.

2.1.9.1. Semptomların değerlendirilmesi

KOAH hastalarında, öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum ve balgam, kronikse yani üç aydan fazla süredir varsa ve tekrarlıyorsa tanısal olarak önemlidir. Kronik öksürük ve balgam semptomlar çıkmadan yıllar önce gelişebilir. Nefes darlığı genelde egzersiz sırasında ortaya çıkar, istirahatte nefes darlığı şiddetli KOAH hastalarında olabilir ancak çok olağan değildir (64, 65).

Tanı mutlaka spirometrik inceleme ile doğrulanmalıdır. Hafif KOAH'da, olguların temel semptomları kronik öksürük ve balgam çıkarmadır. Bu semptomlar, hava akımı kısıtlılığı gelişiminden yıllar önce başlamış olabilir ve genellikle hastalar tarafından önemsenmez. Bu durum genellikle sigara içimine, yaşlanmaya ya da kondüsyon kaybına bağlanır (6).

Hastayı hekime götüren en önemli yakınma nefes darlığıdır. Günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma, yaşam kalitesinde bozulma ve anksiyetenin en sık nedenidir. Nefes darlığı iş göremezliğe kadar gidebilir (66).

KOAH'ın ilk semptomu öksürüktür. Genellikle kronik öksürük olup, hastalar tarafından sigaraya bağlanır ve önemsenmez. Öksürük başlangıçta aralıklı olabilir, ancak daha sonraları her gün ve sıklıkla gün boyu olmaya başlar. Kronik öksürük sıklıkla produktiftir. Balgam genellikle beyaz-gri, koyu kıvamlı ve yapışkandır. Hışıltı

ve göğüste sıkışma hissi, günler arasında ya da gün içinde değişkenlik gösterebilen semptomlardır. Bu semptomlar astım veya ağır-çok ağır KOAH'da daha sık olmakla birlikte, hafif KOAH'da da görülebilir (6).

2.1.9.2. Öykü

KOAH'ın üç önemli semptomu öksürük, balgam ve egzersiz dispnesidir. Hastaların çoğu bu semptomlarla uzun sürelerce yaşadıkdan sonra doktora başvurur. Hava yolu obstrüksiyonu yavaş gelişir ve hastalar genellikle alevlenme ile tanınır. Semptomların alevlenmeden daha önce başladığı dikkatli bir anamnez ile öğrenilebilir. Egzersiz dispnesini hastalar yorgunluk, hava açlığı veya efor sırasında soluğun yetmemesi şeklinde tanımlayabilir (67).

Kronik öksürük ve balgam çıkarma, hastalığın hafif evresinden itibaren vardır. Başlangıçta hafif şiddette ve aralıklı olduğundan hasta tarafından sigara içimine ya da toz duman gibi çevresel etkenlere bağlanır ve önemsenmez. Bu nedenle hafif evredeki KOAH'lı olgularda tanıda sıklıkla gecikme yaşanır. Öksürük ileri evre olgularda her gün ya da gün boyu vardır. Öksürük genelde produktif, daha az olarak da kuru vasıftadır (68, 69, 70).

Yılda toplam üç ay veya daha uzun süre öksürük ve balgam çıkarma şikayeti olması ve bu durumun ardışık 2 yıl boyunca olması KOAH'ın epidemiyolojik tanımını oluşturur. Balgam çıkarma başlangıçta genelde sabahları görülür. Zamanla günün diğer saatlerinde de görülmeye başlar. Günlük balgam miktarı genellikle 40-50 ml'dir. Normalde beyaz-gri mukoid özellikte olan balgamın miktarının artması; renginin sarı ya da yeşile dönüşmesi havayollarında inflamatuvar mediyatörlerin artışını yansıtır ve alevlenme bulgusu olabilir. KOAH ataklarında balgam bazen kanlı olabilir.

Astımda olduğu gibi hışıltılı solunum (wheezing) ve daha çok egzersiz sonrası olmak üzere göğüste sıkışma görülür. Bu nedenle hastalar yanlışlıkla astım olarak değerlendirilebilir (67, 68, 69, 70).

En büyük risk faktörü sigara içmedir. Genelde paket/yıl olarak ifade edilir. Sigara içme süresi ve akciğer fonksiyonunda azalma arasında doz-cevap ilişkisi vardır. Fakat genetik faktörler, kişiler arasında farklılığa yol açabilir ve bu faktörlerin etkisiyle

bazen hiç sigara içmeyenler de bile KOAH gelişir. Sigara içme süresi için bir eşik değer yoktur Fakat bazı çalışmalarda 20 paket/yıl sigara içme artmış risk olarak belirlenmiştir (71, 72). Sigara dışında toz, duman ve meslek ilişkili çeşitli kimyasallar (çiftçi, fırıncı vb) mutlaka sorgulanmalıdır. Yanı sıra biyomas maruziyetide dikkate alınmalıdır. Diğer risk faktörleri olan düşük doğum ağırlığı, astım hikayesi, tüberkülozda dahil alt solunum sistemi enfeksiyonları ve ailede KOAH olması öykü ile kolayca ulaşılabilecek bilgilerdir.

Sonuç olarak hastalık öyküsü sorgulanırken öksürük, balgam çıkarma ve dispne semptomunun özellikleri ve zaman içinde seyri; astım alerji ve diğer solunumsal hastalıklarla ilgili öykü; sigara öyküsü, mesleki ve çevresel toksik gaz ve partiküllere maruziyet öyküsü ve komorbid hastalıklar dikkate alınmalıdır (67, 68, 69, 70).

2.1.9.3. Fizik muayene

Fizik muayenenin KOAH tanısında yeri sınırlıdır. En değerli bulgular oskültasyonda solunum seslerinde azalma ve ronküsüdür. Ancak muayenenin normal olması KOAH'ı dışlamaz. Diğer bulgular ise fiçi göğüs, aksesuar kasların solunuma katılması, kilo kaybı ve periferik ödemdir. Fakat bunlar genelde şiddetli KOAH'da bulunur (73). Fizik muayene bulguları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. KOAH'da fizik muayene bulguları

İnspeksiyon	Göğüs ön-arka çapının artması Yardımcı solunum kaslarının kullanılması Genellikle hızlı ve yüzeysel solunum Ortopne Büzük dudak solunumu Paradoksal abdominal solunum Ayak bileği ya da alt ekstremitte ödemi Boyun ven dolgunluğu Kaşeksi Siyanoz
Perküsyon	Hipersonarite
Palpasyon	Hepatojuguler reflü
Oskültasyon	Solunum sesi şiddetinde azalma Ekspiryumda uzama Ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer Hışıltılı solunum(wheezing) Ronküs Ral

2.1.9.4. Spirometrik inceleme

Spirometri, vital kapasite volümünü ve akım miktarını belirten bir testtir. Sonuçlar, inhaler bronkodilatör öncesinde ve sonrasında ölçülmelidir. Ölçümün doğruluğu, teknisyenin uygun talimatına göre hastanın zorlu solunum manevralarına bağlıdır. Sonuçlar zaman-volüm ve akım-volüm eğrisi şeklinde görselleştirilir. Bu sonuçlar içinde KOAH ile en çok ilişkisi olan birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ve zorlu vital kapasitedir (FVC).

KOAH tanısı için, spirometrik hava yolu obstrüksiyonu ön koşuldur. Tanı için FEV1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak bu değer baz alındığında, yaşlılarda olduğundan daha fazla, gençlerde de olduğundan daha az KOAH tanısı konulur. Bunun sebebi yaşla birlikte FEV1 değerinin azalmasıdır (74, 75).

2.1.9.4.1 Reversibilite testi

Test yapılmadan önce bronkodilatörler kesilir (kısa etkililer 6 saat, uzun etkililer 12 saat, yavaş salımlı teofilin 24 saat, uzun etkili antikolinergikler 24 saat önce). Bazal FEV1 ölçülür. Kısa etkili β_2 agonist (400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin), 160 mcg kısa etkili antikolinergik veya ikisi birden verilir, kısa etkili bronkodilatör verildiyse 15-20 dakika sonra, antikolinergikle kombine verildiyse 30-45 dakika sonra FEV1 tekrar ölçülür. Önceki FEV1 ile arasında 200 ml ya da %12'den fazla artış olması obstrüksiyonun reversibil olduğunu gösterir. 400 ml veya fazla artış varsa astımı destekler (6).

Bronkodilatör ile FEV1'in büyük oranda düzelmesi yani reversibilite, büyük oranda astımı gösterirken, KOAH'da genelde görülmez. Ancak bu durum her zaman doğru değildir ve bireylere göre değişebilir. Bu nedenle reversibilite pozitifliği KOAH'ı her zaman dışlamaz (76). Bazı KOAH olgularında reversibil hava yolu obstrüksiyonu olabileceği gibi, bazı ağır astım olgularında da irreversibil hava yolu obstrüksiyonu bulunabilir.

2.1.9.5. KOAH şiddeti ve spirometrik sınıflandırması

Tanı için spirometre kesinlikle gereklidir. Hastalığın tanısı, şiddetinin belirlenmesi, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi amacıyla kullanılır. KOAH'da hava akımının spirometrik olarak değerlendirilmesi, bronkodilatör sonrası FEV1'de beklenen değer yüzdesine göre yapılır (Tablo 5).

Tablo 5. Bronkodilatatör sonrası FEV1'e göre KOAH'da hava akımının sınıflaması (GOLD evrelemesi)

Evre I: Hafif	FEV1 \geq %80 (beklenenin)	FEV1/FVC < %70
Evre II: Orta	%50 \leq FEV1 < %80 (beklenenin)	
Evre III: Ağır	%30 \leq FEV1 < %50 (beklenenin)	
Evre IV: Çok ağır	FEV1 < %30 (beklenenin) ya da FEV1 < %50 (beklenenin) + kronik solunum yetmezliği	

2011 GOLD güncellemesi yapılanaya kadar KOAH tanımı ve sınıflamasında tek başına FEV1 değeri kullanılıyordu. Ancak sadece FEV1'e göre yapılan değerlendirme dispne ağırlığı, egzersiz kısıtlaması ve sağlık durumu ile ilgili bilgi vermemektedir. Bu amaçla hastaları evrelerken, FEV1 değerlerinin yanında yıllık alevlenme sayıları ve semptom durumları da dahil edilmiştir. Semptom skorlaması için GOLD, Modified British Medical Research Council (MMRC) (Tablo8) anketinin ve/veya KOAH değerlendirme testi CAT (COPD Assessment Test) testi (Şekil2)'nin kullanılmasını önermekte ve hastalığın ağırlığının derecelendirilmesinde bu ölçeklerden birinin mutlaka kullanımı gerekmektedir. Bu sebeple GOLD 2011 ile FEV1 ile beraber semptomları ve gelecekteki alevlenme riskini gösteren bir sınıflama geliştirilmiştir (Tablo 6) (77).

Örnek: Çok mutluyum

0 1 2 3 4 5

Çok kederliyim

			SKOR
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu	
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum	
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum	

Şekil 2. COPD Assesment Test (CAT)

Tablo 6. Semptomlar, spirometrik sınıflandırma ve gelecekteki alevlenme risklerinin kullanıldığı gruplama

GRUP A	Düşük risk az semptom GOLD 1 veya GOLD 2 hava akımı kısıtlaması ve /veya ≤ 1 /yıl alevlenme ve MMRC < 2 veya CAT skoru < 10
GRUP B	Düşük risk çok semptom GOLD 1 veya GOLD 2 hava akımı kısıtlaması ve /veya ≤ 1 /yıl alevlenme ve MMRC ≥ 2 veya CAT skoru ≥ 10
GRUP C	Yüksek risk, az semptom GOLD 3 veya GOLD 4 hava akımı kısıtlaması ve /veya ≥ 2 /yıl alevlenme ve MMRC < 2 veya CAT skoru < 10
GRUP D	Düşük risk, az semptom GOLD 3 veya GOLD 4 hava akımı kısıtlaması ve /veya ≥ 2 /yıl alevlenme ve MMRC ≥ 2 veya CAT skoru ≥ 10

2.1.9.6. Görüntüleme

Kronik bronşitli hastalarda izlenen temel radyolojik bulgular; bronş duvarı kalınlaşmaları ve bronkovasküler dallanma artışıdır (78, 79). KOAH'da akciğer grafisinde diyafram düzleşmesi ve retrosternal hava boşluğunda hacim artışı gibi aşırı havalanma bulguları, akciğerde hiperlüsens ve vasküler değişiklikler görülebilir.

Göğüs radyografilerinde tek ya da çok sayıda büller ve parankim kaybına bağlı saydamlık artışı izlenebilir. Ancak olguların çoğunda hiperinflasyon ve pulmoner vasküler yapıdaki değişiklikler temel radyolojik bulguları oluşturur. Hastaların yaklaşık % 21-50'sinde göğüs radyografisi normaldir (80,81).

Görüntüleme tanısal açıdan faydalı değildir fakat diğer durumları dışlamak veya eşlik eden tabloları saptamak için kullanılabilir. Toraks tomografisi rutin olarak önerilmez fakat ayırıcı tanıda kullanılabilir (82).

2.1.9.7. Özel durumlarda yapılacak tetkikler

2.1.9.7.1. Kompleks akciğer fonksiyon testleri

Semptomlarla spirometri arasında uyumsuzluk varsa statik akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi ölçülebilir (83).

2.1.9.7.2. Arteriyel kan gazı

FEV1<%50, FEV1≤1000 ml, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale veya solunum yetmezliği ile uyumlu bulgular varsa. klinik tablo ile örtüşmeyen nefes darlığı durumunda ve deniz seviyesinde solunan havada SaO2 < %90 ise AKG incelemesi yapılmalıdır (1).

2.1.9.7.3. Alfa-1 antitripsin ölçümü

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), AAT eksikliği prevelansının yüksek olduğu yerlerde tarama önermektedir. Genç yaşta (<40 yaş) KOAH olanlarda, ailede sık KOAH hikayesi olanlarda AAT eksikliği araştırılmalıdır. Normal değerlerin %15-20' si olması homozigot AAT eksikliğini gösterir (7).

2.1.9.7.4. Ekokardiyografi

Pulmoner hipertansiyon şüphesi olanlar, kronik solunum yetmezliği olanlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) olanlarda yapılmalıdır (6).

2.1.9.7.5. Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi (BT)

KOAH ile birlikte, pulmoner tromboemboli, akciğer kanseri, saydam akciğer ve bronşektazi kuşkusu varsa bilgisayarlı tomografi çekilmelidir (6).

2.1.9.8. Ayırıcı tanı

Persistan veya rekürren öksürük, nefes darlığı ve/veya hışıltılı solunumu olan hastalarda KOAH ile ayırıcı tanıda astım başta olmak üzere, kalp hastalıkları, bronşektazi, tüberküloz, obliteratif bronşiyolit ve diffüz panbronşiyolit akla gelmelidir. KOAH ile astım arasındaki farklar Tablo 7’de sıralanmıştır.

Tablo 7. KOAH ve astım arasındaki farklar

	KOAH	Astım
Başlama yaşı	>40 yaş	<40 yaş
Sigara öyküsü	>10 paket/yıl	Daha az önemli
Balgam	Sık	Sık değil
Allerji	Sık değil	Sık
Rinit	Sık değil	Sık
Hastalık seyri	İlerleyici, alevlenmelerle	Stabil, ataklarla
Spirometri	Kısmen iyileşir asla normale dönmez	Genelde normale döner
Semptomlar	Kalıcı	Aralıklı ve değişken
Parankim tutlumu	Sık	Sık değil

Kalp yetmezliği özellikle 70 yaş üstünde tanı almamış olabilir ve KOAH ile karışabilir. Oskültasyonda inspiyum sonunda ince ral duyulabilir, akciğer grafisinde kardiyotorasik indeks kalp lehine büyümüştür, akciğer ödemi bulguları olabilir, solunum fonksiyon testinde restriktif patern vardır (84).

Bronşektazi de bol miktarda pürülan balgam, düşük dereceli ateş ve bakteriyel enfeksiyonlarla karakterizedir. Radyolojik olarak ise bronş duvarında kalınlaşma ve bronşiyal dilatasyon vardır (82).

Tüberküloz her yaşta görülebilir, akciğer grafisinde kendine has bulguları vardır. Mikrobiyolojik tanı gereklidir.

Obliteratif bronşiyolit, genç yaş, sigara içmeyen, romatoid artriti olan ve duman maruziyeti olanlarda akla gelmelidir (1).

Diffüz panbronşiyolit, sıklıkla sigara içmeyen erkeklerde görülür, kronik sinüzit eşlik eder, radyolojik olarak bilateral küçük sentrilobuler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon tipiktir (1).

2.1.10. KOAH'da prognoz

Hava yolu obstrüksiyonu dışında KOAH'da morbidite ve mortalite riskini tahmin eden birçok faktör vardır. Bu faktörler, sigara içme, dispnenin derecesi, yaş, egzersiz kapasitesi, vücut kitle indeksi (VKİ), alevlenmeler, kardiyovasküler komorbidite ve hayat kalitesidir (85). Bu değişkenleri içeren birçok indeks geliştirilmiştir. Bu indekslerin ilki 2004 yılında geliştirilmiştir ve toplam 13 indeks vardır.

İndeksler içerisinde en sık kullanılan, BODE indeksidir. B vücut kitle indeksini(VKİ), O, hava akımı obstrüksiyonunun derecesini, D, dispneyi, E ise egzersiz kapasitesini göstermektedir. Dispne, Modifie Medical Research Council(MMRC) (Tablo 8) ile, egzersiz kapasitesi de 6 dakika yürüme testi (6DYT) ile değerlendirilir.

a- FEV1 (%): FEV1 klasik olarak KOAH'ın ciddiyetini değerlendirmede kullanılmaktadır. FEV1 beklenen değere göre %35'in altında ise ciddi hastalık olarak tanımlanır. Bu hastaların %25'i ilk iki yıl içinde kaybedilir (86).

b- Modifiye Medical Research Council (MMRC) Dispne Skalası: Dispne, KOAH'ın yetmezlik semptomlarını gösterir. Dispnenin derecesi ve hastaların hastalığı algılayışı hakkında bilgi verir. Hasta bu skalaya göre nefes darlığı derecesini 0 ile 4 arasında skora uyacak şekilde rakamla ifade eder (Tablo 8).

Tablo 8. Modifie medical research council (MMRC) skalası

EVRE 0	Ağır egzersiz dışında dispne yok
EVRE 1	Hızlı hareket ederken veya yokuş çıkarken dispne
EVRE 2	Dispne nedeniyle aynı yaştaki bireylerden daha yavaş yürüme veya yürürken soluklanmak için durma
EVRE 3	100 metre yürüdükten sonra veya birkaç dakika yürüdükten sonra soluklanmak için durma
EVRE 4	Dispne nedeniyle ev dışına çıkamamak veya giyinirken dispne

c- 6DYT: 1976 yılında ilk olarak Mc Gavin ve Copper tarafından sağlıklılarda tanımlanmış olan 12 dakika koşu testini modifiye edilip, KOAH'lı hastalarda yürüyüş testi olarak kullanılmıştır. Hastalardan en az 30 metre uzunluğundaki bir koridorda orijinali 12 dakika ve günümüzde tercih edilen 6 dakikada yürüyebildikleri kadar yürümeleri istenir (87) . Yürüme alanı en az 30 metre uzunluğunda olmalıdır. Devam edemeyeceklerini düşündüklerinde durmalarına izin verilir, yeniden başlayabileceklerini hissettiklerinde tekrar başlamaları söylenir. Testin başında ve sonunda dispne hissi kaydedilir. Oksijen saturasyonu ve kardiyak frekans da taşınabilir bir pulse oksimetre kullanılarak kaydedilir. Yürünen mesafe metre olarak kaydedilir. Hastanın hem dinlenme süresi hem de yürüme için harcadığı süre not edilir. Göğüs ağrısı, tolere edilemeyen dispne, bacak krampları, aşırı yorgunluk, terleme ve solgunluk durumunda test derhal sonlandırılmalıdır. Hastaların çoğu 6DYT boyunca maksimum egzersiz kapasitesini yapamaz, bunun yerine kendi egzersiz yoğunluğunu tercih ederler. Test sırasında durmak ve dinlenmek mümkündür. Eğer hasta kronik oksijen tedavisi almakta ise oksijen standart oranda verilmelidir (88, 89). 6DYT KOAH'lılarda mortalitenin ve sağlık durumunun önemli bir prediktörüdür. Bu test pulmoner hipertansiyon tedavi çalışmalarında standardize sonuç ölçümü olarak kullanılmaktadır(90, 91). 6DYT endikasyonları (Tablo 9)'da kontredikasyonları (Tablo 10)'da belirtilmiştir.

Tablo 9. 6DTY Endikasyonları

Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi	KOAH Kistik fibrozis Kalp yetmezliği Periferik damar hastalığı Fibromiyalji Yaşlı hastalar
Tedavi önce sonrasının karşılaştırılması	Akciğer transplantasyonu Akciğer rezeksiyonu Akciğer volüm azaltıcı cerrahisi Pulmoner rehabilitasyon KOAH Pulmoner hipertansiyon Kalp yetmezliği
Mortalite ve morbidite göstergesi	Kalp yetmezliği KOAH Primer pulmoner hipertansiyon

Tablo 10. 6DYT Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Son 1 ay içinde anstabil anjina geçirmiş olmak Son 1 ay içinde miyokard infarktüsü geçirmiş olmak
Göreceli kontrendikasyonlar	İstirahat halinde >120/dk kalp atımı olması >180 mmHg sistolik kan basıncı olması >100 mmHg diyastolik kan basıncı olması

d- Vücut kitle indeksi (VKİ): Beslenme durumunu yansıtan bir indekstir ve VKİ<21 olması kötü prognostik olduğunu gösterir.

BODE indeksi, KOAH'da atakların etkisini değerlendirmede ve hastaların progresyonunu monitörize etmede oldukça duyarlıdır. KOAH tanısı ve hastaların sınıflandırılmasında FEV1 gerekli olup, hastalığın progresyonu ve mortalite oranı için

iyi bir göstergedir. Ancak FEV1, hastalığın sistemik etkisini tam olarak yansıtmaz. Aynı şekilde FEV1 dispne derecesi ile zayıf ilişkili olup, FEV1'deki değişiklikler hastaların sağlığındaki bozulma derecesini göstermez (92). Halbu ki hipoksi veya hiperkapni, yürüme mesafesi kısalığı, dispne derecesi ve düşük VKİ gibi faktörler de KOAH'lı hastalarda ölüm riskini artırmaktadır. Çok boyutlu bir evreleme sistemi olan BODE indeksinin KOAH'lı hastaların solunumsal ve sistemik semptomları FEV1'e göre daha iyi kategorize ettiği yapılan birçok çalışma da gösterilmiştir (93, 94, 95, 96, 97). Vücut kitle indeksi (VKİ) FEV1 (%), MMRC dispne derecesi ve egzersiz kapasitesinden oluşan BODE indeksi Tablo 11'de gösterilmiştir

Tablo 11. BODE indeksinin hesaplanması

	0	1	2	3
VKI	>21	<21		
FEV1 %	>65	50-64	36-49	<35
MMRC skalası	0-1	2	3	4
6DYT (metre)	>350	250-349	150-249	<149

BODE indeksinde KOAH'ın sistemik belirtilerini gösteren VKİ ve 6DYT kullanılmaktadır. Her ikisinin de ölçümü basit ve her ikisi de ölüm riskinin bağımsız göstergeleridir (92). BODE indeksi, 10 puandan oluşan ve (0-10) yüksek değerlerin kötü sonuçların göstergesi olduğu bir skorlamadır (98). BODE indeksinde 1 puanlık artış tüm sebeplere bağlı mortalitede %34, respiratuvar mortalitede %62 oranında artışa sebep olmaktadır. Skor değerine karşılık beklenen mortalite düzeyleri ise Tablo 12'de belirtilmiştir (99).

Tablo 12. BODE indeksine göre mortalite risk tahmini

BODE indeks skor	1 yıllık mortalite	2 yıllık mortalite	3 yıllık mortalite
0-2	%2	%6	%19
3-4	%2	%8	%32
4-6	%2	%14	%40
7-10	%5	%31	%80

2.1.11. Tedavi

KOAH tedavisini dört ana başlıkta toplayabiliriz:

1-Hasta eğitimi

2-Risk faktörlerinin azaltılması

3-Stabil KOAH tedavisi

4-Alevlenmelerin tedavisi

2.1.11.1. Hasta Eğitimi

İdeal KOAH tedavisinde hasta eğitimi mutlaka olmalıdır. Hasta ve hasta yakınları hastalık hakkında bilgilendirilmelidir. Hastanın tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalıdır. Hastalığın evresine göre eğitimler devam etmeli, tedaviler bireyselleştirilmelidir. Hastanın katılımıyla tedavinin etkinliği artırılmalıdır (100).

2.1.11.2. Risk faktörlerinin azaltılması

KOAH'da risk faktörlerinin çoğu değiştirilebilir faktörlerdir. Sigarayı bırakma, KOAH gelişimini önlemek için en büyük etkiye sahip risk faktörüdür. 8045 kişiyi içeren retrospektif bir çalışmada, 25 yıl ve üzeri sigara içenlerde, daha önce içip bırakmış olan ve hiç içmemiş olanlara göre KOAH gelişme riski, artmış olarak bulunmuştur (101).

Çevresel gaz mazuriyetinin azaltılması da akciğer fonksiyonlarındaki gerilemeyi yavaşlatır. Fakat bu durum sigarayı bırakmadaki kadar belirgin değildir. Geniş hasta serisi ile yapılan bir çalışmada FEV1'de azalma, gaz maruziyeti az olanlarda küçükte

olsa daha az bulunmuştur (102). Retrospektif bir çalışma da orta ve yüksek fiziksel aktivitenin sigara içen hastalar da, akciğer fonksiyonundaki azalmayı yavaşlattığı saptanmıştır (103).

2.1.11.3. Stabil KOAH tedavisi

KOAH tedavisinin amaçları: Hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları iyileştirmek, egzersiz toleransını artırmak, akut atakları önlemek ve tedavi etmek, komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek, yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. KOAH'ın oluşması ve doğal seyrini belirleyen en önemli faktör sigara kullanımıdır. KOAH'da sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV1 kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine inmektedir. KOAH'da sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir.

Sabil KOAH tedavisinden amaçlananlar iki başlık altında toplanmaktadır (1).

1- Semptomları azalt

Semptomları hafiflet

Egzersiz toleransını artır

Yaşam kalitesini düzelt

2- Riskleri azalt

Hastalığın progresyonunu önle

Alevlenmeleri önle ve tedavi et

Mortaliteyi azalt

Stabil KOAH hastalarında tedavi hem farmakolojik hem de non-farmakolojik yöntemleri kapsar. Non-farmakolojik yöntemler; pulmoner rehabilitasyon (PR), uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), evde mekanik ventilasyon (EMV) ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır. Farmakolojik tedavi, genellikle basamak şeklindedir fakat şiddetli KOAH olanlarda bu yöntem çoğu zaman kullanılmaz.

KOAH'da tedavinin temelini bronkodilatörler oluşturur. Bu ilaçlar hastalığın şiddeti ve hastanın yanıtına göre, tek başına veya kombine olarak kullanılır.

2.1.11.3.1. Stabil KOAH'da ilaç tedavisi

Farmakolojik ajanlar semptomları azaltmak, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, yaşam kalitesi ve egzersiz toleransını arttırmak için kullanılır. Bu amaçla β 2 agonistler, antikolinerjikler, fosfodiesteraz inhibitörleri, inhaler steroidler ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. İlaçların inhaler yolla verilmesi tercih edilir. Tek bir ilacın dozunun artırılması yerine farklı gruptan olanların kombinasyonu etkiyi artırır ve yan etkiyi azaltır.

Semptomatik olan hastalarda tedavinin temelini oluşturan bronkodilatörler; gerektiğinde veya düzenli olarak, hastalığın her aşamasında kullanılmalıdır. Tedavi yanıtı değişken olduğundan hastalar yakından izlenmelidir. Tedaviye yanıt, kullanılan ilaçların etkinliğine, yan etkilerine, kişinin inhaler kullanma tekniğine ve ilaçlara uyumuna bağlıdır (6). KOAH'da farmakolojik tedavi Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Stabil KOAH’da farmakolojik tedavi

GRUP	İLK SEÇENEK	İKİNCİ SEÇENEK	ALTERNATİF SEÇENEK
A	SAMA veya SABA	LAMA veya LABA veya SABA+SAMA	TEOFİLİN
B	LAMA veya LABA	LAMA+LABA	TEOFİLİN SABA ve/veya SAMA
C	İKS+LABA veya LAMA	LAMA+LABA veya LAMA+PDE-4 inh veya LABA+ PDE-4 inh	SABA ve/veya SAMA TEOFİLİN
D	İKS+LABA ve/veya LAMA	İKS+LABA ve LAMA veya İKS+LABA ve PDE- 4 inh veya LAMA ve LABA veya LAMA ve PDE-4 inh	KARBOSİSTEİN SABA ve/veya SAMA TEOFİLİN

SABA=Kısa etkili beta agonist

LABA = Uzun etkili beta agonist

SAMA=Kısa etkili antikolinergik

LAMA=Uzun etkili antikolinergik

İKS=İnhale kortikosteroid

PDE-4 İNH= Fosfodiesteraz 4 inhibitörü

2.1.11.3.1.1. Bronkodilatörler

Tedavinin temelini oluştururlar. β_2 agonistler, antikolinergikler ve daha az kullanılan teofilinden oluşurlar. Semptomları, egzersiz kapasitesini, hava yolu

kısıtlılığını düzeltirler. Kısa ve uzun etkili formları vardır. Kısa etkili olanlar tüm semptomatik KOAH hastalarında verilir. Uzun etkili ise kısa etkili ile kontrol altına alınamayanlarda verilir. Bronkodilatörlerin inhalasyon, oral, subkutan ve intravenöz yolla verilen tipleri mevcuttur. Önerilen şekil inhalasyondur çünkü yan etkisi az ve bronkodilatör etki bu kullanım şekliyle fazladır (106).

Kısa etkili bronkodilatörler:

Kısa etkili beta agonistler (SABA), hafif semptomu olanlarda, tek başına veya antikolinerjiklerle beraber kullanılır. Etkileri hızlı başlar. Antikolinerjiklerle beraber verildiğinde bronkodilatör etkisi daha belirgindir (104). Salbutamol, Levobuterol ve Pirbuterol kısa etkili beta agonistlerdir. Bu ilaçlar genelde düzenli olarak değil, ihtiyaç halinde kullanılır. Genel olarak güvenli ilaçlardır. Ancak 76000 hastada yapılan bir çalışmada kardiyak aritmi rölatif riskini 1.3 kat arttırdığı bulunmuştur (105). Diğer yan etkileri, tremor, refleks taşikardi, hipokalemi ve periferik arteriyel dilatasyondur.

Kısa etkili antikolinerjikler (SAMA), egzersiz kapasitesini arttırmaları, dispne ve öksürüğü azaltırlar. (106). SAMA ve SABA'nın kombine verildiği çalışmalarda, kombine tedavinin FEV1'de daha fazla artış sağladığı, fakat alevlenmeleri azaltmadığı görülmüştür.

Uzun etkili bronkodilatörler:

Kısa etkili bronkodilatörlerin yetersiz olduğu durumlarda idame tedavide uzun etkili bronkodilatörler kullanılmalıdır. Bu hastalar genelde GOLD sınıflamasına göre grup B ve üzeri olan hastalardır. Uzun etkili β_2 agonistler (LABA), salmeterol, formoterol, arformoterol, indacaterol vilanteroldür. Çok sayıda çalışmada LABA'ların stabil KOAH'da faydalı olduğu gösterilmiştir. Altı bin yüz on iki kişiyi içeren TORCH çalışmasında salmeterolün plaseboya göre alevlenmeleri azalttığı, hayat kalitesini arttırdığı, akciğer fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (107). Aritmi riski LABA kullanımına bağlı olarak artmaktadır. İndakaterol ve vilanterol günde tek doz kullanılan LABA'lardır. Uzun etkilidirler ve FEV1'de belirgin artış sağlarlar. Ancak vilanterol tek başına değil, flutikazon furoat ile kombine şekilde bulunur.

Uzun etkili antikolinerjik olan tiotropium, akciğer fonksiyonunu düzeltir, dinamik hiperinflasyonu azaltır, alevlenmeleri ve dispneyi azaltır. FEV1'deki azalmayı

yavaşlatır. Kardiyovasküler yan etkileri olabilmesine rağmen UPLIFT çalışmasında tiotropium güvenli bulunmuştur (108).

Tiotropium ve LABA'ların karşılaştırıldığı bir meta-analizde, hastaneye yatış, mortalite ve yaşam kalitesi arasında fark bulunmamış fakat tiotropiumun alevlenmeleri azaltmada daha efektif olduğu bulunmuştur (109).

2.1.11.3.1.2. İnhaler kortikosteroidler

KOAH inflamatuvar bir süreç olduğundan, KOAH tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmalarda alevlenmeleri azalttığı, respiratuvar semptomlar üzerinde çok az faydalı olduğu bulunmuştur. İnhaler kortikosteroidler, KOAH tedavisinde tek başına değil, diğer bronkodilatörlerle beraber kullanılmalıdır. İnhaler kortikosteroidler, GOLD evre 3 ve 4 olan hastalarda uzun etkili bronkodilatörlerle beraber kullanılır. Astım komponenti olan KOAH'da ise inhaler kortikosteroidler, daha erken ve uzun etkili β_2 agonistlerle beraber kullanılabilir. Kombinasyonların karşılaştırıldığı INSPIRE ve TORCH çalışmalarında, plasebo veya tek başına salmeterol veya tek başına flutikazona göre mortalite oranını azalttığı, genel sağlık durumunu düzelttiği gösterilmiştir. Fakat pnömoni riski kombine tedavi ile daha fazla bulunmuştur (107, 110). Flutikazon-salmeterol, budesonid-formeterol, mometezon-formeterol kombinasyonları günde iki kez, vilanterol-flutikazon kombinasyonu ise günde 1 kez kullanılır.

KOAH hastalarında LABA ve inhaler kortikosteroide ilave olarak uzun etkili antikolinergik olan tiotropium sıklıkla kullanılır. Çalışmalarda üçlü inhaler tedavinin alevlenmeleri, hastaneye yatışı, mortaliteyi azalttığı, hayat kalitesini arttırdığı bulunmuştur (111, 112).

Sistemik steroidler de alevlenmelerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak uzun süre kullanıma bağlı yan etkiler, yan etkilere bağlı morbidite ve mortalite artışı sebebi ile şiddetli KOAH 'da bile kullanılmaması önerilmemektedir (113).

2.1.11.3.1.3. Teofilin

Üçlü inhaler tedaviye ilaveten teofilin refrakter hastalıkta kullanılabilir. Bu ilaç FEV1 ve FVC'yi düzeltmekte, gaz değişimini arttırmakta ve respiratuar kasların

fonksiyonunu düzeltmektedir. Fakat terapötik aralığı dardır. Karaciğerde metabolize olur ve serum ilaç düzeyi takibi gerekmektedir (114).

2.1.11.3.1.4. PDE-4 inhibitörleri

KOAH inflamasyonunda rol oynayan başlıca fosfodiesteraz izoenzimi ağırlıklı olarak inflamatuvar hücreler ve hava yolu düz kasında yer alan fosfodiesteraz-4 (PDE-4) olup, çalışmalar PDE-4 tipine selektif inhibitörlere odaklanmıştır. Silomilast ve Roflumilast iki selektif PDE-4 inhibitörüdür. PDE-4'lerin sadece sık alevlenmeyle giden şiddetli KOAH hastalarında endikasyonu vardır. PDE-4'ler inflamasyonu azaltır, havayolu düz kaslarında relaksasyon yapar (115). Roflumilast, oral PDE-4 inhibitörüdür.

2.1.11.3.1.5. Mukoaktif ilaçlar

KOAH'da sekresyonların azaltılmasının klinik düzelme sağladığını gösteren çok kanıt yoktur. Guanifesin, iyodinler öksürüğü ve göğüsteki rahatsızlık hissini azaltabilir ama akciğer fonksiyonlarını ve dispneyi düzeltmez. N-asetil sistein (NAC), mukolitik bir ajandır. Hayat kalitesini, 6DYT'yi, dispne skorunu düzeltmediği görülmüştür. İnhalasyon yolu ile verilmesi bronkokostrüksiyonu tetikleyebilir. NAC, antioksidan yönü ile de KOAH'da faydalı değildir (106).

2.1.11.3.1.6. Antibiyotikler

Akut ataklarda en az iki semptom (dispnede artış, balgam miktarında artış, balgam pürülansında artış) varlığında ampirik antibiyotik tedavisi düşünülebilir. Ampirik antibiyotik seçiminde yerel direnç durumunun bilinmesi önemlidir. Ampirik antibiyotik tedavisinde seçilebilecek antibiyotikler amoksisilin, koamoksilav, tetrasiklin ve makrolidlerdir. Ancak, ek risk faktörlerine [60 yaş üstü, son bir yılda dörtten fazla atak, ek hastalık ileri derecede obstrüksiyona (FEV1 < beklenenin %50'si)] sahip KOAH'lı hastalarda gram-negatif mikroorganizmalar, stafilokok, dirençli H. influenzae ve dirençli streptokok infeksiyonları daha sık görülmektedir. Bu durumda ko-amoksiklav, makrolidler, 2.-3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar kullanılabilir.

Ampirik antibiyotik tedavisine yanıt iyi olmadığında, balgamın Gram incelemesi ve balgam kültürü antibiyotik seçiminde yararlı olabilir (6).

2.1.11.3.1.7. Antiinflamatuvar ilaçlar

Antiinflamatuvarların, KOAH tedavisindeki rolleri halen açık değildir. Kromolin ve nedokromilin yararları gösterilememiştir. Kortikosteroidler, uygun bronkodilatör tedaviye rağmen semptomları yeterince düzelmeyen hastalarda denenmekte ve akut atak geçiren hastalarda kullanılmaktadır (106).

2.1.11.3.1.8. Aşılar

Pnömonokok polisakkarid aşı ve influenza aşısı tüm KOAH hastalarına önerilmektedir (106).

2.1.11.3.2. Stabil KOAH'da ilaç dışı tedavi

KOAH tedavisinde fiziksel egzersizin hastalara önerilmesinin önemli yeri vardır. KOAH hastalarının semptomatik olan ve sıklıkla günlük yaşam aktiviteleri azalmış olanlarında pulmoner rehabilitasyonun yararı gösterilmiştir (6).

2.1.11.3.2.1. Pulmoner rehabilitasyon

Kas direnci ve dayanıklılığı, yaşam kalitesini, günlük yaşam fonksiyonlarındaki bağımsızlığı artırır ve uzun süreli egzersiz sorumluluğu kazandırır. Bununla birlikte dispneyi hastaneye başvuruları ve yatışları azaltır. Egzersiz programı sayesinde kasların kanlanması artar, aerobik solunuma katılmaları sağlanır, böylece ventilasyon ihtiyacının azaldığı, kardiyak atımın arttığı ve dispne ile bacak yorgunluğunun azaldığı gözlenir (106).

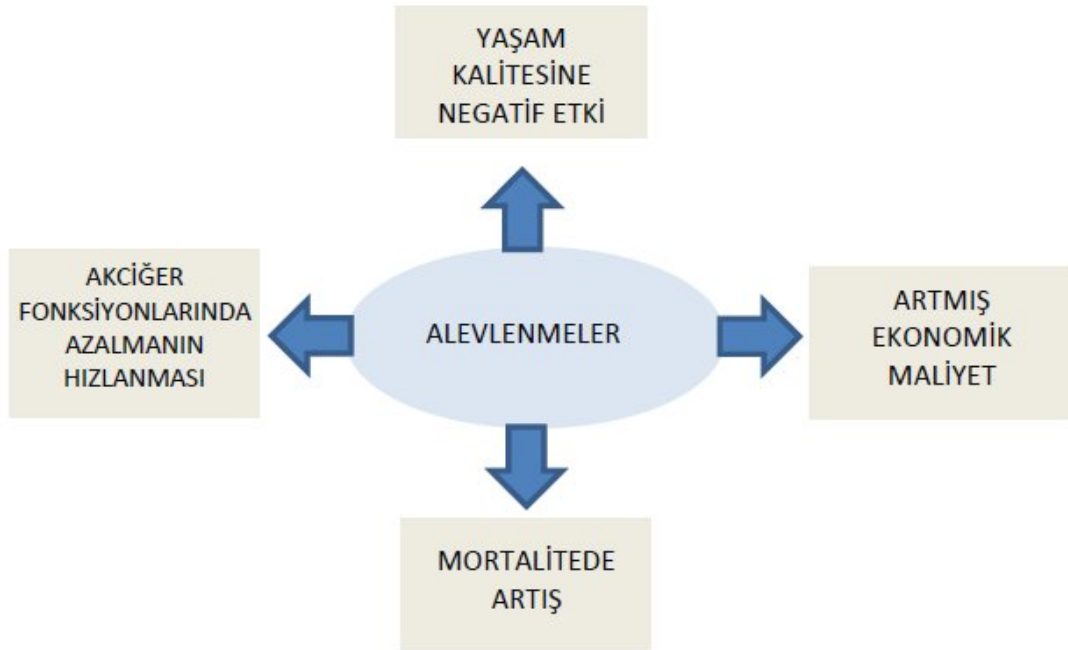
2.1.11.3.2.2. Oksijen tedavisi

Şiddetli hipoksemik KOAH hastalarında, uzun süreli oksijen tedavisi yaşam süresini artırmakta ve hayat kalitesini düzeltmektedir. Uzun süreli oksijen tedavisi istirahatte kronik hipoksemisi olan hastalara ($PaO_2 \leq 55$ mmHg veya $SaO_2 \leq 88$) olan hastalara verilmelidir. (6)

2.1.11.4. Alevlenme tedavisi

KOAH alevlenmesi, GOLD, DSÖ ve National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) tarafından, günlük varyasyonlar dışında semptomlarda akut artış olarak tanımlanır (116). Temel semptomları, öksürük sıklığı ve şiddetinde artma, balgam volümünde artma veya karakterinde değişiklik, nefes darlığında artmadır.

Alevlenmelerin %70-80'i solunum sistemi enfeksiyonlarına bağlıdır. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar siktir ve atipik bakteriler yaygın değildir. En sık bakteriyel patojenler, H. influenza, M. catarrhalis, S.pnömonia, P. Aerogenosa'dır (117). Geri kalan %20-30 hastada etioloji tam bilinmemekle birlikte, myokard iskemisi, pulmoner emboli, aspirasyon ve kalp yetmezliği olabilir.



Şekil 3. KOAH alevlenmelerinin etkisi

2.1.11.4.1. Alevlenme risk faktörleri

KOAH alevlenmesi için risk faktörleri, ileri yaş, KOAH süresi, prodüktif öksürük, antibiyotik kullanma hikayesi, kronik mukus hipersekresyonu, son birkaç yıl

içinde KOAH'a bağlı hastaneye yatış hikayesi, teofilin kullanımı, komorbitelerin olmasıdır. İki binin üzerinde orta şiddetli KOAH hastalarında yapılan ECLIPSE çalışmasında, alevlenme için en iyi gösterge, hastalığın şiddetinde bağımsız olarak daha önce KOAH alevlenmesi geçirme hikayesinin olmasıdır (118).

GOLD rehberi, hastaların FEV1 değeri ve son 12 ayda geçirilen alevlenme sayısına göre hastaları düşük ve yüksek riskli olarak ayırmıştır. Düşük risk, GOLD evre 1-2 ve/veya yılda 0-1 alevlenme, yüksek risk GOLD evre 3-4 ve/veya yılda 2'den fazla alevlenme geçirilmesidir (1).

2.1.11.4.2. Alevlenmelerde ayırıcı tanı

Alevlenme ayırıcı tanısında, kalp yetmezliği, pulmoner tromboemboli ve pnömoni akla gelmelidir (1).

2.1.11.4.3. Alevlenmelerde tedavi yaklaşımları

Atak tedavisinde en önemli olan hastanın ayaktan mı yatarak mı tedavi edileceğinin değerlendirilmesidir. Altta yatan atak nedeninin belirlenmesi, hastanın mekanik ventilasyon desteği ihtiyacının değerlendirilmesi, uygun ve etkin antibiyoterapinin en kısa sürede başlanması önemlidir. Akut atakta hastaneye yatış kriterleri, Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği tarafından 2004 yılında oluşturulmuştur (119) (Tablo14).

Tablo 14. KOAH atakta hastaneye yatış kriterleri

Ayaktan takip edilen hastalarda tedaviye yanıtızsızlık
Dispne de ciddi artış
Semptomlara bağlı uyku ve yeme bozukluğu
Hipoksemide kötüleşme
Hiperkapnide kötüleşme
Mental durumda değişme
Öz bakımda yetersizlik
Sebebi belli olmayan tanı
Pnömoni, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği, DM, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği

Mümkünse alevlenmenin sebebi bulunmalıdır. Verilen tedavi akciğer fonksiyonlarına göre düzenlenmeli, yeterli oksijen verilmeli, sekresyonlar temizlenmeli, ihtiyaç halinde entübe edilmeli, immobil hastalarda tromboemboli için profilaksi verilmeli ve beslenme desteği sağlanmalıdır.

Atak tedavisinde üç sınıf tedavi tercihi vardır. Bunlar bronkodilatör tedavi, steroid ve antibiyotik tedavisidir. Hayatı tehdit etmeyecek şiddette atak geçiren hastaların tedavisi evde yapılabilir. Bu amaçla almakta olduğu β 2 agonist dozunun arttırılması, ilave antikolinergik eklenmesi, spacer veya nebulize tedavi yöntemlerinin kullanılması, enfeksiyon kliniği olanlar için antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi, özellikle FEV1 %50 altında olanlar için tedaviye sistemik steroid eklenmesinin değerlendirilmesi gerekmektedir (120).

Antikolinergikler, etkileri daha yavaş başlamasına karşı, β 2 agonistler kadar etkilidirler. Ayrıca antikolinergikler ile sağlanan bronkodilatasyonun β 2 agonistlere göre daha fazla ve uzun süreli olduğu bildirilmektedir (120). Antikolinergiklerin bir başka üstünlüğu, β 2 agonistlerde görülen ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna bağlı hipoksemi oluşturmamalarıdır. Bu nedenle akut ataklarda, hipoksemisi belirgin olan olgularda antikolinergikler öncelikli olarak tercih edilir (121).

KOAH atak tedavisinde uzun etkili β agonistlerin (salmeterol ve formoterol) kullanımıyla ilgili sınırlı veriler mevcuttur. İki güncel küçük çalışmada, hafif KOAH atak sırasında kısa ve uzun etkili ajanlar karşılaştırılmış ve FEV1 ölçümlerinde uzun etkili ajanlarla kısa etkili ajanların benzer etkiler yaptığı gösterilmiştir (122, 123). Hava akımı obstrüksiyonlu hastaların tedavisinde ölçülü doz inhaler (ÖDİ) ve nebulizer aracılığıyla verilen bronkodilatörlerin hava yollarındaki dağılımının eşit olduğu bulunmuştur (124).

Oksijenin hastanede verilen atak tedavisinde önemli yeri vardır. Doku hipoksisini önlemek ve hücre oksijenasyonunu korumak amacıyla PaO₂ >60 mmHg veya SaO₂ >%90 değerleri sağlanmalıdır.

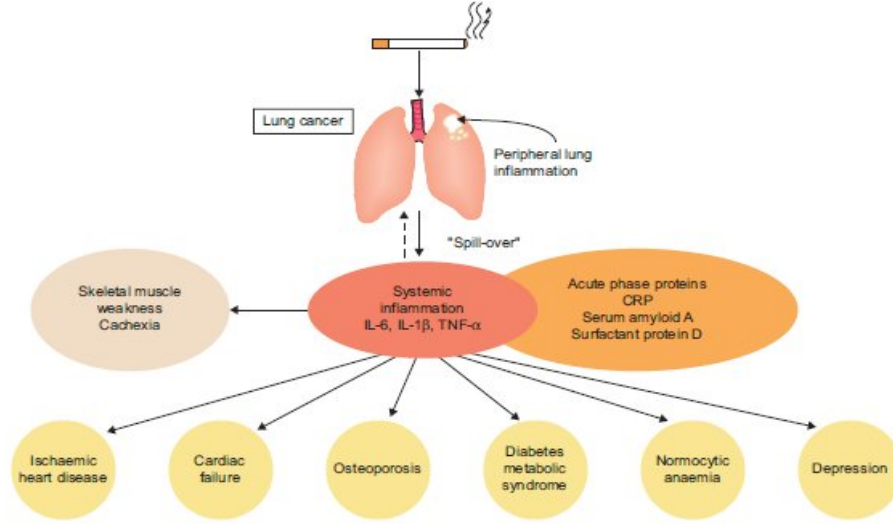
Hastaneye yatan, hızlı klinik kötüleşme ile giden KOAH atak hastaları, güncel uluslar arası yoğun bakım uzlaşısı raporuna göre non-invaziv mekanik ventilatör (NİMV) için adaydırlar (125). Endotrakeal tüp aracılığıyla yapılan mekanik ventilasyon akut KOAH atak hastalarında morbidite ve mortalite riskini artırır. Atak halindeki KOAH'da ventilatör desteği için invazif olmayan mekanik ventilasyon daha makul bir fikir haline gelmiştir. Birkaç çalışmada NİMV'nin invazif MV (İMV) gereksinimini azalttığı ve sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (126).

KOAH'lı hastaları hastaneden taburcu ederken bazı kriterler dikkate alınmalıdır. Hastanın β 2 agonist ilaç ihtiyacının dört saatin altına düşmüş olması, hastanın bazalde var olan fiziksel fonksiyonlarına dönmüş olması son 12 ile 24 saatini stabil olarak geçirmesi ve kan gazının stabil olması, sosyal desteğinin hazır bulunması bu kriterlerdendir. Bu durumda hasta yaklaşık 4 hafta sonra kontrole gelmesi planlanarak taburcu edilebilir.

2.1.12. KOAH'da sistemik etkiler ve komorbiditeler

KOAH'da ekstrapulmoner komorbiditeler yaygındır ve semptomların ortaya çıkmasında, alevlenmelerde, hastane yatışlarında, mortalite de ve maliyet üzerinde önemlidir. KOAH'da havayolu akım kısıtlılığının kardiyak fonksiyon ve başka sistemler üzerindeki etkilerinin yanında, inflamatuvar markerlerin sistemik dolaşıma taşması, iskelet kas yorgunluğu ve kaşeksi gibi sistemik etkilere yol açabilir. Sistemik

inflamasyon, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, normositik anemi, akciğer kanseri, depresyon, diyabetes mellütüs (DM) gibi komorbiditeri başlatabilir veya kötüleştirebilir. Sistemik inflamasyon ile komorbiditer arasındaki ilişki Şekil 4’de gösterilmiştir



Şekil 4. Sistemik inflamasyon ile komorbiditer arasındaki ilişki

KOAH’daki major komorbid durum kardiyovasküler hastalıklardır ve mortalitenin önemli sebebidir (127). İkinci önemli sistemik bulgu kas güçsüzlüğüdür. Özellikle üst ekstremitelerde kaslarında belirgindir. KOAH’lı hastalarda kas biyopsisinde inflamasyonun arttığı belirlenmiştir (128). Yine bu hastaların %70’ inde osteoporoz saptanmıştır. Diğer sistemik durumlar ise (DM), insülin direnci ve depresyondur.

2.1.12.1. Kardiyovasküler hastalıklar

KOAH ile kardiyovasküler hastalıklarla arasında yakın bir ilişki vardır. Sigara, ileri yaş, sedanter yaşam gibi pek çok risk faktörünün ortak olması, KOAH’ın oluşturduğu pulmoner hipertansiyonun kalp üzerine etkisi ve en önemlisi de inflamasyon ve buna bağlı ateroskleroz KOAH ve kardiyovasküler hastalıkların yakın ilişkisini açıklamaktadır. Hafif ve orta derece KOAH’ı olanlarda major ölüm sebebi

kardiyovasküler nedenler, özellikle de iskemik kalp hastalığı iken, şiddetli derecede KOAH olanlarda respiratuvar sistem kaynaklı ölüm ilk sırayı almaktadır (129).

ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) ve CHS(Cardiovascular Health Study) çalışmalarında KOAH'ı olanlarda kardiyovasküler hastalık prevalansı %20-22 arası, KOAH'ı olmayanlarda ise %9 olarak bulunmuştur (130).

Fatal miyokard infarktüs (MI) riski, sigaradan bağımsız olarak, KOAH'lı hastalarda daha fazladır. Büyük bir çalışmada KOAH hastalarında kardiyovasküler olay riski iki kat, hipertansiyon riski 1,6 kat daha fazla olarak bulunmuştur. Sol kalp yetmezliği ile KOAH arasındaki ilişki ateroskleroz kadar net değildir. Ancak kalp yetmezliği ve KOAH atağı klinik olarak overlap olabilir veya birbirine benzeyebilir. Bu durumda inaktif N-terminal proBNP (NT-proBNP) ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hafif-orta derece KOAH hastalarında yaygın değildir ama KOAH nedeniyle akciğer küçültme cerrahisine giden veya akciğer transplantasyonu yapılan hastaların ve şiddetli KOAH hastaların %50'sinde ciddi pulmoner arteriyel hipertansiyon vardır. Bu hastalarda postmortem çalışmalarda damarlarda intimada genişleme, medial tabakada incelmeye görülmüştür. Şu an için hipoksemik KOAH hastalarında pulmoner arteriyel hipertansiyon için en uygun tedavi oksijen tedavisidir (131, 132).

KOAH hastalarında aritmi prevalansı %12-14'tür ve hastalık şiddeti fazla olanlarda, alta iskemik kalp hastalığı olanlarda ve sık KOAH atağı geçirenlerde atriyal fibrilasyon daha sık görülmektedir (133).

Birçok çalışmada KOAH olanlarla kontrol grubu arasında dislipidemi prevalansının KOAH ile aynı olduğu bulunmuştur. KOAH hastalarında dislipidemi tedavisi yönetimi genel popülasyondan farklı değildir (134).

2.1.12.2. Diabetes Mellitus

Büyük popülasyon çalışmalarında Diabetes Mellütüs (DM) riskinin KOAH hafif derecede olsa bile 1,7-1,8 kat arttığı gösterilmiştir (135). Mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bunu sadece kullanılan steroid ile açıklamak yeterli değildir. Çünkü astım hastalarında DM riski artmamıştır. Muhtemelen KOAH'da artan tümör

nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6) 'nın oluşturduğu insülin direnci sebebi ile riskin arttığı düşünülmektedir (135).

2.1.12.3. Polistemi, anemi, koagülopati

KOAH hastalarında, özellikle akut alevlenmeler sırasında venöz tromboemboli riskinin daha fazla olduğu bazı çalışmalarda saptanmıştır. Fibrinojen seviyesinde artış, fibrin pıhtılarının daha yoğun olması, platelet aktivasyonu muhtemelen altta yatan mekanizmalardır. KOAH hastalarında kronik hipoksemiye bağlı polistemi gelişebilmektedir (%6). Hematokrit değeri %56'yı geçtiğinde tromboz profilaksisi yapılabilir.

Anemi KOAH hastalarında %10 ile %33 oranında görülür ve genelde normositik anemidir. Bu durum muhtemelen ilave komorbitelelere, kronik inflamasyona ve eritropoetin direncine bağlıdır. Anemisi olan hastalarda semptomlar daha belirgin, egzersiz kapasitesi daha düşük ve yaşam süresi daha kısadır (129).

2.1.12.4. İskelet kas disfonksiyonu ve malnütrisyon

KOAH'da kas disfonksiyonu %32 oranında görülür. Hastalığın şiddeti arttıkça iskelet kas disfonksiyonu da artar. Patofizyolojisinde, azalmış aktiviteye bağlı atrofi, sistemik steroid kullanımı, kaşeksi, hormon dengesizliği, hipoksi ve oksidatif stres vardır. Tip 1 kas fiberlerinden, daha dayanıksız olan tip 2 kas fiberlerine dönüşüm vardır (136). Hastada iskelet kas disfonksiyonu veya şüphesi varsa, pulmoner rehabilitasyon programı fayda sağlayabilir. Gelecekte muhtemelen etkilenen kaslara nöromusküler stimülasyon yöntemine yönelik çalışmalar artacaktır (136).

2.1.12.5. Osteoporoz

KOAH hastalarında osteoporoz ve osteopeni normal popülasyona göre %40 ile %70 oranında daha yüksektir. Evre 4 KOAH hastalarında hastaların %75'inde kemik mineral dansitometrisinde kemik yoğunluğunda azalma bulunmuştur. Erkeklerde de risk yüksektir. Hatta kemik fraktürü riski her iki cinste de eşit olarak bulunmuştur. Artmış bu risk muhtemelen, ileri yaş, immobilizasyon, sigara, kötü beslenme, düşük vücut kitle indeksi, sistemik steroid veya yüksek doz inhaler steroid kullanımı ile ilişkilidir. Ancak

sadece KOAH'ın kendisi bile, sistemik inflamasyon ile ilişkili olarak osteoporoz riskini arttırmaktadır (137).

2.1.12.6. Depresyon

Depresyon çoğu kronik hastalıkta yaygındır. KOAH'lı hastalarda da ECLIPSE çalışmasında normal popülasyona göre yüksek oranda bulunmuştur. Hastalığın şiddeti arttıkça ve alevlenmeler sırasında sıklığı artmaktadır. Sistemik inflamasyon, TNF- α ve oksidatif stres bu durumdan sorumlu olabilir (138).

2.1.12.7. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)

OSAS KOAH'lı hastalarda normal popülasyona göre daha yaygın olmamasına rağmen, hastalığın prognozu üzerinde etkilidir. OSAS'lı KOAH hastalarında pulmoner arter basıncı daha yüksek, sağ kalp yetmezliği daha sıktır. OSAS ve KOAH'ın birlikte görülmesi overlap sendromu olarak isimlendirilir ve bu hastalarda, mortalite, hastaneye yatış ve akut alevlenmeler daha sıktır (139).

2.1.12.8. Gastroözefajial reflü hastalığı (GÖRH)

GÖRH semptomarı KOAH hastalarının %30 ile %60'ında görülür ve hastalık şiddetini arttıran bir faktördür. KOAH hastalarında GÖRH'nin daha yaygın olmasının sebepleri, hiperinflasyon sebebi ile diyaframın daha aşağıya yer değiştirmesi, öksürük ve solunum sırasında abdominal kasların kullanımının bu hastalarda artmasıdır (140).

2.1.12.7. Akciğer kanseri

Sigara içen ancak normal akciğer fonksiyonlarına sahip olan olgulara göre, KOAH'lı olgularda akciğer kanseri gelişme riski 3-4 kat daha fazladır ve akciğer kanseri en sık ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır. Akciğer kanser gelişimi, KOAH'daki artmış inflamasyon ve oksidatif stress ile ilişkili bulunmuştur. Sigara dumanı maruziyeti sonrası salınan interlökin ve diğer sitokinler anjiogenezisi uyaramaktadır. KOAH'lı olgular sigarayı bıraksalar bile akciğer kanserine yönelik risk azalmakla birlikte devam etmektedir (141,142).

2.2. KOAH ve Maliyet

DSÖ'nün verilerine göre dünyada yılda 3 milyon kişi KOAH sebebi ile ölmektedir ve bu tüm ölümlerin %5'ini oluşturmaktadır. ABD'de ve Türkiye'de en sık üçüncü ölüm sebebidir (7, 11). KOAH genelde 65 ve üstü kişilerde görülmesine rağmen, orta yaş grubunda da az değildir, bu sebeple pek çok ülkede ciddi işgücü kaybına sebep olmaktadır. KOAH sağlık hizmeti kullanımı ve sağlık giderlerinde önemli bir yere sahiptir.

Kronik respiratuvar hastalıklar ABD'de polikliniğe ve acil servise başvurular içinde ilk beşte, maliyetli hastalıklar grubunda ise ilk onda yer almaktadır. İki bin on yılı itibariyle ABD'de KOAH'lı hastaların sağlık harcamaları 50 milyar ABD dolarıdır. Bu miktarın 20 milyar ABD doları direkt maliyete, 30 milyar ABD doları ise dolaylı sağlık giderlerine harcanmıştır. (3). Direkt giderleri hastane yatışları, medikasyon ve oksijen tedavisi gibi bileşenler oluşturur. Bu giderler, hastalığın şiddetine, hastanın yaşı ve sağlık durumuna ve hekime bağlıdır. KOAH'a bağlı direkt giderlerle ilgili maliyet analizinde, giderlerin %64'ünü hastane yatışları, %16'sını oksijen tedavisi, %11'ini poliklinik muayeneleri, %9'unu da ilaçların oluşturduğu görülmektedir (3).

Yedi ülkede yapılan (Avrupa ve Kuzey Amerika'da), bir çalışmada (Confronting COPD in North America and Europe Study), yıllık hasta başı toplam maliyet, 4119 ABD dolarıdır. Bununla birlikte toplam maliyetin %54'ünü direkt maliyet oluşturmaktadır. Bu çalışmada yedi ülkenin altısında, hastaların yıllık hastaneye yatış oranları %27 ile %43 arasında bulunmuştur. Acil servise başvuru %33 ile %78 arasında değişmektedir. Bununla birlikte hastaların %10 ile %15'i yılda iki kez acil servise başvurmaktadır. İndirekt maliyet ülkelere göre değişmekle birlikte en fazla Kanada, Fransa, İngiltere ve ABD gibi gelişmiş ülkelerde olmakta ve direkt maliyet ise en fazla ABD'de olmaktadır (143).

İndirekt maliyet, en sık işgücü kaybı olarak değerlendirilir. Hastaların iş yaşamı önemli ölçüde kısalmıştır. KOAH hastalarında fiziksel egzersiz %70, uyku paterni %50 oranında bozulmuştur. Hastaların %51'inde hastalık dolayısıyla işe devam etme durumunda kayıp vardır (144). KOAH'lı hastaların istihdam olma olasılığında 9 puanlık

azalma vardır. Bu durum serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastalarla benzerlik göstermektedir. Avrupa Solunum Derneği (ERS) 2003 verilerinde de on beş avrupa ülkesinde iş gücü kaybı 41300 gündür (100.000 hasta için). Orta ve doğu avrupa'da ise bu kayıp batı avrupa'nın %10'u kadardır. ABD. Ancak indirekt maliyetle ilgili yeterli çalışma yoktur. İki bin altı yılında on üç çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede sadece iki çalışma da indirekt maliyetle alakalı veriye rastlanmıştır (145).

Direkt maliyet toplam maliyetin 2/3'ünü oluşturur. Bu maliyet hastane muayenesi, yatış, ev bakımı ve ilaçlardan kaynaklanmaktadır. KOAH'ın şiddeti arttıkça maliyeti de artmaktadır. GOLD rehberine göre evre I KOAH hastasının yıllık maliyeti 1681 ABD doları iken, evre 4 KOAH hastalarında bu miktar 10812 ABD dolarına çıkmaktadır (146).

Direkt maliyetin en önemli kısmını hastane yatışları oluşturmaktadır. Direkt maliyetin %45-50'si hastaneye yatan hastalar için kullanılmaktadır. Bir KOAH hastası, aynı yaş ve cinsiyette olan ve KOAH'ı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında 2 ile 3 kat daha fazla hastaneye yatış riski taşımaktadır. Hastalığın şiddeti arttıkça hastaneye yatışlar artmaktadır. Son on yılda hastanede kalınan gün sayısı azalmasına rağmen hastaneye yatış sayısı azalmamıştır. Yatış için en sık endikasyon KOAH alevlenmeleridir. Alevlenmeler sadece solunumsal semptomların hafif alevlenmesi şeklinde olabildiği gibi, hayatı tehdit edici solunum yetmezliğine sebep olabilir veya akut koroner sendrom ve iskemik strok gibi komplikasyonlara neden olur. Yüz yirmi yedi hastanın alındığı bir çalışmada hastaların %77'sinin yılda en az bir kez alevlenme geçirdiğini gösterilmiştir (147). ABD'de 2008 verilerine göre 602 hastanede, acil serviste alevlenme sebebiyle değerlendirilen hastaların maliyeti ortalama 647 ABD doları, 4 günlük yatış 7242 ABD doları, yoğun bakımda yatış ise 44909 ABD doları olarak hesaplanmıştır. Hafif alevlenmelerde maliyet en az iken, ciddi alevlenmelerde maliyet belirgin artmaktadır. Ayrıca KOAH alevlenmesi sebebi ile hastanede yatanların %22,6'sı 30 gün içinde tekrar acil servise başvurmakta ve ikinci başvuruda maliyet ABD 2700 doları daha fazla olmaktadır (148). Alevlenmeleri azaltmak hastanın hayat kalitesini düzelterek, progresyonu azaltacak ve beraberinde maliyeti de azaltacaktır.

2.2.1. Maliyeti azaltmak için ne yapılmalı

Kısa etkili ve uzun etkili bronkodilatörlerin, inhaler kortikosteroid ve β_2 agonist kombinasyonunun ve/veya bu ilaçların üçlü kombinasyonlarının alevlenmeleri, hastaneye yatışı azatlığı ve yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir (149). Ayrıca azitromisin uzun dönem verilmesinin alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin anti inflamatuvar etkiyle alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Aşılama da yine hastaneye yatışları azaltan bir müdahaledir (150).

Sigarayı bırakma, hastalığın ilerlemesini geciktirip, hastaneye yatışları ve maliyeti azalttığı gösterilen en önemli non-farmakolojik komponenttir (150).

Pulmoner rehabilitasyonun hastalık maliyetini azalttığını direkt olarak gösteren çalışmalar olmasa da, hasta uyumunu artırması dolayısıyla hastalığın ilerlemesini, alevlenmeleri, dolayısıyla da maliyeti azaltacaktır (106).

Telemedicine, son yıllarda evde kronik hasta yönetimi için popüler olan bir yöntemdir. Özellikle evde oksijen tedavisi alan ve daha şiddetli hastalığı olan hastalarla ev telefonu, mobil telefon, internet ve video sistemi ile bağlantıya geçilir. Bu yöntem kullanılarak yapılan çalışmalarda, hastaneye yatışların, alevlenmelerin ve maliyetin azaldığı bulunmuştur. Ancak bu yöntemi kullanabilmek için, kurumsal sağlık birimi, tıbbi malzeme, hemşire, teknoloji kullanımı için teknisyenler, zaman gerekmektedir (151, 152).

KOAH'ın heterojen bir hastalık olması, hastadan hastaya tedavi yanıtlarının değişmesi, komorbitelerin fazla olması, hasta yönetimini, maliyet için yapılan çabaların karşılık bulmasını zorlaştırmaktadır. KOAH'ın şiddetini, sıklığını, alevlenmeleri dolayısıyla hastaneye yatışı ve maliyeti azaltan farmakolojik ve non-farmakolojik müdahaleler Tablo 15'de gösterilmiştir:

Tablo 15. Maliyeti azaltan farmakolojik ve non-farmakolojik müdahaleler

FARMAKOLOJİK
Uzun etkili B2 agonistler Uzun etkili antikolinergikler İnhale kortikosteroidler Azitromisin Fosfodiesteraz 4 inhibitörleri
NON-FARMAKOLOJİK
Pulmoner rehabilitasyon Sigara bırakma Egzersiz eğitimi Beslenme danışmanlığı Psikolojik destek Eğitim

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, Kahramanmaraş il merkezindeki Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi ve Necip Fazıl Devlet Hastanesi (NFDH) göğüs hastalıkları kliniğinde 2008 Ocak ve 2013 Aralık tarihleri arasında, KOAH tanısıyla yatan ve bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından takip ve tedavi edilen hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelenerek yürütüldü. Yoğun bakımda takip edilen veya sonradan kötüleşip yoğun bakıma alınan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Ayrıca hastalardan diyalize girenler, girişimsel işlem yapılanlar, örneğin gastroskopi-kolonoskopi, bronkoskopi ve pulmoner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi çekilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi göğüs hastalıkları kliniğinde KOAH tanısıyla yatarak tedavi gören 104 hasta ve Necip Fazıl Devlet Hastanesi göğüs hastalıkları kliniğinde KOAH tanısıyla yatarak tedavi gören 102 hasta olmak üzere toplam 206 hasta çalışmaya dahil edildi. Her iki hastanede yatan hastaların toplam maliyetleri, ilaç ve ilaç dışı maliyetleri, günlük maliyetleri ve günlük ilaç maliyetleri hastanelerin kayıt sisteminden hesaplandı.

Hastalara kullanılan ilaçlar ve sayıları ilaçların verilmiş şekline göre, intravenöz (İV), intramusküler (İM), nebulizer form ve subkutan olarak incelendi. Bununla birlikte kullanılan antibiyotiklerde verilmiş şekline göre oral ve İV olarak ayrı ayrı kaydedildi. Nebulizer formda verilen bronkodilatörler etken maddelerine göre gruplara ayrıldı ve ayrı ayrı sayılarak aradaki fark karşılaştırıldı. Nebulizer formdaki bronkodilatörlerden, SABA (salbutamol), SAMA+SABA (salbutamol+ ipratropium bromür) kombinasyonu değerlendirmeye alındı. Steroid olarak sadece nebulizer form İKS'ler (flutikazon veya budesonid) çalışmaya dahil edildi. Oral antibiyotik olarak penisilin grubu, sefalosporin grubu, kinolon grubu ve makrolid grubu antibiyotikler ayrı ayrı sayılarak kaydedildi. İntravenöz olarak verilen antibiyotikler hesaplanırken bu grup antibiyotiklere ek olarak karbapenem grubu antibiyotikler de ayrı ayrı sayılarak kaydedildi. İntravenöz ve İM ilaç sayıları hesaplanırken bu yolla kullanılan tüm ilaçlar dahil edildi. Subkutan olarak sadece enoksaparin dikkate alındı. İntravenöz ilaçlar

olarak antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri (PPI), antiemetikler, sistemik steroidler, non-steroid antienlamatuvar ilaçlar (NSAİİ), asetil sistein ve teofilin değerlendirmeye alındı. İntramusküler olarak da analjezikler dikkate alındı.

Yine aynı şekilde, hastaların demografik verileri, komorbiteleri, bakılan arteriyel kan gazı (AKG) sayısı, yapılan solunum fonksiyon testi (SFT) sayısı ve yatış süreleri kayıtlardan incelendi. Hastalara yapılan radyolojik tetkiklerden direkt akciğer grafisi ve akciğer bilgisayarlı tomografi sayısı epikrizler ve faturalar taranarak kaydedildi.

Hastalar, KOAH tanısı ile Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Necip Fazıl Devlet Hastanesinde göğüs hastalıkları kliniğinde yatanlar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında, toplam maliyet, ilaç maliyeti, ilaç dışı maliyet, günlük ilaç maliyeti, demografik veriler, komorbiteler, kullanılan İV, İM, subkutan ve nebülizer formlu ilaçlar, oral ve İV antibiyotikler değerlendirildi. Yatış süreleri, radyolojik tetkikler, SFT ve AKG sayıları karşılaştırıldı. Yatış süreleri ortalama olarak hesaplandı. Ayrıca yatış süresi 11 gün ve üzeri olan hastalar kaydedildi.

Maliyetlerin hesaplamasında, Maliye Bakanlığı Bütçe Uygulama Talimatında belirlenen fiyatlar dikkate alındı. Maliyetler Türk Lirası (TL) bazında hesaplanmıştır. Hesaplanan maliyetlerin ABD doları karşılığı da kaydedildi. Bir ABD doları karşılığı 2,1 TL olarak kabul edildi.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Yerel etik kurulundan 21.11.2013 tarihinde 2013/15-08 karar numarasıyla etik kurul onayı ve Necip Fazıl Devlet Hastanesi yetkililerinden gerekli onay alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Ortalamaların değerlendirilmesinde independent student's t-testi, yüzdelerin değerlendirilmesinde Ki- kare testi kullanıldı. İV ilaç sayısı, nebülizer ilaç sayısı, oral antibiyotik sayısı, AKG sayısı, SFT sayısı, toplam maliyet ve ilaç maliyeti parametrelerinde dağılım eşit olmadığından Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS 17,0 istatistik paket programında yapıldı.

4. BULGULAR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi göğüs hastalıkları kliniğinde KOAH tanısı ile yatan 104 hastadan 79 (%76)'sı erkek, 25 (%24)'ü kadındı. ve bu hastaların yaş ortalaması 66,6 yıl idi. Necip Fazıl Devlet Hastanesi göğüs hastalıkları kliniğinde KOAH tanısı ile yatan 102 hastadan 79 (%77,7)'u erkek, 23 (%22,3)'ü kadın idi. Bu hastaların yaş ortalaması ise 70,6 yıl idi. Her iki grup arasında cinsiyet açısından fark yoktu ($p=0.80$) ancak yaş ortalaması açısından fark belirgin olarak anlamlı idi ($p=0,01$).

Çalışmamıza aldığımız tıp fakültesi hastanesinde yatan hastaların sosyal güvenceleri 80 (%76,9) hasta Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), 19 hasta (%18,2) Yeşil Kart, kalan 5 hasta ise (%4,8) diğer kurumlar olarak bulundu. Necip Fazıl Devlet Hastanesinde yatan hastaların sosyal güvencesi ise 96 hastanın (%94,1) SGK, 6 hastanın (%5,9) Yeşil Kart idi.

Komorbiteler açısından bakıldığında, kalp hastalıkları olarak aterosklerotik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği olanlar bu parametre içinde kaydedildi. Üniversite hastanesindeki hastalardan 31 (%29,8)'i kardiyak komorbiteye sahip iken, devlet hastanesindeki hastalardan 10'unda (%9) kardiyak komorbite vardı. Üniversite hastanesinde kardiyak komorbitesi olanlar daha fazlaydı ve bu açıdan her iki merkez arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Hipertansiyonu olan hasta sayısı üniversite hastanesinde 34 (%32,6) iken, devlet hastanesinde 13 (%12,7) idi. Aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0.001$). DM olan hasta sayısı üniversite hastanesinde 4 (%3), devlet hastanesinde 6 (%5) hasta idi. DM için her iki merkez arasında fark yoktu ($p=0,49$). Demografik verilerin ve komorbitelerin özeti Tablo 16 'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Grupların demografik verilerin ve komorbitelerin karşılaştırılması

	Üniversite hastanesi	Devlet hastanesi	p değeri
Yaş (yıl)	66,6±11,5	70,6±11,3	0,01
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	79/25	79/23	0,80
Kalp Hastalığı	31 (%29,8)	10 (%9)	<0,001
Hipertansiyon	34 (%32,6)	13 (%12,7)	<0,001
DM	4 (%3)	6 (%5)	0,49

Üniversite hastanesinde nebulizer tedavi alan hasta sayısı 99 (%95), devlet hastanesinde 102 (%100) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$). Kullanılan nebulizer ilaç sayılarına (toplam adet) bakıldığında devlet hastanesinde 4838 adet, üniversite hastanesinde 3460 adet nebulizer ilaç kullanılmıştı. Bu sonuçlarla devlet hastanesinde daha fazla sayıda nebulizer ilaç kullanıldığı görüldü ve aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). İntravenöz ilaç kullanılan hasta sayısı üniversite hastanesinde 99 (%95), devlet hastanesinde ise 102 (%100) idi. Kullanılan toplam İV ilaç (antibiyotik, sistemik steroid, antiemetik, PPI, teofilin, NSAİİ, asetil sistein) sayısına bakıldığında üniversite hastanesinde 2795 adet, devlet hastanesinde ise 5936 adet İV ilaç kullanılmıştı. Devlet hastanesinde daha fazla İV ilaç kullanımı vardı. Aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). İntramusküler ilaç kullanılan hasta sayısı üniversite hastanesinde 5 (% 4), devlet hastanesinde 3 (%2) idi, aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,48$). Kullanılan toplam İM ilaç sayısı üniversite hastanesinde 22 devlet hastanesinde ise 10 olarak bulundu ve iki merkez arasında anlamlı fark vardı ($p=0,02$). Üniversite hastanesinde 80 (% 76), devlet hastanesinde 57 (%55,8) hastada enoksaparin kullanılmıştı. Üniversite hastanesinde enoksaparin daha fazla kullanılmıştı

ve aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). İlaçların veriliş şekline göre grupların karşılaştırılması Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. İlaçların veriliş şekline göre grupların karşılaştırılması

	Üniversite hastanesi	Devlet hastanesi	p değeri
Nebülizer ilaç kullanılan hasta sayısı	99 (%95)	102 (%100)	0,02
Toplam nebulizer ilaç sayısı	3460	4838	<0,001
İV ilaç kullanılan hasta sayısı	99 (%95)	102 (%100)	0,02
Toplam İV ilaç sayısı	2795	5936	<0,001
İM ilaç kullanılan hasta sayısı	5 (%4)	3 (%2)	0,48
Toplam İM ilaç sayısı	22	10	0,02
Subkutan ilaç kullanılan hasta sayısı	80 (%76)	57 (%55,8)	<0,001
Toplam subkutan ilaç sayısı	509	427	<0,001

Kullanılan antibiyotikler de oral ve İV olarak ikiye ayrılarak, iki merkez arasında karşılaştırma yapıldı. Üniversite hastanesinde oral antibiyotik kullanılan hasta sayısı 56 (%53) iken, bu sayı devlet hastanesinde 13 (%12,7) idi. Aradaki fark istatistiksel olarak belirgin anlamlı idi ($p<0,001$). İntravenöz antibiyotik kullanılan hasta sayısı üniversite hastanesinde 58 (%55,7) iken devlet hastanesinde 90 (%88) idi ve devlet hastanesinde üniversite hastanesine oranla daha fazla hasta da İV antibiyotik kullanımı vardı. Aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Kullanılan toplam oral antibiyotik sayısına bakıldığında üniversite hastanesinde 795, devlet hastanesinde 127 adet idi. Kullanılan toplam İV antibiyotik sayısına bakıldığında ise üniversite hastanesinde 1216 adet, devlet hastanesinde 1696 adet idi. Kullanılan oral antibiyotik sayısı üniversite hastanesinde daha fazla iken aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Toplam İV antibiyotik sayısı ise üniversite hastanesinde daha azdı. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,06$). Antibiyotik kullanım oranları Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Antibiyotik kullanım oranları

	Üniversite hastanesi	Devlet hastanesi	p değeri
Oral antibiyotik kullanılan hasta sayısı	56 (%53)	13 (%12,7)	< 0,001
Toplam oral antibiyotik sayısı	795	127	< 0,001
İV antibiyotik kullanılan hasta sayısı	58 (%55,7)	90 (%88)	<0,001
Toplam İV antibiyotik sayısı	1216	1696	0,06

Kullanılan antibiyotik grupları da geriye dönük olarak kayıtlardan bakılarak değerlendirildi. Penisilin grubu antibiyotik kullanılan hasta sayısı üniversite hastanesinde 53 (%50,9) iken, devlet hastanesinde 22 (%21,5) idi. Aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Sefalosporin grubu antibiyotikler üniversite hastanesinde 19 hastada (%18,2), devlet hastanesinde ise 44 hastada (%43,1) kullanılmıştı ve devlet hastanesinde daha fazla kullanılmıştı. Aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Makrolid grubu antibiyotikler üniversite hastanesinde 25 (%24) hastada kullanılmış iken devlet hastanesinde 6 (%5) hastada kullanılmıştı ve aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Penisilin ve makrolid grubu ikili olarak üniversite hastanesinde 14 (%13,4), devlet hastanesinde 2 (%1,9) hastada kullanılmıştı. Aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p=0,002$). Sefalosporin ve makrolid grubu antibiyotikler ikili olarak üniversite hastanesinde 8 (%7,6), devlet hastanesinde 2 (%1,9) hastada kullanılmıştı ve arada anlamlı fark saptanmadı ($p=0,54$). Kinolon grubu antibiyotik kullanılan hasta sayısı üniversite hastanesinde 5 (%4,8), devlet hastanesinde 35 (%34,3) idi ve bu grup antibiyotikler devlet hastanesinde daha fazla kullanılmıştı. Aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Karbapenem grubu antibiyotik kullanılan hasta sayısı üniversite hastanesinde 3 (%2,8), devlet hastanesinde 2 (%1,9) idi ve anlamlı bir fark yoktu ($p=0,66$). Kullanılan antibiyotiklerin karşılaştırılması Tablo 19’ da gösterilmiştir.

Tablo 19. Kullanılan antibiyotik sınıflarına göre grupların karşılaştırılması

	Üniversite hastanesi	Devlet hastanesi	p değeri
Penisilin	53 (%50,9)	22 (%21,5)	<0,001
Sefalosporin	19 (%18,2)	44 (%43,1)	<0,001
Makrolid	25 (%24)	6 (%5)	<0,001
Penisilin+makrolid	14 (%13,4)	2 (%1,9)	0,002
Sefalosp+makrolid	8 (%7,6)	2 (%1,9)	0,54
Kinolon	5 (%4,8)	35 (%34,3)	<0,001
Karbapenem	3 (%2,8)	2 (%1,9)	0,66

İnhaler kortikosteroid kullanımına bakıldığında üniversite hastanesinde 72 (%69,2) hastada, devlet hastanesinde 94 (%92,1) hastada İKS kullanılmıştı. Devlet hastanesinde daha fazla kullanılmıştı ve aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Nebülizer formda salbutamol kullanılan hasta sayısı üniversite hastanesinde 57 (%54,8), devlet hastanesinde ise 25 (%24,5) idi. Nebülizer formdaki salbutamol kullanımı üniversite hastanesinde daha fazla idi. Aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Yine nebülizer formdaki salbutamol+ ipratropium bromür kombinasyonunu ise üniversite hastanesinde 48 (%46,1), devlet hastanesinde 85 (%83,3) hastada kullanılmıştı. Aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Salbutamol üniversite hastanesinde, salbutamol + ipratropium bromür kombinasyonu ise devlet hastanesinde anlamlı olarak daha fazla kullanılmıştı. İntravenöz teofilin kullanımına baktığımızda üniversite hastanesinde 67 (%64,4), devlet hastanesinde 81 (%79,4) hastada kullanılmıştı. Teofilin devlet hastanesinde daha fazla kullanılmıştı ve her iki merkez arasında belirgin anlamlı fark vardı ($p=0,01$). İnhaler kortikosteroid, salbutamol, salbutamol+ipratropium bromür ve teofilin kullanımı Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Kullanılan bronkodilatörler ve İKS karşılaştırması

	Üniversite hastanesi	Devlet hastanesi	p değeri
İKS	72 (%69,2)	94 (%92,1)	<0,001
Salbutamol	57 (%54,8)	25 (%24,5)	<0,001
Salbutamol+ipratropium bromür	48 (%46,1)	85 (%83,3)	<0,001
Teofilin	67 (%64,4)	81 (%79,4)	0,01

Solunum fonksiyon testi üniversite hastanesinde 64 (%61,5) hastaya, devlet hastanesinde 18 (%17,6) hastaya yapılmıştı ve üniversite hastanesinde daha fazla SFT yapılmıştı. Aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Arteriyel kan gazı analizi üniversite hastanesinde 79 (%75,6) hastada, devlet hastanesinde ise 17 (%16,6) hastada yapılmış ve AKG analizi yapılan hasta sayısı üniversite hastanesinde daha fazlaydı. Aradaki fark ise belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Radyolojik tetkiklerden akciğer grafisi ve akciğer bilgisayarlı tomografisi çekimi açısından iki merkez karşılaştırıldı. Akciğer grafisi üniversite hastanesinde 89 (%85,5) hastaya, devlet hastanesinde 74 (%72,5) hastaya çekilmişti ve aradaki fark anlamlı idi ($p=0,02$). Akciğer tomografisi üniversite hastanesinde 32 (%30,7), devlet hastanesinde 26 (%25,4) hastaya çekilmişti ve arada istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,4$). Radyolojik tetkiklerin karşılaştırılması Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Radyolojik tetkikler açısından her iki merkezin karşılaştırılması

	Üniversite hastanesi	Devlet hastanesi	p değeri
Akciğer grafisi	89 (%85,5)	74 (%72,5)	0,02
Akciğer tomografisi	32 (%30,7)	26 (%25,4)	0,4

Yatış süreleri, ortalama yatış süresi ve 11 gün ve üzeri yatış süresi olarak ikiye ayrıldı. Üniversite hastanesinde 11 gün ve üzeri yatan hasta sayısı 12 (%11,5) iken devlet hastanesinde 11 gün ve daha fazla yatan hasta sayısı 16 (%15,6) idi. On bir gün ve üzeri yatış süresi açısından her iki merkez benzerdi ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,4$). Ortalama yatış süreleri de hesaplandı. Üniversite hastanesinde 6,6 gün devlet hastanesinde 7,2 gün idi ve aradaki fark anlamlı değil idi ($p=0,26$). Yatış sürelerinin karşılaştırılması Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Yatış süreleri açısından her iki grubun karşılaştırılması

	Üniversite hastanesi	Devlet hastanesi	p değeri
11 gün altı yatış süresi	92 (%88,5)	86 (%84,4)	0,4
11 gün ve üstü yatış süresi	12 (%11,5)	16 (%15,6)	0,4
Ortalama yatış süresi	6,6±3,7 gün	7,2±3,9 gün	0,26

Maliyet analizinde ise toplam maliyet, günlük maliyet, ilaç maliyeti, ilaç dışı maliyet ve günlük ilaç maliyeti her iki grup arasında incelendi. Toplam maliyet üniversite hastanesinde kişi başı ortalama 740 TL (352,3 ABD doları) iken devlet hastanesinde 938 TL (446,6 ABD doları) idi. Kişi başı ortalama maliyet devlet hastanesinde daha fazla bulundu. Aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Günlük maliyet üniversite hastanesinde ortalama kişi başı 115,5 TL (55 ABD doları), devlet hastanesinde ise 126,6 TL olarak bulundu ve arada istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,07$). İlaç dışı maliyet üniversite hastanesinde ortalama kişi başı 524 TL (60,2 ABD doları) iken, devlet hastanesinde 453 TL (215,7 ABD doları) idi. İlaç dışı maliyet üniversite hastanesinde anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0,02$). Toplam ilaç maliyeti üniversite hastanesinde 247 TL (117,6 ABD doları) devlet hastanesinde ise 484 TL (230,4 ABD doları) idi ($p<0,001$). Günlük ilaç maliyeti üniversite hastanesinde ortalama kişi başı 38,7 TL (18,4 ABD doları) iken, devlet hastanesinde 60,2 TL (26,6 ABD doları) olarak bulundu ($p<0,001$). Toplam ilaç maliyeti ve günlük ilaç maliyeti devlet hastanesinde daha fazla idi ve aradaki fark belirgin olarak anlamlı idi. Toplam maliyet, günlük maliyet, ilaç dışı maliyet, toplam ilaç maliyeti ve günlük ilaç maliyetinin karşılaştırılması Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23. Maliyet analizi açısından iki grubun karşılaştırılması.

	Üniversite hastanesi	Devlet hastanesi	p değeri
Toplam maliyet	740±499,6 TL	938±849,7 TL	<0,001
Günlük maliyet	115,5±39,9 TL	126,6±49,5 TL	0,07
İlaç dışı maliyet	524±336,9 TL	453±250,4 TL	0,02
İlaç maliyeti	247±288,7 TL	484±687 TL	<0,001
Günlük ilaç maliyeti	38,7±54,8 TL	60,2+45 TL	<0,001

Mortalite oranları açısından karşılaştırıldığında üniversite hastanesinde hastanede yatış sırasında hiçbir hasta kaybedilmedi. Devlet hastanesinde ise bir hasta takibi sırasında ölmüştü. Ölüm oranlarının az olması ve ölüm olmamasının sebebi olarak yoğun bakıma alınan hastaların çalışmaya alınmaması olduğunu düşünmekteyiz.

5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), zararlı partikül ve gazlara karşı hava yollarında ve akciğer parankiminde kronik iltihabi cevaba sebep olan tedavi edilebilir önlenabilir bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünyada 65 milyondan fazla kişi orta ve ağır KOAH hastasıdır. İki bin beş yılında üç milyon kişi KOAH sebebiyle ölmüştür ve tüm dünyada ölümlerin %5'ini oluşturmaktadır. KOAH dünya genelinde 2002 yılında en sık beşinci ölüm sebebi iken GOLD 2011 güncellemesine göre dördüncü sıraya yükselmiştir. Eğer KOAH'ı azaltmak için önlem alınmazsa önümüzdeki on yıl içinde ölümlerin %30 artacağı ve 2030 yılında dünyada en sık üçüncü ölüm sebebi olacağı tahmin edilmektedir (7).

Önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmasının yanında KOAH'ın yüksek maliyeti ülke ekonomilerine ciddi yük getirmektedir. ABD verilerine göre KOAH için kullanılan toplam maliyet 1993'de 24 milyar ABD doları iken 2010'da toplam maliyet 50 milyar ABD doları olmuştur. Bunun 30 milyar ABD dolarını direkt maliyet (muayene, hastaneye yatış, tetkikler, ev bakımı ve ilaçlar), 20 milyar ABD dolarını da indirekt (iş gücü kaybı) maliyet oluşturmaktadır. ABD verilerine göre KOAH için kullanılan toplam maliyette 17 yılda 2 kattan daha fazla artış saptanmıştır. 2010 verilerine göre direkt maliyet toplam maliyetin yaklaşık 3'te 2'sini oluşturmaktadır (3).

Direkt maliyetlerin en önemli kısmını ise hastaneye yatışlara bağlı harcamalar oluşturmaktadır. Kanada, Fransa, İtalya, İspanya, Hollanda, ABD ve İngiltere'yi içeren bir çalışmada hastaneye yatış maliyeti direkt maliyetin %52-84'ünü oluşturmaktadır (143). İngiltere de direkt maliyetin %54'ünü hastane yatışları oluşturmaktadır (153). İtalya da yapılan bir çalışmada KOAH'ın şiddetine göre direkt maliyet yıllık 1500 ila 3900 avro arasında değişmektedir (154). Hollanda da yine KOAH'a bağlı direkt maliyet astım için yapılan harcamaların üç katı olduğu belirtilmiştir. (155). Romanya da 85 hastada yapılan bir çalışmada ise bir yılda hasta başı direkt maliyet 1456 avro bulunmuş, bu maliyetinde %82,5'nin hastane yatışlarının olduğu belirtilmiştir (156). Kanada da 2008 verilerine göre KOAH'lı hastalarda her bir günlük yatış için 1000

Kanada doları harcanmaktadır ve hastaneye yatışın yıllık toplam maliyeti ise 1,5 milyar Kanada doları olarak belirtilmiştir (157).

KOAH hastalığının evresinin maliyet üzerinde önemli etkileri olmaktadır. Kore’de yapılan bir çalışmada ileri evre KOAH’lılarda toplam maliyet diğer evredeki KOAH’lı hastaların toplam maliyetine göre üç kat daha fazla bulunmuştur (158). ABD verilerine göre yıllık hastane yatış maliyeti evre 1 KOAH hastaları için 680 ABD doları, evre 2 KOAH için 2658 ABD doları, evre 3 KOAH için 6770 ABD dolarıdır (3). Japonya’da ise orta şiddetli KOAH’ı olan hastaların yıllık direkt maliyeti ortalama 3694 ABD dolarıdır (159). Bu sonuçlar dünyadaki bütün ülkelerde KOAH’lı hastaların hastane yatış maliyetinin ülkelerin bütçelerine ciddi yük getirdiğini göstermektedir.

Direkt harcamaların en önemli kısmını hastane yatışları oluşturduğundan, bu maliyeti azaltmak için hastane yatışlarını azaltma yönünde özellikle endüstriyel ülkelerde bir çaba görülmektedir. Hastane yatışlarını önlemek için telemedicine, evde hospitalizasyon gibi teknikler geliştirilmektedir. Özellikle son yıllarda telemedicine ile hastane maliyeti, ilaç maliyeti, sağlık bakımı personel giderleri gibi direkt mali yükün yanında indirekt maliyetlerde de belirgin bir azalma gözlenmiştir ve hastaneye yatırılmayan bu hasta grubunda enfeksiyonların daha az oranda görülmesi maliyeti azaltan bir faktördür (5). Latin Amerika ve Karayip Adalarını kapsayan LAC çalışmasında 1990-2012 yılları arasında hastaneye yatan her 1000 hastadan 35’nin (%3,5) KOAH sebebiyle yatırıldığı tespit edilmişti. Bu hastaların çoğu evre 1 ve evre 2 KOAH olduğu görülmüştü. Hastaların çoğunun ileri yaşlı erkek hastalar olduğu tespit edilmişti. Oluşan yüksek maliyetin bu ülkelerde KOAH hastalarının uygunsuz ve yetersiz tedavi almasından dolayı daha fazla akut atak gelişmesi ve daha fazla hastaneye yatışa yol açtığı ve bununda yüksek maliyete yol açtığı belirtilmiştir (163). Hastaneye yatışların en sık sebebi ataklar olduğu için tanının erken konulması ve tedavinin tam olarak yapılması hem hastaneye yatışları hem de maliyeti azaltacaktır.

Direkt maliyetin en önemli kısmını hastaneye yatışlarına bağlı harcamalar olduğunu belirtmiştik. Ülkemizde KOAH tanısıyla yatan hastalardaki maliyeti inceleyen çalışmalara baktığımızda, 2011 yılında yayınlanan ve ülkemizde bir göğüs hastalıkları hastanesinde (devlet hastanesi) Özkaya ve ark.’nın çalışmasında, 5 yılda yatan toplam

7832 hastada hasta başı yatış maliyeti 718 ABD doları olarak bulunmuştur (160). Varol ve ark.'nın 2013 yılında yayınlanan 376 hastalık başka bir çalışmada (devlet hastanesinde) ise bu maliyetin ortalama 1833 TL (872,8 ABD doları) olduğu belirtilmiştir (161). Bizim çalışmamızda bu maliyet üniversite hastanesinde 740 TL (352,3ABD doları) iken devlet hastanesinde 938 TL (446,6 ABD doları) olarak bulundu. Ayrıca Özkaya ark.'nın çalışmasında hastane yatış süresi ortalaması 14,5 gün (160) iken bizim çalışmamızda ise üniversite hastanesinde 6,6 ve devlet hastanesinde 7,2 gün idi. Çalışmamızdaki her iki merkezde de hasta başı maliyet bu çalışmaya göre daha az bulundu. Bu farklılık, yoğun bakımda takibi yapılan ve girişimsel işlem yapılan hastaların çalışmamıza alınmamış olması ve yatış süresinin kısa olmasından kaynaklanmış olabilir.

Varol ve ark.'nın çalışmasında ise hasta başı ilaç maliyeti ortalama 526,5 TL (250,7 ABD doları) ve bu da toplam maliyetin %28,7'si idi (161). Özkaya ark.'nın yaptığı çalışmada ilaç maliyeti toplam maliyetin %53,5'ini oluşturduğu belirtilmiştir (160). Bizim çalışmamızda ilaç maliyeti üniversite hastanesinde ortalama 247 TL (117,7 ABD doları) ve toplam maliyetin %33,6'sı idi. Devlet hastanesinde ise ilaç maliyeti ortalama 484 TL (230,7 ABD doları) toplam maliyetin %51,3'ü olarak saptadık. İlaç maliyeti devlet hastanesinde anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bunun sebebinin devlet hastanesinde daha fazla nebulizer kortikosteroid ve daha pahalı antibiyotiklerin kullanılması olduğunu düşünmekteyiz.

Varol ve ark.'nın çalışmasında hastaların yatış gününe bakıldığında yoğun bakıma yatan hastalar da çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların toplam %35,6'sının 11 gün ve üstü yatmış olduğu belirtilmiştir (161). Bizim çalışmamızda yoğun bakıma yatan hastalar çalışmaya alınmamıştı ve 11 gün ve daha fazla yatan hastalar üniversite hastanesinde hastaların %11,5'i, devlet hastanesinde %15,6'sı idi. Yoğun bakıma yatan hastaları çalışmaya dahil etmememiz hastane yatış süresinin kısa olmasında etken olabilir.

KOAH, yaşlı popülasyonda daha sık görülmekte ve ileri yaşlı KOAH hastalarının hastaneye yatış oranları artmaktadır. 2005 yılında yayınlanan ABD ulusal verilerine göre yatışı yapılan KOAH hastalarının %65'inin 65 yaş üstünde olduğu

belirtilmiştir (164). Ayrıca İspanyada 390 hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise hastaneye yatan KOAH hastalarında yaş ortalaması 72 olarak saptanmış (165). Bizim çalışmamızda ise üniversite hastanesinde yatan hastaların yaş ortalaması 66,6 yıl, devlet hastanesinde ise 70,6 yıl olarak bulundu. Sonuçlarımız diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Orta Akdeniz ve Kuzey Avrupa'yı içine alan BREATHE çalışmasında komorbitesi olan KOAH lı hastalarda yatış oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (12). KOAH'da saptanan komorbiteler, özellikle kardiyak sebepler hastaneye yatışları arttıran faktörlerdir (124). Ateroskleroz riski taşıyan yaklaşık 21000 kişiyi kapsayan bir çalışmada kardiyak komorbite KOAH'lı hastalarda %22, KOAH'ı olmayanlarda ise %9 oranında görülmüştür (167, 175, 176). KOAH'lı hastaları inceleyen bir çalışmada hastaların %40 ile %60'ında hipertansiyon saptanmıştır (166). Yapılan iki çalışmada KOAH'lılarda DM normal popülasyona göre 1,5-1,8 kat daha fazla bulunmuştur (135, 167). Bizim çalışmamızda üniversite hastanesinde yatan hastalarda kardiyak komorbite %29,8, hipertansiyon %32,6 devlet hastanesinde ise kardiyak komorbite %9, hipertansiyon %12,7 olarak saptandı. Bulduğumuz bu oranlar diğer çalışmalardaki oranlara benzeri idi. DM üniversite hastanesinde yatan hastalarda %3, devlet hastanesinde yatan hastalarda ise %5 olarak bulundu. Çalışmamızda iki grupta bulduğumuz DM oranları dünyadaki çalışmalara göre daha düşük olarak saptandı. Üniversite hastanesinde kardiyak komorbite ve HT devlet hastanesine göre daha yüksek oranda saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bunun sebebi olarak üniversite hastanesine başvuran ya da sevk edilen hastaların daha kompleks olmasından kaynaklanıyor olabileceğini ya da kayıt sistemindeki eksikliğe bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

KOAH hastalığı atak tedavisinde antibiyotik kullanımı tartışmalı bir konudur. Atak sebeplerinin %20-35'i enfeksiyon dışı sebeplerdir. KOAH atağında antibiyotik kullanım endikasyonu için nefes darlığı, öksürük ve balgam semptomların varlığı dikkate alınmaktadır. Bu üç semptomun tümünün bulunduğu hastalara antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir. Bununla birlikte biri balgam pürülansı olmak şartı ile iki semptomun varlığında da antibiyotik verilmesi önerilmektedir (6). Antibiyotik tedavisi kısa dönem mortaliteyi %77'ye, tedavi başarısızlığını %53'e, balgam

pürülansını ise %44 oranına düşürdüğü gösterilmiştir. Bu sonuçlar orta ve ağır KOAH'lı hastaların atak tedavisinde antibiyotik kullanılmasını önermektedir (169, 170). Antibiyotik seçeneği yerel antibiyotik direncine göre belirlenmelidir. GOLD 2013 güncellemesine göre önerilen ampirik tedavi klavulanik asit ile birlikte veya tek başına amino penisilin, makrolid veya tetrasiklidir. Ağır KOAH'lı hastalarda balgam kültürü mutlaka yapılmalıdır. Çünkü bu hastalarda yukarıdaki verilen ilaçlara direnç gösteren gram negatif veya rezistans patojenler olabilir. Antibiyotik veriliş şeklinin İV veya oral olması hastanın oral alımının iyi olması veya ilacın farmakokinetiğine bağlı olarak değişebilir. Bununla birlikte antibiyotiklerin oral yolla verilmesi tercih edilmelidir (169). Rehberler kinolon grubu antibiyotiklerin ilk tercih olmaması gerektiğini belirtmiştir. Kinolonlar etkinlik açısından kullanılabilir olmasına rağmen hem pahalıdır ve de antibiyotik direnci riskini artırmaktadır (6). Bizim çalışmamızda üniversite hastanesinde en sık penisilin grubu ikinci sıklıkta ise makrolid grubu antibiyotikler kullanılmıştı. Devlet hastanesinde ise en sık sefalosporin grubu, ikinci sıklıkta kinolon grubu antibiyotikler kullanılmıştı. Bu durum bize KOAH hastalarının tedavisinde üniversite hastanesinde rehberlere daha uygun hareket edildiğini göstermektedir.

KOAH atak tanısıyla yatan hastalarda SABA, SAMA ile birlikte veya tek başına kullanılabilir (107). İnhaler kortikosteroid tedaviye eklendiği takdirde akut alevlenme riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır (107, 173). Fakat hastaneye yatışı azalttığını gösteren çalışmalar saptanmamıştır, negatif etkisini gösteren sonuçlar da bulunmamaktadır (174). İnhaler kortikosteroid tedavisi yılda iki ve üstü atak geçiren ve FEV1 %50'nin altında olan KOAH'lı hastalara önerilmektedir (169). İnhaler kortikosteroidlerin KOAH'da antiinflamatuvar etkinliği, astımdaki kadar belirgin değildir. Çünkü KOAH nötrofil hâkimiyeti olan inflamatuvar bir süreçtir. İnhaler kortikosteroidlerin KOAH'da tek başına kullanımları önerilmemektedir. Üç yıl süreli çok sayıda hastayı içeren, randomize-kontrollü, prospektif çalışmalarda, tek başına İKS tedavisinin KOAH'ın doğal seyrini değiştirmede gösterilmiştir (171, 172). İnhaler tedavide uygulama teknikleri arasındaki etkinlik karşılaştırıldığında; ara hazne ile birlikte kullanılan yüksek doz ölçülü inhaler form ile nebulizer form arasında etkinlik benzer bulunmuştur. Ağır alevlenmelerde ve yeterli inhalasyon yapamayacak durumda olan hastalarda, nebulizer form tercih edilmelidir (6). Teofilin KOAH tedavisinde

potansiyel yan etkilerinden dolayı ilk seçenек olarak tercih edilmemektedir. Ağır ve çok ağır KOAH'lı hastaların inhaler uzun etkili β 2 agonistler, İKS ve antikolinerjiklerin kullanılmasına rağmen semptomatik olması halinde teofilin önerilmektedir (6). Üniversite hastanesinde ve devlet hastanesinde teofilin kullanılan hasta sayısı çalışmamızda sırayla 67 (%64,4), 81 (%79,4) olarak bulundu. Bu sonuçlara göre bu bölgede teofilin halen yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Çalışmamızda devlet hastanesinde, nebülizer form İKS, salbutamol+ ipratropium kombinasyonu, teofilin kullanımı ve kullanılan nebülizer ilaç sayısı üniversite hastanesine göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Her iki grupta da teofilin sık kullanımı dışında yapılan bronkodilatör tedaviler, kabul edilebilir ve rehberlere göre uygun olarak saptandı.

Çalışmamızda solunum fonksiyon testinin, arteriyel kan gazı analizinin ve akciğer grafisi çekiminin üniversite hastanesinde anlamlı olarak daha fazla yapıldığı saptandı. Akciğer tomografisi çekilmesi açısından her iki grup arasında fark yoktu. Üniversite hastanesinde tetkiklerin daha fazla yapılması bu hastanedeki hastaların komorbiditelerinin daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu durum üniversite hastanesindeki ilaç dışı maliyetlerin devlet hastanesine göre daha fazla olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda bazı eksikler mevcuttu. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olmasından ve her iki hastanede de kayıtların düzgün tutulmamasından dolayı yeterli veri elde edilemedi. Örneğin SFT kayıtlarına, sigara öyküsüne ulaşamadık. Dolayısıyla çalışmamıza alınan hastalar GOLD evrelemesine göre sınıflandırılmadı. Bu sebepten dolayı hastalığın evresi ile maliyet arasındaki ilişki incelenemedi. Böyle bir çalışmanın prospektif olarak yapılması daha kesin sonuçlara ulaşmamıza sebebiyet verecekti.

Sonuç olarak:

Bu çalışmada amacımız iki ayrı hastanede (üniversite ve devlet hastanesi) KOAH tanısıyla yatan hastaların maliyetini ve KOAH'lı hastalara tedavi yaklaşımını incelemektir. Bildiğimiz kadarıyla bu konuda üniversite hastanesi ve devlet hastanesini karşılaştıran bir çalışma saptanmamıştır. Çalışmaya aldığımız iki hastane arasındaki bulunan farklar şunlardı.

1. İki hastane arasında cinsiyet açısından fark yoktu.
2. Devlet hastanesinde yaş ortalaması daha yüksek idi.
3. Ortalama yatış süreleri arasında fark olmamasına rağmen, komorbiteler üniversite hastanesinde daha fazla idi.
4. Toplam maliyet ve ilaç maliyeti devlet hastanesinde daha fazla idi.
5. İlaç dışı maliyete baktığımızda üniversite hastanesinde daha fazla idi.
6. Antibiyotik tercihine baktığımızda üniversite hastanesinde ilk penisilin grubu sonra makrolid tercih edilmekteyken devlet hastanesinde ise ilk sefalosporin grubu sonra kinolon gurubu antibiyotikler tercih edilmişti.

KOAH'a bağlı maliyetleri azaltmak için literatürde pek çok öneri bulunmaktadır. Bu öneriler, telemedicine, hasta eğitimi, farmakolojik bazı öneriler, pulmoner rehabilitasyon gibi yöntemlerdir. Bununla birlikte yatan KOAH'lı hastaların maliyetini azaltmak için hastane yatışı sırasında rehberine uygun olarak akılcı antibiyotik ve kortikosteroid kullanımının maliyetleri azaltmada katkısı olacaktır. Ayaktan tedavinin uygun ilaçlarla yapılması, hastaların ilaç uygulamalarının doğru şekilde olması, pulmoner rehabilitasyon ve aşılama (pnömokok ve grip aşısı) hastaneye yatışları azaltacağını dolayısıyla direkt ve indirekt maliyeti de azaltacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Turkish GOLD report 2011 güncellemesi(Çeviri editörü: Prof. Dr. Hakan Günen), www.goldcopd.org.
2. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000;117(Suppl 2):5s-9s.
3. Guarascio et al, The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA, *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2013;5 235–245.
4. Starkie H et al, Pharmacoeconomics in COPD: lessons for the future, *International Journal of COPD* 2008;3(1) 71–88.
5. Dal Negro R, Optimizing economic outcomes in the management of COPD *International Journal of COPD* 2008;3(1).
6. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tanı ve tedavi uzlaşma raporu 2010.
7. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>, WHO 2013.
8. Talamo C, de Oca MM, Halbert R, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Pertuze J, Moreno D. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007; 131:60-67.
9. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–50.
10. Kocabaş A, Hancıoğlu A, Türkyılmaz S, Ünalın T, Umut S, Çakır B, Vollmer W, Buist S. Prevalence COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3 (Abstrac Issue):A543.
11. Türkiye Hastalık Yükü Çalışması 2004, http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_hastalik_yuku_calismasi.pdf.

12. Polatlı M. KOAH: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Eds. Özlü T. Metintaş M. Karadağ M. Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Temel Başvuru Kitabı Cilt 1. İstanbul Tıp Kitabevi 2010;1:663-734.
13. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809-14.
14. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1498–1504.
15. Ford ES et al, COPD surveillance—United States, 1999-2011, *Chest*. 2013 July; 144(1): 284–305.
16. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
17. Kohansel R et al, The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir. Crit Care Med*. 2009;180:3-1
18. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services; 1984. Health and Human Services; 1984.
19. Al-Fayez SF, Salleh M, Ardavi M, Azahran FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary functions of Saudi males and females. *Trop Geogr Med* 1988; 40: 115-23.
20. Moritsugu KP, The 2006 Report of the Surgeon General: the health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. *Am J Prev Med*. 2007 Jun;32(6):542-3.
21. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In Saryal SB, Acıcan T (eds). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2003; 9-20.
22. Humerfelt, S., Gulsvik, A., Skjaerven, R., Nilssen, S., et al. Decline in FEV1 and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *Eur Respir J* 1993;6:1095-103.

23. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056-61.
24. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2152-8.
25. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G; Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Jul 15;5(5):577-90.
26. Varraso R, Fung TT, Hu FB, Willet W, Camargo CA. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US men. *Thorax* 2007; 62: 786-91.
27. Cantin A, Crystal RG. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. *Eur J Respir Dis Suppl* 1985; 139:7.
28. Nowak D, Piasecka G, Antczak A, Pietras T. Effect of ascorbic acid on hydroxyl radical generation by chemical, enzymatic and cellular systems. Importance for antioxidant prevention of pulmonary emphysema. *Biomed Biochim Acta* 1991; 50:265.
29. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am j Respir Crit Care Med* 2006; 174: 240-3.
30. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest* 2010; 137:593.
31. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2001,2006,2009(update).www.goldcopd.org.www.goldcopd.com
32. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 41-70.

33. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1770.
34. Fletcher C, Peto R, Tinker CM, Speizer FE. *The natural history of chronic bronchitis and emphysema*. Oxford: Oxford University Press, 1976.
35. Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; **370**: 741–49.
36. Eugenio Baraldi, M.D., and Marco Filippone, M.D, Chronic Lung Disease after Premature Birth, *N Engl J Med* 2007;357:1946-55
37. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006; 61:671.
38. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003; 124: 474–81.
39. Gottlieb DJ, Sparrow D, O'Connor GT, Weiss ST. Skin test reactivity to common aeroallergens and decline of lung function. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:561.
40. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365:1567.
41. Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27:35.
42. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2445.
43. Cosio MG, Majo J, Cosio MG, Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells, *Chest* 2002 May; 121:160-165.

44. Green L. Emphysema and diseases of large airways. In: Zander D, Farver C, editors. Pulmonary pathology. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008:416–433.
45. Voelkel NF, Cool CD, Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir. J* 2003; 22: Supl 46, 28-32.
46. Fischer B et al, Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease–antiprotease imbalance, and inflammation, *International Journal of COPD* 2011;6 413–421.
47. Karadag F, Karul AB, Cildag O, Yilmaz M, Ozcan H. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD. *Lung*. 2008;186:403–409.
48. O'Donnell R, Breen D, Wilson S, Djukanovic R. Inflammatory cells in the airways in COPD. *Thorax*. 2006;61:448–454.
49. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J*. 2006;28:219–242.
50. Kluchova Z, Petrasova D, Joppa P, Dorkova Z, Tkacova R. The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD. *Physiol Res*. 2007;56:51–56.
51. Cavarra E, Lucattelli M, Gambelli F, et al. Human SLPI inactivation after cigarette smoke exposure in a new in vivo model of pulmonary oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;281:L412–L417.
52. RM Tuder and Irina Petrache, Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease, *J Clin Invest*. 2012;122(8):2749–2755.
53. Calverly PMA. Dynamic Hyperinflation: Is it worth measuring? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:239-244.
54. Bill B Brashier¹, Rahul Kodgule, Risk Factors and Pathophysiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), SUPPLEMENT TO JAPI , FEBRUARY 2012 : VOL. 60.
55. O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD *Eur Respir Rev* 2006;15: 61–67.

56. Ferguson GT. Why does the lung hyperinflate? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:176-179.
57. Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. Detection and clinical implications. *Chest* 2000; 117(suppl): 219S-23S.
58. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exercise* 2001; 33 (7 Suppl): S647-55.
59. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *ThoraX* 2004; 59: 992-6.
60. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. Series "Pulmonary Hypertension: Basic Concepts for Practical Management" Number 6 in this Series. *Eur Respir J* 2008;32:1371-1385.
61. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797-799.
62. Fabbri LM, Beghe B, Agusti A Cardiovascular mechanisms of death in severe COPD exacerbation: time to think and act beyond guidelines. *Thorax* 2011;1e3.
63. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2008, chapter 4: 24-30.
64. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532-55.
65. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA*. 1995;273(4):313-9.
66. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003; 114: 758-62.

67. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
68. NICE Guideline: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. National Clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59; 1-6.
69. Reilly JJ, Silverman EK, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease. In Fauci AS, Braunwald E et al. *Principles of Harrison's internal Medicine* 17 th edition, Mc Graw Hill Co. 2008; 1635-1642.
70. Gibson GJ, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease. Investigations and Assessment of severity. *Management of Chronic obstructive pulmonary disease*, ed: Postma DS, Siafakas NM, *European Respiratory Monograph* volumu 3, monograph 7, 1998; 25-40.
72. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited: An Analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*.2009;180(1):3-10.
72. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374(9691):733-43.
73. Broekhuizen BD, Sachs AP, Oostvogels R, Hoes AW, Verheij TJ, Moons KG. The diagnostic value of history and physical examination for COPD in suspected or known cases: a systematic review. *Fam Pract*. 2009;26(4):260-8.
74. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008;63(12):1046-51.
75. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastrorade JG, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest*. 2006;130(1):200-6.
76. Broekhuizen BDL, Sachs APE, Moons KGM, Cheragwandi SAA, Damste HEJS, Wijnands GJA, et al. Diagnostic Value of Oral Prednisolone Test for Chronic Obstructive Pulmonary Disorders. *Ann Fam Med*.2011;9(2):104-9.

77. Van Der Molen T, Willemse BW, Schokker S, Ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(1):13.
78. Akman C. KOAH'da radyolojik bulgular. In: Umut S, Yıldırım N; eds. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*.
79. Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:637-47.
80. Fraser RS. Colman N. Müller NL. Pare PD. Chronic obstructive pulmonary disease. In: *Diagnosis of diseases of the chest*, 4 th ed. Vol 3. Philadelphia: W.B.Saunders.1999;2199-215.
81. Hansell DM. Diseases of the airways. In: Armstrong P. Wilson AG. Dee P. Hansell DM.(eds). *Imaging of the diseases of the chest*. 3rd ed. UK: Mosby,2000; 893-948.
82. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(6):532-55.
83. Boulet LP, Turcotte HF, Hudon CF, Carrier GF, Maltais F. Clinical, physiological and radiological features of asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction compared with those of COPD. *Can Respir J*. 1998;5:270-7.
84. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail*. 2006;8(7):706-11.
85. van Dijk et al, Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review *Respiratory Research* 2011, 12:151.
86. Demir G, Akkoca G, Doğan R, Saryal S, Karabıyıklıoğlu G. KOAH'da dispne ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2003; 51: 365-372.
87. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *BMJ* 1976; 1: 822-823.

88. Samurkaşolu B.Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.Saryal SB, Acıcan T.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri, Ankara:Bilimsel Tıp Kitabevi 2003;12-32.
89. America Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111-117.
90. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML et al. Variables related to increased mortality following outpatient pulmonary rehabilitation. Eur RespirJ 1996; 9: 431-35.
91. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001; 56: 880-887.
92. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. New Engl J Med 2004;350: 1005-1012.
93. Bartolome R. Celli, M.D ve ark. The body- mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in COPD. N Engl J Med 2004; 350: 1005-12.
94. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. Chest 2005; 128: 3810-16
95. Singer RB.Mortality in a Recent Study of 625 Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Compared with results of 3 older Studies. Journal of Insurance Medicine 2005;Vol.37, No.3,pp.179-184.
96. Gross NJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outcome Measurements.The Proceedings of the American Thoracic Society 2005; 2: 267-271.
97. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR.İmpact of COPD Exacerbations on Patient-Centered Outcomes. Chest 2007 ; 131:695-704.
98. Martinez F.J, Foster G, Curtis J.L, Criner G, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1326-1334.
99. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1998; 278: 1355-1360.

100. Curtis JR. Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:796.
101. Løkke A, Lange P, Scharling H, et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006; 61:935.
102. Lippmann M. Health effects of airborne particulate matter. *N Engl J Med* 2007; 357:2395.
103. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:458.
104. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest* 1994; 105:1411.
105. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; 142:305.
106. <http://www.uptodate.com>; Management of stable chronic obstructive pulmonary disease.
107. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775.
108. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543.
109. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD009157.
110. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139:505.

111. Lee TA, Wilke C, Joo M, et al. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2009; 169:1403.
112. Short PM, Williamson PA, Elder DH, et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest* 2012; 141:81.
113. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD005374.
114. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD003902.
115. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374:695.
116. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: Revised 2011. Global initiative for Chronic obstructive lung disease (GOLD). <http://www.goldcopd.org> (Accessed on June 13, 2013).
117. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2355.
118. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128.
119. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932.
120. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2618-2625.
121. Polatlı M, Karadağ F, İldağ O. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında ipratropium bromür ve sabutamolün bronkodilatör etkinliği. *Toraks Dergisi* 2000;2:6-10.

122. Cazzola M, D'Amato M, Califano C, et al. Formoterol as dry powder oral inhalation compared with salbutamol metered-dose inhaler in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther* 2002; 24: 595–604.
123. Cazzola M, Califano C, Di Perna F, et al: Acute effects of higher than customary doses of salmeterol and salbutamol in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2002; 96: 790–795.
124. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1736–1744.
125. International consensus conferences in intensive care medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:283–291.
126. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure because of chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555–1557. 124.
127. Barnes PJ and Celli BR, Systemic manifestations and comorbidities of COPD; *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–1185.
128. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2007; 8: 25.
129. Patel and Hurst, Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art; *Expert Rev. Respir. Med.* 5(5), 647–662 (2011).
130. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 32(4), 962–969 (2008).
131. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892–905.
132. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536.

133. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 128(4), 2099–2107 (2005).
134. Mancini GBJ, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47(12), 2554–2560 (2006).
135. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of Type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 27(10), 2478–2484 (2004).
136. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur. Respir. J.* 36(1), 81–88 (2010).
137. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175(12), 1259–1265 (2007).
138. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183(5), 604–611 (2011).
139. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151(1), 82–86 (1995).
140. Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 119(4), 1043–1048 (2001).
141. Köktürk N, Kırıçoğlu Erel C, Öztürk C. Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum* 2003; 5: Özel Sayı 1: 127-38.

142. Köktürk N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Komorbiditeler. In: Umut S, Erdinç E ed. Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Toraks Kitapları, İstanbul: Galenos; 2008: 361-73.
143. Wouters EF. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med* 2003 Mar; 97 Suppl. C: S3-14.
144. Thornton Snider J, Romley JA, Wong KS, Zhang J, Eber M, Goldman DP. The disability burden of COPD. *COPD*. 2012;9(5):513–521.
145. European Respiratory Society and European Lung Foundation. 2003. Chronic obstructive pulmonary disease. In European lung white book. ERSJ, Huddersfi eld.
146. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest*. 2000;118:1278–1285.
147. O’Reilly JF, Williams AE, Holt K, Rice L. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15:346–353.
148. Dalal AA, Shah M, D’Souza AO, et al. Costs of COPD exacerbations in the emergency department and inpatient setting. *Respir Med* 2011 Mar; 105 (3): 454-60.
149. Dal Negro R, Optimizing economic outcomes in the management of COPD *International Journal of COPD* 2008;3(1).
150. Breunig IM, Shaya FT, Scharf MS, Delivering Cost-effective Care for COPD in the USA; *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2012;12(6).
151. Rice KL , Dewan N , Bloomfi eld HE , et al . Disease management program for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial . *Am J Respir Crit Care Med* . 2010 ; 182 (7): 890 - 896 .
152. Franek J, Home Telehealth for patients with COPD; *Ont. Health Technol. Assess Ser*. 2012;12 (11):1-58.
153. Douglas W. Mapel and Melissa H. Roberts, New Clinical Insights into Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Their Implications for Pharmacoeconomic Analyses, *Pharmacoeconomics* 2012; 30 (10): 869-885.

154. Skrepnek GH, Skrepnek SV. Epidemiology, clinical, and economic burden, and natural history of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Manag Care* 2004., 10:s219–38.
155. Oostenbrink JB, Rutten von Molken MP, Al MJ, et al. 2004. One-year costeffectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2004., 23:241–9.
156. Stâmbu I, Stoicescu IP, Estimation of direct medical costs of chronic obstructive pulmonary disease over 12 months, *Pneumologia*. 2013 Mar-Jun;62(2):86-92.
157. Nie, JX, Wang L, Upshur RE, Mortality of elderly patients in Ontario after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007; 14(8) 485-489.
158. Kim J et al, The health care burden of high grade chronic obstructive pulmonary disease in Korea: analysis of the Korean Health Insurance Review and Assessment Service data, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:561-8.
159. Nishimura S, Zaher C Cost impact of COPD in Japan:opportunities and challenges? *Respirology* 2004, 9:466–73.
160. Ozkaya S, Findik S, Atıcı AG, The costs of hospitalization in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011;3 15–18.
161. Varol Y et al, The Cost of COPD Exacerbations Managed in Hospital, *Turk Toraks Derg* 2013; 14: 19-23.
162. Health Indicators 2008. Canadian Institute of Health Information. Page 21. HYPERLINK. "http://secure.cihi.ca/cihiweb/products/Healthindicators2008_Engweb.pdf"http://secure.cihi.ca/cihiweb/products/Healthindicators2008_Engweb.pdf.
163. Agustin C et al, The Epidemiology and Burden of COPD in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis, *COPD*. 2013 Oct 10.
164. www.lungusa.org; American Lung Association Lung Disease Data: 2008.

165. Almagro P, Rodríguez-Carballeira M, Tun Chang K, et al. Hospitalizations due to chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. *Chest* 2010;138:179-87.
166. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK *et al.* Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 16(1), 63–70 (2006).
167. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 32(4), 962–969 (2008).
168. Vollenweider DJ *et al.*, Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, The Cochrane Collaboration 2012.
169. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD Updated February 2013.
170. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2).
171. Purge PS. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1994; 7:1032-4.
172. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-90.
173. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006; 4:253.
174. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013; 346:f3306.