

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GOLD A,B,C,D EVRELERİNE GÖRE KOAH HASTALARINDA  
UYKU KALİTESİ, UYKU BOZUKLUKLARININ TESPİTİ VE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. İLKNUR KAYA**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. SİBEL PEKCAN**

**DENİZLİ – 2017**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GOLD A,B,C,D EVRELERİNE GÖRE KOAH HASTALARINDA  
UYKU KALİTESİ, UYKU BOZUKLUKLARININ TESPİTİ VE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. İLKNUR KAYA**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. SİBEL PEKCAN**

**DENİZLİ – 2017**

Prof. Dr. Sibel Pekcan danışmanlığında Dr. İlknur Kaya tarafından yapılan “Gold A,B,C,D Evrelerine Göre KOAH Hastalarında Uyku Kalitesi, Uyku Bozukluklarının Tespiti Ve Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması 20/03/2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN: Prof. Dr. Fatma EVYAPAN**

**ÜYE: Prof. Dr. Sibel PEKCAN**

**ÜYE: Prof. Dr. Oya İTİL**

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.  
.../.../....

  
Prof. Dr. Semin Melahat FENKÇİ  
Dekan V.  
**Prof. Dr. Semin Melahat FENKÇİ**  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekan V.

## TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimin süresince ve tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm bilgi ve deneyimlerini özveriyle benimle paylaşan tez danışmanlığımı yapan sevgili hocam Sn. Prof. Dr. Sibel Pekcan'a,

Asistanlığım süresince bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer öğretim üyelerimiz, Prof. Dr. Fatma Evyapan'a, Prof. Dr. Göksel Altınışik'a, Prof. Dr. Sevin Başer Öncel'e, Prof. Dr. Neşe Dursunoğlu'na, Yrd. Doç. Dr Erhan Uğurlu'ya

Tezimin istatistikleri konusunda yardımcı olan sevgili Hande Şenol'a,

Tez sınavı jüri üyeliği için bizi kırmayıp Dokuz Eylül Üniversitesi'nden gelen sayın Prof. Dr. Oya İtil'e,

Asistanlık hayatım boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen, beraber güzel günler geçirdiğimiz, anılar biriktirdiğimiz, asistan arkadaşlarıma,

Göğüs Hastalıkları servisi ve polikliniğindeki hemşirelere ve yardımcı personellerimize,

Klinik ilaç araştırmalarında tanıştığımız her ne kadar çalışma ortamlarımız ayrılrsa da, çok sevdiğim Neslihan İçke Sarıçam'a,

Beni büyüten, bana hayatı öğreten, bu günlere gelmemde büyük payları olan, her zaman yanımda olan, her konuda bana destek olan ve bana inanan, sevgilerini hiç esirgemeyen canım annem, babama ve canımdan parça olan kardeşime,

Hayatımın her anında yanımda olan, benimle olan, benden desteğini hiç esirgemeyen, eşim, dostum, sırdaşım, hayat arkadaşım, diğer yarım Emrah Kaya'ya

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜRLER.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
GRAFİKLER DİZİNİ.....	X
ÖZET.....	XI
İNGİLİZCE ÖZET.....	XIII
1.GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Koah .....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Risk Faktörleri.....	4
2.1.4 Patoloji, Patogenez ve Fizyopatoloji.....	8
2.1.5 KOAH'ta Tanı, Ayırıcı Tanı, Değerlendirme.....	12
2.2 Uyku.....	16
2.2.1 Tanım.....	16
2.2.2 Uykunun Evreleri.....	17
2.2.3 Uykuda Solunum.....	18
2.2.4 Uykuda Solunum Bozuklukları.....	20
2.2.5 Uyku ve KOAH.....	21
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	28
5.TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	49
7.KAYNALAR.....	50

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- AASM:** American Academy of Sleep Medicine  
**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri  
**AHI:** Apne-hipopne indeksi  
**BAL:** Bronkoalveolar lavaj  
**BOLD:** Burden of Obstructive Lung Disease  
**BMI:** Beden kitle indeksi  
**BT:** Bilgisayarlı tomografi  
**CAT:** KOAH Değerlendirme Testi  
**CPAP:** Continuous Positive Airway Pressure  
**DALY:** Disability Adjusted Life Years  
**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü  
**EEG:** Elektroensefalografi  
**EKG:** Elektrokardiyogram  
**EMG:** Elektromyogram  
**EOG:** Elektrokülogram  
**ESS:** Epworth uykuölölük skalası  
**FEV1:** Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm  
**FVC:** Zorlu vital kapasite  
**GOLD:** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease  
**GST:** Glutatyon s-transferaz  
**HDAC:** Histon deasetilaz  
**ICSD-3:** International Classification of Sleep Disorders-3  
**IL8:** Interlökin 8  
**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
**LTB4:** Lökotrien B4  
**MMPs:** Matriks metalloproteinler  
**mMRC:** Modifiye British Medical Research Council  
**NOD:** Nokturnal oksijen desaturasyonu  
**ODI:** Oksijen desaturasyon indeksi  
**OUAS:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu  
**PaCO2:** Parsiyel karbondioksit basıncı

**PaO<sub>2</sub>**: Parsiyel oksijen basıncı

**PEF**: Tepe akım hızı

**PSG**: Polisomnografi

**REM**: Rapid Eye Movement:

**SOD**: Süperoksit dismütaz

**SPSS**: Statistical Package for the Social Sciences

**TGF- $\beta$ 1**: Transforming growth faktör-beta 1

**TNF- $\alpha$** : Tümör nekroz faktör alfa

**TORCH**: Toward a Revolution in COPD Health

**VE**: Dakika ventilasyonu

**V/Q**: Ventilasyon perfüzyon

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: KOAH patogenezi.....	9
Şekil 2: KOAH patogenezinde yer alan inflamatuvar hücreler ve mediatörler.....	10
Şekil 3: Oksidan stresin KOAH patogenezindeki rolü.....	11
Şekil 4: KOAH’da fizyopatolojik değişiklikler.....	11
Şekil 5: KOAH’ta birleşik değerlendirme (GOLD).....	16
Şekil 6: Uykuda Solunumu Etkileyen Faktörler.....	19
Şekil 7: Uykuda Solunum Sisteminde Meydana Gelen Değişiklikler.....	19
Şekil 8: Hastaların GOLD evrelerine göre dağılımı.....	27





## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1:</b> KOAH İçin Risk Faktörleri.....	4
<b>Tablo 2:</b> KOAH Tanısını Düşündüren Diğer Parametreler.....	12
<b>Tablo 3:</b> KOAH Ayırıcı Tanısı ve Özellikleri.....	13
<b>Tablo 4:</b> KOAH Değerlendirme Testi (CAT) .....	14
<b>Tablo 5:</b> Modifiye British Medical Research Council (mMRC) dispne skalası.....	15
<b>Tablo 6:</b> Uyku Bozuklukları Sınıflaması .....	20
<b>Tablo 7:</b> Epworth uyku luluk skalası .....	21
<b>Tablo 8:</b> KOAH hastalarında uykuda gelişen noktürnal oksijen desatürasyonunun (NOD) özellikleri .....	22
<b>Tablo 9:</b> Hastaların antropometrik özellikleri .....	27
<b>Tablo 10:</b> Hastaların GOLD evrelerine göre genel tanımlayıcı bilgileri .....	28
<b>Tablo 11:</b> Hastaların GOLD evrelerine göre solunum fonksiyon testi ve mMRC skorlarının karşılaştırılması .....	29
<b>Tablo 12:</b> Hastaların evrelere göre PSG değerlerinin karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 13:</b> AHI sınıflamasının evrelere göre dağılımı .....	35
<b>Tablo 14:</b> Evrelere göre ortalama oksijen saturasyonu $\leq$ %88 olan hastaların dağılımı.....	36
<b>Tablo 15:</b> Ortalama oksijen saturasyonu $\leq$ %88 olan hastaların klinik parametrelerinin diğer hastalarla karşılaştırılması .....	36
<b>Tablo 16:</b> Ortalama oksijen saturasyonu $\leq$ %88 olan hastaların klinik parametrelerinin diğer hastalarla karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo 17:</b> Ortalama oksijen saturasyonu $\leq$ %88 olan hastaların klinik parametrelerinin diğer hastalarla karşılaştırılması .....	38

## GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Grafik 1:</b> Ortalama oksijen ile FEV1 arasındaki ilişki.....	30
<b>Grafik 2:</b> Evrelere göre ESS skorları.....	30
<b>Grafik 3:</b> Evrelere göre minimum oksijen saturasyonu grafiği.....	33
<b>Grafik 4:</b> Hastaların AHI değerlerine göre yüzdeleri.....	34



## ÖZET

### **Gold A,B,C,D Evrelerine Göre Koah Hastalarında Uyku Kalitesi, Uyku Bozukluklarının Tespiti Ve Karşılaştırılması**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) kronik morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olan önlenebilir, tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOA'lı hastalara birçok uyku ile ilişkili bozukluk eşlik etmektedir. Bunlardan en çok bilineni nokturnal oksijen desatürasyonu ve KOA- obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) birlikteliğidir.

KOA hastalarında Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) A,B,C,D evrelerine göre uyku kalitesi ve bozukluklarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması, uyku bozukluklarının tespit edilmesini amaçladık.

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran toplam 94 hasta alındı. Hastaların 3'ü kadın, 91'i erkekti. 26 hasta (%27,6) GOLD evre A grubunda, 24 hasta (%25,5) evre B grubunda, 20 hasta (%21,2) evre C grubunda, 24 hasta (%25,5) evre D grubunda yer almaktadır. KOA'lı hastalarda evreler arttıkça ortalama FEV1 değerlerinde azalma tespit edildi ve FEV1 değerleri azaldıkça gece boyunca ölçülen ortalama oksijen değerlerinin de azaldığı tespit edildi. Evrelere göre bakıldığında total uyku süreleri, uyku etkinliği, uyku latansı, REM uyku süresi, Non-REM uyku süresi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. KOA evreleri arttıkça gece boyunca ölçülen ortalama oksijen saturasyonlarında istatistiksel olarak orta derecede ilişkili negatif korelasyon tespit edildi. GOLD A ile GOLD D arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p:0,015). Polisomnografi (PSG) sonuçlarına göre hastaların %40'ında apne-hipopne indeksi (AHI), 5'in altında tespit edildi. AHI, GOLD A grubunda ortalama 12,38, GOLD B grubunda ortalama 13,35, GOLD C grubunda ortalama 13,38, GOLD D grubunda ortalama 10,58 olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında AHI açısından evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p:0,581).

Sonuç olarak bakıldığında KOA evreleri ile AHI'ler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak KOA evreleri arttıkça gece boyunca ölçülen ortalama oksijen saturasyonunda azalma tespit edildi. Nokturnal oksijen desaturasyonu KOA'ta görülen komorbiditelerin başlıca sebeplerindedir. Bunların sonucunda da ileri evreli

KOAH'lı hastalarda gece desaturasyonları konusunda dikkatli olunmalı, komorbiditlerin önlenmesi için gerekli işlemler yapılmalıdır sonucuna varılabilir.



## ABSTRACT

### **Determination and Comparison of Sleep Quality and Sleep Disorders in COPD Patients According to Gold A, B, C, D groups.**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is preventable, curable disease and one of the major causes of chronic morbidity and mortality. Patients with COPD are accompanied by many sleep related disorders. The most known of these are nocturnal oxygen desaturation (NOD) and COPD-OSAS association (Overlap syndrome).

We aimed to evaluate and compare sleep quality and disorders according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) A, B, C, D groups in COPD patients and to determine sleep disorders.

Ninety four patients who applied to Pamukkale University Chest Diseases Polyclinic were included in the study. Three of the patients were female and 91 were male. 26 patients (27.6%) were in the GOLD stage A, 24 patients (25.5%) were in GOLD stage B, 20 patients (21.2%) were in GOLD stage C, 24 patients (25.5%) were in GOLD stage D. In COPD patients, as severity of stages increased, a decrease in mean FEV1 values was detected and as the FEV1 values decreased, the mean oxygen values measured during the night decreased. According to the GOLD stage, there was no significant difference between total sleep periods, sleep activity, sleep latency, REM sleep duration, and non-REM sleep duration. As the COPD stages increased, a statistically moderately related negative correlation was found in mean nocturnal oxygen saturations. A statistically significant difference was found between GOLD A and GOLD D ( $p:0,015$ ). According to polysomnography (PSG) results, apnea-hypopnea index (AHI) was found below 5 in 40% of the patients. AHI was found mean 12,38 in GOLD stage A, mean 13,35 in GOLD stage B, mean 13,38 in GOLD stage C, mean 10,58 in GOLD stage D. There was no statistically significant difference between AHI and COPD stages ( $p:0,581$ ).

In conclusion, no significant difference was found between COPD stages and OSAS severity. However, as COPD stages increased, a decrease in mean nocturnal oxygen saturation was detected. Nocturnal oxygen desaturation is the main cause of comorbidities seen in COPD. As a result, careful attention should be given to night

desaturations in advanced COPD patients, and the necessary procedures must be performed to prevent comorbidities.



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı öngörülmektedir (1).

Sağlıklı insanlarda uyku sırasında solunum sistemi rezistansında artış, solunum hızı ve ritminde bozulma, reseptör duyarlılığında ve ventilasyonda azalma olur (2). KOAH olgularında uyku sırasında, bronkospazm ve hava yolu rezistansından bağımsız olarak, gaz değişiminde ve ventilasyonda bozukluk meydana gelir (3). KOAH olgularında ventilasyondaki azalma daha belirgin parsiyel karbondioksit (PaCO<sub>2</sub>) yüksekliği ve daha derin hipoksemi ile sonuçlanır (4).

Uyku ile ilişkisi en çok araştırılan akciğer hastalığı KOAH'dır (5). Nokturnal oksijen desaturasyonu KOAH hastalarında morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli uyku sorunudur. Ayrıca KOAH ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) birlikteliği Overlap Sendromu olarak isimlendirilmekte olup klinik pratikte kronik solunumsal bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar açısından majör komorbiditenin en önemli iki sebebini oluşturmaktadır (6).

Bu çalışmada göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran KOAH hastalarında Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) A,B,C,D evrelerine göre uyku kalitesi ve bozukluklarının değerlendirilmesi, uyku evreleri oranlarının karşılaştırılması, uyku bozukluğu tespit edilen hastaların uygun tedaviye yönlendirilmesi, uyku ve yaşam kalitesinin artırılması, hastanede kalış sürelerinin ve sayılarının azaltılması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

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

#### 2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı öngörülmektedir (1).

Akciğerdeki inflamasyon başta küçük havayolları olmak üzere, interstisyum ve damar duvarını etkiler. Havayollarındaki değişiklikler; inflamasyon artışı, düz kas kitlesinde artış, havayolu elastik liflerinde destrüksiyon, ekspiratuvar akım hızında kısıtlanmaya yol açar. Hava akımı kısıtlaması, akciğer fonksiyonlarını gösteren spirometri ile ölçülmektedir.

1998'de Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) ilk olarak organize edilmiştir. Girişimin hedefleri KOAH'ın oluşturduğu yüke farkındalık sağlamak ve dünya çapında bütün boyutlarıyla sağlık bakımıyla uğraşan ve sağlık politikalarıyla ilgilenen tüm tarafların ortak çabasıyla bu hastalığın önlenmesi ve tedavisinde ileri adımlar atılmasını sağlamaktır (7).

GOLD 2017 raporu, KOAH tanısının spirometri ile doğrulanmasını önermekle birlikte, hastalığın tanımı, değerlendirimi ve tedavi yaklaşımının semptom temelli yapılması gerektiğini belirtmektedir.

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

##### *Prevalans, mortalite, morbidite*

KOAH tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Artan prevalansı nedeni ile ciddi bir ekonomik ve sosyal yüke sebep olmaktadır. KOAH'ta semptomlar ve fizik muayene bulguları ile hastalığın şiddeti arasında zayıf bir ilişki



vardır. Hastalığın yavaş seyirli oluşu, akciğer fonksiyonlarında %50'ye varan kayıplar geliştikten sonra klinik semptomların ortaya çıkması, hastaların semptomlarını yaşlılık ya da sigara içmenin doğal bir sonucu olarak görmeleri, doktorların hastalık ve semptomları konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları ve çoğu sağlık kuruluşunda spirometrenin bulunmaması hastalığın teşhisinde yetersizliğe neden olmaktadır (8).

Hastalık klinik olarak belirgin hale gelip, hasta bir sağlık kurumuna başvurana kadar teşhis edilemediğinden; elde edilen prevalans ve morbidite verileri hastalığın toplumdaki gerçek yaygınlığını ve önemini yansıtmamaktadır (9).

KOAH, toplumda önemli bir sosyoekonomik yük oluşturmakla beraber, ciddi bir morbidite ve mortaliteye de sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm dünyada yaklaşık 600 milyon KOAH hastası bulunmaktadır ve her yıl 2,3-3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir. Dünyada, ölüme neden olan hastalıklar arasında KOAH dördüncü sıradadır ve gelecekte daha da üst sıralara çıkacağı tahmin edilmektedir (10).

2002 yılında uluslararası düzeyde KOAH'ın yükünü araştırmada standart bir yöntem geliştiren Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü grubunun (Burden of Obstructive Lung Disease) "BOLD" kurulmuş olması ve GOLD'un 70'den fazla ülkede KOAH'ın önemi konusunda bilinç yaratma ve hastalık ile ilgili daha pozitif mesaj verme çabaları bu konuda önemli değişikliklere neden olmuştur. KOAH'ın yükü, mortalite, morbidite, prevalans, sakatlığa uyarlanmış yaşam yılları (Disability Adjusted Life Years) "DALY", maliyet ve yaşam kalitesi gibi birçok yolla değerlendirilebilir (11).

Tüm dünyada DALY değeri ile yapılan bir analizde KOAH'ın sıralamadaki yerinin 2002 yılında 11. sırada iken, 2030 yılında 7. sıraya çıkması beklenmektedir (12).

OUAS görülme oranı KOAH'lı hastalarda diğer popülasyon ile benzerdir. Ancak, KOAH ve OUAS birlikteliğinde, pulmoner arter basıncının daha yüksek, sağ kalp yetmezliği insidansının fazla ve hastaların daha hipoksik ve hiperkapnik oldukları belirlenmiştir (13). Ayrıca, akut atak nedeniyle hastaneye yatış oranlarının ve mortalitelerinin KOAH ve OUAS birlikteliği olan hastalarda yüksek

olduğu ve Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) cihaz kullanımının bu riskleri azalttığı görülmüştür (14).

Sonuç olarak, KOAH dünya genelinde kronik morbiditenin majör nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

### 2.1.3. Risk faktörleri

KOAH'a yol açan risk faktörlerine yaşamın herhangi bir yerinde ve zamanında maruz kalınabilir. Çevresel maruziyetin yanında genetik faktörlerde KOAH gelişimi açısından önemli bir yer tutmaktadır. Genetik olarak duyarlı olan bireylerde üzerine çevresel faktörlere maruziyet sonucunda ortaya çıkabilir (15). KOAH için risk faktörleri arasında genetik yatkınlık yanında çevresel faktörlerden de tütün ürünleri kullanımı önemli bir yer tutmaktadır. Bunların haricinde mesleki toz, duman maruziyeti, iç ortam kirliliği de önemli sebepler arasındadır. Çevresel tütün dumanına maruziyet ve dış ortam hava kirliliğinin diğer faktörler kadar hastalığın gelişmesinde önemli rolleri olmamakla birlikte hastalığın ilerlemesinde katkıları olmaktadır. KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1: KOAH İçin Risk Faktörleri (16)**

<b>Çevresel faktörler</b>	<b>Kişiyeye ait faktörler</b>
Tütün ve tütün ürünlerinin aktif veya pasif maruziyeti veya kullanımı Annenin sigara içmesi İç ve dış ortam hava kirliliği Mesleki maruziyet Sosyoekonomik durum/yoksulluk Beslenme ile ilgili faktörler <ul style="list-style-type: none"><li>- Yüksek tuzlu diyet</li><li>- Antioksidandan fakir beslenme</li><li>- Doymamış yağ asidinden eksik beslenme</li><li>- Oksidanlar</li></ul>	Enfeksiyonlar Alfa-1 antitripsin eksikliği Genetik faktörler Aile öyküsü Yaş Havayolunun aşırı duyarlı olması Atopi Düşük doğum ağırlığı Semptomlar (mukus hipersekresyonu vb.)

### **2.1.3.1. Tütün ve Tütün Ürünleri Kullanımı**

KOAH gelişiminin en önemli risk faktörlerinin başında sigara gelmektedir. KOAH tanısı konulan hastaların %80'i gibi çok büyük bir kısmından sigara sorumludur (17). FEV1 düşme hızı açısından karşılaştırıldığında sigara içen ve sigaranın etkilerine duyarlı olan bireylerde FEV1 değerindeki yıllık düşüş içmeyenlere göre daha hızlı ve KOAH gelişimi riski daha fazladır. KOAH gelişiminde kişinin kullandığı sigara miktarı önemlidir, genellikle günde içilen sigara miktarı (paket) x sigara içme süresi (yıl) ile hesaplanan formül ile 20 paket-yıl'dan fazla sigara öyküsü saptanır (18). Sigara dumanına erken yaşlarda maruz kalınması da solunum sistemini olumsuz etkileyerek KOAH bulgularının daha erken yaşta ortaya çıkmasının riskini arttırmaktadır (19). Sigarayı bırakmak KOAH için bilinen en önemli koruyucu yaklaşımdır. Sigara içmeye devam edenlerin FEV1 değerindeki azalma 62 ml/yıl bulurken, sigarayı bırakanların yıllık FEV1'in deki azalma 31 ml/yıl olarak bulunmuştur (20).

### **2.1.3.2. Genetik Faktörler**

KOAH çevresel faktörler ve genetik özelliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Aynı çevresel faktörlere maruziyeti olan ya da sigara kullanımı olan her kişi KOAH olmayıp bu kişilerin yaklaşık %20'sinde KOAH gelişmektedir ve KOAH'ın bazı ailelerde sık görülmesi genetik faktörlerin bu hastalığın gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (21).

KOAH gelişimine yol açtığı en iyi bilinen genetik faktör alfa-1 antitripsin eksikliğidir (22). Alfa-1 antitripsin, bir proteaz enzim inhibitörüdür. Alfa-1 antitripsin karaciğerde hepatositlerden sentezlenen bir serum proteindir. Normal akciğerlerde bulunur ve başlıca etkisi inflamatuvar hücrelerden salınan nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engellemektir. Eksikliğinde alveol duvarında harabiyet, amfizem ve bronşiektazi gelişir. Gelişen amfizem panasiner tipte olup genelde akciğer alt loblarından başlar (9). Belirgin çevresel risk faktörü olmayan ve kırk yaş altında ortaya çıkan amfizem baskın KOAH'lılarda, alfa-1 antitripsin eksikliği akılda bulundurulmalıdır (23).

Alfa-1 antitripsin dışında; matriks metalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), transforming growth faktör-beta 1 (TGF- $\beta$ 1), yanı sıra glutatyon s-transferaz (GST), süperoksit dismutaz (SOD) gibi anti-oksidan enzimler üzerinde etkili genler, ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozom anomalilerinin de KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (23,24,25). Ağır alfa-1 antitripsin eksikliği dışında öne sürülen genetik bozuklukların tamamına yakınının hastalığa yol açabilmesi için epigenetik etkileşimlere ihtiyaç vardır. Bu tip genetik bozuklukların hastalığa yol açabilmeleri için kişilerin çevresel maruziyet gibi risk faktörlerine maruz kalmaları gerekmektedir yani bu genetik bozukluklar tek başına KOAH'a yol açmazlar. Çünkü KOAH hem çevresel hem genetik hem de epigenetik faktörlerin rol oynadığı çok yönlü bir hastalıktır.

#### **2.1.3.3. Mesleki Maruziyet**

Kadmiyum, silika tozlarına maruz kalanlarda, maden ocaklarında, metal işlerinde, fırınlarda çalışanlarda, tahıl ve pamuk işlerinde, çiftliklerde çalışan işçilerde çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu KOAH gelişebilir.

İlk bakışta daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunu gibi görünmekle birlikte, NHANES III çalışmasının sonuçları ABD'deki KOAH olgularının %19,2'sinin iş ortamı kaynaklı olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmanın verilerine göre hiç sigara içmemiş KOAH olgularının %31,1'inden mesleki maruziyet sorumlu bulunmuştur (17).

#### **2.1.3.4. İç ve dış ortam hava kirliliği**

İç ortam havasının kirli olması diğer önemli bir KOAH nedenidir. İç ortam kirliliğinin en önemli nedenleri arasında iyi havalandırılmayan evlerde ısınmak, yemek pişirmek amacıyla kullanılan her türlü organik atıkların yakılması gelmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH'dan büyük oranda biomass maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (26).

Dış ortam hava kirliliği oksidan etkileri nedeni ile KOAH sebeplerinden birisi olarak birçok çalışmada ileri sürülmüştür, ancak tek başına KOAH'a neden olduğu yönünde yeterli veri elde edilememiştir. Bununla birlikte dış ortam hava kirliliğinin kalp ve solunum hastalıklarını alevlendirdiği ve kötü seyretmesine yol açtığı bilinmektedir. Yoğun hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz yönde etkiler (27). Ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarını arttırarak ilerleyen yaşlarda KOAH gelişim riskini arttırır.

#### **2.1.3.5. Akciğer Gelişimine Etkili Faktörler:**

Akciğerlerin gelişimi anne karnında başlar ve çocukluk çağlarında da devam eder. Anne karnından çocukluk çağına kadar olan bu gelişim sürecinde karşılaşılan olumsuz faktörler KOAH gelişimine yol açabilirler. Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum daha sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlığı, akciğerlerin gelişimini olumsuz etkiler. Bu şekilde doğan çocuklar daha ağır ve sık solunum yolu enfeksiyonu geçireceklerinden, erişkin yaşlar için beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları zorlaşacaktır. Düşük solunum fonksiyonlarına sahip bireylerde KOAH gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir (28). Ayrıca öz geçmişinde akciğer tüberkülozu geçiren bireylerde KOAH'ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur (29).

KOAH gelişiminde beslenmenin rolünün araştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma vardır. Antioksidan olan C vitaminin yetersiz alınması ile FEV1 düşüklüğünün ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır ve sistemik inflamasyon ile seyreden KOAH patogenezinde C vitamininin oksidan/antioksidan dengesi açısından önemli olduğu bilinmektedir. Yine yapılan çalışmalarda oral magnezyum alımının arttırılmasının solunum fonksiyonları üzerinde olumlu etkisi olduğu da gösterilmiştir (30).

#### **2.1.3.6. Hava yolu Hiperreaktivitesi ve Astım**

Öz geçmişinde bronş aşırı duyarlılığı öyküsü olan veya astım nedeni ile tedavi görenlerde KOAH riskinin artmış olduğu yönünde görüşler vardır (31). Yapılan çalışmalarda astımlı hastaların yaklaşık %20'sinde geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği ve difüzyon kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (32).

Bir diğerk çalışmada da erişkin astımlı kişilerde, astımı olmayan erişkinlere göre zaman içinde KOAH gelişme riskinin 12 kat fazla olduğu bildirilmiştir.

Yıllar içerisinde Astımlı hastalarda ortaya çıkan KOAH oranı rastlantısal olarak ortaya çıkabilecek astım-KOAH birlikteliği yuzdesinden yusektir (33). Bütün bunlardan yola çıkararak kişilerdeki astım varlığının ileride KOAH gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olacağını dūřündürmektedir.

## **2.1.4. Patoloji, Patogenez ve Fiziopatoloji**

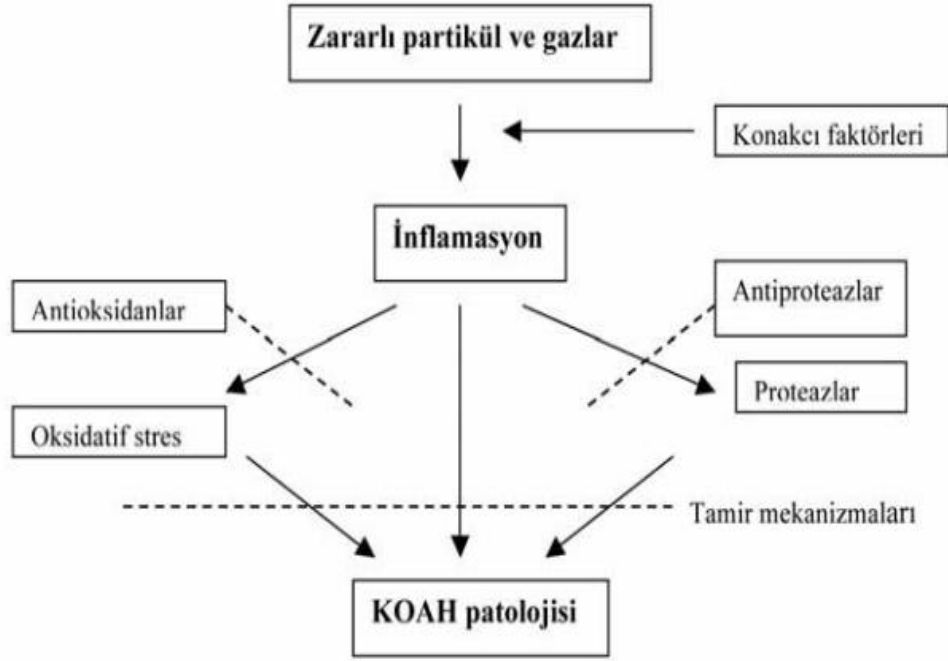
### **2.1.4.1. Patoloji ve Patogenez**

KOAH'a neden olan çeşitli faktörlere maruz kalan hastalarda, hastalık gelişiminden sonra birtakım patolojik değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler başlıca santral havayollarında, periferik havayollarında, akciğer parankiminde meydana gelmektedir. İlerleyen dönemlerde pulmoner vasküler sistem, kalp, diyafragma ve diğer solunum kaslarını da tutmaktadır (34). Bu patolojik değişiklikler çeşitli enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna, bu infiltrasyonun neden olduğu kronik enflamasyona, tekrarlayan zedelenme ve tamir mekanizması sonucu gelişen yapısal değişikliklere bağlıdır. Bu değişiklikler hastalık ilerledikçe artar ve sigarayı bırakma sonucunda bile devam eder (1,35)

KOAH'lı hastalarda sigara gibi kronik tahriş edici maddelerin maruziyeti sonucunda solunum yollarında gözlenen normal inflamatuvar cevapta değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Bu inflamasyon mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak sigara içmeyen hastalarda da KOAH görülmesi genetik yatkınlığın bunlara sebep olabileceğini dūřündürse de net olarak bu inflamatuvar yanıt bilinmemektedir. Oksidatif stress ve akciğerdeki proteinaz fazlalığı da inflamasyona katkıda bulunacaklardır. Tüm bu değişiklikler akciğerdeki karakteristik patolojik değişikliklere sebep olmaktadır. Sigarayı bıraktıktan sonra da bu değişiklikler devam etmektedir (1).

KOAH patogenezi Şekil 1'de görölmektedir.

**Şekil 1: KOAH patogenezi (1)**

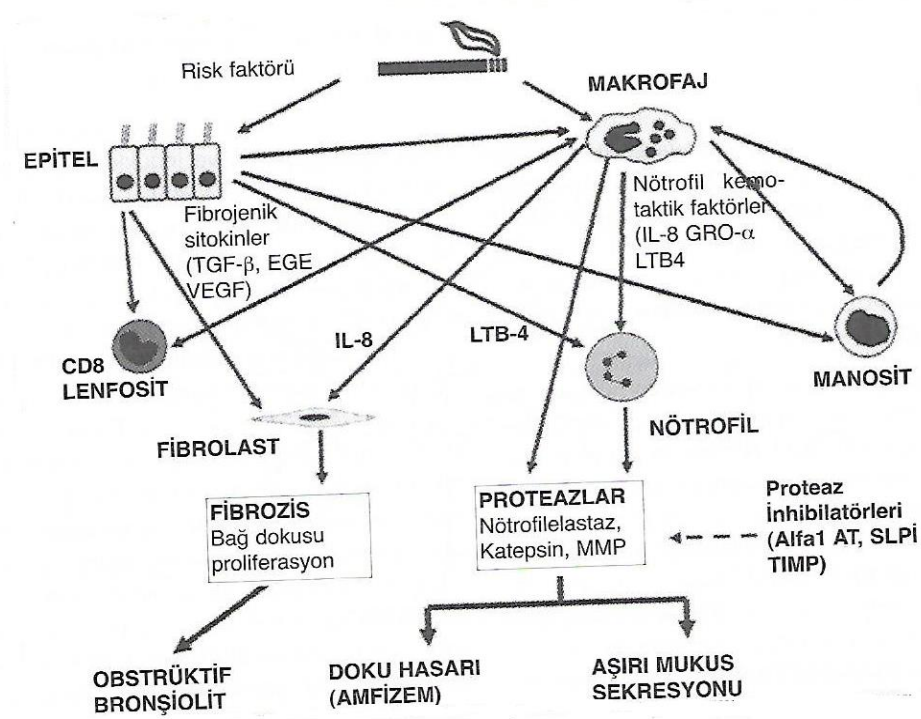


Görülen bu inflamatuvar yanıtta nötrofiller, makrofajlar, eozinofiller, CD8 T lenfositler, epitel hücreleri gibi çeşitli hücreler ve inflamatuvar mediyatörler rol oynamaktadır (36). KOAH'ta inflamasyon gelişiminde temel rol oynayan hücre makrofajlardır. Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında makrofaj sayısı normale göre artmıştır. KOAH'lı hastaların havayollarındaki submukozal tabakasında CD 68+'ın artışı saptanmış ve bu artışın hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (37,38). KOAH'lı hastaların BAL sıvısındaki ve balgamındaki nötrofil sayıları havayolları ve parankim ile kıyaslandığında artmış olarak saptanmıştır. Bronşiyal biyopsi ve indüklenmiş balgam sıvısındaki nötrofil sayısının hastalık şiddeti ile korele olduğu tespit edilmiştir (39).

KOAH patogenezinde yer alan inflamatuvar hücreler ve mediatörler Şekil 2'de gösterilmiştir.

## Şekil 2: KOAH patogenezinde yer alan inflammatuar hücreler ve mediatörler

(40)



KOAH patogenezinde proteaz-antiproteaz dengesizliği de önemlidir. Bu denge KOAH'lı hastalarda proteazlar lehine değişmiştir. En önemli proteaz ise bir serin proteaz olan nötrofillerin azurofil granüllerinde bulunan ve salgılandıklarında akciğer dokusundaki yapısal proteinleri ve proteaz inhibitörlerini parçalayan nötrofil elastazdır. Alfa-1 antitripsin ise nötrofil elastazın en önemli inhibitörüdür. Ancak KOAH'lılarda alfa-1 antitripsin oksidan stresin etkisiyle büyük oranda inaktive hale gelir(41). KOAH patogenezindeki sigara dumanında bulunan oksidan maddeler ve nötrofillerden salınan oksijen radikalleri çeşitli biyolojik molekülleri parçalar ve hücre ölümüne sebep olur. Aynı zamanda kolajen ve hyalüronik asit gibi ekstrasellüler matriks komponentlerine etki ederek doku harabiyetine sebep olur (37). Oksidan stresin KOAH patogenezindeki rolü Şekil 3'de gösterilmiştir.

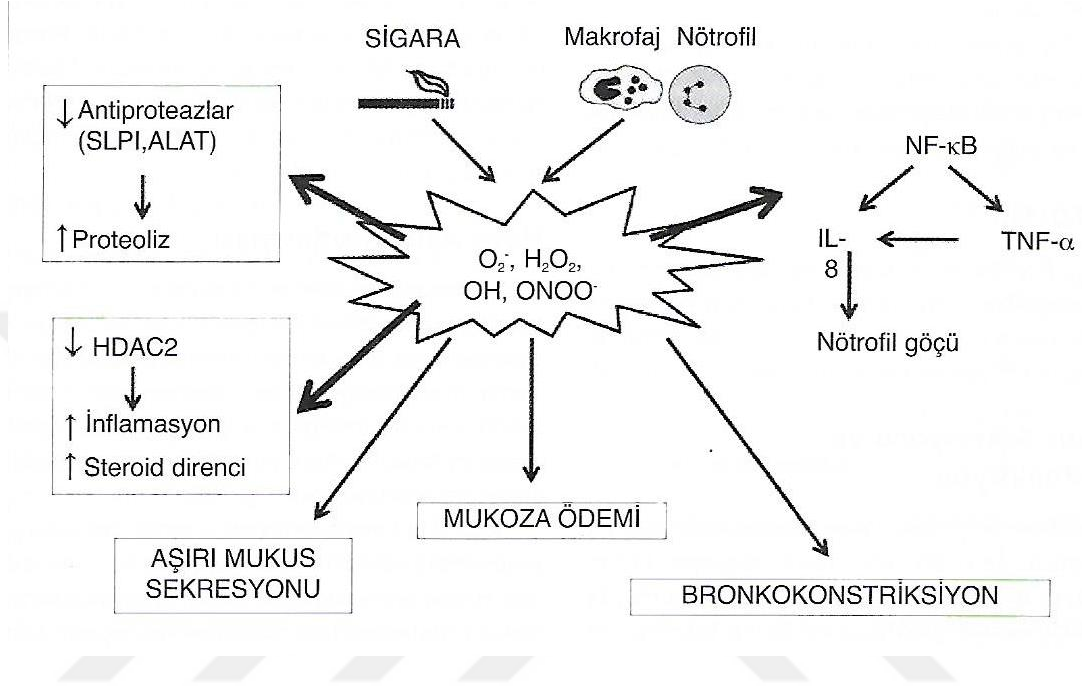
### 2.1.4.2. Fizyopatoloji

KOAH'da meydana gelen temel fizyopatoloji ekspiratuar hava akımı obstrüksiyonudur. Periferik hava yollarında obstrüktif bronşiolit ve parankim harabiyetine bağlı gelişen hava akım kısıtlamasıyla birlikte görülen KOAH'da ki diğer

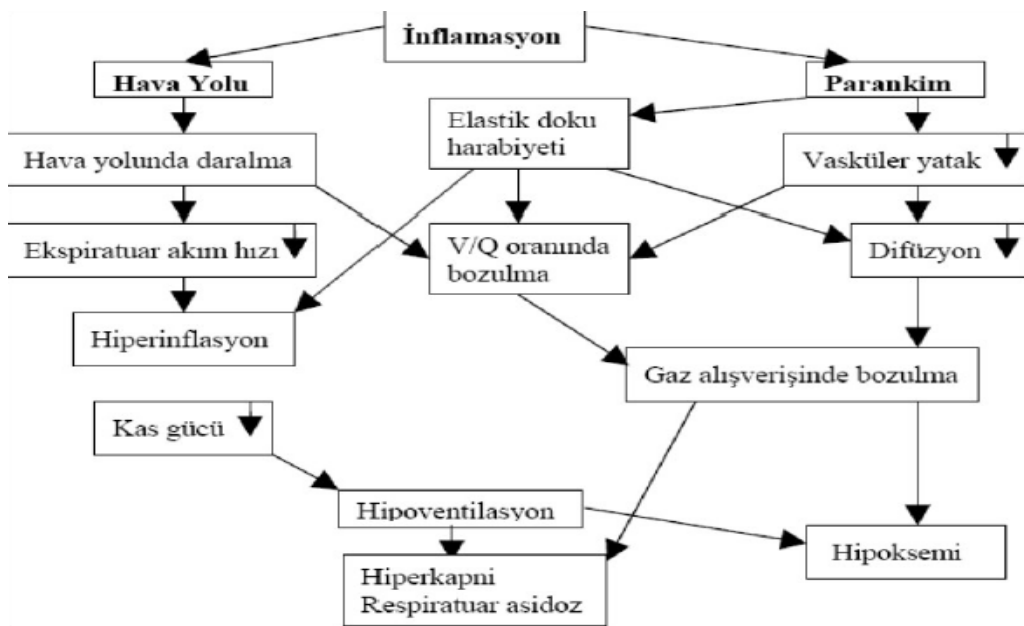


fizyopatolojik değişiklikler; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, pulmoner hiperinflasyon, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir. KOAH’ da görülen fizyopatolojik değişiklikler Şekil 4 te özetlenmiştir.

**Şekil 3: Oksidan stresin KOAH patogenezindeki rolü (40)**



**Şekil 4: KOAH’da fizyopatolojik değişiklikler (42)**



### 2.1.5. KOAH'ta Tanı, Ayırıcı Tanı, Değerlendirme

Sigara, toz-duman maruziyeti, biyomass maruziyeti, mesleksi maruziyet gibi KOAH risk faktörlerine maruz kalan bireylerde olan kronik öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı olması durumunda KOAH'tan şüphelenilmelidir. Semptomların sürekli olması ve sinsi ilerlemesi nedeni ile hastalar tarafından göz ardı edilebilir. KOAH düşündürülen diğer parametreler Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2: KOAH Tanısını Düşündürülen Diğer Parametreler (43)**

Kronik öksürük	Aralıklı veya her gün olabilir
Kronik balgam çıkarma	
Dispne	İlerleyici (zaman içerisinde kötüleşen) Egzersizle kötüleşen Solunum yolu infeksiyonları ile kötüleşen
Aktivitenin kısıtlanması	Progresif Diğer nedenlere atfedilmeyen
Risk faktörlerine maruziyet	Sigara içimi Mesleki toz ve kimyasallar Evde yemek pişirme ve ısınmada kullanılan yakıtların dumanı
Ailede KOAH öyküsü	

Klinik muayene ve anamnez ile KOAH'tan şüphelenilmeli ve spirometri ile tanı kesinleştirilmelidir (44).

Akciğer grafisi ayırıcı tanıda yardımcıdır. Tam reversibl olmayan hava akımı kısıtlılığı bronşektazi, kistik fibroz ve tüberküloza bağlı fibrozla ilişkili olabilir. Ayırıcı tanıda bu hastalıklar da düşünölmelidir (Tablo 3).

**Tablo 3: KOAH Ayırıcı Tanısı ve Özellikleri (45)**

<b>TANI</b>	<b>ÖZELLİKLER</b>
KOAH	Orta yaşta başlangıç Semptomlarının yavaş progresyonu Uzun süreli sigara anamnezi
Astım	Erken başlangıç Semptomlarda değişiklik Gece veya sabahın erken saatlerinde olan semptomlar Alerji, rinit ve/veya ekzema Aile öyküsü Çoğunlukla geri dönüşlü olan hava akımı kısıtlılığı
Konjestif Kalp Yetmezliği	Oskültasyonda bazallerde ince raller Göğüs filminde kardiyotorasik indeksin artışı Pulmoner ödem Restriksiyon görülür. Obstrüksiyon yoktur.
Bronşiektazi	Çok miktarda pürülan balgam Çoğunlukla bakteriyel infeksiyonla ilişkili Oskültasyonda kaba raller Akciğer grafisi/BT’de bronşlarda dilatasyon ve duvarında kalınlaşma
Tüberküloz	Tüm yaşlarda başlangıç Göğüs filminde akciğer infiltrasyonu Mikrobiyolojik doğrulama Tüberkülozun yüksek lokal prevalansı
Bronşiolitis Obliterans	Genç yaşlarda, sigara içmeyenlerde Romatoid artrit anamnezi veya iritan gaz maruziyeti Bronşiolitisi gösteren BT’de ekspiryumda hipodens Alanlar
Diffüz Panbronşiolit	En fazla sigara içmeyen erkeklerde Hemen hemen hepsinde sinüzit varlığı BT ve akciğer grafisinde yaygın sentrilobüler amfizem Nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

KOAH’ta hastalığın seyri progresiftir ancak değişken bir özellik gösterir. KOAH’ta dispne ilerleyici olup hastanın günlük yaşamını etkilemektedir. Dispne tek bir patofizyolojik mekanizma sonucu değil, pek çok sistemdeki bozukluk sonrası gelişebilir. Bu nedenle dispnenin altında yatan temel patofizyolojinin saptanması

önemlidir. Hastalar tarafından tarif edilen dispnenin varlığı ve derecesinin ölçümü son derece önemlidir. Subjektif bir yakınma olan dispnenin nedenini saptayarak tedavi etmenin yanı sıra dispne derecesinin ölçümünün de önemli olduğu vurgulanmaktadır (46). Bu nedenle dispne derecesinin ölçümü için bazı ölçekler geliştirilmiştir. Klinikte bu ölçeklerinin kullanılması, dispne semptomunun şiddetinin doğru şekilde tanımlanmasını sağlamaktadır. Bu da hastalığın doğru tanınmasında ve hem medikal tedavinin hem de pulmoner rehabilitasyon protokollerinin planlanmasında önemli bir rol oynamaktadır.

GOLD rehberinde semptomları değerlendirmek için Modifiye British Medical Research Council (mMRC) Anketi (Tablo 5) veya KOAH Değerlendirme Testi (CAT) (Tablo 4) kullanılması önerilmektedir.

**Tablo 4: KOAH Değerlendirme Testi (CAT) (1)**

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	
<b>TOPLAM SKOR</b>			

**Tablo 5. Modifiye British Medical Research Council (mMRC) dispne skalası (1)**

0. Derece	Nefes darlığı yok
1. Derece	Yokuş çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı olması
2. Derece	Düz zeminde nefes darlığı nedeniyle kendi yaşlarına göre yavaş hareket etme ya da düz zeminde normal hızla yürürken durmak zorunda kalmak
3. Derece	Düz zeminde 100m veya birkaç dakika yürüdükten sonra durmak zorunda kalmak
4. Derece	Eve bağımlı olmak ve giyinmek gibi aktiviteler sırasında nefes darlığı olması

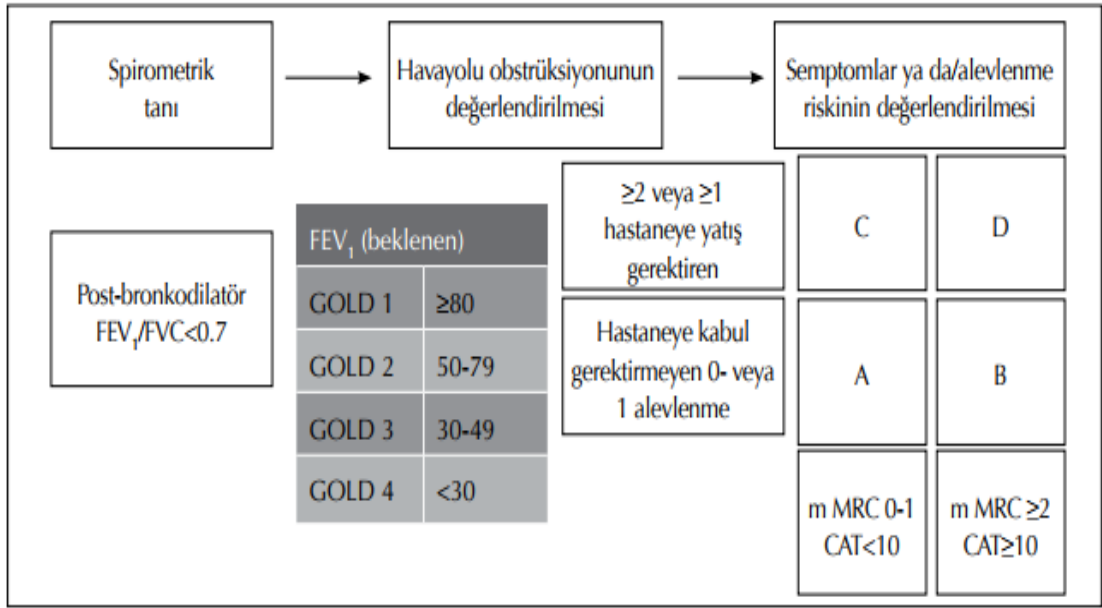
#### **2.1.5.1. KOAH'ta Spirometrik Değerlendirme**

KOAH düşünülen her olguda hava yolu obstrüksiyonu varlığı spirometrik olarak gösterilmelidir. KOAH'lı hastalarda solunum fonksiyon testleri tanı, hastalık şiddetinin, seyrinin ve prognozunun belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır. Bronkodilatör sonrası yapılan zorlu ekspirasyon volümünün değerlendirilmesi yani FVC, FEV1 ve FEV1/FVC parametrelerinin ölçülmesi gerekir. Tipik KOAH'lı hastalarda hem FEV1, hem de FVC azalmıştır. Risk faktörlerine maruz kalan kişilerde postbronkodilatör FEV1/FVC değerinin 0.70'in altında olması ile KOAH tanısı konur. Yaşlılarda olduğundan fazla KOAH tanısı konulmasını önlemek için bu oran yaşla ilişkili normal değerlerle karşılaştırılmalıdır (1)

İlk rehberini 2001 yılında yayımlayan GOLD'un en son güncellemesi 2018 yılında yayınlanmıştır. Bu aradan geçen zaman boyunca birçok güncelleme yapılmış ve 2011 yılında tedavi belirlenmesi için birleşik değerlendirme ileri sürülmüş ve evreleme için spirometrinin tek başına kullanılmayacağı sonucuna varılmış, en etkili tedaviyi belirlemek için semptomların düzeyi, alevlenme sayısı ve spirometrinin birlikte kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Son güncellemesini 2018 de yapan GOLD birleşik değerlendirmede ki zorluğu ve karmaşıklığı ortadan kaldırmak için FEV1

evrelemede çıkarılmış evreleme sadece alevlenme sayısı ve semptom düzeyine bağlı kılınmış ve evreleme basitleştirilmiştir. Güncellenen evreleme önerisi Şekil 5’de verilmiştir. Buna göre spirometrinin tanıda, nonfarmakolojik tedavi değerlendirmesinde ve prognoz takibinde kullanımı önerilirken tedavi kararında kullanımına gerek duyulmadığı bildirilmiştir (1).

**Şekil 5: KOAH’ta birleşik değerlendirme (GOLD) (1)**



FEV<sub>1</sub>: Zorlu ekspiratuar volüm birinci saniye, FVC: Zorlu vital kapasite,

mMRC: Modifiye Medical Research Council, CAT: KOAH değerlendirme testi

## 2.2. Uyku

### 2.2.1. Tanım

Uyku, değişik şiddette çeşitli uyarılarla (ses, ışık, ısı, temas gibi) organizmanın geri döndürülebilir biçimde, çevre ile iletişiminin geçici, kısmi ve periyodik olarak kesilmesi durumudur. Bu tanımlama ile uyku, koma, anestezi ya da konfüzyon gibi benzer tablolardan ayrılır. Uyku istemli davranış ve düşüncenin kısmen ya da tamamen ortadan kalktığı, kas aktivitesinin azaldığı ve tüm vücudu yaşama yeniden hazırlayan bir dönemdir (47).

Uyku solunum sisteminde rezistansın arttığı solunum hızı ve ritminin bozulduğu, kimyasal ve mekanik reseptörlerin duyarlılığın ve ventilasyonun azaldığı, kan gazında olumsuz değişikliklerin yaşandığı, sonuç olarak solunum sisteminin kötü etkilendiği bir dönemdir (48,49).

### 2.2.2. Uykunun Evreleri

Uyku, hızlı göz hareketlerinin görüldüğü REM (Rapid Eye Movement) dönemi ve hızlı göz hareketlerinin görülmediği Non-REM dönemi olarak genelde iki bölümde incelenmektedir. Uykunun yaklaşık %20-25'lik bölümü REM diğerleri Non-REM döneminde geçmektedir (50)

**Non-REM (NREM) Uykusu:** Non-REM 3 evreden oluşmaktadır. 1. ve 2. evrelere “yüzeysel uyku”, 3. evreye ise “derin uyku” denmektedir (48).

**Evre 1:** Yüzeysel uyku dönemi, uykuya ilk geçiş aşamasıdır. Gece uykusunun %2-5'ini oluşturur. Uyanıklıkta izlenen alfa aktivitesi kaybolurken yerini düşük voltajlı yavaş aktivitelere bırakır. Frekansı 4-7 Hz arasında değişir. Vertekste yüksek amplitüdü, 0,5 sn'den kısa süreli, keskin kontürlü ‘sharp’ dalgaları görülür (50).

**Evre 2:** Gece uykusunun yaklaşık yarısını oluşturur. Kas tonusu daha da azalmıştır. Kortikal biyoelektrik aktivite belirgin yavaşlamıştır. EEG'de bu faza özgü olan K kompleksleri ve uyku içcikleri görülür. K kompleksleri yarım saat süren, bazal aktiviteden daha yüksek amplitüdü yavaş dalga kompleksleridir. Uyku içcikleri sinüzoidal, yüksek frekanslı, kısa süreli aktivitelere sahiptir. K komplekslerinin önünde, arkasında ya da onlardan ayrı olarak görülürler (50).

**Evre 3:** Derin uyku dönemi. Yavaş dalgalı uyku olarak anılır. Yavaş dalgalı uyku zamanı yaşın ilerlemesi ile azalır ve çok yaşlı bireylerde yavaş dalga uykusu tam olarak kaybolabilir (51).

#### **REM Uykusu:**

Rem uykusu aktif uyku dönemidir. Gece uykusunun %20-25'ini oluşturmaktadır. Bu dönemde hızlı göz hareketleri ve hızlı beyin dalgaları görülür. Vücut gevşer ve kişi REM uykusu sırasında hemen uyandırılabilir. En yüksek amplitüdü, santral bölgeden kaydedilen, 2-6 Hz'lik, keskin kenarlı ya da üçgenimsi,

inişli çıkışlı testere dişi şeklinde dalgalar görülür. NREM döneminden farklı olarak adrenerjik kontrol altındadır. Mediatör norepinefrindir. Bu dönemde solunum ve kalp hızı düzensizleşir, düzensiz kas hareketleri ortaya çıkar ve kas tonusu azalır. Ruhsal olarak dinlenmenin sağlandığı ve rüya görülen dönemdir. Beyin bu dönemde aktiftir (50).

Sağlıklı normal bir uykuda; uykuya evre 1 ile başlanır, yüzeysel uykuya evre 2 ile devam edilir, ardından derin uyku dönemi evre 3 e geçilir. Derin uykudan sonra tekrar evre 2 yüzeysel uyku dönemi başlar ve uyku başlangıcından 90 dakika sonra ilk REM uyku dönemine girilir. REM dönemi tamamlandığında uykunun ilk siklusu tamamlanmış olur. Kısa bir uyanıklık dönemi ya da direkt evre 2 ye dönerek ikinci siklusa geçilir. Sabaha kadar 4 ile 6 kez bu sikluslar tekrarlanır. Genç erişkinlerde evre 3 derin uyku dönemi gecenin ilk yarısında daha ağırlıktayken sabaha doğru azalır, REM fazları ise bunun tersi şekilde gecenin ilk yarısında daha kısa süreli iken sabaha doğru süresi daha uzun ve ağırlıklı olarak hissedilir.

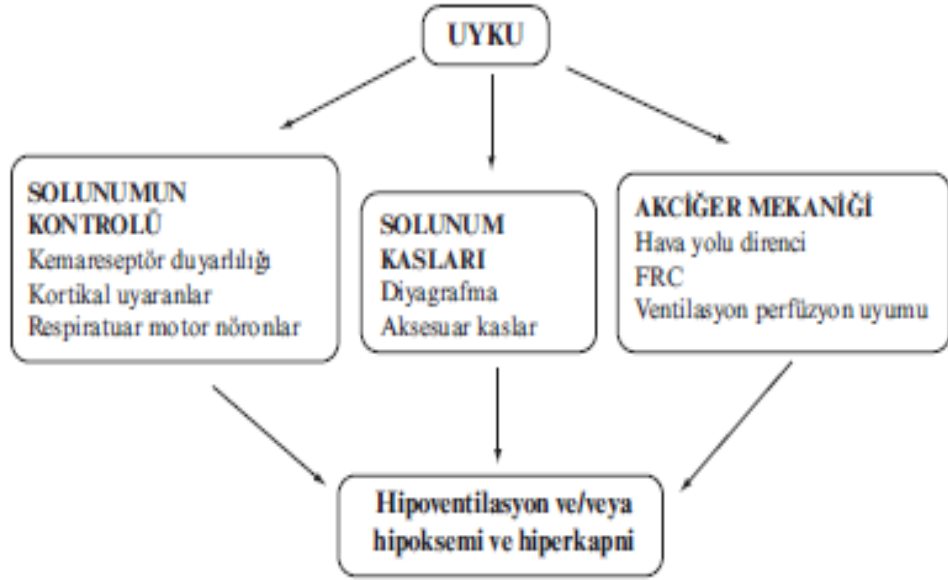
### **2.2.3. Uykuda Solunum**

Solunum uyanıklık ve uykuda istemli ve otonomik sistemler olmak üzere iki bağımsız sistem tarafından yönetilir. Uyanıklık sırasında iki sistem de çalışır. Uyku sırasında ise medulladaki solunum kontrol merkezine bağlıdır.

Uyku solunum kontrolünde, kasların aktivitesinde ve akciğer mekaniğinde değişikliklere sebep olmaktadır. Uyku sırasında, özellikle REM döneminde, solunum merkezinin kimyasal, mekanik ve kortikal uyarılara yanıtı ile solunum kaslarının solunum merkezinden gelen uyarılara olan yanıtı azalmakta ve dakika ventilasyonu düşmektedir (52,53). Uyanıklık ile karşılaştırıldığında, REM döneminde yeterli ventilatuar yanıt oluşmaz (54). Ventilatuar ve arousal yanıt, hipoksiden çok hiperkapniye karşı gelişmekte, PaCO<sub>2</sub>'deki hafif değişiklikler bile dakika ventilasyonunda (VE) azalmaya yol açmaktadır (55). Sonuç olarak uyku sırasında, tidal volümde ve dakika ventilasyonda azalma meydana gelmektedir (Şekil 6). Alveoler hipoventilasyon sonucunda PaCO<sub>2</sub> düzeyinde 2-8 mmHg artış, parsiyel oksijen (PaO<sub>2</sub>) düzeyinde 3-10 mmHg azalma, oksijen satürasyonunda ise %2 düzeyinde azalma izlenebilmektedir (Şekil 7).

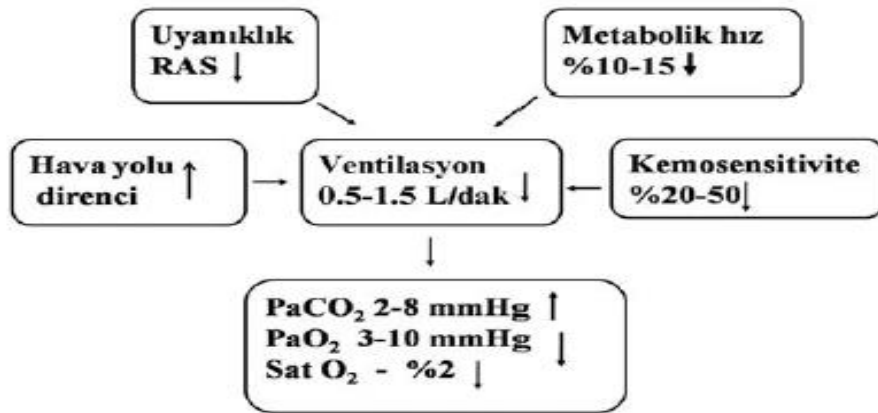


Şekil 6: Uykuda Solunumu Etkileyen Faktörler (56)



Bu fizyolojik değişiklikler sağlıklı bireyler tarafından tolere edilebilirken solunum yetmezliği olan hastalarda gaz değişimini olumsuz yönde etkileyip hipoksemiye yol açmaktadır.

Şekil 7: Uykuda Solunum Sisteminde Meydana Gelen Değişiklikler (57)



#### 2.2.4. Uykuda Solunum Bozuklukları

Uyku sırasında solunumda patolojik düzeyde değişikliklere ve hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları denilmektedir (58).

"American Academy of Sleep Medicine" ın (AASM) yaptığı çalışmalar sonrasında 2014 yılında yeniden düzenlediği uyku bozuklukları sınıflamasına göre (ICSD-3), uyku bozuklukları tablo 6 da gösterilmiştir.

**Tablo 6: Uyku Bozuklukları Sınıflaması**

1- İnsomnialar
2- Uyku ilişkili solunum bozuklukları
a) Santral uyku apne sendromları
b) Obstrüktif uyku apne sendromları
c) Uyku ilişkili hipoventilasyon /hipoksemik sendromlar
d) Medikal durumlara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
e) Diğer uyku ilişkili solunum bozuklukları
3- Hipersomnolansa neden olan santral bozukluklar
4- Sirkadiyen ritim (uyku/uyanıklık) bozuklukları
5- Parasomniler
6- Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7- Diğer uyku bozuklukları

Uykuda solunum bozukluklarının kesin tanısı için altın standart tetkik polisomnografidir (PSG). PSG ile uyku evrelerinin ve çeşitli parametrelerin incelenmesi gerekir (59). KOAH'lı hastalarda çeşitli semptomlar varlığında uykuda solunum bozuklukları tespitinde PSG kullanılmalıdır. Bu semptomlar arasında gündüz uykululuk hali, uyku kalitesinin azalması, sabah baş ağrıları gibi semptomlar mevcuttur. Her ne kadar geçtiğimiz yıllarda PSG'ye ulaşım imkanları ve PSG laboratuvarları sınırlı olsa da gün geçtikçe imkanlar artmaktadır. Bu sebeple KOAH hastalarında semptomlar ve imkanlar varlığında hastalar PSG'ye yönlendirilmelidir.

Gündüz aşırı uyku halinin tespit edilmesinde en çok kullanılan anketlerin başında Epworth uykululuk skalası (ESS) gelmektedir. ESS’da puanlamada 0-24 arasında değişen toplam puandan 10 ya da daha fazlası pozitif kabul edilir ve hastanın OUAS için ileri tetkiki gerekir. (Tablo 7)

**Tablo 7: Epworth uykululuk skalası (60)**

Aşırı yorgun olduğunuz zamanlar dışında, aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?
0- Kesinlikle yoktur 1- Az olasılıkla olur 2- Orta olasılıkla olur 3- Yüksek olasılıkla olur
Oturur durumda ve gazete/kitap okurken Televizyon seyrederken Pasif olarak toplum içinde otururken (Ör: tiyatro veya konferans izlerken) Ara vermeden en az bir saatlik araba yolculuğu Öğleden sonralarla uzanınca Birisi ile oturup konuşurken Alkol alınmamış öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken Trafik birkaç dakika durduğunda arabada beklerken

### 2.2.5. Uyku ve KOAH

KOAH hastalarında insomni, gece kötü rüya görme ve gündüz aşırı uyku hali, normal popülasyon ile kıyaslandığında daha fazladır (61). Yaklaşık olarak hastaların %50’si uyku kalitesindeki bozukluktan yakınmaktadır. Polisomnografik (PSG) çalışmalarda, sık arousallar, uyku bölünmeleri ve azalmış yavaş dalga ve REM uykusu dönemleri saptanır (62). KOAH’lı hastalarda görülen uyku bozukluklarının çeşitli sebepleri mevcuttur. Bu uyku bozuklukları sebepleri arasında kullanılan ilaçlar gösterilebilir ancak altta yatan hastalığın sonucu da olabilmektedir. Uyku bozuklukları, kronik yorgunluk, letarji ve hastaların bildirdiği genel anlamda yaşam

kalitesi bozukluğu gibi nonspesifik belirteçler gündüz semptomları ile ilişkilidir (63). Kronik uyku bozukluklarının KOAH'lıların solunum fonksiyon testleri üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak bir gecelik uyku deprivasyonu, zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu vital kapasite birinci saniyede (FEV1) geçici düşüşlere yol açmaktadır (64).

#### **2.2.5.1. Nokturnal oksijen desaturasyonu (NOD)**

Sağlıklı bireylerde görülen dakika ventilasyonu azaldıktan sonra ortaya çıkan değışiklikler ile kıyaslandığında KOAH'lı hastalarda daha belirgin PaCO<sub>2</sub> yüksekliği ve daha derin hipoksemi ile sonuçlanır (4). Sonuç olarak KOAH'ta uykuda görülen fizyolojik hipoventilasyon ve hipoksemik hastalarda rastlanılan oksijen satürasyonundaki derin düşüşler sonucunda, hastalarda noktürnal oksijen desatürasyonu (NOD) gelişir. Bu hastalarda uyanıklıkta bile var olan bazal hipoksemi nedeniyle, uyku süresinde oksijen düşük seyretmekte, azalmış ventilasyon nedeniyle hipoksi derinleşmekte ve noktürnal desatürasyonlar şiddetlenmektedir (Tablo 8).

**Tablo 8: KOAH hastalarında uykuda gelişen noktürnal oksijen desatürasyonunun (NOD) özellikleri (65)**

- Özellikle uykunun REM döneminde belirgindir.
- Desatürasyon her gece değışkenlik gösterebilir.
- NOD ile gündüz hipoksemisi/hiperkapnisi arasında anlamlı ilişki var.
- Gündüz arteriyel kan gazları ölçülerek NOD genellikle tahmin edilemez.

KOAH'lı hastalarda, uyku sırasında, özellikle de REM döneminde oluşan hipoventilasyonun oksijen desatürasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (66). Hipokseminin en derin olduğu REM döneminde alveoler ventilasyondaki azalma %40 düzeyinde olup, PaO<sub>2</sub> seviyesinde düşüşün 20 mmHg düzeyine kadar olabileceği bildirilmiştir (67).

NOD'un klinik yanıtlarına bakacak olursak uyku sırasında oksijen desatürasyonu olan KOAH olgularında ilerleyen dönemde uzun süreli oksijen tedavisi gereksiniminin daha fazla olduğu saptanmıştır (68). Nokturnal oksijen desatürasyonu vücutta hemen tüm sistemler üzerine etkili olabilir. Hipoksinin yarattığı

inflamasyondan kardiyovasküler sistem büyük hasar almaktadır. Bunun dışında uyku kalitesi bozukluğunun yanında nörolojik ve hematolojik bazı etkiler görülebilir. KOAH'lı hastalarda görülebilen pulmoner hipertansiyon ve polisitemi nokturnal oksijen desatürasyonu ile şiddetlenebilir. Ciddi pulmoner hipertansiyonlu KOAH olgularında karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ve arter kanındaki parsiyel oksijen seviyesinin daha düşük ve sürvinin daha kısa olduğu saptanmıştır (13).

KOAH olgularında derin hipoksinin kalp üzerindeki etkileri de mevcuttur. Hipoksi kalp ritmi, koroner dolaşım ve miyokardın oksijenlenmesi üzerinde negatif etkili olduğu düşünülmektedir. Ciddi hipoksemisi olan KOAH olgularında kardiyak aritmi sıklığının çok fazla olduğu saptanmıştır. Uyku sırasında koroner oksijenlenmenin bozulması ve aritmiler nedeni ile nokturnal oksijen desatürasyonun kardiyak mortaliteyi artırabileceği bildirilmiştir (70).

#### **2.2.5.2. KOAH ve OUAS Birlikteliği**

Overlap Sendromu KOAH'lı hastalarda OUAS'ın eşlik etmesidir. Obstrüktif uyku apne sendromu toplumda %2-4 oranında görülmekte, ancak ileri yaşlarda nüfusun neredeyse %20-60 kadarını etkilemektedir (71).

Her iki hastalığında risk faktörleri birbiri ile benzer olduğundan iki hastalığın birlikte sık görülebileceği düşünülmektedir. Örneğin; sigara içimi üst solunum yollarında inflamasyona, kortikosteroid kullanımını ise sıvı retansiyonu ve trunkal obeziteye yol açarak OUAS gelişimine yatkınlık oluşturur (72). Bu iki hastalığın birlikte görülmesiyle birlikte sadece KOAH'a veya sadece OUAS'a göre, daha derin hipoksemi ve hiperkapni saptanmakta ve doğal olarak pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale daha sık gelişmektedir (13). Overlap sendromlu hastalarda apnelerin tedavi ile azaltılması, gündüz hiperkapnisinin ve sağ ventrikül disfonksiyonunun düzelmesine katkı sağlar (73).

Bu nedenle OUAS'lı olgularda KOAH varlığı, KOAH'lı hastalarda da OUAS varlığı konusunda dikkatli olunmalıdır. Bu sayede sebep olunan sonuçların önlenmesi veya azaltılması mümkün olacaktır.

### 3. GEREÇ-YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamıza, Ocak 2016 – Ocak 2017 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran GOLD kriterlerine göre değerlendirildiğinde, daha önceden KOAH tanısı olan veya yeni olarak KOAH tanısı koyulan hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş ve çalışmaya onay veren 91 (%96,8)'i erkek 94 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Hastaların KOAH hastalığına sahip olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Aktif malignite varlığı
- Hastaların KOAH atakta olması
- Daha önce PSG yapılmış olması
- Bilinen uyku bozukluğu olması

#### 3.2. Çalışma Protokolü

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12.01.2016 tarih ve 01 sayılı toplantıda alınan karar ile ve 14.01.2016 tarihli ve 60116787-020/2651 sayılı yazı ile onay alınmıştır. Etik kurul onayı alındıktan sonra polikliniğimize başvuran, çalışma kriterlerine uyan hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya katılmayı kabul etmiş hastaların hepsinin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı), antropometrik ölçümleri (boy, kilo, vücut kitle indeksi) kaydedildi. Hastaların hastalık öyküleri (malignite olup olmadığı), ilaç kullanımı, KOAH açısından stabil olup olmadıkları sorgulandı semptomlar ile fizik muayene bulguları birlikte değerlendirilerek hastaların KOAH atakta olup olmadıkları tespit edildi.

Çalışmaya katılan hastalara ZAN pulmonary safe body box spirometri cihazı kullanılarak solunum fonksiyon testi yapıldı. Testin nasıl yapılacağı ayrıntılı olarak önceden anlatılan hastaların en az 1 saat öncesinden sigara içmemiş, dar giysi giymemiş, 2 saat öncesine kadar ağır yemek yememiş, 4 saat öncesinden itibaren bronkodilatör ilaç almamış olmasına dikkat edildi. Bu testte hasta 90 derece dik konumda oturtuldu, burnu mandal ile kapalı durumda iken cihazın ağız kısmından tidal volüm alıp verdi ve sonrasında önce derin inspirasyon ardından kuvvetli olarak ekspirasyon yaptı ve ekspirasyon süresinin en az 6 saniye olmasına özen gösterildi. Teknik açıdan kabul edilebilir en az üç manevra yapıldı, elde edilen üç ayrı eğriden en yüksek değerleri seçildi. FEV1/FVC<70 altında olduğu görüldü. İşlem sonrasında reversibilitayı değerlendirmek amacıyla, bronkodilatör ilaç olarak 400 mcg salbutamol verildi. Yaklaşık 10-15 dakika sonra işlem tekrarlandı. FEV1’de 200 ml ve %12’lik değişim olmadığı görüldü.

Tüm hastalara nefes darlığını değerlendirmek için mMRC dispne skalası uygulandı. Hastalara yapılan solunum fonksiyon testi ve mMRC dispne anketine göre hastalar A, B, C, D evrelerine ayrıldı.

Bütün hastalara evrelemesi gözetilmeksizin, toplamda sekiz sorudan oluşan her sorunun altında 3 şık olan, gündüz uykululuk hallerinin gün içerisinde ne kadar yansıdığını ortalama olarak gösteren Epworth Uykululuk Skalası uygulandı.

Tüm hastalar KOAH evrelerinden bağımsız olarak PSG yapılması amacıyla kliniğimizin uyku laboratuvarında bir gece yatırıldılar. PSG yapılan hastalar yaklaşık saat 20.30’da uyku laboratuvarında bulundular ve yaklaşık saat 23.00 de PSG başlatıldı. Polisomnografik tetkik tek kişilik, konforlu, sessiz, karanlık, ısı kontrollü odalarda refakatsiz şekilde yapıldı. Polisomnografi, Philips - Respironics Alice 6 - Sleep System ile uyku monitörizasyonu için 52 kanallı bilgisayarlı ve video kayıtlı PSG cihazı kullanıldı. PSG kaydı altı elektroensefalografi (EEG) kaydı (F3M2, F4M1, C3M2, C4M1, O1M2, O2M1) ,iki elektrookülogram (EOG) kaydı, bir submental elektromyogram (EMG) kaydı ve elektrokardiyogram (EKG) kaydı ile oluşturuldu, bacak hareketleri için tibial EMG kaydı yapıldı. Oronazal hava akım ölçümü ile solunum monitörizasyonu (oronazal termistör ile), pulseoksimetre ile hemoglobin oksijen desatürasyonu (SaO2, parmak oksimetri yolu ile) takibi yapıldı. Göğüs duvarı

hareketleri, karın solunum hareketleri (pletismografi ile) ve vücut pozisyonunun takibi yapıldı.

Bütün kayıtlar uyku konusunda uzman göğüs hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilip skorlandı.

PSG ile kaydedilen verilerden aşağıdakiler değerlendirilmeye alındı.

- Total uyku süresi (PSG esnasında toplam uykuda geçirilen süre),
- Uyku etkinliği (Net uyku süresinin, yatakta kalınan süreye oranı),
- Uyku latansı (uyumak için yatağa yatılan süre ile uykuya başlangıç arasında geçen süre),
- Uyku evreleri (Non-REM Evre I, II, III ve REM evreleri)
- Ortalama oksijen desaturasyonu (uyku süresi boyunca ölçülen ortalama oksijen değeri),
- Minimum oksijen desaturasyonu (uyku süresi boyunca ölçülen en düşük oksijen değeri),
- Arousal indeksi (uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık evresine geçiş),
- Apne-hipopne indeksi (uykuda görülen apne ve hipopnelerin toplam sayısının saat olarak uyku süresine bölünmesi)

PSG sonuçlarına göre hastalar sınıflandırıldı ve KOAH hastalarındaki birliktelik oranları tespit edildi, KOAH evreleri arasında uyku bozuklukları oranı açısından karşılaştırma yapıldı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare analizi kullanıldı. Sayısal değişkenler



arasındaki ilişkilerin incelenmesinde spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık açısından  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran çalışmayı kabul eden 94 KOAH tanılı hasta alındı.

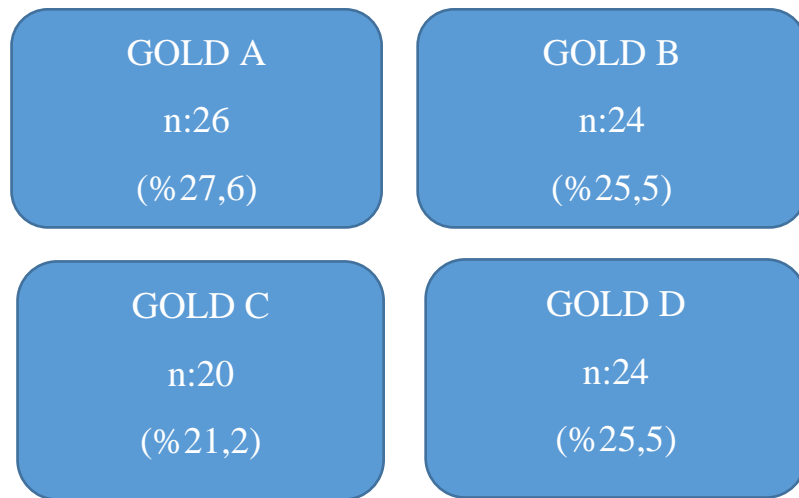
Çalışmaya alınan hastaların 91 (%96,8) tanesi erkek, 3 (%3,2) tanesi kadındı. Hastaların yaş ortalamaları  $64,32 \pm 9,76$ , beden kitle indeksi ortalamaları  $30,59 \pm 5,79$  idi. Hastaların antropometrik özellikleri tablo 9 da gösterilmiştir.

**Tablo 9: Hastaların antropometrik özellikleri**

	<b>Ortalama<math>\pm</math>SD</b>	<b>Ortanca</b>	<b>Min-Max</b>
Yaş (yıl)	$64,32 \pm 9,76$	64	40-89
BMI [(kg)/boy(m) <sup>2</sup> ]	$30,59 \pm 5,79$	30,45	16-48,10

Hastaların atak sayıları ve semptom durumuna göre yapılan GOLD evrelemede 26 hastanın (%27,6) GOLD evre A grubunda, 24 hastanın (%25,5) evre B grubunda, 20 hastanın (%21,2) evre C grubunda, 24 hastanın (%25,5) evre D grubunda yer aldığı tespit edildi (Şekil 8).

**Şekil 8: Hastaların GOLD evrelerine göre dağılımı**



Hastaların GOLD evrelerine göre gruplandırıldığında evrelerine göre genel bilgileri tablo 10 'da özetlenmiştir.

**Tablo 10: Hastaların GOLD evrelerine göre genel tanımlayıcı bilgileri**

<b>GOLD EVRELERİ</b>				
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
	n:26	n:24	n:20	n:24
Yaş (yıl) Ortalama±SD	62,38 ± 8,59	64,92 ± 10,67	62,10 ± 6,18	67,71 ± 11,79
BMI [(kg)/boy(m) <sup>2</sup> ] Ortalama±SD	30,47 ± 5,34	33,3 ± 5,57	28,24 ± 6,4	29,99 ± 5,22

Hastaların GOLD evrelerine göre yaş ortalamaları; A grubunda 62,38, B grubunda 64,92, C grubunda 62,1, D grubunda 67,71'dir. Bu açıdan bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p:0,113). Hastaların vücut kitle indeksi (BMI) GOLD evrelerine göre; A grubunda 30,47, B grubunda 33,3, C grubunda 28,24, D grubunda 29,99 olarak bulunmuştur. Bu açıdan bakacak olursak GOLD B ve GOLD C'de ki hastaların BMI'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p:0,029). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

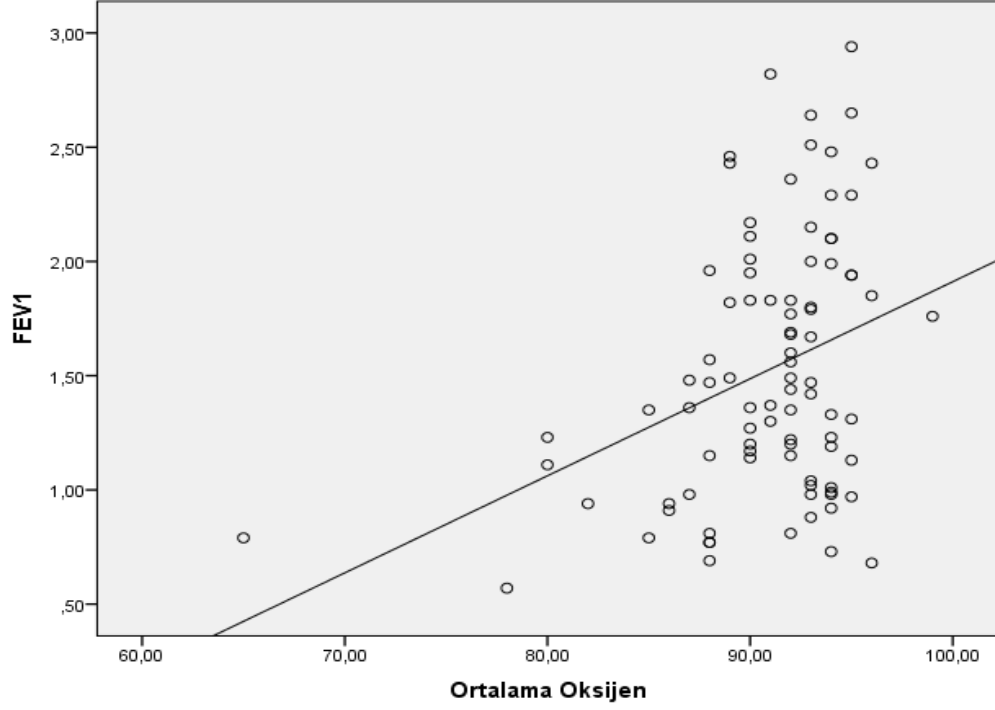
Hastaların GOLD evrelerine göre solunum fonksiyon testi ve mMRC skorlarının karşılaştırılması tablo 11'de gösterilmiştir. GOLD A grubunda ortalama mMRC skoru 0,65, GOLD B grubunda ortalama mMRC skoru 2,41, GOLD C grubunda ortalama mMRC skoru 1,35, GOLD D grubunda ortalama mMRC skoru 2,83 olarak saptandı. İstatistiksel olarak bakıldığında GOLD A ile GOLD B arasında ve GOLD A ile GOLD D arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p:0,001, p:0,001). GOLD A ile GOLD C arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 11: Hastaların GOLD evrelerine göre solunum fonksiyon testi ve mMRC skorlarının karşılaştırılması**

<b>GOLD EVRELERİ</b>				
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
mMRC	0,65	2,41	1,35	2,83
FVC (litre)	3,24 ± 0,74	2,81 ± 0,68	2,15 ± 0,63	1,96 ± 0,48
FVC (pred %)	84,5 ± 14,55	78,88 ± 15,31	55,9 ± 12,7	57,42 ± 12,58
FEV1 (litre)	2,01 ± 0,47	1,75 ± 0,46	1,15 ± 0,33	1,05 ± 0,27
FEV1(pred %)	66,77 ± 12,93	62,71 ± 13,17	37,9 ± 8,12	39,79 ± 11,67
FEV1/FVC	62,19 ± 6,9	62,42 ± 6,18	54,25 ± 9,89	54 ± 8,13
PEF(litre)	4,84 ± 1,14	4,32 ± 1,07	3,71 ± 1,31	3,14 ± 1,02
PEF(pred %)	61,19 ± 13,98	56,67 ± 11,87	46,75 ± 15,03	42,96 ± 14,76
FEF25-75 (litre)	1,1 ± 0,32	0,94 ± 0,32	0,54 ± 0,21	0,5 ± 0,17
FEF25-75 (pred %)	32,85 ± 8,95	29,21 ± 8,25	15,8 ± 5,29	16,63 ± 6,83

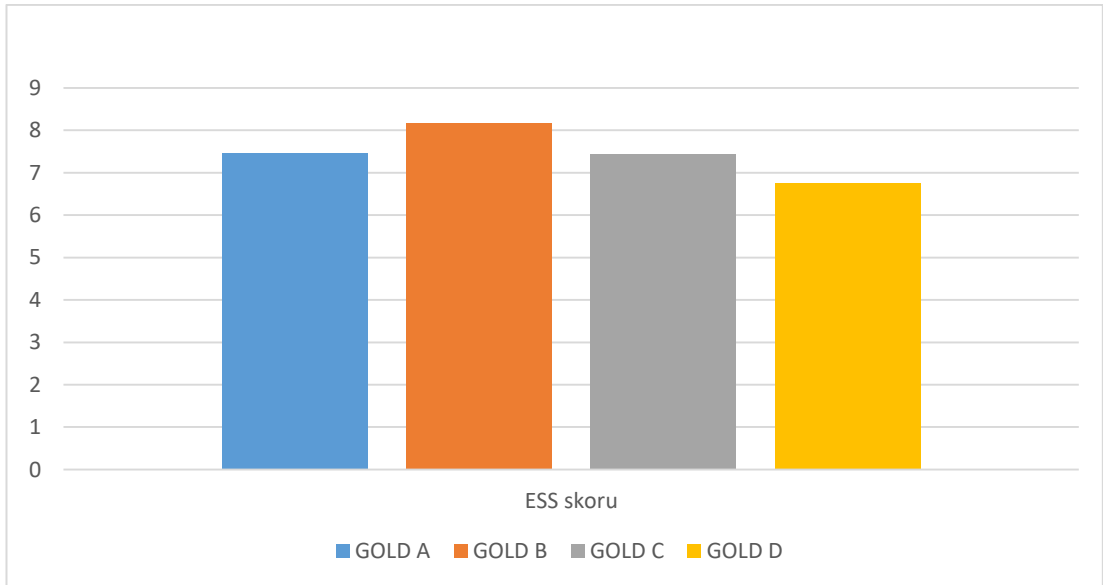
Yapılan solunum fonksiyon testi sonucuna bakacak olursak A grubunda FEV1 değeri 2,01 litre (lt), yüzdesi 66,77, FVC değeri 3,24 lt, yüzdesi %84,5, FEV1/FVC oranı %62,19, B grubunda FEV1 değeri 1,75 litre (lt), yüzdesi 62,71, FVC değeri 2,81 lt, yüzdesi %78,88, FEV1/FVC oranı %62,42, C grubunda FEV1 değeri 1,15 litre (lt), yüzdesi 37,9, FVC değeri 2,15 lt, yüzdesi %55,9, FEV1/FVC oranı %54,25, D grubunda FEV1 değeri 1,05 litre (lt), yüzdesi 39,79, FVC değeri 1,96 lt, yüzdesi %57,42, FEV1/FVC oranı %54 olarak tespit edildi (Tablo 11). Hastaların evreleri arttıkça solunum fonksiyon testlerinde ki FEV1 değerlerinde anlamlı olarak düşme tespit edildi ( $p < 0.05$ ). FEV 1 ile ortalama oksijen değerleri arasında kuvvetli korelasyon tespit edildi. (Grafik 1)

**Grafik 1: Ortalama oksijen ile FEV1 arasındaki ilişki**



Hastalara yapılan Epworth uykululuk skalası (ESS) sonucunda toplam 30 hastanın (%31,9) ESS puanı 10 ve üzerinde olarak geldi.

**Grafik 2: Evrelere göre ESS skorları**



Skorlara GOLD A, B, C, D evrelerine göre ortalama değerler bakıldığında GOLD A da  $7,46 \pm 5,16$ , GOLD B'de  $8,17 \pm 4,35$ , GOLD C'de  $7,45 \pm 5,59$ , GOLD D'de  $6,75 \pm 4,35$  olarak saptandı. İstatistiksel olarak bakıldığında 4 grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Grafik 2).

Hastaların evrelerine göre PSG skorlarının karşılaştırılması tablo 12'de gösterilmiştir.

Hastaların PSG skorlarına bakacak olursak total uyku süresi GOLD A grubunda  $284,66 \pm 85,28$  dakika, GOLD B grubunda  $240,19 \pm 76,5$  dakika, GOLD C grubunda  $256,48 \pm 113,99$  dakika, GOLD D grubunda  $233,77 \pm 108,81$  dakika olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında gruplar arasında total uyku süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p:0,26$ ).

Uyku etkinliği, GOLD A grubunda  $\% 60,67 \pm 17,97$ , GOLD B grubunda  $\% 51,32 \pm 14,67$ , GOLD C grubunda  $\% 52,86 \pm 22,81$ , GOLD D grubunda  $49,02 \pm 22,18$  olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında gruplar arasında uyku etkinliği açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p:0,183$ ).

Uyku latansı, GOLD A grubunda  $29,14 \pm 26,11$  dakika, GOLD B grubunda  $33,09 \pm 27,52$  dakika, GOLD C grubunda  $37,25 \pm 27,16$  dakika, GOLD D grubunda  $28,38 \pm 26,69$  dakika olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında gruplar arasında uyku latansı açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p:0,394$ ).

Non-REM 1 dönemi uykusu, GOLD A grubunda  $7,18 \pm 3,86$  dakika, GOLD B grubunda  $7,71 \pm 9,33$  dakika, GOLD C grubunda  $7,37 \pm 5,37$  dakika, GOLD D grubunda  $7,78 \pm 6,4$  dakika olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında gruplar arasında non-REM 1 dönemi uyku süreleri açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p:0,582$ ).

Non-REM 2 dönemi uykusu, GOLD A grubunda  $58,55 \pm 13,6$  dakika, GOLD B grubunda  $66,6 \pm 13,91$  dakika, GOLD C grubunda  $63,16 \pm 18,59$  dakika, GOLD D grubunda  $61,88 \pm 17,89$  dakika olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında gruplar arasında non-REM 2 dönemi uyku süreleri açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p:0,38$ ).

Non-REM 3 dönemi uykusu, GOLD A grubunda  $27,18 \pm 14,94$  dakika, GOLD B grubunda  $20,43 \pm 15,15$  dakika, GOLD C grubunda  $24,15 \pm 17,3$  dakika, GOLD D

grubunda  $23,42 \pm 21,32$  dakika olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında gruplar arasında non-REM 3 dönemi uyku süreleri açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p:0,466$ ).

REM dönemi uykusu, GOLD A grubunda  $7,08 \pm 6,95$  dakika, GOLD B grubunda  $5,23 \pm 5,21$  dakika, GOLD C grubunda  $5,31 \pm 5,6$  dakika, GOLD D grubunda  $6,94 \pm 9,95$  dakika olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında gruplar arasında REM dönemi uyku süreleri açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p:0,784$ ).

**Tablo 12: Hastaların evrelere göre PSG değerlerinin karşılaştırılması**

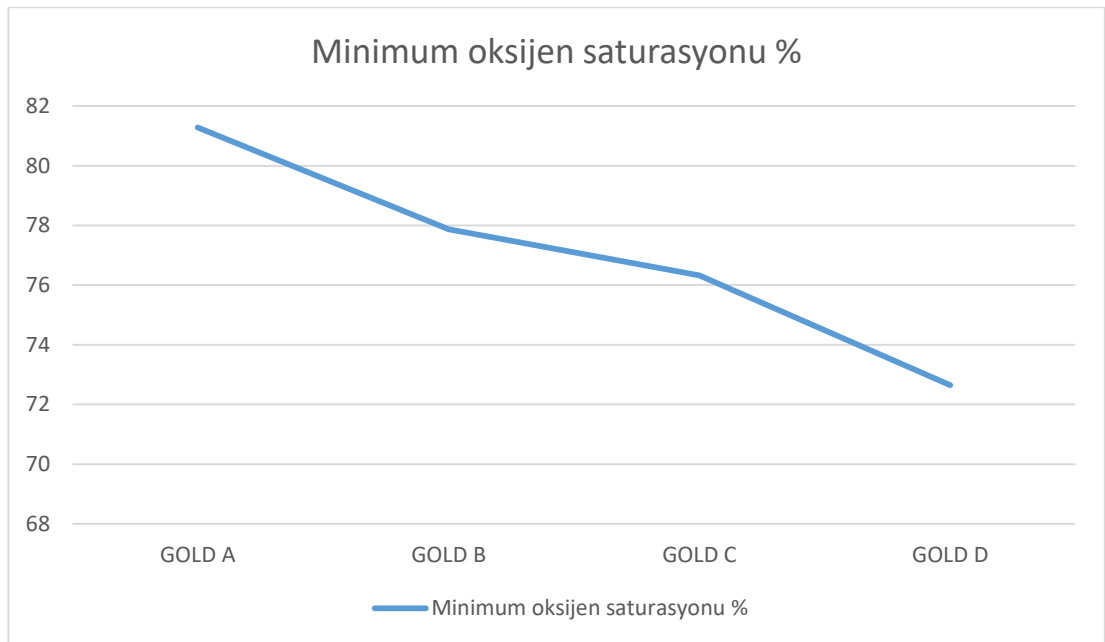
<b>GOLD EVRELERİ</b>					
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	
	<b>n:26</b>	<b>n:24</b>	<b>n:20</b>	<b>n:24</b>	<b>P</b>
Total uyku süresi (dakika)	284,66±85,28	240,19±76,5	256,48±113,99	233,77±108,81	
Uyku etkinliği (%)	60,67 ± 17,97	51,32 ± 14,67	52,86 ± 22,81	49,02 ± 22,18	
Uyku latansı (dakika)	29,14 ± 26,11	33,09 ± 27,52	37,25 ± 27,16	28,38 ± 26,69	
Non-REM 1 (dakika)	7,18 ± 3,86	7,71 ± 9,33	7,37 ± 5,37	7,78 ± 6,4	
Non-REM 2 (dakika)	58,55 ± 13,6	66,6 ± 13,91	63,16 ± 18,59	61,88 ± 17,89	
Non-REM 3 (dakika)	27,18 ± 14,94	20,43 ± 15,15	24,15 ± 17,3	23,42 ± 21,32	
REM (dakika)	7,08 ± 6,95	5,23 ± 5,21	5,31 ± 5,6	6,94 ± 9,95	
Ortalama oksijen saturasyonu	92,8 ± 2,43	91,78 ± 2,89	90,33 ± 3,85	88,38 ± 6,72	0,015*
Minimum oksijen saturasyonu	81,28 ± 8,82	77,87 ± 9,77	76,33 ± 12,68	72,65 ± 15,58	
Oksijen desaturasyon indeksi (ODI)	12,65 ± 16,82	11,96 ± 17,52	20,27 ± 28,8	6,75 ± 4,2	
Arousal	24,07 ± 9,43	26,6 ± 15,49	28,85 ± 15,09	29,48 ± 15,87	
Apne-hipopne indeksi (AHI)	12,38 ± 12,93	13,35 ± 17,49	13,38 ± 15,5	10,58 ± 16,31	

PSG’de bakılan ortalama oksijen saturasyonu, GOLD A grubunda %  $92,8 \pm 2,43$ , GOLD B grubunda %  $91,78 \pm 2,89$ , GOLD C grubunda %  $90,33 \pm 3,85$ , GOLD D grubunda %  $88,38 \pm 6,72$  olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında evreler arttıkça ortalama oksijen saturasyonunun azaldığı tespit edildi. Evreler ile ortalama oksijen saturasyonunda negatif korelasyon tespit edildi ( $p:0.001$ ;  $r:-0,342$ ). İstatistiksel olarak bakıldığında GOLD A ile GOLD D arasında anlamlı farklılık vardı ( $p:0,015$ ).

Minimum oksijen saturasyonu, GOLD A grubunda %  $81,28 \pm 8,82$ , GOLD B grubunda %  $77,87 \pm 9,77$ , GOLD C grubunda %  $76,33 \pm 12,68$ , GOLD D grubunda %  $72,65 \pm 15,58$  olarak saptandı. GOLD A grubunda minimum oksijen saturasyonu %62 olarak, GOLD D grubunda minimum oksijen saturasyonu %42 olarak tespit edildi. Evreler ile minimum oksijen saturasyonunda negatif korelasyon tespit edildi ( $p:0,05$ ;  $r:-0,202$ ). Bu açıdan bakıldığında evreler arttıkça minimum oksijen saturasyonunun istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, azaldığı tespit edildi ( $p:0,269$ ) (Grafik 3).

Oksijen desaturasyon indeksi, GOLD A grubunda  $12,65 \pm 16,82$ , GOLD B grubunda  $11,96 \pm 17,52$ , GOLD C grubunda  $20,27 \pm 28,8$ , GOLD D grubunda  $6,75 \pm 4,2$  olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında oksijen desaturasyon indeksi açısından evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p:0,351$ ).

**Grafik 3: Evrelere göre minimum oksijen saturasyonu grafiği**





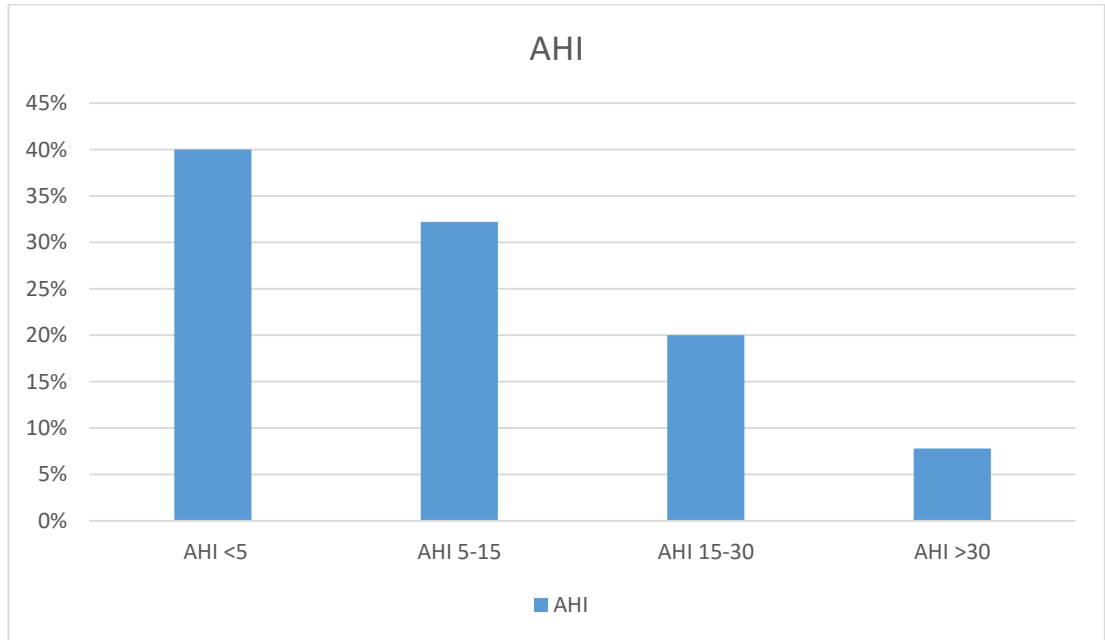
Arousal, GOLD A grubunda  $24,07 \pm 9,43$ , GOLD B grubunda  $26,6 \pm 15,49$ , GOLD C grubunda  $28,85 \pm 15,09$ , GOLD D grubunda  $29,48 \pm 15,87$  olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında arousal açısından evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p:0,741$ ). Arousal sayısı ile minimum oksijen saturasyonu arasında negatif korelasyon bulundu ( $p:0,021$ ).

Apne-hipopne indeksi (AHI), GOLD A grubunda  $12,38 \pm 12,93$ , GOLD B grubunda  $13,35 \pm 17,49$ , GOLD C grubunda  $13,38 \pm 15,5$ , GOLD D grubunda  $10,58 \pm 16,31$  olarak saptandı. Bu açıdan bakıldığında AHI açısından evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p:0,581$ ).

Hastalara yapılan PSG sonucunda AHI'lerine göre kıyaslandığında AHI<5, AHI 5-15 arası, 16-30 ve >30 olanlar olarak gruplandırıldı.

PSG sonuçlarına göre hastaların %40'ında AHI<5, %32,2'sinde AHI 5-15 arası, %20'sinde AHI 15-30 arasında, %7,8'inde AHI >30 olarak tespit edildi (Grafik 4).

**Grafik 4: Hastaların AHI değerlerine göre yüzdeleri**



AHI sınıflamasının evrelere göre dağılımı ise tablo 13'te gösterilmiştir.

**Tablo 13: AHI sınıflamasının evrelere göre dağılımı**

<b>GOLD EVRELERİ</b>				
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>AHI &lt;5</b>	9	10	5	12
<b>%</b>	%36	%43,5	%27,8	%50
<b>AHI 5-15</b>	8	5	8	8
<b>%</b>	%32	%21,7	%44,4	%33,3
<b>AHI 15-30</b>	5	7	4	2
<b>%</b>	%20	%30,4	%22,2	%8,3
<b>AHI &gt;30</b>	3	1	1	2
<b>%</b>	%12	%4,3	%5,6	%8,3
<b>TOTAL</b>	%100	%100	%100	%100

Bu tabloya göre GOLD evre A'da 9 kişinin AHI<5, 8 kişinin AHI 5-15 arasında, 5 kişinin AHI 15-30 arasında, 3 kişinin AHI >30 olarak tespit edildi. GOLD evre B'de 10 kişinin AHI<5, 5 kişinin AHI 5-15 arasında, 7 kişinin AHI 15-30 arasında, 1 kişinin AHI >30 olarak tespit edildi. GOLD evre C'de 5 kişinin AHI<5, 8 kişinin AHI 5-15 arasında, 4 kişinin AHI 15-30 arasında, 1 kişinin AHI >30 olarak tespit edildi. GOLD evre D'de 12 kişinin AHI<5, 8 kişinin AHI 5-15 arasında, 2 kişinin AHI 15-30 arasında, 2 kişinin AHI >30 olarak tespit edildi (p:0,597).

Hastalar; noktürnal hipoksemi varlığına göre, uykuda ortalama oksijen saturasyonu  $\leq$ %88 olan ve  $>$ 89 olan olgular olmak üzere 2 gruba ayrıldı. %22,2'sinin gece boyunca olan ortalama oksijeni  $\leq$ %88 olarak saptandı. Ortalama saturasyon düşüklüğünü evrelere göre bakacak olursak eğer GOLD evre A'da hiç kimse de ortalama saturasyon  $\leq$ %88 çıkmazken, GOLD evre B'de 4 kişide ortalama saturasyon  $\leq$ %88, GOLD evre C'de 8 kişide ortalama saturasyon  $\leq$ %88, GOLD evre D'de 8 kişide ortalama saturasyon  $\leq$ %88 olarak saptandı (p:0,003). Gece boyunca ortalama oksijen saturasyonu  $\leq$ %88 olarak seyreden hastaların tamamını %100 olarak kabul edersek, %40'ının GOLD evre C'de, %40'ının GOLD evre D'de seyrettiği görüldü. GOLD

evre A’da ki hastaların hiçbirinde ortalama saturasyon  $\leq 88$  altında izlenmedi (Tablo 14).

**Tablo 14: Evrelere göre ortalama oksijen saturasyonu  $\leq 88$  olan hastaların dağılımı**

<b>GOLD EVRELERİ</b>						
		<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>Toplam</b>
Ortalama oksijen saturasyonu $\leq 88$	Sayı	0	4	8	8	20
	Yüzde	%0	%17,4	%44,4	%33,3	%22,2
Ortalama oksijen saturasyonu $>89$	Sayı	25	19	10	16	70
	Yüzde	%100	%82,6	%55,6	%66,7	%77,8

Ortalama oksijen saturasyonu  $\leq 88$  olan hastaları, gece ortalama oksijen saturasyonu düşük olmayan hastalar ile temel özellikler açısından kıyaslayacak olursak; yaş, BMI, mMRC, ESS skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 15).

**Tablo 15: Ortalama oksijen saturasyonu  $\leq 88$  olan hastaların klinik parametrelerinin diğer hastalarla karşılaştırılması**

	<b>Ortalama O2Sat <math>\leq 88</math> Ortalama<math>\pm</math>SD</b>	<b>Ortalama O2Sat <math>&gt; 89</math> Ortalama<math>\pm</math>SD</b>	<b>p değeri</b>
Yaş (yıl)	66,8 $\pm$ 8,62	63,63 $\pm$ 10,09	0,205
BMI [(kg)/boy(m) <sup>2</sup> ]	29,65 $\pm$ 5,43	30,91 $\pm$ 5,99	0,4
mMRC	2,2 $\pm$ 1,15	1,73 $\pm$ 1,13	0,122
ESS	6,85 $\pm$ 4,9	7,61 $\pm$ 4,79	0,514

Ortalama oksijen saturasyonu  $\leq 88$  olan hastalar, gece ortalama oksijen saturasyonu düşük olmayan hastalar ile solunum fonksiyon testi ve PSG değerlerine göre kıyaslanmıştır (Tablo 16- Tablo 17)

Tablo 16'ya göre ortalama oksijen saturasyonu  $\leq 88$  olan hastalarda FEV1 değeri  $1,08 \pm 0,36$  litre olarak saptandı, FVC değeri  $1,92 \pm 0,62$ , uyku etkinliği  $43,05 \pm 20,37$ , total uyku süresi  $207,09 \pm 96,96$  dakika, non-REM 2 süresi  $68,78 \pm 15,04$  dakika, minimum oksijen saturasyonu  $65,3 \pm 13,35$ , arousal  $33,15 \pm 16,3$  olarak saptanmış olup ortalama oksijen saturasyonu  $> 89$  olan grup ile kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı.

**Tablo 16: Ortalama oksijen saturasyonu  $\leq 88$  olan hastaların klinik parametrelerinin diğer hastalarla karşılaştırılması**

	<b>Ortalama O2Sat <math>\leq 88</math> Ortalama<math>\pm</math>SD</b>	<b>Ortalama O2Sat <math>&gt; 89</math> Ortalama<math>\pm</math>SD</b>	<b>p değeri</b>
FEV1 (litre)	$1,08 \pm 0,36$	$1,65 \pm 0,55$	0,001
FVC (litre)	$1,92 \pm 0,62$	$2,77 \pm 0,79$	0,001
Uyku etkinliği (%)	$43,05 \pm 20,37$	$56,63 \pm 18,56$	0,006
Total uyku süresi (dakika)	$207,09 \pm 96,96$	$267,52 \pm 93,16$	0,013
Non-REM 2 (dakika)	$68,78 \pm 15,04$	$60,6 \pm 15,88$	0,043
Minimum oksijen saturasyonu	$65,3 \pm 13,35$	$80,61 \pm 9,35$	0,001
Arousal	$33,15 \pm 16,3$	$25,39 \pm 12,92$	0,049

Tablo 17'ye göre ortalama oksijen saturasyonu  $\leq 88$  olan hastalar ile ortalama oksijen saturasyonu  $> 89$  olan hastalar kıyaslandığında; FEV1/FVC oranı, uyku latansı, non-REM 1, non-REM 3, REM, oksijen desaturasyon indeksi, AHI arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Tablo 17: Ortalama oksijen saturasyonu  $\leq$ %88 olan hastaların klinik parametrelerinin diğer hastalarla karşılaştırılması**

	<b>Ortalama O2Sat <math>\leq</math>%88 Ortalama<math>\pm</math>SD</b>	<b>Ortalama O2Sat &gt; 89 Ortalama<math>\pm</math>SD</b>	<b>p değeri</b>
FEV1/FVC oranı	56,75 $\pm$ 8,84	59,17 $\pm$ 8,49	0,265
Uyku latansı (dakika)	31,9 $\pm$ 20,84	31,47 $\pm$ 28,16	0,426
Non-REM 1 (dakika)	8,89 $\pm$ 6,46	7,12 $\pm$ 6,45	0,171
Non-REM 3 (dakika)	17,95 $\pm$ 15,1	25,53 $\pm$ 17,56	0,093
REM (dakika)	4,39 $\pm$ 9,04	6,74 $\pm$ 6,59	0,2
Oksijen desaturasyon indeksi (ODI)	19,24 $\pm$ 27,63	10,53 $\pm$ 14,45	0,189
Apne-hipopne indeksi (AHI)	13,24 $\pm$ 17,39	12,09 $\pm$ 14,89	0,771

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmada GOLD evrelemesine göre A, B, C, D gruplarının PSG bulguları, gece oksijenasyonu incelenmesi planlanmıştır. Bunun için KOAH tanısı olan 3'ü kadın 91'i erkek olmak üzere toplamda 94 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların FEV1 değerleri, son 1 yıldaki KOAH alevlenme sayıları, mMRC skorları hesaplandığında A grubunda 26, B grubunda 24, C grubunda 20, D grubunda 24 hasta olduğu belirlendi. Hastalar her bir evrede birbirine yakın oranlarda dağılıyordu. Böylece her evreden olan hastalara PSG yapılması ve sonuçlarının kaydedilmesi açısından önem teşkil etmekteydi.

Hastalara yapılan PSG sonucunda evre A'dan D'ye gidildikçe FEV1 değerlerinde azalma ve gece uyku süresi boyunca ölçülen ortalama oksijen saturasyonunda düşüklük tespit edildi. Bu nedenle ileri evre KOAH tanısı olan hastaların nokturnal hipoksisini tespit etmek amacıyla PSG yapılması, nokturnal hipoksemi sonucunda gelişebilecek komplikasyonların erken tespit edilmesinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Güncel GOLD evreleme sistemine göre hastaların evrelemesinde atak sayısı önemli yer almaktadır. KOAH'lı hastalarda hastaneye yatış gerektiren atak sayısı yıllık 2-3'tür (73). Atak sayısının 2 ve üzerinde olması veya en az bir tane hastaneye yatış gerektiren atak olması hastaları evre C veya D'ye yükseltmektedir.

Çalışmamızdaki KOAH'luların yaş ortalaması GOLD evrelerine göre A grubunda 62,38, B grubunda 64,92, C grubunda 62,1, D grubunda 67,71 olup, hastaların % 96,8' ü erkekti ve bu ortalamaların literatür ile uyumlu olduğu görüldü (74). Batum ve arkadaşlarının 2015 yılında yayımlanan çalışmasında hastalar 2011 GOLD evrelemesine göre gruplara ayrılmış, yaş ile KOAH evresi arasındaki ilişki araştırılmış ve yaş ve KOAH evresi arasında ilişki saptanmamıştır (75).

Cekerevac ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hafif KOAH olgularında, ağır KOAH olgularına göre obeziteyi daha sık görmüşlerdir (76). Ancak Balıoğlu ve ark. beslenme durumu ve solunum fonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla hastanede yatan 75 KOAH'lı olguyu aldığı çalışmasında, BMI ile KOAH evreleri arasında istatistiksel olarak bir farklılığın olmadığını göstermişlerdir(77). Yine Batum ve ark.'nın

70 hastada yaptığı çalışmada, BMI ile KOAH evresi arasındaki ilişki araştırılmış ve BMI ile KOAH evresi arasında ilişki saptanmamıştır (75). Bizim çalışmamızda BMI olarak bakıldığında sadece GOLD B ve GOLD C grubu arasında anlamlı fark mevcuttu (p:0,029). Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmamızda sadece 3 kadın hasta vardı. Çalışmamızda az sayıda kadın hasta bulunduğundan, cinsiyet ile KOAH evreleri arasındaki ilişki değerlendirilemedi.

KOAH'nın erkekler arasında yaygın olduğu ve yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (78). Görülen bu cinsiyet farklılığı erkeklerin kadınlara kıyasla daha çok sigara içmeleri ve karşılaştıkları mesleki maruziyetler ile açıklanmaktadır. Genç kadınlar arasında sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaşması, gelecekte hastalık prevalansının bu cinsiyet grubunda da artacağını düşündürmektedir (8). Celli ve ark. tarafından KOAH'ta cinsiyet farklılıklarını araştırmak için yapılan klinik bir çalışmada sigara içen kadınlarda erkeklere göre hastalığın daha erken geliştiği ve nefes darlığının daha şiddetli olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmada kadınların KOAH açısından daha hassas olduğu vurgulanmıştır (79). Başka bir çalışmada da KOAH'lı 265 kadın 272 erkek hasta alınmış, benzer FEV1 ve BODE indeksine sahip hastalar cinsiyetlerine göre kıyaslandığında, kadın hastaların erkek hastalara göre hem solunumsal nedenlerden dolayı kaynaklanan ölümlerde hem de bütün nedenlere bağlı ölümlerde daha iyi sağ kalıma sahip oldukları saptanmıştır (80). Toward a Revolution in COPD Health (TORCH) çalışmasında toplamda KOAH'lı 1.481 kadın ve 4.631 erkek çalışmaya alınmış, hastalar toplamda 3 yıl boyunca izlenmiş ve hayatta kalma, ölüm nedenleri gibi olaylar cinsiyet farklılığı açısından incelenmiş. Çalışma boyunca, 707 (% 15,3) erkek ve 168 (% 11,3) kadın ölmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, alevlenme oranı kadınlarda erkeklerden % 25 daha yüksek saptanmış (81). Günümüzde geçmişe kıyasla kadınlardaki sigara kullanım oranının giderek artması sonucunda ileri dönemlerde KOAH hastalığındaki erkek cinsiyet hakimiyetinin azalacağını düşündürmektedir. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu diğer çalışmalarda olduğu gibi erkek hastalardan oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda kadın popülasyonunun az olması, çalışmamızın kısıtlılıklarındandır ancak çalışmanın yapıldığı bölgede sigara içme oranının erkeklerde daha fazla olmasına bağlı olabilir.

Dispne KOAH hastalarında yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en belirgin semptomlardan birisidir. Kronik ve progresif karakterdedir. Özellikle egzersiz sırasında ve akut atak döneminde artar ve hastanın günlük yaşamsal aktivitelerini kısıtlar (82).

Dispne skalalarının GOLD evrelemesiyle karşılaştırılmasında, Yorgancıoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada KOAH değerlendirme testinin türkçe geçerlilik ve güvenilirliği araştırılmış ve CAT toplam skorunun farklı hastalık evrelerinde birbirinden farklı olduğu ve mMRC skorunun da CAT ile uyumlu olduğunu göstermiştir (83).

Sanchez ve ark.'nın yaptıkları çalışmada GOLD evrelemeye göre çok ağır KOAH'lı hastaların hafif KOAH'lı hastalara göre mMRC düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bozulma görülmüştür (84).

Lin ve ark.'nın 670 KOAH'lı hastada yaptıkları çalışmada dispne skalası olarak mMRC'de kullanılmış, GOLD evrelemede evre ilerledikçe mMRC skorlarında anlamlı bir bozulma görülmüştür (85).

Weselowski ve ark.'nın 2271 hastadan oluşan çalışmasında GOLD birleşik sınıflamaya göre hasta dağılımı kesitsel olarak incelenmiştir. mMRC ile GOLD evreleme arasındaki ilişki incelenmiş ve GOLD A ve C'de mMRC skorunu, GOLD B ve D'ye göre daha düşük bulmuştur. GOLD C'de hastaların mMRC düzeyinde GOLD B'ye kıyasla artma görülmüştür (86).

Bizim çalışmamızda da mMRC skorları GOLD A grubunda 0,65, GOLD B grubunda 2,41, GOLD C grubunda 1,35, GOLD D grubunda 2,83 olarak bulunmuştur. En kötü mMRC skoru GOLD D'de saptanırken GOLD B'ye kıyasla GOLD C'nin mMRC skoru daha düşük bulunmuştur.

GOLD birleşik evrelemede hastaların yatay ekseninde yer alan dispne skorlarının yüksek olması hastaları evre olarak B veya D'ye kategorize ettiği bilinmektedir. GOLD C'deki hastaların semptomlarının GOLD B'deki hastalara kıyasla daha az olması, dispne derecesini belirleyen dispne skalalarının GOLD C'deki hastalarda GOLD B'ye göre kısmen daha iyi bulunmasına neden olmuştur. Evre arttıkça mMRC



skorlarında doğru orantılı olarak artma görülmemesi bu nedenle olduğu düşünülmektedir.

Gündüz uykululuk hali genelde ESS tarafından değerlendirilir. Uyanıklık ve hafızanın gün içi aşırı uykululuk ile daha korele olduğu, hatta hem Epworth puanlarının hem de hipokseminin tüm bu alanlarda belli bir dereceye kadar etkili olduğu söylenmektedir (13). Steveling ve ark.'nın yaptığı çalışmada KOAH'lı 177 hasta çalışmaya alınmış ve 35 hastada (%19,8) ESS 10 ve üzeri tespit edilmiş. 61 hastada (%35) AHI>5, 33 hastada (%19) AHI>10 saptanmış. AHI >10 olan grup ile AHI<10 olan gruplar karşılaştırıldığında KOAH evreleri ve ESS arasında anlamlı farklılık saptanmamış (87).

Lewis ve ark.'nın yaptığı çalışmada 2002 ile 2005 yılları arasında KOAH'lı hastalar çalışmaya alınmış ve nokturnal saturasyonu olan ve olmayan KOAH'lı hastaların ESS'leri arasında anlamlı farklılık saptanmamış (88).

Bedranek ve ark. rastgele popülasyonda KOAH ve OUAS arasında epidemiyolojik bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çalışma yapmışlar ve toplumun %11,3'ünde OUAS, %10,7'sinde KOAH, OUAS popülasyonunun %9,2'sinde toplam popülasyonun %1'inde KOAH + OUAS saptamışlar, FEV1/FVC'si %70'in altında olanların %16,7'sinde Epworth puanını  $\geq 10$  bulunmuş (89).

Zohal ve ark.'nın yaptığı çalışmada 20 hafif KOAH, 58 orta KOAH ve 42 ağır KOAH olmak üzere toplam 120 KOAH tanısı olan hasta ve 120 kontrol grubu çalışmaya alınmış ve hastaların %34,8'inde ESS skoru 10 ve üzeri olarak bulunmuş. Kontrol grubuna göre kıyaslandığında KOAH'lı hastalarda uyku kalitesi daha kötü ve gündüz uykululuğu daha fazla bulunmuş, ancak KOAH evreleri açısından bakıldığında anlamlı farklılık saptanmamış (90).

Bizim çalışmamızda ESS'si 10 ve üzerinde olan toplam 30 hasta (%31,9) vardı. Ortalama ESS GOLD'A da 7,46, evre B'de 8,17, evre C'de 7,45, evre D'de 6,75 olarak saptandı. İstatistiksel olarak bakıldığında dört grup arasında anlamlı farklılık yoktu ve literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu idi.

KOAH hastalarında uyku bölünmesinin, nefes darlığı ve halsizlikten sonra en sık üçüncü semptom olduğu ve KOAH'lı hastaların bir kısmının uykuya başlamada güçlük çektiği saptanmıştır. Polisomnografi ile saptanan bulgular, uyku latansında uzama, toplam uyku süresinde ve REM uykusunda azalma, yüzeysel uyku evrelerinde (NREM Evre 1-2) artma ve sık tekrarlayan arousallardır (91,92). Sık tekrarlayan arousallar ve uyanmalar görülmektedir ve sonucunda uyku kalitesi bozulmaktadır. Ventilatuvar ve arousal yanıt, hipoksiden çok hiperkapniye karşı gelişmekte, PaCO<sub>2</sub>'deki hafif değişiklikler bile dakika ventilasyonunda azalmaya yol açmaktadır (55). Bizim çalışmamızda arousal indeksi ortalama olarak bakıldığında GOLD A'da 24,07, GOLD B'de 26,6, GOLD C'de 28,85, GOLD D'de 29,48 olarak saptandı. Çalışmamızda arousal indeksi bakımından ortalama arousal değerleri artmakla birlikte gruplar arasında farklılık yoktu. AHI ile arousal arasında orta dereceli pozitif yönde korelasyon vardı (r:0,363). Hastalarımıza PSG esnasında karbondioksit değerlerine bakılmadığı için hiperkapni düzeyi ile arousal değeri arasındaki ilişki incelenememiştir.

KOAH'lı hastalarda görülen NOD'nin tipik paterni; önce NREM döneminde oksijen saturasyonunda %3-5'lik dalgalanmalar ve ardından REM döneminde %10-50'ye varan büyük düşüşler şeklindedir ve birkaç dakikadan başlayıp yarım saat veya daha fazla sürebilir. Uyku sırasında oksijen saturasyonundaki düşme maksimal egzersiz sırasında saptananın yaklaşık iki katı kadardır. Oksijen saturasyonunda en büyük düşüşler sabah saat 05.00-07.00 arasındaki en uzun REM döneminde görülür. Aslında nokturnal desaturasyon REM uykusuna spesifik değildir. NREM uykusunda ve özellikle hafif uyku döneminde de (NREM 1 ve 2) görülebilir. Ancak bu desaturasyonların REM döneminde görülenler gibi derin olmadığı ve süresinin çoğunlukla birkaç dakika ile sınırlı kaldığı, bazen bir dakikadan bile az sürdüğü vurgulanmaktadır. NOD epizodları genelde oksijen saturasyonunda  $\geq$  %3'lük düşme olarak kabul edilir. Uykudaki desaturasyonun en iyi indeksi ise desaturasyon epizodlarının sayısı değil, ortalama nokturnal SaO<sub>2</sub> veya SaO<sub>2</sub>'nin belli sınırların (%80 veya %90 vb.) altında geçirildiği kayıt süresidir (93). Bizim çalışmamızda yapılan PSG'de evre arttıkça ortalama oksijen saturasyonunun azaldığı tespit edildi. GOLD A grubunda ortalama oksijen saturasyonu GOLD D'ye kıyasla anlamlı olarak yüksekti (p:0,015). Lacasse ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada orta-ileri KOAH'ı olan

ve gündüz hipoksemisi olmayan hastaların yaklaşık %38 inde gece uyku apnesi olmasa da gece desaturasyonlarının olduğu tespit edilmiş (94). Lewis ve ark. toplamda 1104 orta-ciddi KOAH'lı hastanın alındığı çalışmada, 59 hastaya gece oksimetresi takılmış ve bunların 29 hastada (%49,2) gece desaturasyonları tespit etmiş (88). De Angelis ve ark.'nın yaptığı çalışmada FEV1 değeri ortalama %40 olan 70 hastayı kapsayan bir çalışmada 54 hastada (%77) gece desaturasyonları tespit edilmiş. Nokturnal desaturasyonu olan hastalar ile olmayan hastalar kıyaslandığında FEV1 değerinde anlamlı farklılık tespit edilmiş ( $p < 0,05$ ) ayrıca gece minimum oksijen saturasyonlarında da anlamlı farklılık tespit edilmiş ( $p < 0,0001$ ) (95).

Yukarıda sözü edilen çalışmalar genelde orta-ileri KOAH'lı hastalarda yapılmakla birlikte bizim çalışmamız göz önüne alındığında, ileri evrelerde KOAH'lı hastalarda nokturnal desaturasyonların arttığı sonucuna varılabilir. Gece uykuda oluşan bu desaturasyonlar gündüz hipoksemisini ve hiperkapnisini etkileyecektir. Aynı zamanda bu durum hastalarda gelişen ventilasyon bozukluğunun veya ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin de bir göstergesidir (96). Yapılan bir çalışmada uyku sırasında oksijen desaturasyonu olan KOAH olgularında ilerleyen dönemde uzun süreli oksijen tedavisi gereksiniminin daha fazla olduğu saptanmıştır (68).

Nokturnal oksijen desaturasyonu vücutta hemen tüm sistemler üzerine etkili olabilir. Hipoksinin yarattığı inflamasyondan en fazla kardiyovasküler sistem etkilenmektedir. Ciddi hipoksemisi olan KOAH olgularında kardiyak aritmi sıklığının çok fazla olduğu saptanmıştır. Yine uyku sırasında koroner oksijenlenmenin bozulması ve aritmiler nedeni ile nokturnal oksijen desaturasyonun kardiyak mortaliteyi artırabileceği bildirilmiştir (69). Bunun dışında uyku kalitesi bozukluğu, nörolojik etkilenme ve kas iskelet sistemine ait bazı etkiler görülebilir. Pulmoner hipertansiyon ve polisiteminin gece desaturasyonları ile şiddetlenmesi mümkün olabilir. Bunların sonucunda da ileri evreli KOAH'lı hastalarda gece desaturasyonları konusunda dikkatli olunmalı, komplikasyonların erken tespiti için gerekli işlemler yapılmalıdır sonucuna varılabilir.

KOAH ve OUAS birlikteliği kronik solunum hastalıklarında sık görülen bir tablodur. Bu iki hastalığın birlikteliği Overlap Sendromu olarak adlandırılır. Toplumda %1 oranında görülmektedir. Overlap Sendromlu hastalardaki nokturnal hipoksi ve

hiperkapni şiddeti sadece KOAH ya da OUAS olan hastalara göre daha şiddetlidir. İlk kez Chaouat ve ark., OUAS'lı hastalarda KOAH prevalansını araştırmışlar ve %11 olarak saptamışlardır (13).

Yapılan çalışmaların bazıları overlap sendromu sıklığının arttığı yönünde görüş belirtse de Bednarek ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada overlap sendromu oranı %1 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada overlap sendromlu hastalarda OUAS'lı grupla karşılaştırıldığında uyku süresince ortalama saturasyon değerinin daha düşük ve saturasyonun %90 ın altında kalma süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır (89). OUAS'lı hasta grubundan KOAH prevalansının araştırıldığı bir çalışmada ise %16,3 oranında overlap sendromu saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca overlap sendromlu hasta grubunun daha yüksek BMI, daha düşük parsiyel arteriyel oksijen basıncı değeri ve PSG'de daha uzun süre %90 altında saturasyona sahip olduğu görülmüştür (97).

Köktürk ve ark. ise, 49 KOAH'lı hastanın 3'ünde (%6,1) OUAS saptamış ve bu olguların hafif KOAH'lı olduğunu, daha ağır KOAH'lılarda bu oranın daha yüksek olabileceğini ifade etmişler (98).

Bu konuda yapılmış geniş serili tarama çalışmasında KOAH'lılarda OUAS prevalansının %22,3 olduğu ifade edilmiştir (99). Güllü ve ark. 33 KOAH'lı olgunun 23'ünde (%69,7) polisomnografide OUAS tespit etmişlerdir (100).

Sünnetçioğlu ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı bir çalışmada toplamda 42 KOAH'lı hasta çalışmaya alınmış, OUAS oranı %61,9 olarak saptanmış. OUAS'lı olguların %30,7 hafif, % 42,30 orta, %26,9 ağır OUAS sınıfındaymış. OUAS saptanan toplamda 26 hasta, KOAH evrelerine göre ayrıldığında 1 hasta hafif KOAH, 20 hasta orta KOAH ve 5 hasta ağır KOAH sınıfındaymış (101).

Dehestani ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 23 hastada hafif, 14 hastada orta, 3 hastada ağır OUAS tespit edilen ve KOAH eşlik eden 40 hasta (%62,5'si erkek) çalışmaya alınmış. Hastaların AHİ sınıflaması ile FEV1% arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş (p:0,55) (102).

Soykök ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada KOAH hastalarında evrelerine göre komorbiditeler bakılmış. GOLD 2014 kriterlerine göre toplamda 179 hasta çalışmaya alınmış ve toplam 16 (%8,9) hastada OUAS tespit edilmiş. Bu 16 hastanın 1 tanesi

evre 1, 5 tanesi evre 2, 9 tanesi evre 3, 1 tanesi evre 4 te imiş ve evreler arasında fark saptanmamış (103). Bizim çalışmamızda da OUAS oranını %60 olarak saptadık. Evrelere göre kıyasladığımızda ise 29 hastada hafif OUAS, 18 hastada orta OUAS, 7 hastada ağır OUAS tespit edildi ve KOAH evreleri ile OUAS arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu açıdan bakıldığında diğer çalışmalar ile uyumlu sonuçlar elde edildi.

KOAH'lı hastalarda özellikle uykunun REM döneminde artan nokturnal oksijen desatürasyonları, sık arousallar oluşmasına ve uykunun bölünmesine neden olur. KOAH olgularında polisomnografi verileri uykunun arousallar ve uyanmalar ile sıklıkla bölündüğünü, derin uyku ve REM döneminin azaldığını göstermektedir (104). Bizim çalışmamızda saturasyonu  $\leq 88$  olan hastalar ile saturasyonu  $>89$  olan hastalar kıyaslandığında saturasyonu düşük olan KOAH'lı grupta uyku etkinliği, total uyku süresi anlamlı olarak daha az arousal sayısı anlamlı olarak daha fazla olarak saptandı (sırasıyla p:0,006, p:0,013, p:0,049)

Çalışmamızda KOAH hastalarında OUAS tanısı alan hastalar evrelerden bağımsızdı. KOAH evreler ile OUAS arasında ilişki saptanamamıştır. Ancak ileri evre KOAH hastalarında nokturnal desaturasyonlar görülmüştür. Bu bize özellikle ileri evre KOAH hastalarında nokturnal desaturasyonlar açısından dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışma evreni olarak erkek cinsiyeti almış olmamız, kadın cinsiyet ile ilgili sonuçları vermemizi engellemiştir. Bu bağlamda kadın cinsiyeti içeren geniş serili çalışmaların yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Uyku etkinliği açısından bakıldığında anlamlı farklılık saptanmasa da evre arttıkça uyku etkinliğinin azaldığı saptanmıştır. Hasta sayısının artırılması sonucunda anlamlı farklılık elde edilebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; KOAH'ı tek başına hava yolu obstrüksiyonu ile giden bir hastalık olarak ele almamak gereklidir. KOAH beraberinde birçok sorun ile birlikte olmaktadır. Uyku problemleri de bunlardan birisidir. Daha önce yapılan araştırmalarda olduğu gibi çalışmamızda da, KOAH hastalarında; OUAS ve nokturnal desatürasyon gibi uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının sık görüldüğü saptanmıştır. Bu nedenle

KOAH nedeni ile tetkik edilen ya da tanı alan olgulara; PSG ve noktürnal oksimetri incelemesi yapılmasının gerekli ve yararlı olduğu kanaatine varılmıştır.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda KOAH GOLD evreleme sistemine göre hastalar A, B, C, D gruplarına ayrılmış ve hastalar uyku merkezimizde yatırılmıştır. Bu amaçla 91'i erkek, 3'ü kadın olmak üzere toplamda 94 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları birbirine yakındı.

Hastalara evrelerine bakılmaksızın PSG yapıldı, ESS ve mMRC skorları alındı.

mMRC skorları ile evreler arasındaki ilişkiye bakıldığında GOLD A ve GOLD C evresinde, GOLD B ve D evresinde göre mMRC skorları daha düşük tespit edildi. Birleşik GOLD evrelemesine göre değerlendirildiğinde GOLD C ve D hastaların daha çok semptomatik olmaları beklenen bir bulgudur.

Hastaların evreleri arttıkça solunum fonksiyon testlerinde ki FEV1 değerlerinde anlamlı olarak düşme tespit edildi.

ESS ile GOLD evreler arasında ilişki saptanmadı.

KOAH hastalarında uyku bölünmesinin, nefes darlığı ve halsizlikten sonra en sık üçüncü semptom olduğu saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da GOLD birleşik evrelemeye göre daha semptomatik olan GOLD B ve GOLD D gruplarında total uyku süresinin ve uyku etkinliğinin daha az olduğu saptanmıştır.

AHI ile KOAH evreleri arasında bağlantı saptanmadı. Bu bulgumuz diğer çalışmalarla uyumlu idi.

KOAH'ta evreler arttıkça ortalama oksijen saturasyonunun azaldığı tespit edildi. Evreler ile ortalama oksijen saturasyonu arasında negatif korelasyon tespit edildi. Bu nedenle ileri evre KOAH tanısı olan hastaların nokturnal hipoksisini tespit etmek amacıyla PSG yapılması, nokturnal hipoksemi sonucunda gelişebilecek komplikasyonların erken tespit edilmesinin uygun olacağı sonucuna varıldı.

Sonuç olarak; KOAH tek başına hava yolu obstrüksiyonu ile giden bir hastalık değildir. Beraberinde birçok hastalıkla beraber görülür ve ileri evre KOAH'lı hastalarda gece görülen desaturasyonların diğer komorbiditelere davetiye çıkardığı düşünülmektedir.

## 7.KAYNALAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017.
2. Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. *Chest* 2007;131:1936–48.
3. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med* 2015;11:259–70.
4. O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE, et al.; Australian trial of Noninvasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation investigators. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J* 2003;21:977–84.
5. Öztürk Ö. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve uyku. *Eurasian J Pulmonol*, 2011;13(2) 67-77. doi 2011.98700.
6. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Oct 15;180(8):692-700. doi: 10.1164/rccm.200903-0347PP. Epub 2009 Jul 23.
7. LopezAD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
8. Yıldırım N. Fizyopatoloji. Umut S, Erdiñç E, eds. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. *Toraks Kitapları*, 2000; 6-45.
9. Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Saryal SB, Acıcan T. *Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri*, Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi 2003; 4 -32.
10. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349:1498–504.



11. Erdiñç E, Polatlı M, Kocabaş A, Yıldırım N, Gürgün A, Saryal S, ve ark. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi uzlaşı raporu mayıs 2010. Türk Toraks Dergisi;11:5-64.
12. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3(11):e442.
13. 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 1995;151: 82–6.
14. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea, the overlap syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:325–31.
15. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD Project. Eur Respir J 2012;39:1343-53.
16. Kocabaş, A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: Epidemiyoloji ve doğal gelişim. [dü.] S Umut ve E. Erdiñç. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. s.l.:Toraks kitapları, 2000;8-25
17. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ 2002; 2;51(6):1-16.
18. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. Eur J Intern Med 2008;19(7):499-504.
19. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet 2007;370:751-7.
20. Gold, DR., Wang, X., Wypij, D., Speizer, FE., Ware, JH., Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. N Eng J Med. 1996; 335: 931-7

21. Bozbaş řř. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında risk faktörleri, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Ulubay G, Yıldız Ö), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 35-45, 2013.
22. Laurell CB, Ericsson A. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132-40.
23. Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929-40.
24. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Metaanalyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 618-31
25. Molfino NA. Current thinking on genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 107-13.
26. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.
27. Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 564-9.
28. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-5
29. Menezes AM, Perez-Padilla P, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATİNO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81
30. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
31. Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the "Dutch hypothesis". *Clin Allergy* 1986; 16: 3-6.

32. Decramer M, Janssen W, Miravitlis M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012;379:1341-51.
33. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. Risk factors associated with presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58: 322-7.
34. O'Bryn PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 41-66
35. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 71-86
36. Ulubay G. KOAH Patogenez ve Patofizyolojisi. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* (Ulubay G, Yıldız Ö.), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 47-63, 2013
37. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22:672-88
38. Saetta M, Distefano A, Maestrelli P et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 301-6.
39. Pesci A, Balbi B, Majori M et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12: 380-6
40. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi 2010; 673-81
41. Lomas Da. Protease/antiprotease. In: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2nd Ed. Calverley PMA, MacNee W, Prise NB, Rennard SI (eds). Arnold, London 2003: 92-109
42. Umut S, Erdinc E, Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Toraks Kitapları*. Sayı: 6. Galenos Yayıncılık, İstanbul 2008.

43. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Oca MM, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
44. Yıldırım N. KOAH patogenezi. In Umut S, Yıldırım N. ed. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*; 2005: 41-5
45. Rennard SI. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S12–S16.
46. Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation Of A New Dyspnea Measure: The Ucsd Shortness Of Breath Questionnaire. University of California, San Diego. *Chest* 1998; 113 (3): 619-624.
47. İtil O, Uyku Bozuklukları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 2008: 423-427.
48. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (1) Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47: 372-80
49. Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, Pare PD, synopsis of diseases of the chest. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994 : 16-25.
50. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, Solunum Sistemi Ve Hastalıkları, 1. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2010: 2097-2246.
51. Roehrs T. Sleep physiology and pathophysiology. *Clin Cornerstone*. 2000;2(5):1-15.
52. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 909-939
53. Gothe B, Altose MD, Goldman MD, et al. Effect of quiet sleep on resting and CO<sub>2</sub>-stimulated breathing in humans. *J Appl Physiol* 1981; 50: 724-730.
54. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis*.1982;126:758-762.

55. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:632-639.
56. McNicholas WT. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon.* 2006; 38: 325-336.
57. Mohenseni V. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care* 2005;26:109-116.
58. Köktürk O, Uykuda solunum bozuklukları, Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 187-92
59. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). *Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47(4): 499-511
60. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
61. Klink M, Quan S. Prevalence of reported sleep disturbances in a general population and their relationship too bstructive airways diseases. *Chest* 1987;91:540-546.
62. Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1986;41:846-854.
63. Breslin E, Van der Schans C, Breubink S, Paula Meek RN, Kent Mercer MS, William Volz RN, et al. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest* 1998;114:958-964
64. Phillips B, Cooper K, Burke T. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987;91:29-32.
65. Zamarron C, Paz VG, Morete E, Matias FC. Association of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea consequences. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 671-82.

66. Hudgel DW, Martin RJ, Capehart M, Johnson B, Hill P. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983;55:669- 677.
67. Fletcher EC, Scott D, Qian W, Luckett RA, Miller CC, Goodnight-White S. Evolution of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:401–5.
68. Sergi M, Rizzi M, Andreoli A, Pecis M, Bruschi C, Fanfulla F. Are COPD patients with nocturnal REM sleep-related desaturations more prone to developing chronic respiratory failure requiring long-term oxygen therapy? *Respiration* 2002;69:117–22.
69. Shackell BS, Jones RC, Harding G, Pearse S, Campbell J. ‘Am I going to see the next morning?’ A qualitative study of patients’ perspectives of sleep in COPD. *Prim Care Respir J* 2007;16: 378–83.
70. Fiorentino L, Ancoli-Israel S. Obstructive sleep apnea in the elderly. In: Kushida CA (ed). *Obstructive Sleep Apnea Diagnosis and Treatment*. New York: Informa Healthcare, 2007: 281-93
71. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 79-83.
72. de Miguel J, Cabello J, Sánchez-Alarcos JM, Alvarez-Sala R, Espinós D, Alvarez-Sala JL. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome. *Sleep Breath* 2002;6:3-10.
73. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 1608–13
74. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-532

75. Batum M, Batum Ö, Can H. ve arkadaşları. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Evrelere Göre Uyku Yakınlıklarının Şiddetinin Değerlendirilmesi. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2015;3:59-64

76. Čekerevac I, Lazić Z. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(5-6):322-327

77. Balıoğlu H, Kömürcüoğlu B, Biçmen C ve ark. KOAH'lı hastalarda beslenme durumu ve solunum fonksiyonları. Uçan E (editör). *Toraks Dergisi* 2002; 3: 236-41

78. Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Türk Toraks Derneği Okulu* 2007: 74-78

79. Celli B. COPD Heterogeneity: Gender Differences In The Multidimensional BODE Index. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(2): 151–5

80. J. P. de Torres, C. G. Cote, M. V. López, C. Casanova, O. Díaz, J. M. Marin and et all. Sex differences in mortality in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2009 33: 528-535

81. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR , Jones PW , Ferguson GT, and et all. Sex Differences in Mortality and Clinical Expressions of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The TORCH Experience. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2011: Vol. 183, No. 3.

82. Saryal S. KOAH'ta etyopatogenez ve tanı yöntemleri. *Toraks Derneği I. Kış Okulu*, 2002: 23-37

83. Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, Yılmaz Demirci N, Kırkıl G, Naycı Atış S ve ark. KOAH değerlendirme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Tuberk Toraks* 2012; 60(4): 314-320

84. Sanchez FF, Faganello MM, Tanni SE, Lucheta PA, Padovani CR, Godoy I. Relationship between disease severity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res*, October 2008, Volume 41(10) 860-865

85. Lin FJ, Pickard AS, Krishnan JA, Joo MJ, Au DH, Carson SS ve ark. Measuring health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: properties of the EQ-5D-5L and PROMIS-43 short form. *BMC Med Res Methodol.* 2014 Jun 16;14:78. doi: 10.1186/1471-2288-14-78
86. Wesołowski S, Boros PW, Dębowski T. Chronic obstructive pulmonary disease in Poland: distribution of patients according to the new GOLD 2011 classification. Cross-sectional survey. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82(6):511-7
87. Steveling E.H, Clarenbach C.F, Miedinger D, Enz C, Dürr S. Predictors of the Overlap Syndrome and Its Association with Comorbidities in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2014;88:451-457
88. C.A. Lewis, W. Fergusson, T. Eaton, I. Zeng, J. Kolbe. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax* 2009; 64:133–138. doi:10.1136/thx.2007.088930
89. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructiv sleep apnea syndrome: A Population Study. *Respiration* 2005;72:142–149
90. M.A. Zohal, Z. Yazdi, A.M. Kazemifar. Daytime Sleepiness and Quality of Sleep in Patients with COPD Compared to Control Group. *Global Journal of Health Science; Vol. 5, No. 3; 2013*
91. Weitzenblum E, Chaouat A, Charpentier C, et al. Sleep-related hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease: causes consequences and treatment. *Respiration* 1997; 64 (3): 187-193
92. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z. Sleep- related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 301-307
93. Köktürk O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve uyku. *Toraks Kitapları,* 2000; 167-187



94. Lacasse Y, Sériès F, Vujovic-Zotovic N, Goldstein R, Bourbeau J ve ark. Evaluating nocturnal oxygen desaturation in COPD--revised. *Respir Med.* 2011 Sep;105(9):1331-7
95. De Angelis G, Sposato B, Mazzei L, Giocondi F, Sbrocca A et all. Predictive indexes of nocturnal desaturation in COPD patients not treated with long term oxygen therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2001 Sep-Dec;5(5-6):173-9
96. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest* 1996;109:387–394
97. Orth M, Rasche K, Bauer TT, Duchna HW, Kollhosser P, Schultze-Werninghaus G. Incidence of chronic obstructive respiratory tract disease in patients with obstructive sleep apnea. *Pneumologie.* 1996 Apr;50(4):286-9
98. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Fırat H, Çetin N. “Overlap Sendromu” kronik obstrüktif akciğer hastalarında obstrüktif uyku apne sendromu. *Tüberküloz ve Toraks* 1996;44:187-92
99. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14
100. Güllü Z, İtil O, Öztura İ, Aslan Ö, Ceylan E, Baklan B ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Birlikteliği (Overlap sendromu). *Toraks Dergisi* 2002;3:161-7
101. Sünnetçioğlu A, Karadaş S, Özbay B, Sertoğullarından B. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sıklığı. *Abant Medical Journal* 2014; Vol.5 (2); 2014; 161-166
102. Dehestani V, Rezaeetalab F, Amini M, Attaran D, Mohammadzadeh Lari Sh, Ghofraniha L. Determination of the Relationship between Severity of Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiothorac Med.* 2017; 5(1): 530-532

103. Soykök K, Arslan S, Demirel Y. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığıında Komorbidite Durumu. İzmir G ğs Hastanesi Dergisi, Cilt XXXI Sayı 3, 2017; 145-155

104. Khatri SB, Ioachimescu OC. The intersection of obstructive lung disease and sleep apnea. Cleve Clin J Med 2016;83:127-40.

