

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

**KOAH'LI OLGULARDA ATAK ve STABİL DÖNEMLERDEKİ KOGNİTİF  
(BİLİŞSEL) FONKSİYONLARIN P300 İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Eda ÖZEL**

**Tez Danışmanı: Yrd.Doç.Dr. Gamze KIRKIL**

**ELAZIĞ 2006**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet Hamdi MUZ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç.Dr. Gamze KIRKIL'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında ve uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Yrd.Doç.Dr. Teyfik TURGUT ve Yrd.Doç.Dr. Figen DEVECİ ile tezimin başlangıç aşamasında yardımcı olan daha sonra anabilim dalımızdan ayrılan Doç.Dr.Tuncer TUĞ'a teşekkür ederim.

Tezimin çalışmaları sırasında yardımlarını esirgemeyen Nöroloji Kliniği Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Serpil BULUT ve Arş.Gör.Dr. Aslan TEKATAŞ'a teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmam sırasında yardımlarını gördüğüm kıymetli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde görevli tüm hemşire ve personele teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|  | <u>Sayfa No:</u> |
|--|------------------|
| Teşekkür.....  | III              |
| İçindekiler.....   | IV               |
| Tablolar Listesi.....                                      | VI               |
| Şekiller Listesi.....                                      | VII              |
| 1. Özet.....   | 1                |
| 2. Abstract.....   | 2                |
| 3. Giriş.....  | 3                |
| 3.1. Tanım.....  | 3                |
| 3.2. Epidemiyoloji.....                                    | 3                |
| 3.3. Risk faktörleri.....                                  | 4                |
| 3.4. Patogenez, patoloji ve patofizyoloji.....             | 5                |
| 3.5. Klinik bulgular.....                                  | 7                |
| 3.6. KOAH'ın sınıflandırılması.....                        | 10               |
| 3.7. Laboratuvar bulguları ve tanı.....                    | 11               |
| 3.7.A. Radyolojik bulgular.....                            | 11               |
| 3.7.B. Solunum fonksiyon testleri.....                     | 12               |
| 3.7.C. Difüzyon testi.....                                 | 13               |
| 3.7.D. Elektrokardiyografi (EKG).....                      | 13               |
| 3.7.E. Ekokardiyografi (EKO).....                          | 13               |
| 3.7.F. Rutin kan tetkikleri.....                           | 13               |
| 3.7.G. Balgam muayenesi.....                               | 14               |
| 3.7.H. Arteryel kan gazı (AKG) analizi.....                | 14               |
| 3.8. Kognitif (bilişsel) fonksiyonlar.....                 | 15               |
| 3.8.A. Tanım.....  | 15               |
| 3.8.B. Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi.....      | 15               |
| 3.8.C. Uyarılmış potansiyeller.....                        | 16               |
| 3.8.C.1. Olaya ilişkin uyarılmış potansiyeller (P300)..... | 17               |
| 3.8.C.2. P300'ü etkileyen durumlar.....                    | 18               |
| 3.8.C.3. P300'ün klinik kullanımı.....                     | 18               |
| 3.9. Tedavi.....   | 19               |

|   |    |
|---|----|
| 3.9.A. Amaç ve ilkeler.....   | 19 |
| 3.9.B. Tedavi programı.....   | 19 |
| 3.9.B.1. Sigaranın bırakılması ve çevresel, .....<br>mesleki maruziyetin kontrolü | 19 |
| 3.9.B.2. Uzun süreli tedavi.....  | 20 |
| 3.10. KOAH'da atak ve tedavisi.....   | 21 |
| 3.10.A. KOAH atak tanımı ve şiddetinin değerlendirilmesi .....                    | 21 |
| 3.10.B. KOAH atak tedavisi.....   | 22 |
| 3.11. KOAH ve kognitif fonksiyonlar.....  | 24 |
| 4. Gereç ve yöntem.....   | 25 |
| 5. Bulgular.....  | 27 |
| 6. Tartışma.....  | 33 |
| 7. Kaynaklar.....   | 37 |
| 8. Özgeçmiş.....  | 48 |

| <b>TABLolar LİSTESİ</b>  | <b>Sayfa</b> |
|--|--------------|
| <b>Tablo 1:</b> Baskın bronşit ve baskın amfizemin klinik özellikleri  | 9            |
| <b>Tablo 2:</b> KOAH şiddetinin sınıflandırılması  | 10           |
| <b>Tablo 3:</b> Tüm olguların demografik özellikleri, SFT, AKG, P300 latans ve amplitüd değerleri                | 27           |
| <b>Tablo 4:</b> KOAH atak dönemindeki olguların atak ve stabil dönem AKG, SFT, P300 latans ve amplitüd değerleri | 29           |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|   | Sayfa |
|---|-------|
| Şekil-1: P300 latansı ile PaO <sub>2</sub> arasındaki korelasyon      | 30    |
| Şekil-2: P300 latansı ile SaO <sub>2</sub> arasındaki korelasyon      | 30    |
| Şekil-3: P300 latansı ile FEV <sub>1</sub> arasındaki korelasyon      | 31    |
| Şekil-4: P300 latansı ile FEV <sub>1</sub> /FVC arasındaki korelasyon | 31    |
| Şekil-5: P300 latansı ile yaş arasındaki korelasyon                   | 32    |
| Şekil-6: P300 amplitüdü ile PaO <sub>2</sub> arasındaki korelasyon    | 32    |

## 1. ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nda gözlenen hipoksemi serebral perfüzyonda azalmaya yol açarak kognitif fonksiyonlarda değişikliğe neden olabilmektedir. Stabil dönem ve ataktaki olguların kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek, bu fonksiyonlar ile arteriyel kan gazları (AKG) ve solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri arasındaki ilişkiyi ve atak sonrası bu parametrelerdeki değişiklikleri araştırmak amaçlandı.

Otuz atak, 30 stabil KOAH'lı ve 17 sağlıklı olgunun başvuru anında, atakla başvuran olguların stabil dönemlerinde AKG, SFT, P300 ölçümleri yapıldı .

PaO<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> saturasyonunun (SaO<sub>2</sub>) gruplar arasında farklı olduğu (p<0.05), PaCO<sub>2</sub>'nin ise fark göstermediği (p>0.05) görüldü. FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC'nin kontrol grubunda her iki KOAH'lı gruptan yüksek olduğu (p<0.001), atak ve stabil dönem KOAH'lı olgular karşılaştırıldığında ise bu parametrelerde anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0.05). Kontrol grubunda P300 latans değerinin her iki KOAH grubundan düşük olduğu (p<0.001), atak ve stabil dönem KOAH'lı olgular arasında ise fark olmadığı (p>0.05) tespit edildi. P300 amplitüd değerleri üç grup arasında fark göstermedi (p>0.05).

Ataktaki olguların PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC değerlerinin stabil dönemlerinde arttığı (tümü için p>0.001), P300 latans değerinin azaldığı (p<0.05) görüldü. PaCO<sub>2</sub> ve P300 amplitüd değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

P300 latansı ile PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri arasında negatif, yaş ile pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla R=-0.557, R=-0.424, R=-0.441, R=-0.477, R=0.329, tümü için p<0.05). P300 amplitüdü ile PaO<sub>2</sub> arasında pozitif korelasyon tespit edildi (R=0.236, p<0.05).

Sonuç olarak; kognitif etkilenme yönünden risk altında bulunan KOAH'lılar ile karşılaşıldığında klinisyenin olası kognitif fonksiyon bozukluklarını akılda tutması gerektiğini ve kognitif performansın değerlendirilmesinde P300 testinin objektif monitörizasyona olanak sağlayabileceğini, ayrıca gözlenen bu fonksiyon bozukluklarının atak tedavisi ile geri döndürülebileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** KOAH, P300 testi, kognitif fonksiyon

## 2. ABSTRACT

### THE EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTIONS WITH P300 TEST IN ATTACK AND STABLE COPD CASES

Hypoxia, seen in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), leads a decrease in cerebral perfusion and can lead impairment of some cognitive abilities. We aimed to investigate the relation between arterial blood gas analysis (ABA), pulmonary function test (PFT) and cognitive function of stable and attack COPD patients, and whether an improve in these parametres after attack therapy.

ABA, PFT, P300 tests of 30 stable, 30 attack COPD patients, 17 healty controls were applied on admission, and after attack therapy in attack group.

There was a significant difference in PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> values between groups ( $p < 0.05$ ), PaCO<sub>2</sub> showed no difference between groups ( $p > 0.05$ ). FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC values were higher in control group than COPD patients ( $p > 0.001$ ), there was no difference in these parametres between COPD patients ( $p > 0.05$ ). The latency of P300 was lower in control group than COPD patients ( $p < 0.001$ ), there was no difference in this parametre between COPD patients ( $p > 0.05$ ). P300 amplitude showed no difference between groups ( $p > 0.05$ ).

PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC values increased ( $p > 0.001$  for all values), the latency of P300 decreased ( $p < 0.05$ ) after attack therapy in attack COPD group. P300 amplitude and PaCO<sub>2</sub> values were not changed after attack therapy ( $p > 0.05$ ).

A negative correlation between P300 latency and PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC and a positive correlation between P300 latency and age was seen ( $R = -0.557$ ,  $R = -0.424$ ,  $R = -0.441$ ,  $R = -0.477$ ,  $R = 0.329$ , for all values  $p < 0.05$ , respectively). A positive correlation was seen between PaO<sub>2</sub> and P300 amplitude ( $R = 0.236$ ,  $p < 0.05$ ).

In conclusion; when a clinician meet a COPD patient who is at risk of cognitive impairment, he should keep in mind the possibility of cognitive deterioration in this patient population. We think that an objective monitorization of cognitive performance in COPD can be made by measurement of P300, and also we conclude that these cognitive impairment may be improved with attack therapy.

**Key words:** COPD, P300 test, cognitive function



### 3. GİRİŞ

#### 3.1. TANIM:

KOAH; tam reverzibilite göstermeyen hava akımı kısıtlamasıyla karakterize bir hastalıktır. Bu kısıtlanma genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı geliştirdiği anormal inflamatuvar cevapla ilişkilidir. Kronik inflamasyon hava yollarında “remodelling” ve daralmaya yol açar. İnflamatuvar süreç sonunda gelişen akciğer parankim harabiyeti, küçük hava yolları ve alveollerde yıkıma yol açarak akciğerin “elastik recoil”ini azaltır. KOAH’daki kronik hava akımı kısıtlamasının sebebi, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ile parankim yıkımının (amfizem) bir karışımı olup hangisinin daha baskın olduğu kişiden kişiye değişmektedir (1).

KOAH daha önce “kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu” olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle kronik bronşit ve amfizem tanımlarının da burada tekrarlanması uygun olacaktır. Kronik bronşit, diğer kronik öksürük nedenlerinin bulunmadığı bir hastada ard arda iki yıl boyunca her yıl en az üçer ay arayla devam eden, kronik, produktif öksürüğün varlığı şeklinde tanımlanır. Amfizem ise, terminal bronşiolerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın anormal ve kalıcı genişlemesidir (2).

#### 3.2. EPİDEMİYOLOJİ:

KOAH, dünyanın her yerinde görülmesine rağmen tütün ürünlerinin kullanımının yoğun olduğu toplumlarda daha büyük sağlık sorunu oluşturmaktadır. (3). KOAH prevalansı konusunda ne yazık ki ülkemizde sağlıklı epidemiyolojik veriler yoktur. KOAH’ın prevalans, morbidite ve mortalitesi hakkında bilgilerimiz, gelişmiş ülkelerden elde edilen verilere dayanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde 1996 yılında 16 milyon KOAH hastası olduğu bildirilmiş, gerçek sayının ise 30-35 milyon olduğu tahmin edilmiştir. 1982-1997 yılları arasında KOAH hastalarında %41 artış olduğu bilinmektedir (4).

KOAH daha ziyade orta ve ileri yaş hastalığıdır. Yaş ilerledikçe ölüm oranı artar. Erkeklerde daha fazla görülür. Bu durum erkeklerin kadınlara oranla KOAH’a neden olan faktörlere daha fazla maruz kalmalarıyla izah edilmektedir. Günümüzde sigara içme alışkanlığının kadınlarda da giderek artmasına paralel olarak morbidite ve mortalitede cinsiyete bağlı bu farkın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülebilir (5).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 verilerine göre tüm dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır ve KOAH prevalansı erkeklerde 9.34/1000 ve kadınlarda 7.33/1000 olarak hesaplanmıştır (6). Tüm Avrupa'da olduğu gibi ülkemizde de bu konuda yeterli resmi istatistik yoktur. Bununla beraber ülkemizde yaklaşık 2.5-3 milyon kadar KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir (7). Son verilere göre 2000 yılında 156.354 hasta bu grup hastalıklarla hastaneden taburcu edilmiş, 1.886 hasta kaybedilmiştir. Ancak bu sayılar bile KOAH'ın ülkemizdeki gerçek önemini göstermekten çok uzaktır (4).

Bu gün KOAH, ABD'de önde gelen 4.ölüm nedeni olmuştur. 1966-1986 yılları arasında yaşa göre düzenlenmiş KOAH nedenli ölüm hızları %71'lik bir artış göstermiştir (2). DSÖ 1998 yılı verilerine göre dünyada her yıl KOAH'a bağlı olarak 2.5-3 milyon kişi ölmektedir. 1990 yılında tüm dünyada KOAH en sık görülen 6. ölüm sebebi iken 2020'de 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir. Yapılan çalışmalar KOAH hastalarının sadece %25 kadarının bir sağlık kuruluşunca bilindiğini göstermektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı 1997'de 2.3/100000 olarak bildirilmiştir (6). Erkek ve kadınlarda 55 yaş altında mortalite oranları benzerdir. Bu yaştan sonra erkeklerde ölüm oranlarında artma gözlenir. 70 yaş civarında erkeklerde KOAH'a bağlı ölüm oranı kadınların 2 katından, 85 yaş ve üstünde 3.5 katından daha fazladır (5).

KOAH neden olduğu tıbbi harcamalar ve işgücü kaybı nedeniyle tüm ülkelerde ciddi boyutlarda ekonomik ve sosyal yük oluşturmaktadır. ABD'de KOAH'a ikincil doğrudan ve dolaylı maliyetin 1993 yılında 23.9 milyon dolar olduğu bildirilmiştir (6). Tam bir pandemi halinde tüm dünyayı saran bu ciddi halk sağlığı problemi, büyük ölçüde kronik tütün dumanı zehirlenmesi ile ilişkilidir. İleri yaşlarda ve tütün kullanıcılarında daha sık görülen hastalığın, çok yönlü ve ciddi bir şekilde araştırılması gerekmektedir.

### **3.3. RİSK FAKTÖRLERİ :**

Sigara içmek, KOAH gelişmesine katkıda bulunan en önemli risk faktörüdür. DSÖ, KOAH'ın %75'inin dünya genelinde direkt olarak sigara içimine bağlı olduğunu hesaplamıştır; bu rakam, gelişmiş ülkelerde %90'a yaklaşmaktadır. Sigara içme oranları, özellikle gelişmiş ülkelerde kadınlarda ve gençlerde artmaya devam etmektedir (8).

Ev içi ve ev dışındaki hava kirliliği, mesleki tozlar ve iritan volatil kimyasal maddeler de KOAH riskine katkıda bulunur (9). Yaşlanma akciğer fonksiyon kaybına katkıda bulunan diğer bir faktördür. FEV<sub>1</sub> kaybı yaşla birlikte hafifçe artar. 75 yaşın üzerindeki kişilerde özellikle diğer risk faktörleri de varsa, KOAH gelişme riski yüksektir. Genetik faktörler KOAH'a katkıda bulunur veya KOAH gelişme riskine karşı koruyabilir; ancak, çevresel etkileri genetik etkilerden ayırt etmek zordur. KOAH için spesifik bir gen bölgesi tanımlanmamış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda genetik katkı gösterilmiştir (10).

### **3.4. PATOGENEZ, PATOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ:**

KOAH, büyük ve küçük hava yolları ile akciğer parankimini ve vasküler yapıları etkileyen bir inflamasyonla karakterizedir. Akciğerdeki harabiyet, çeşitli partikül, toz ve dumanın (başta sigara dumanı olmak üzere) tetiklediği inflamatuvar sürecin ve bunun sonucu olan proteolitik etkinin sonucunda gelişir. Akciğerlerin koruma ve tamir mekanizmaları da yetersiz kalırsa, bu etkenler mukus hipersekresyonu, vasküler yapılarda bozulma, havayolu daralması, fibrozis ve parankim yıkımına yol açabilir (11).

Mukus hipersekresyonu çoğunlukla büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Bu hava yollarındaki başlıca değişiklikler;

-Submukozal müköz bezlerde ve goblet hücrelerinde yapısal genişleme ve sayıca artış (hipertrofi ve hiperplazi),

-Fokal skuamöz metaplazi,

-Düz kas hipertrofisi

-İnflamasyon; mukozada başlıca mononükleer hücreler, bronşiyal sıvıda başlıca nötrofiller ve eozinofiller bulunmaktadır (12).

KOAH'da hava yollarında direnç artışının başlıca yeri küçük bronşlar ve bronşiyollerdir. Burada oluşan histopatolojik değişiklikler şöyle özetlenebilir:

-Goblet hücre sayısında artma,

-İntraluminal mukusta artma,

-Kas kitlesinde artma,

-Fibrozis, obliterasyon ve havayollarında daralma.

KOAH'da havayolu obstrüksiyonu ve aktif kas kontraksiyonundan sorumlu patolojik mekanizmalar; havayolu epitel harabiyeti, kronik havayolu inflamasyonu, havayolu duvar yapısal değişiklikleri ve alveol kaybı olarak sıralanabilir (13).

Akciğer parankimine ait değişiklikler ise amfizem nedeniyle oluşur. Başlıca amfizem tipleri şöyle sıralanabilir:

-Sentrilobuler (sentriasiner) amfizem: Respiratuvar bronşiyollerden başlayarak alveol kanalları ve alveollere doğru yayılan, asinusun orta bölümünün tutulup çevre alveollerin normal bulunduğu amfizemdir. Büyük çoğunlukla akciğerlerin üst yarısını tutar. Kömür işçileri pnömokonyozunda görülen fokal amfizem de bir sentriasiner amfizem çeşididir.

-Panasiner amfizem: Tüm asinusun destrüksiyonu ile karakterizedir.  $\alpha_1$ -antitripsin eksikliğinde daha çok bu tip görülür. Akciğerlerin alt bölümünü tutar.

-Paraseptal veya distal amfizem: Asinusun distalindeki alveol kanalları, alveol keseleri ve alveollere ait amfizemdir. Olay fibroz septumlara veya plevraya komşu olan yerlerde ortaya çıkar. Akciğer apekslerindeki büller, bazen spontan pnömotoraksa neden olabilir, bazen de dev büller, nisbeten sağlıklı akciğer bölümlerinin baskı altında kalmalarına yol açabilir. Bu çeşit amfizemde hava akımı genellikle korunmuş durumdadır (2).

Hava yolları ve akciğer parankimindeki bu morfolojik değişiklikler, kısmen irreverzibl hava akımı obstrüksiyonuna neden olurlar.

Pulmoner vasküler yapıdaki temel bozukluk ise damar duvar kalınlaşmasıdır. Pulmoner arterlerde endotelial disfonksiyon hem sigara içimine bağlı olarak hem de KOAH'daki inflamatuvar mediyatörlere bağlı olarak gelişir (14). Bu yapısal değişiklikler nedeniyle pulmoner basınç artar. Sonuçta sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu ile birlikte kor pulmonale gelişir.

KOAH'daki inflamasyon temel olarak sürece katkıda bulunan çeşitli inflamatuvar hücrelere ve bunlardan salgılanan değişik mediyatörlere bağlı olarak gelişir (6). KOAH'daki inflamatuvar süreç; başta nötrofiller, makrofajlar, sitotoksik (CD8) T lenfositleri gibi inflamatuvar hücrelerin sayı ve aktivasyonlarındaki artış ile karakterizedir. Aktive olan makrofajlardan tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interlökin 8 (IL8) ve lökotrien B<sub>4</sub> (LB<sub>4</sub>) gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir.

Öncelikli olarak aktif nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler yoğun bir şekilde akciğer dokusunda birikerek, salgıladıkları nötrofil elastaz (NE) ve diğer proteazlarla hem parankim harabiyetine katkıda bulunurlar hem de mukus hipersekresyonuna sebep olurlar (6,11).

KOAH patogenezinden sorumlu mekanizmalardan bir diğeri de antiproteaz sisteminin iyi çalışmaması veya bu sistemin en önemli enzimi olan  $\alpha_1$  antitripsin eksikliğidir. Amfizemdeki esas patoloji elastaz, tripsin, kollajenaz gibi proteolitik enzimlerin alveol duvarını etkilemesiyle oluşmaktadır. Akciğerlerin bağ dokusu kollajen, elastin ve proteoglikandan oluşur ki bu yapı lökosit ve makrofajlardan salınan proteolitik enzimlerle sürekli olarak yıkılır ve yeniden yapılır. Kanda  $\alpha_1$ -globulin fraksiyonunda proteaz inhibitörleri vardır. Bu iki sistem arasındaki denge bozulduğunda doku harabiyeti ve amfizem ortaya çıkar. Proteaz inhibitörleri arasında en önemlisi  $\alpha_1$ - antitripsindir.  $\alpha_1$ - antitripsin alt solunum yollarında kuvvetli bir doku yıkım proteazı olan “nötrofil elastaz” ın akciğer dokusunu harap etmesini önler (2,3).

KOAH patogenezinde sorumlu mekanizmalardan biri de oksidanlardır. Sigara dumanı veya nötrofillerden salgılanan başlıca oksidan moleküller; süperoksit anyon, hidrojenperoksit ve hidroksil radikalidir. Bu oksijen radikalleri akciğerde epitel ve endotel hücrelerinde hasara neden olurlar. Yine bu oksidanlar  $\alpha_1$ -proteinaz inaktivasyonunda, siklooksijenaz aktivitenin stimülasyonunda rol oynayarak ve mukus hipersekresyonuna neden olarak hastalığın progresyonuna katkıda bulunurlar. Akciğeri koruyan antioksidan sistem; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi enzimler ile A, E, C vitamini ve sistein gibi kofaktörlerdir. Antioksidan sistemin savunması azaldığında ve/veya oksidan radikallerin miktarı arttığında akciğer hasarı meydana gelmektedir (15).

Sonuç olarak artmış proteinaz enzimlerin etkisi ve oksidatif stres baskısı ile submukozal ve adventisyal dokuda artma, ödem, proteoglikan ve kollajen birikimi, müköz bezler ve goblet hücrelerinde yapısal genişleme ve sayısal artış, bronşiyal damarlarda artma ve hava yolu düz kas kitlesinde hipertrofi ve hiperplazi gelişir. İnflamasyon şiddetli ve uzun sürdüğünde kollajen depolanmasıyla birlikte irreverzibl “elastik recoil” kaybı, obstrüksiyon ve kollapsla sonuçlanabilen “remodelling” gerçekleşmiş olur (1).

### **3.5. KLİNİK BULGULAR:**

KOAH’lı hastaların başlıca yakınmaları; öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hışıltılı solunum (wheezing) dur. Hastalığın erken dönemlerinde çoğu, hastada hiçbir semptom bulunmaz. Hastaları hekime getiren en önemli nedenlerden biri de hastalığın seyri sırasında görülen ataklardır. KOAH hastalarının çoğu,

semptomların ortaya çıkmasından önce en az 20 yıl boyunca günde bir paket sigara içen kişilerdir. Genellikle hekime ilk kez 50 yaş civarında başvururlar (6).

Hastalarda sabahları daha da şiddetlenen ve çoğu zaman prodüktif, kronik bir öksürük bulunur. Öksürük şiddetinin fonksiyon bozukluğuyla ilişkisi yoktur. Balgam çıkarma başlangıçta sadece sabahları söz konusu iken, zamanla günün diğer saatlerinde görülmeye başlar. Günlük ortalama miktarı 40-50 ml'dir. Hastalarda başlangıçta ağır eforla, daha sonra günlük aktiviteleri sırasında ortaya çıkan nefes darlığı vardır. Eforla ortaya çıkan dispne 50 yaş üzerinde belirginleşir. Bu yaşlarda hastalarda orta şiddetli veya ileri derecede hava akımı obstrüksiyonu ile uyumlu fonksiyon bozukluğu vardır. Daha ileri aşamalarda hipokseminin daha da şiddetlenmesi ile hiperkapni oluşur. Hipoksemik ve hiperkapnik hastalarda sağ kalp yetmezliği ve ödem gelişmektedir (6).

KOAH genel klinik özelliklerine göre, baskın olarak amfizem (Tip A: Pink Puffer = Pembe üfleyici) ve baskın olarak kronik bronşit (Tip B: Blue Bloater = Mavi Şişman) olarak ayrılabilir (15). Baskın bronşitik ve baskın amfizematöz hastaların klinik ayırt edici özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir (16).

**Tablo 1:** Baskın bronşit ve baskın amfizemin klinik özellikleri

| <b>Genel Özellik</b>       | <b>Baskın Bronşit</b>   | <b>Baskın Amfizem</b>   |
|----------------------------|---|---|
| Genel görünüm              | Şişman, sıcak ekstremiteli  | İnce, sıklıkla zayıf, büzülmüş dudak solunumlu, anksiyöz, aksesuar kasları belirgin, normal ve soğuk ekstremiteli |
| Yaş                        | 40-55   | 50-75   |
| Başlangıç semptomu         | Öksürük   | Dispne  |
| Siyanoz                    | Belirgin  | Hafif veya yok  |
| Öksürük                    | Dispnedenden daha belirgin  | Dispnedenden daha az belirgin   |
| Balgam                     | Çok   | Az  |
| ÜSYE                       | Yaygın  | Bazen   |
| Solunum sesleri            | Orta derecede azalmış   | Belirgin azalmış  |
| KKP ve sağ kalp yetmezliği | Erken dönemde   | Yalnızca enfeksiyon sırasında ve terminal dönemde   |
| Radyoloji                  | Normal diyafragma pozisyonu; kardiyomegali; akciğerler normal veya bronkovasküler izlerde artma | Küçük damla kalp; aşağıda ve düzleşmiş diyafragma; artmış radyolüsens alanlar                                     |
| Seyir                      | Ayaktan tedavi görebilir, fakat sık olarak sağ kalp yetmezliği ve koma sınırına girer           | ÜSYE oluştuğunda yaşamı tehlikeye sokan nefes darlığı, çok uzun sürede son aşama da sağ kalp yetmezliği ve koma   |

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu; KKP: Kronik kor pulmonale

### 3.6. KOAH'IN SINIFLANDIRILMASI:

KOAH'ın sınıflandırılmasında, temel parametre olarak hava akımı kısıtlanma derecesinin spirometrik olarak belirlenmesi yanında, başta dispne ve egzersiz kapasitesi gibi klinik bulguların ve komplikasyonların da değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu özellikler dikkate alınarak hazırlanmış olan en son ve genel kabul görmüş Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) sınıflandırılması tablo 2 de sunulmuştur (1).

**Tablo 2:** KOAH şiddetinin sınıflandırılması

| Evre             | Özellikleri   |
|------------------|---|
| 0: Risk var      | Normal spirometri<br>Kronik öksürük ve balgam olabilir  |
| 1: Hafif KOAH    | FEV1/FVC < %70<br>FEV1 ≥ %80 (%Beklenen değer)<br>Kronik semptomlar var ya da yok<br>(Öksürük ve balgam çıkarma)                  |
| 2: Orta KOAH     | FEV1/FVC < %70<br>%50 ≤ FEV1 < %80 (%Beklenen değer)  |
| 3: Ağır KOAH     | FEV1/FVC < %70<br>%30 ≤ FEV1 < %50 (%Beklenen değer)<br>Kronik semptomlar var ya da yok<br>(Öksürük, balgam çıkarma ve dispne)    |
| 4: Çok ağır KOAH | FEV1/FVC < %70<br>FEV1 < %30 (%Beklenen değer) veya FEV1 < %50 (%Beklenen)+sağ kalp yetmezliği ve/veya solunum yetmezliği varlığı |



### **3.7. LABORATUVAR BULGULARI VE TANI:**

#### **3.7.A. Radyolojik Bulgular:**

Posteroanterior (PA) akciğer grafisi KOAH tanısı için duyarlı değildir. KOAH'lı hastalarda göğüs radyografisi diğer patolojileri ekarte etmeye yardımcı olabilir. Amfizem anatomik bir tanım olduğu için tanıda radyolojik bulgular önemlidir (17). Göğüs grafisi çoğu kez tanı için yeterlidir. Amfizemde görülebilen radyolojik bulgular:

-Göğüs ön-arka çapında artma, interkostal aralıklarda genişleme, lateral grafide retrosternal alanda genişleme,

-Diyafram kubbelerinde çökme, düzleşme hatta konkavlaşma,

- Normalden küçük ve orta hat yerleşimli kalp gölgesi,

-Artmış pulmoner hipertansiyona bağlı olarak ana pulmoner arterlerde dolayısıyla hiluslarda genişleme,

-Akciğerlerde havalanma fazlalığı ve pulmoner vasküler yapılarda incelme sonucu akciğer alanlarında hiperlüsensi (18).

Kronik bronşitte PA akciğer grafisi genellikle normal olmakla birlikte bronşiyollerin duvarında kalınlaşma ve bronkovasküler izlerde artma (dirty lung-kirli akciğer) izlenebilir.

KOAH'da göğüs radyografileri, pulmoner hipertansiyon ve korpulmonale ile ilgili bilgiler de verir. Pulmoner hipertansiyon, hilus damar gölgelerinin belirginleşmesine yol açar. Sağ desenden pulmoner arterin çapının 18 mm'den fazla olması pulmoner hipertansiyonun işareti kabul edilir. Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur. Kalpteki büyüme eski radyografilerle karşılaştırıldığında daha iyi fark edilir.

KOAH'da göğüs radyografileri, akciğer kanseri gibi birlikte olabilecek diğer hastalıkların ve akut ataklarda pnömoni ve pnömotoraks gibi komplikasyonların tanısında da yararlıdır (6).

Bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) KOAH'ın tanısında ve ayırıcı tanısında faydalı bilgiler verir. Ayrıca büllektomi veya akciğer volum redüksiyonu gibi cerrahi prosedürlere de karar verilmesinde yardımcıdır (1). Kronik bronşite özgü BT ve YRBT bulgusu yoktur. Bronşduvarı kalınlaşmaları, eşlik eden amfizeme ait bulgular ve akciğer parankim

dansitesinde değişiklikler izlenebilir. Amfizemde hastalığın erken tanısında, anatomik lokalizasyonunu göstermede en etkili yöntem YRBT'dir. Sentrlobüler amfizem daha çok üst zonlarda milimetrik boyutta radyolüsen alanlar şeklinde görülür. Panlobüler amfizem alt loblarda, merkezde pulmoner arter etrafında parankim yokluğu, çevresinde interlobüler septaların varlığı ile tipik bir görünüm sergiler. Paraseptal amfizem subplevral (periferik akciğer alanlarında) yerleşen iyi sınırlı fokal düşük dansiteli alanlar şeklindedir (18).

### **3.7.B. Solunum Fonksiyon Testleri:**

Risk faktörlerine maruziyet öyküsü, kronik öksürük ve balgam üretimi olan hastalarda yapılan solunum fonksiyon testleri, dispne bulunmasa bile hastalığın erken tanısında yardımcı olur. Spirometre ile maksimum inhalasyon noktasından zorlu olarak ekshale edilen maksimal hava volümü (zorlu vital kapasite-FVC), bu manevranın birinci saniyesinde ekshale edilen hava volümü (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm-FEV<sub>1</sub>) ve bu iki ölçümün oranı (FEV<sub>1</sub>/ FVC) hesaplanabilir (1).

Spirometre, KOAH tanısı için gereklidir ve KOAH şüphesi olan bütün hastalarda uygulanmalıdır. Hem tanı için hem de hastalığın derecesini belirlemek ve progresyonunu takip etmek için gereklidir. KOAH'lı hastalarda tipik olarak FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerlerinin her ikisi de azalır. Bronkodilatatör sonrası FEV<sub>1</sub> beklenen değerin %80'inin altında olmasıyla birlikte FEV<sub>1</sub>/FVC oranının %70'in altında olması havayolu daralmasının varlığını gösterir. FEV<sub>1</sub> değeri normal (>beklenen değerin %80'i) olan hastalarda FEV<sub>1</sub>/FVC oranının %70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusu olarak kabul edilmiştir (1).

FEV<sub>1</sub>/FVC oranının yaşa göre değişkenliği çok fazla olduğundan hafif dereceli obstrüksiyonu bulunan bazı hastalarda yanılgı olabilir. Bu durumda düşük akciğer volümlerindeki akım hızlarının ölçümü periferik havayolları obstrüksiyonunun ortaya konulmasında duyarlı olabilir. Bu amaçla akım hızları FVC'nin ortasındaki %50'lik bölümünde (FEF<sub>25-75</sub>), volümlerin %50 (FEF<sub>50</sub>) ve 75'inin (FEF<sub>75</sub>) atıldığı seviyelerde ölçülür (19). FEF<sub>25-75</sub> değeri obstrüktif paternde her zaman azalmıştır. Bazı kişilerde FEV<sub>1</sub>/FVC oranı normal iken FEF<sub>25-75</sub> değeri düşük olabilir. Fakat FEF<sub>25-75</sub> düşüklüğü tek başına obstrüksiyon kriteri olarak alınmamalıdır (20).

KOAH hastalarında bronkodilatatör reverzibilitesi, astımı ekarte etmek ve o hastada en iyi akciğer fonksiyonunu belirlemek için kullanılmalıdır (21).

Bronkodilatatör sonrası elde edilen FEV<sub>1</sub> değeri hastalığın ilerleyişini takip etmek ve prognozu değerlendirmek için en güvenilir ölçüdür.

### **3.7.C. Difüzyon Testi:**

Akciğerlerde difüzyon, gazların parsiyel basınç gradyenti doğrultusunda olur. Difüzyon testi ölçümlerinde standart olarak kullanılan gaz, hemoglobine yüksek afinitesi olan karbonmonoksit (CO)'tir. Difüzyon kapasitesi ölçümü (DLCO) için en sık kullanılan yöntem tek nefes tekniği (single breath)'dir. Bu teknik, nefesin 10 sn tutulması esnasında CO uptake hızını ölçer.

DLCO, KOAH'da (özellikle amfizemi olanlarda alveolo–kapiller yatak kaybına bağlı olarak) genellikle düşmüştür (22). Ancak sigara içimi, anemi ve diğer akciğer hastalıkları (akciğer fibrozisi ve tromboembolizm gibi) bu testi etkileyebilir. Bu nedenle amfizemli hastalarda düşük bir DLCO, önemli derecede alveolar destrüksiyonu göstermesine rağmen, normal bir DLCO KOAH tanısını ekarte ettirmez (23). DLCO, amfizemi astımdan ayırmada önemlidir. Astımda DLCO normal hatta yüksek bulunabilir (6).

### **3.7.D. Elektrokardiyografi (EKG):**

KOAH'a özgü EKG değişiklikleri yoktur. Ancak sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ait EKG değişiklikleri bulunabilir (6).

### **3.7.E. Ekokardiyografi (EKO):**

Ağır KOAH hastalarının tümünde pulmoner hipertansiyon gelişir ve hipertansiyon derecesi, hastalığın prognozu ile ilişkilidir (6). EKO ile pulmoner vasküler basınç, sağ ventrikül fonksiyonu ve boyutları değerlendirilebilir (24). KOAH'da, hiperinflasyon nedeni ile retrosternal hava aralığı büyür. Bu nedenle ses dalgalarının geçişi azalır bu da EKO değerlendirmesini zorlaştırır. Hastaların ancak %65-85'inde yeterli inceleme yapılabilir. Pulmoner arteriyel basıncın noninvazif değerlendirilmesi için en iyi teknik sürekli dalga Doppler ekokardiyografisidir. Bu şekilde değerlendirilen triküspid gradyent, sağ ventrikül sistolik basıncını hesaplamak için kullanılır. Pulmoner arteriyel basıncın doğru bir şekilde değerlendirilmesi için sağ kalp kateterizasyonu altın standart yöntemdir (23).

**3.7.F. Rutin Kan Tetkikleri:** Kronik hipoksemi varlığında hemoglobin ve hemotokrit düzeylerinde yükselme ile sekonder hipoksemi görülür. Kan lökosit sayısı ise akut ataklar dışında normaldir (25).

### 3.7.G. Balgam Muayenesi:

Stabil KOAH'lı hastalarda, balgam mukoid niteliktedir ve sitolojik muayenede baskın hücreler makrofajlardır. Alevlenmelerde pürülan hale gelen balgamın gram boyamasında bol nötrofil ve karışık mikroorganizmalar saptanır. Genellikle saptanan mikroorganizmalar; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'dir. İleri evredeki KOAH hastalarında gram negatif bakterilerle kolonizasyon ihtimali artar. Klamidya pnömonia ve Mikoplazma pnömonia gibi atipik mikroorganizmalar da alevlenmelerde etken olabilmektedir (26).

### 3.7.H. Arteryel Kan Gazı (AKG) Analizi:

İlerlemiş KOAH'da kan gazı ölçümü önemlidir. Bu test, FEV<sub>1</sub> değeri beklenen değer %40'ından az olan veya sağ kalp yetmezliği ve solunum yetmezliğinin klinik bulguları bulunan hastalarda yapılmalıdır. Ağır solunum yetmezliği ve sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları; santral siyanoz, ayak bileği ödemi ve juguler venöz basınçta artış bulgularını içerir. Oda havası solurken, arteryel kanda parsiyel karbondioksit basıncının (PaCO<sub>2</sub>) > 50mmHg olması ile birlikte veya tek başına parsiyel oksijen basıncının (PaO<sub>2</sub>)'nin < 60mmHg olması solunum yetmezliğini gösterir (1).

Kan gazlarının ölçümü arteryel ponksiyon ile yapılmalıdır. Oksimetreler oksijenasyonu değerlendirmek için akut alevlenmeler esnasında kullanılabilir ancak, parmak ya da kulak oksimetresi kan gazına göre daha az güvenilirdir. Hangi hastalara kan gazı ölçümü yapılması gerektiğini değerlendirecek ilk test olması açısından önemlidir. Hasta oda havasını solurken deniz seviyesinde oksijen saturasyonunun (SaO<sub>2</sub>) %94'ün altında olması kan gazı ölçülmesini gerektirir. Yine ciddi alevlenmelerde de kan gazı ölçümü yapılmalıdır (23).

KOAH'da başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette bir hipoksemi vardır. FEV<sub>1</sub> %50'nin altında oluncaya kadar genellikle hipoksemi görülmez. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir. Her ne kadar AKG ile FEV<sub>1</sub> yakından bağlantılı değilse de, FEV<sub>1</sub>< 1litre olan durumlarda hiperkapni sık görülür. Kan gazı anormalliği akut ataklarda, efor ve uyku sırasında daha da ağırlaşır (6).

KOAH, oluşturduğu akut ve kronik hipoksi ve hiperkapni ile çeşitli serebral fonksiyonları etkileyebilir. Özellikle akut hipoksi ve hiperkapni atakları ve daha da önemlisi kronik hipoksi ve hiperkapni ile birçok organ etkilenmekte, kognitif

(bilişsel) performansı düşürmekte ve yaşam aktivitelerinde önemli kısıtlamalara neden olmaktadır (27). Ancak kronik hipoksinin sinsi serebral etkileri iyi bilinmemektedir. KOAH'lılarda sık bildirilen kognitif bozukluklar bu sinsi etkinin iyi bir göstergesidir (28,29). KOAH'ın serebral etkilerini monitörize etmede kognitif testler ve bunun dışında kısa latanslı beyinsapı uyarılmış potansiyelleri de kullanılabilir.

### **3.8. KOGNİTİF (BİLİŞSEL) FONKSİYONLAR:**

#### **3.8.A. Tanım:**

Kognitif fonksiyonlar; dikkat, beklenti, şaşırma, bellekteki bilgilerin depolanması ya da yeniden gözden geçirilmesi gibi çok sayıda psikolojik kavramı içine alır.

#### **3.8.B. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi :**

Kognitif bozuklukların sınıflandırılması oldukça zordur, zira beyin bir bütün olarak fonksiyon görmektedir. Nörolojik hastalıkların çoğunda beyindeki lezyon birçok alanı etkilediğinden, klinik olarak kombine kognitif bozukluklar şeklinde karşımıza çıkar.

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Bu ölçekler genellikle birkaç bozukluğu birlikte değerlendirir. En sık kullanılan ölçeklerden biri Mini Mental Durum Muayenesidir (MMSE: Mini Mental State Examination) (30). Oryantasyon, dikkat, hesap yapma, hafıza ve dili değerlendiren kısa, kolay, uygulanabilir bir ölçek olup, farklı hasta gruplarında genel bir kognitif tarama testi olarak kullanılmaktadır (31). Tarama testi olarak kullanılacak diğer testler "Hodkinson Mental Test" ve "Short Orientation Memory-Concentration" testleridir (32). "Stroke Unit Mental Status Examination" (SUMSE) testi, diğer tarama testlerinden biraz daha kapsamlı olarak, 29 madde içeren global bir kognitif tarama testi şeklinde, inmeli hastalarda geliştirilmiş ve bu hasta grubunda geçerliliği gösterilmiştir (31). Detaylı, bir kognitif değerlendirme yapmak amacıyla "Wechsler Zeka Testi (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) tercih edilmekte ve genellikle nöropsikologlarca uygulanmaktadır (33).

İzole ve kapsamlı olarak hafızayı değerlendirmek amacıyla "Wechsler Memory Scale" ve "Rivermead Behavioral Memory Test" kullanılmaktadır (32). Dil ve konuşma bozukluklarının değerlendirilmesinde, Frenchay afazi testi (Frenchay Aphasia Screening Test) ve Sheffield tarama testi (Sheffield Screening Test) kolay

uygulanabilir, kısa tarama testleri olarak geliştirilmişlerdir ve uygulanmaları uzmanlık gerektirmemektedir (34).

Standardize elektroensefalografi ve uyarılmış potansiyel ölçümleri klinik olarak uzun süredir kullanılmasına rağmen, kognitif fonksiyonları değerlendiren olaya ilişkin beyin potansiyelleri henüz rutin uygulamada kullanılmamaktadır. Yaşla ilişkili kognitif fonksiyon bozukluklarını değerlendiren bilimsel çalışmalarda olaya ilişkin uyarılmış potansiyellerin bir komponenti olan P300 testi kullanılmıştır. Çünkü P300 testi dikkat ve hafıza prosedürlerinin iyi bir göstergesidir (35). Olaya bağımlı uyarılmış potansiyeller ve bunun P300 komponenti; bellek süreçleri, seçici dikkat ve uyaran geçerliliğinin beyin değerlendirmesi gibi kognitif işlevlerle ilişkilidir. P300 latans ve amplitüdü kognitif performans yeteneğini yansıtabilir (36).

### **3.8.C. Uyarılmış Potansiyeller:**

Eksternal bir uyarı vererek spesifik bir duyuşal yolun uyarılmasıyla elde edilen elektriksel potansiyel değişikliklere uyarılmış potansiyeller (UP) denir (37). UP, santral sinir sisteminde dış uyarana karşı oluşun elektriksel potansiyelleri kayıtlamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik uygulamalarda, en sık kullanılanlar kısa latanslı beyin sapı işitsel potansiyelleri (brainstem auditory evoked potentials-BAEP), duyuşal uyarılmış potansiyeller (somatosensoriel evoked potentials-SEP) ve görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potentials-VEP)'dir. Bu şekil ekzojen uyaranla ilgili potansiyellerin latans ve amplitüdüleri stimulusun fiziksel özelliklerine bağımlıdır, kişinin uyaranla ilgisi olmaksızın üretilirler. Örneğın BAEP, SEP ve flash VEP'ler hasta uyurken veya komada olduğu durumlarda bile kaydedilebilirler (38).

Endojen uyarılmış potansiyeller ile kısa latanslı ekzojen uyarılmış potansiyeller arasında önemli farklar vardır. Endojen uyarılmış potansiyeller uyarının fiziksel parametrelerindeki değişikliklerden (uyarının yoğunluğu ve sıklığından) etkilenmezler. Endojen potansiyellerin latansları uzun, amplitüdüleri büyük ve duyuşal uyarılmış potansiyellere göre frekansları düşüktür. Latans ve amplitüdüleri, psikolojik durum, dikkat, beklenti ve hastanın önceki deneyimlerinden etkilenir (39).

Uzun latanslı uyarılmış potansiyeller, beyin sapının üstünden üretilen bir dizi elektropozitif ve elektronegatif dalgadan oluşur. Elde edilen potansiyeller ortaya çıkış zamanlarına göre adlandırılırlar. Buna göre ortalama latansı 300 milisaniye civarında olan elektropozitif dalga P300 (P3) dalgasıdır (39).

Olaya bağlı uyarılmış potansiyellerin birçok değişik komponenti tanımlanmıştır. Bu dalgaların en iyi bilineni P300 veya P3'tür.

Kognitif iřlevlerle ilgili uzun latanslı UP'lere kognitif UP'ler veya olaya iliřkin endojen potansiyeller denir. Endojen UP sensoriyel, kognitif ve motor olaylar sonucu yūzeyel elektrot kayıtlamaları ile elde edilen kūuk fazlı potansiyellerdir.

### **3.8.C.1. Olaya İlişkin Uyarılmış Potansiyeller (P300):**

1965 yılında Sutton ve arkadaşları tarafından tanımlanan P300 (P3), saçlı deri üzerinde yapılan kayıtlamalarda santral ve pariyetal alanlarda orta hat üzerinde en yūsek genliğe ulaşan, latansı normal bireylerde 250-600 milisaniye arasında değişebilen pozitif bir dalgadır (40).

P300 elde edilmesinde en sık kullanılan uyarar Őekli "odd ball paradisması" (řařırtmalı uyarar dizisi)'dır. Deneęin sık yineleyen uyararlar arasından daha az sıklıkla ve geliřigūzel dūzende yineleyen seyrek uyararları sayması veya bir dūęmeye basması istenir (41). P300 dalgası hastanın hedef uyararına yanıtıyla oluřturulur. P300 dalgası, yanıt oluřturma ve uygulama sūrelerinden baęımsız olarak, uyararın deęerlendirilme ve sınıflandırılma hızı ile iliřkilidir. P300 latansı uyarar deęerlendirme zamanı, amplitūdu ise dikkat, beklenti ve uyararın Őnemi ile iliřkili kognitif iřlevleri yansıtır (42). P300 testi aynı denekte aylar sonra tekrar aynı uyararla denendięinde amplitūd ve latans açısından sabit bulunmuřtur. P300 dalgasının, kesin olarak hangi yapılardan kaynaklandıęı bilinmemekle birlikte anatomik ve fizyolojik temelini inceleyen birçok arařtırmaya gōre; diensefalon, limbik, paralimbik, frontal, temporo-pariyetal, mediyal temporal lob yapıları, çeřitli reokortikal alanlar dahil olmak ũzere beynin pek çok bōlgesinin P300 jeneratōrū olabileceęi ileri sūrūlmūřtur. Kayıtlamada (intrakranial olarak yapılanlarda) en yūsek amplitūddeki P300 komponenti hipokampusu yerleřtirilen elektrotlardan elde edilmiřtir (43). En yūsek amplitūd seyrek uyararın %10-20 ortalama ile oluřması sonucunda meydana gelir. Kiři seyrek uyararın ne zaman geleceęini Őnceden tahmin edebilirse P300 amplitūdū azalacaktır. Bundan dolayı rastlantısal yōntem kullanılmalıdır. Beklenen ama karřılařılmayan uyararlarla P300 latansı daha uzundur (39). Sonuçta, saçlı deriden kayıt alınarak elde edilen P300 dalgası, kognitif iřlevleri destekleyen, yūsek derecede entegre olmuř kortikal aęın senkronize aktivitesinin gōstergesidir (44).

### **3.8.C.2. P300'ü Etkileyen Durumlar:**

P300 latansının yaş ile pozitif ilişkisi vardır. Ortalama latans 20 yaşından sonra yılda 1-1.5 msn olacak şekilde artar (39). Çocuklarda yaşla birlikte P300 amplitüdünde artma, latansında azalma, erişkinlerde ise bu bulguların tam tersi saptanmıştır. Erkeklerin P300 latansı bayanlara göre daha uzun, amplitüdüleri ise daha düşüktür (35).

Dikkat ve uyanıklılık, uykulu olma ve dikkatsizlik bazı kortikal UP'lerin amplitüdülerinin azalması ile ilişkilidir. Uyanıklığın P300 amplitüdünü hafifçe artırdığı ileri sürülmektedir. Uyarın frekansı azalırken amplitüd artar (39).

P300 latansını bazı ilaçlar etkilemektedir. Bunlar; antidepresanlar, antipsikotikler ve antihistaminiklerdir. P300 amplitüdünü etkileyenler ise; hidrokortizon, antipsikotikler, antidepresanlar ve antikonvülzanlardır (45,46).

P300'ü etkileyen diğer faktörler; menstrual siklus, beden ısısı, tokluk, kalp hızı, aktivite zamanı, yorgunluk, egzersiz, kafein, alkol ve nikotin alımı ve zeka düzeyidir. Ayrıca uyarının şiddeti, modalitesi, randomizasyonu, yineleme sıklığı ve frekans monitörizasyonu gibi teknik faktörlerden de etkilenmektedir (47).

### **3.8.C.3. P300'ün Klinik Kullanımı:**

P300 bilimsel çalışmalarda, kognitif disfonksiyonu belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. P300 uyarının fiziksel özelliği ile ilişkili değildir. Dikkat, karar verme-yapma, uyarın değerlendirme zamanı, bellek, SSS'e giren bilgi süreci gibi kişiye özel bilişsel süreçlerle ilişkilidir. Bu nedenle kognitif işlev bozukluklarını değerlendirmede, nörodavranışsal sendromların patofizyolojik araştırmasında kullanılmaktadır (35).

Klinik olarak saptanan kognitif fonksiyon bozukluklarıyla, kognitif UP arasında bağlantı kurulmaya çalışılmaktadır. Polich, demanslı hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğunun şiddeti ile P300 latansı arasında ilişki bulmuş ve demansta progresyonu izlemek için kullanışlı bir yöntem olduğunu ileri sürmüştür (48). Hungtinton hastalığı, supranükleer paralizi ve subkortikal demans ile seyreden Parkinson hastalığı gibi durumlarda P300 latansında uzama ve amplitüdünde düşme saptanmıştır (36).

Epilepside P300 latans ve amplitüd değişiklikleri (hastalık süresi, nöbet tipi ve kullanılan antiepileptiğe göre) gözlenmiştir (40).



Şizofrenide birçok çalışmada P300 amplitüdünde düşme ve latansta uzama bildirilmiştir (39).

Metabolik ensefalopatilerde P300 değişikliğine ilişkin yayınlar vardır. Akut alkol intoksikasyonu ve kronik alkol kullanımı durumlarında P300 amplitüdünde düşme saptanmıştır.

Multiple Sklerozda hastalığın süresi ve derecesi ile P300 latansında uzama arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (49).

Kısaca P300; demans, Parkinson hastalığı, epilepsi, multiple skleroz, şizofreni, depresyon, fibromiyalji gibi hastalıklarda önemli bir nörofizyolojik incelemidir.

### **3.9. TEDAVİ:**

#### **3.9.A. Amaç ve İlkeler:**

KOAH tanısı konulduktan sonra hastalar, hastalıkları konusunda bilgilendirilmeli, eğitilmeli, tedaviye aktif olarak katılmaları sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeleri teşvik edilmelidir. Tedavinin amaçları;

- Hastalığın ilerlemesini önlemek,
- Semptomları iyileştirmek,
- Egzersiz toleransını artırmak,
- Akut atakları önlemek ve tedavi etmek,
- Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek,
- Yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir (6).

#### **3.9.B. Tedavi Programı**

- Sigaranın bırakılması
- Çevresel ve meslek nedenli maruz kalmanın kontrolü
- Uzun süreli tedavi
- Akut atakların tedavisi şeklindedir.

##### **3.9.B.1. Sigaranın Bırakılması ve Çevresel, Mesleki Maruziyetin Kontrolü:**

İlaç tedavisi hava yolu obstrüksiyonunu düzeltebilir, semptomları azaltabilir ve yaşam kalitesini artırabilir. Ancak KOAH'ın genel seyrini veya ilerleyişini değiştiremez. Sadece sigaranın bırakılması hastalığın seyrini gerçek anlamda değiştirebilir (23). KOAH'da sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki

kayıplar azalmakta ve yıllık FEV<sub>1</sub> kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine düşmektedir.

Ayrıca KOAH açısından risk taşıdığı düşünülen mesleksel maruziyet kontrol altına alınmalıdır (6).

### **3.9.B.2. Uzun Süreli Tedavi:**

Uzun süreli tedavi ilaç tedavisi, uzun süreli oksijen tedavisi ve akciğer rehabilitasyonundan oluşur.

**İlaç Tedavisi:** *Bronkodilatör ilaçlar;* KOAH tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Hava yolu düz kas tonusunu etkileyerek bronkodilatasyon sağlarlar. KOAH'da bronkodilatör tedavinin FEV<sub>1</sub> üzerine etkisi minimaldir. İlaça yanıtın değerlendirilmesinde istirahat ve egzersiz inspiratuar kapasite (IC)'lerinin değerlendirilmesi basit ve kolay tekrarlanabilir bir yöntem olarak kullanılabilir (50). Bronkodilatör tedaviyi beta 2 agonistler ( $\beta_2$ -agonistler), teofilin preparatları ve antikolinerjikler oluşturur. Bunlar kombine ya da ayrı olarak genellikle inhaler yolla uygulanırlar.

KOAH'da bronkodilatörlerin fizyolojik etkileri; FEV<sub>1</sub> ve FVC'de artış, istirahat ve egzersizde dinamik hiperinflasyonda azalma, solunum kas fonksiyonunda ve oksijen tüketimi (VO<sub>2max</sub>)'nde artıştır, klinik etkileri ise; istirahat ve egzersizde ortaya çıkan nefes darlığında, gece semptomlarında ve atak sıklığında azalma, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde artıştır (51).

*Antiinflamatuvar ilaçlar;* KOAH tedavisindeki rolleri açık değildir. Kromolin ve nedokromolinin yararları gösterilememiştir. Kortikosteroidler ise uygun bronkodilatör tedaviye rağmen semptomları yeterince düzelmeyen hastalarda denenmekte ve akut atak geçiren hastalarda kullanılmaktadır (6).

Kortikosteroidler; inhaler ya da oral-parenteral formlar şeklindedir. KOAH'lı hastalarda inhaler kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi, FEV<sub>1</sub>'de uzun dönemdeki azalmayı etkilememektedir. İnhaler kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi, sadece bu ilaçlara spirometrik yanıtı olduğu gösterilen semptomatik KOAH'lı hastalar veya FEV<sub>1</sub>'i beklenenin %50'sinin altında olan ve antibiyotik ya da oral kortikosteroid ile tedaviyi gerektiren tekrarlayan atakları olan hastalar için uygundur. KOAH'da uzun süreli steroid tedavisi önerilmemektedir (1).

*Diğer ilaçlar;* mukusu etkileyen ilaçlar mukolitikler, mukokinetikler (ekspektoranlar) ve mukoregülatuarlar olmak üzere üç grupta toplanabilirler.

Antibiyotikler; KOAH'ın infeksiyöz atakları ve diğer bakteriyel infeksiyonların tedavisi dışında önerilmemektedir (1).

Ayrıca antioksidanlar, immun regülatörler, psikoaktif ilaçlar, kor pulmonale eklendiğinde diüretikler, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri de KOAH tedavisinde kullanılabilirler.

*Aşılar;* KOAH'da akut atak oluşmasını önlemek veya atağın şiddetini azaltmak amacıyla son yıllarda İnfluenza aşısı uygulanmaktadır. İnfeksiyonların sıklığı ve ağırlığına göre, seçilmiş olgularda pnömokok aşısı da düşünülebilir (6).

**Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT):** Kronik solunum yetmezliği olan hastalara uzun süreli oksijen uygulamasının (günde 15 saatten fazla, 2-4 lt/dk akımla), yaşam süresini uzattığı, polisitemiyi azalttığı, pulmoner hipertansiyonun ilerleyişini yavaşlattığı ayrıca egzersiz kapasitesini, akciğer mekaniğini ve mental durumu düzelttiği belirtilmiştir (1).

USOT'un amacı deniz seviyesinde ve istirahatte başlangıç PaO<sub>2</sub>'yi en az 60 mmHg'ya yükseltmek ve/veya SaO<sub>2</sub>'nin en az %90 olmasını sağlamaktır. Günlük kullanımı 15-16 saat altına düşmemeli ve uyku sırasında da mutlaka oksijen alınmalıdır.

**Akciğer Rehabilitasyonu:** Akciğer rehabilitasyonu, hastaların yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla multidisipliner tedavi olanaklarının planlanıp uygulanmasıdır. Genellikle ayaktan izlenebilen ancak ağır fonksiyon bozukluğu ve egzersiz toleransı kaybı olan hastalar da dahil, tüm stabil KOAH hastalarına uygulanır. Rehabilitasyon programlarını uygulayacak ekipte hekim, diyetisyen, yoğun bakım elemanı, hemşire, fizyoterapist, kardiorespiratuar teknisyen, meslek terapisti, eczacı, egzersiz terapisti, psikososyal eleman vb. görevliler bulunur (6).

Rehabilitasyon programlarının sonunda KOAH'lı hastalarda semptomlar, anksiyete ve depresyon azalır, egzersiz toleransı, kendine güven duygusu ve yaşam kalitesi ile ilgili nesnel ölçütlerde artma meydana gelir. Böylece sağlık giderlerinde azalma sağlanmış olur (6).

### **3.10. KOAH'da Atak ve Tedavisi:**

#### **3.4.A. KOAH atak tanımı ve şiddetinin değerlendirilmesi:**

KOAH atağı, "stabil KOAH olgusunda dispnede artış ve günlük aktivasyonda azalma ile kendini gösteren ve bu tabloya balgam volüm ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş ve/veya mental fonksiyonlarda bozulmanın da

eklenebildiği akut ve epizodik bir kötüleşme dönemi” şeklinde tanımlanabilir (52).

KOAH atağı şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Hafif atak: Hasta normal yaşantısına devam eder ancak ilaç kullanma ihtiyacı artmıştır.
- Orta atak: Hastanın ilaç kullanma ihtiyacı artmıştır ve ilave tıbbi yardım gerekir. Bu hastaların hospitalizasyonu gerekebilir.
- Şiddetli atak: Hastanın kliniği mutlaka hospitalizasyonu gerektirir.

KOAH’da en sık atak nedenleri; trakeobronşiyal infeksiyonlar ve hava kirliliğidir. Atakların %50-80’i infeksiyöz kökenlidir. En sık tespit edilen bakteriler; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*’tir (53). KOAH ataklarından sorumlu olan virüsler genellikle İnfluenza, Parainfluenza ve Korona virüslerdir. Şiddetli KOAH ataklarında ise gram negatif enterik bakteriler ve *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyon etkeni olabilir (54).

Hava kirliliği KOAH ataklarının yaklaşık %5’inden sorumludur. Pulmoner emboli de diğer bir önemli atak nedeni olarak kabul edilir. KOAH atağı nedeni ile hospitalize edilen hastaların %8.9’unda pulmoner emboli tespit edilmiştir (55).

Atak şiddetinin belirlenmesinde; nefes darlığının şiddeti, öksürük ataklarının sayısı ve şiddeti, balgaminin volümü ve rengi, günlük aktivitelerin kısıtlanma derecesi, son günlerde aldığı tedavi, uyku ve yeme özelliklerini öğrenmek çok önemlidir. Eğer mümkünse, daha önceki solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazı değerlerini elde etmek gerekir. Ataktaki mutlak değerden çok, bunların değişimi daha iyi fikir verecektir. Şiddetli KOAH olguları haricinde, atak sırasında PEF<100L/dak veya FEV<sub>1</sub><1lt olması şiddetli atak göstergeleri olarak kabul edilir (56). Oda havası solunumunda, PaO<sub>2</sub><50 mmHg ve/veya PaCO<sub>2</sub>≥70 mmHg ve pH<7.30 değerleri hayatı tehdit eden bir atağın işaretleridir.

### **3.10. B. KOAH Atak Tedavisi:**

*Oksijen Tedavisi:* Acile kabul edilen KOAH atağındaki bir hastada ilk yapılması gereken kontrollü oksijen tedavisidir. Ağır KOAH atağında genellikle şiddetli hipoksemi olduğu için tedavinin önemli bir kısmını oksijen tedavisi oluşturur. Oksijen tedavisinin önemli yararları; pulmoner vazokonstrüksiyonu önlemek, sağ kalp yükünü azaltmak ve şayet mevcutsa miyokardiyal iskemiye azaltmaktır.

Oksijen tedavisinin amacı; SaO<sub>2</sub> değerini %90 ve PaO<sub>2</sub> değerini 60 mmHg’nın üzerine çıkarmaktır.

*Bronkodilatörler:* Ataklar sırasında nefes darlığı yakınmasını azaltmak için bronkodilatör ilaçların dozu ve/veya sıklığı artırılmalıdır. İnhaler kısa etkili  $\beta_2$ -agonistler ile antikolinerjikler KOAH ataklarında birbirine eşit düzeyde bronkodilatasyon sağlar ve bu ilaçlar metilksantinlerden ve eski sempatomimetiklerden çok daha kuvvetlidir (57).  $\beta_2$ -agonistler ve antikolinerjikler, teofilinden daha kuvvetli ve emniyetli ilaçlar olduklarından, atak tedavisinde teofilin kullanımı zamanla azalmıştır (58). Yüksek doz inhaler  $\beta_2$ -agonist ve antikolinerjik tedavisinden yanıt alınamayan hastalarda veya şiddetli bronkospazm durumunda teofilin tedaviye eklenebilir. Ancak ciddi yan etkilerden kaçınmak için dozu dikkatli bir şekilde ayarlanmalı ve serum teofilin seviyesi monitörize edilmelidir.

Uzun etkili  $\beta_2$ -agonistler günde iki kez kullanımları nedeniyle tercih edilebilir. Uzun etkili  $\beta_2$ -agonist kullanan bir hastada, kısa etkili  $\beta_2$ -agonistler akut bronkospazmı çözmek amacıyla tedaviye eklenebilir.

KOAH atak tedavisinde bronkospazmı çözmek için, ölçülü doz inhalatörler ile nebulizatör kullanımı arasında etkinlik açısından bir fark yoktur. Ölçülü doz inhalatör ve “spacer” kullanamayacak kadar dispneik olan hastalarda nebulizatör kullanımı daha yararlı olmaktadır (58). Nebulizatör kullanan hastalarda iyileşme başladığı zaman tekrar ölçülü doz inhalere dönülmelidir.

*Antibiyotikler:* Atakta antibiyotik tedavisinin yeri hakkında şüpheler olmasına rağmen bu tedavi rutin olarak uygulanmaktadır (59). Geniş bir çalışmanın sonucunda sadece şiddetli KOAH ataklarında antibiyotik tedavisinin yararlı olduğu tespit edilmiştir (60). Balgamın rengi antibiyotik tedavisine karar vermede önemli bir rehberdir. Yüksek bakteri yükünü göstermesi açısından, yeşil renkli balgamda sensitivite %94.4, spesifisite %77 olarak tespit edilmiştir (61). KOAH ataklarının standart tedavisinde, antibiyotik tedavisi ampirik olarak düzenlenir. Antibiyotik seçiminde altta yatan hastalığın ve atağın şiddeti, balgamın görünümü ve o bölgeye ait lokal antibiyotik hassasiyet özellikleri dikkate alınmalıdır. Antibiyotik tedavisinde uygun süre 7-10 gün arasında olmalıdır. KOAH ataklarını önlemek için antibiyotik profilaksisi ile ilgili çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda sık atak geçiren hastalarda yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (59).

*Kortikosteroidler:* KOAH ataklarında steroid tedavisinin etkinliğini araştıran yeterli çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda genellikle olumlu etkiler bildirilmiştir. KOAH ataklarında oral veya intravenöz kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesi ile

FEV<sub>1</sub> değerinde hızla düzelme, semptomlarda hızla azalma, hastanede daha az yatma ve tedavi yetersizliği riskinde azalma elde edilebilir (62). Yapılan bir çalışmada, KOAH atağında budesonid nebulizasyon tedavisinin oral steroid tedavisine alternatif olabileceği gösterilmiştir (63).

şiddetli KOAH ataklarında ilaç ve oksijen tedavisi ile düzelmeyen hastalarda, fonksiyonel durumu ve gaz alışverişini düzeltmek amacı ile yardımcı ventilasyon desteği gerekir.

### **3.11. KOAH ve KOGNİTİF FONKSİYONLAR:**

KOAH; tam reverzibilite göstermeyen hava akımı kısıtlamasıyla karakterize bir hastalıktır. Bu kısıtlama genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerin geliştirdiği anormal inflamatuvar cevapla ilişkilidir. Kronik inflamasyon; “remodelling”e, küçük hava yollarının daralmasına ve parankim hasarına neden olmaktadır. Akciğer parankim destrüksiyonu da küçük hava yolları ile bağlantılı alveoler yapıların kaybı ve akciğerin elastik recoil’inin azalması ile sonuçlanmaktadır. KOAH’da kronik inflamasyonla ilişkili patolojik değişiklikler santral hava yollarında, küçük hava yollarında (bronşiyollerde) ve akciğer parankiminde bulunmaktadır. Hastalık progresyon gösterdiği zaman değişiklikler pulmoner dolaşım, kalp ve solunum kaslarına da yansımaktadır (64). KOAH’lı olgularda özellikle ekspiryumdaki hava akımı kısıtlanması pulmoner ventilasyonu azaltarak ölü boşluk hacminin artmasına ve ventilasyon/perfüzyon dengesinin bozulması ile hipoksi veya hipoksemi ve hiperkapni gelişmesine neden olmaktadır. Oluşan hipoksemi kan vizkositesinde ve kor pulmonale ile sonuçlanan pulmoner vasküler rezistansta artışa ve serebral perfüzyonda azalmaya yol açmaktadır (2).

Bazı KOAH’lı olgularda hipoksemiye sekonder olarak deliryum veya intellektüel aktivitelerde bozulma ve kognitif fonksiyonlarda değişiklik olabileceği saptanmıştır (65). Bu olgularda nöronal hasar gelişimi, hipoksinin oksidatif fosforilasyonu bozması ve serbest radikallerin oluşmasına neden olması ile açıklanmıştır (66). Ayrıca yaşlı KOAH’lı olgularda kognitif fonksiyonların üç yolla etkilenebileceği belirtilmiştir. Bunlar; yaşla ilişkili olarak kan akımında azalma, hastalıkla ilişkili olarak arteriyel oksijen içeriğinde azalma ve hem hastalık hem yaşla ilişkili olarak fiziksel aktivitede azalmadır (67). Birçok çalışmada orta ve ağır hipoksemik KOAH’lı olgularda nörofizyolojik bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bu grupta en çok yüksek kortikal fonksiyonların etkilendiği, ancak motor hız ve

koordinasyonda da azalma olduğu belirtilmiştir (65,68,69). Ayrıca hafif hipoksemik olgularda dahi kognitif fonksiyonlarda bozukluk olabileceği tespit edilmiştir (29).

Nörofizyolojik testlerden biri olan P300, kognitif fonksiyonların objektif bir göstergesidir ve bilimsel çalışmalarda özellikle yaşla ilişkili kognitif disfonksiyonu belirlemek amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır, çünkü hafıza ve dikkati yansıtmaktadır. P300 amplitüdünün beyin aktivitesini gösterdiği düşünülmektedir (70). P300 asıl olarak uyarının fiziksel özellikleri ile değil; dikkat, karar verme-yapma, uyarın değerlendirme zamanı, belirsizliğin çözümü, bellek, santral sinir sistemine giren bilgi süreci gibi deneğe özgü olan bilişsel süreçler ile ilişkilidir. Bu nedenle P300 ve diğer uzun latanslı uyarılmış potansiyeller kognitif işlevi ve işlev bozukluklarının derecesini değerlendirmede, nörodavranışsal sendromların patofizyolojilerini araştırmada kullanılmaktadır. P300'ün amplitüdündeki değişimler enformasyon işleminin derecesini veya kalitesini yansıtırken, latans kognisyon yeteneği, dikkat ve anlık hafıza kapasitesi ile ilgilidir (35,41). Ayrıca P300 latansının normal kişilerde mental fonksiyon ile negatif korelasyon gösterdiği ve kısa latans sürelerinin süperiyör kognitif fonksiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (71).

KOAH'lı olgularda P300 testi ile kognitif fonksiyonların değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalarda stabil dönem KOAH'lı olgular ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır (72,73). Atak dönemindeki hastaların değerlendirildiği herhangi bir literatüre rastlanmadığı için planlanan bu çalışmada, stabil dönem ve ataktaki KOAH'lı olguların kognitif fonksiyonlarının P300 testi ile değerlendirilmesi, kognitif fonksiyonlar ile arteriyel kan gazları ve solunum fonksiyon testi parametreleri arasında herhangi bir ilişkinin varlığı ve atak sonrası dönemde kognitif fonksiyonlarda düzelme olup olmayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

#### **4. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmaya 1 yıl süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne KOAH akut atak nedeni ile yatırılan 30 olgu (evre III ve evre IV) ve Göğüs Hastalıkları Polikliniğine ayaktan başvuran 30 stabil KOAH'lı olgu alındı. KOAH ve KOAH akut atak tanısı GOLD kılavuzuna göre semptomlar, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve solunum fonksiyon testi parametreleri göz önüne alınarak konuldu (1). Çalışma grubu ile uyumlu yaş ve cinsiyette olan 17 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirilip yazılı onay alındı.

Serebrovasküler veya kardiyovasküler hastalık, Diyabet, üremi, hepatik veya diğer metabolik ve endokrin bozukluklar, demans, major depresif sendrom veya diğer psikiyatrik hastalıklar, serebral travma, interstisyel akciğer hastalığının grafi bulguları, kognitif fonksiyonu etkileyebilecek herhangi bir ilaç (lityum karbonat, propranolol, eritromisin, antihistaminik, simetidin, psikotrop veya sedatif ajanlar) ve alkol kullanımı olanlar çalışmaya alınmadı (74,75).

KOAH'lı olguların tümüne aynı medikal tedavi (uzun etkili  $\beta_2$  agonist, antikolinergik, teofilin, inhaler steroid) uygulandı. Atak dönemindeki olguların tedavisine kısa etkili  $\beta_2$  agonist ve antibiyotik eklendi. Olguların hiçbirine sistemik steroid uygulanmadı.

Tüm olgulardan AKG ölçümleri için 5 ml arteriyel kan örneği alındı. Bu örnekler Üniversitemiz Biyokimya Laboratuvarında (Nova Biomedical, Stat Profile M) çalışıldı. Tüm olgulara spirometri laboratuvarında Superspiro (Micromedical Limited, Rochester, England) cihazı ile SFT yapılarak FEV<sub>1</sub> (% pred), FVC (% pred) ve FEV<sub>1</sub>/FVC (%) değerleri ölçüldü. Ölçüm, oda ısısında, burun kıskaçla kapatılarak, istirahatte en az üç kez yapıldı ve en iyi sonuçlar değerlendirilmeye alındı. Atakla başvuran hastaların medikal tedavilerinden sonraki stabil dönemlerinde AKG ve SFT ölçümleri tekrarlandı.

Tüm olguların P300 ölçümleri Nöroloji Kliniğinin elektromiyografi (EMG) laboratuvarında standart "odd ball paradigması" (şaşırtmalı uyaran dizisi) kullanılarak yapıldı. Atakla başvuran hastaların stabil dönemlerinde bu ölçüm tekrarlandı. P300 testi Dantec Keypoint modeli 4 kanallı bir EMG/UP cihazı kullanılarak sessiz bir ortamda yapıldı. Teste başlamadan önce olgulara bilgi verildi. Kişi uzanır pozisyonda iken Ag/AgCl disk yapısındaki aktif elektrot CZ'ye, referans elektrot sağ kulak memesine yerleştirildi. Elektrotların empedansları 5 ohm'nin altında tutuldu. Uyarının frekansı 1 Hz olacak şekilde ayarlandı. Amplifikasyon 50 mv/birim, analiz zamanı 100 msn/birim olmak üzere toplam 1000 msn olarak belirlendi. Sitemulasyon yöntemi, standart old ball paradigması olup %80 sıklıkla yineleyen kalın (1kHz) tondaki sesler arasından %20 sıklıkla ortaya çıkan ince (2kHz) tondaki ve daha nadir seslerin ayırt edilmesi şeklindeydi. Sitemuluslar 2 saniyede bir düzenli aralıklarla yinelenmekte olup duyma eşliğine 80 dB eklenip elde edilen şiddette her iki kulağa birden verildi. Nadir tekrarlayan sitemuluslar sık tekrarlayanlar arasında rastgele olarak dağıtılmıştı. Hastadan bu sitemulusları sayması istendi. Hem latans hem de



amplitüdüleri değerlendirmek için CZ noktası aktif kayıtlama noktası olarak alındı. Trasede P300 latansı ve amplitüdü belirlendi.

Bir hafta süre ile akut atağın semptom ve bulgularının olmaması, ardışık 5 gün süre ile çalışılan PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> ve pH değerlerinin hastanın ayaktan başvurduğu bir dönemde elde edilen AKG değerleri ile  $\pm$  %5 civarında değişiklik göstermesi ve eğer daha önce PA grafide pnömonik konsolidasyon tespit edilmişse bu alanın tamamen temizlenmiş olması, atakla yatırılan olguların stabil döneme ulaşma parametreleri olarak belirlendi (28).

Verileri değerlendirmede SPSS 12.0 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde sunuldu.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Üç gruptan elde edilen veriler arasında istatistiksel fark olup olmadığına varyans analizi (ANOVA) ile bakıldı. Gruplar arasında cinsiyet farkı  $\chi^2$  testi ile değerlendirildi. KOAH akut atakla başvuran olguların atak sırasında ve stabil dönemdeki parametrelerini karşılaştırmada eşleştirilmiş t testi (iki eş arasındaki farkın önemlilik testi) kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm olguların demografik özellikleri, SFT, AKG, P300 latans ve amplitüd değerleri tablo 3’de sunulmuştur.

**Tablo 3:** Tüm olguların demografik özellikleri, SFT, AKG, P300 latans ve amplitüd değerleri

|                                | <b>Kontrol grubu<br/>(n=17)</b> | <b>KOAH atak<br/>grubu (n=30)</b> | <b>Stabil KOAH<br/>grubu (n=30)</b> |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Yaş</b>                     | 65.70 $\pm$ 1.72                | 68.82 $\pm$ 4.36                  | 63.90 $\pm$ 8.93                    |
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>          | 13/4                            | 24/6                              | 23/7                                |
| <b>Sigara (paket/yıl)</b>      | 9.67 $\pm$ 7.75                 | 51.03 $\pm$ 36.93                 | 50.13 $\pm$ 25.59                   |
| <b>FEV<sub>1</sub> (%pred)</b> | 92.88 $\pm$ 11.43               | 38.11 $\pm$ 11.40                 | 44.11 $\pm$ 11.50                   |
| <b>FEV<sub>1</sub> (lt)</b>    | 2.58 $\pm$ 0.57                 | 0.90 $\pm$ 0.32                   | 1.14 $\pm$ 0.52                     |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b> | 104.05 $\pm$ 10.74              | 61.23 $\pm$ 9.81                  | 63.76 $\pm$ 5.92                    |
| <b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>  | 93.22 $\pm$ 1.69                | 45.30 $\pm$ 12.22                 | 56.24 $\pm$ 11.57                   |
| <b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b> | 38.95 $\pm$ 2.66                | 45.02 $\pm$ 12.29                 | 42.02 $\pm$ 12.55                   |
| <b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>     | 96.66 $\pm$ 2.13                | 76.85 $\pm$ 13.16                 | 88.42 $\pm$ 7.83                    |
| <b>P300 latans (msn)</b>       | 325.76 $\pm$ 54.10              | 419.43 $\pm$ 49.51                | 404.50 $\pm$ 58.98                  |
| <b>P300amplitüd(mV)</b>        | 11.00 $\pm$ 3.84                | 9.36 $\pm$ 5.55                   | 8.87 $\pm$ 7.34                     |

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Olguların sigara içme durumları değerlendirildiğinde; kontrol grubunda 3 olgunun (tümü erkek), atak grubunda 4 olgunun (tümü kadın), stabil KOAH grubunda 7 olgunun (6 kadın,1 erkek) hiç sigara içmediği görüldü. Sigara içen olguların sigara içme süreleri paket/yıl olarak hesaplandığında kontrol grubu ile her iki KOAH grubu arasında anlamlı fark olduğu görüldü (atak grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0.001$ , stabil KOAH grubu ile karşılaştırıldığında  $p=0.002$ ). Atak ve stabil dönem KOAH'lı olguların sigara içme süreleri benzerdi ( $p>0.05$ ).

AKG, SFT ve P300 değerlerine bakıldığında;  $PaO_2$  ve  $SaO_2$ 'nin gruplar arasında anlamlı fark gösterdiği ( $PaO_2$  değerinde üç grup için  $p<0.001$ ,  $SaO_2$  için kontrol grubu ile atak grubu, atak grubu ile stabil grup karşılaştırıldığında  $p<0.001$ , atak grubu ile stabil grup karşılaştırıldığında  $p=0.006$ ),  $PaCO_2$ 'nin gruplar arasında fark göstermediği görüldü ( $p>0.05$ ).  $FEV_1$  ve  $FEV_1/FVC$  değerlerinin kontrol grubunda her iki KOAH'lı gruptan yüksek olduğu ( $p<0.001$ ), atak ve stabil dönem KOAH'lı olgular karşılaştırıldığında ise bu parametrelerde anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). P300 latans değerlerine bakıldığında kontrol grubunda bu değerlerin her iki KOAH grubundan anlamlı derecede düşük olduğu ( $p<0.001$ ), atak ve stabil dönem KOAH'lı olgular arasında ise fark olmadığı ( $p>0.05$ ) tespit edildi. P300 amplitüd değerleri karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

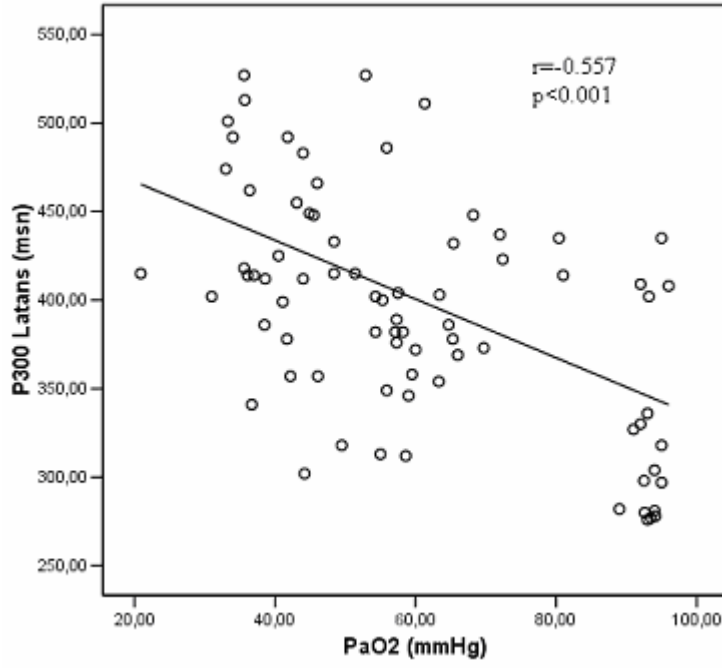
KOAH atak dönemindeki olguların medikal tedavi sonrası stabil dönemdeki AKG, SFT, P300 latans ve amplitüd değerleri tablo 4'de sunulmuştur.

**Tablo 4:** KOAH atak dönemindeki olguların atak ve stabil dönem AKG, SFT, P300 latans ve amplitüd değerleri

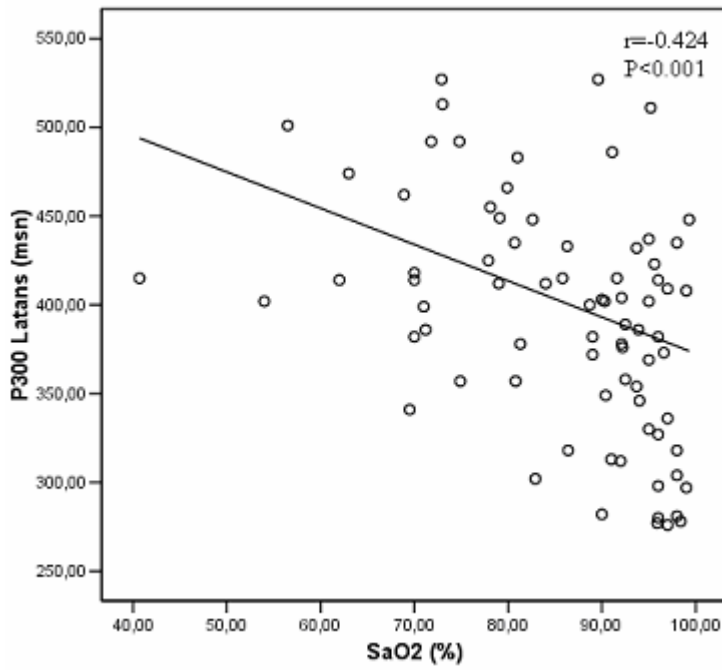
|                                | <b>Atak dönemi</b> | <b>Stabil dönem</b> |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|
| <b>FEV<sub>1</sub> (%pred)</b> | 38.11±11.40        | 45.29±16.45         |
| <b>FEV<sub>1</sub> (lt)</b>    | 0.90±0.32          | 1.19±0.35           |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b> | 61.23±9.81         | 64.26±7.27          |
| <b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>  | 45.30±12.22        | 60.90±12.93         |
| <b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b> | 45.02±12.29        | 41.69±8.37          |
| <b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>     | 76.85±13.16        | 89.11±8.31          |
| <b>P300 latans (msn)</b>       | 419.43±49.51       | 403.43±63.41        |
| <b>P300amplitüd (mV)</b>       | 9.36±5.55          | 9.44±6.49           |

Atak grubundaki olguların atak sırasında ve stabil dönemde elde edilen verileri karşılaştırıldığında PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerlerinin stabil dönemde anlamlı derecede arttığı, P300 latans değerlerinin ise azaldığı (PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC için p>0.001, P300 latans değeri için p=0.043) görüldü. PaCO<sub>2</sub> ve P300 amplitüd değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

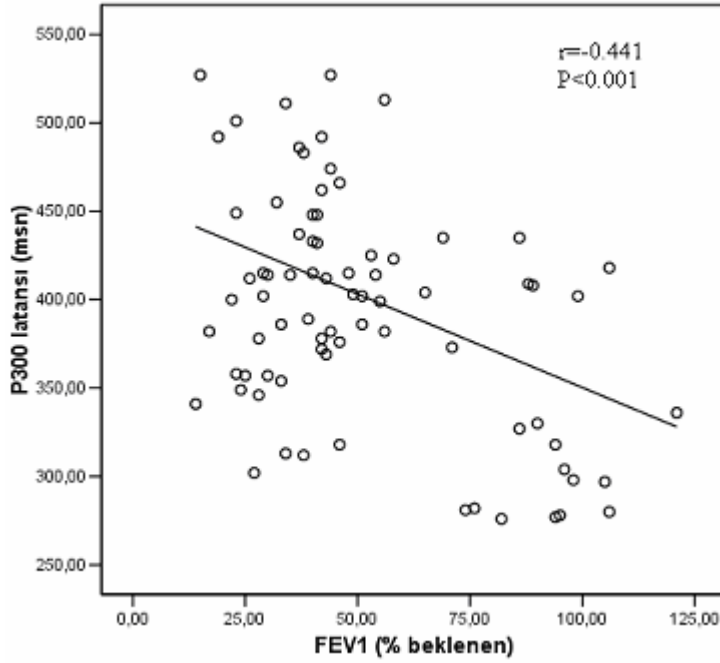
Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde; P300 latansı ile PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri arasında negatif korelasyon, P300 latansı ile yaş arasında pozitif korelasyon olduğu izlendi (sırasıyla R=-0.557, p<0.001, R=-0.424, p<0.001, R=-0.441, p<0.001, R=-0.477, p<0.001, R=0.329, p=0.03) (şekil-1,2,3,4,5). P300 amplitüdü ile PaO<sub>2</sub> arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (R=0.236, p=0.039) (şekil-6).



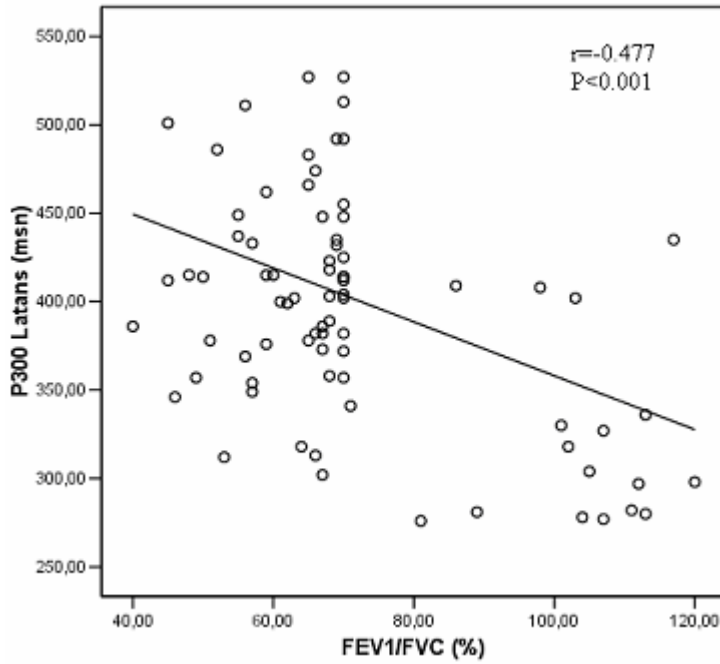
Şekil-1: P300 latansı ile PaO<sub>2</sub> arasındaki korelasyon



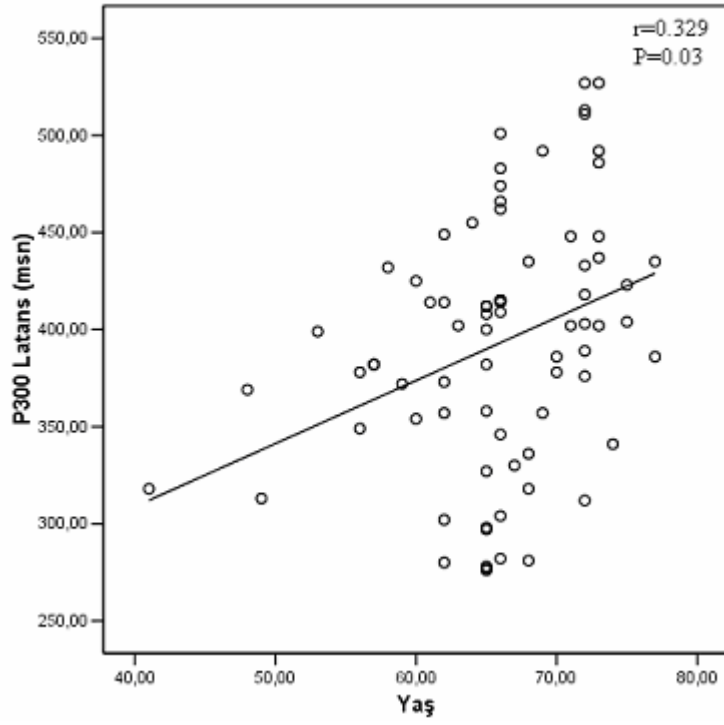
Şekil-2: P300 latansı ile SaO<sub>2</sub> arasındaki korelasyon



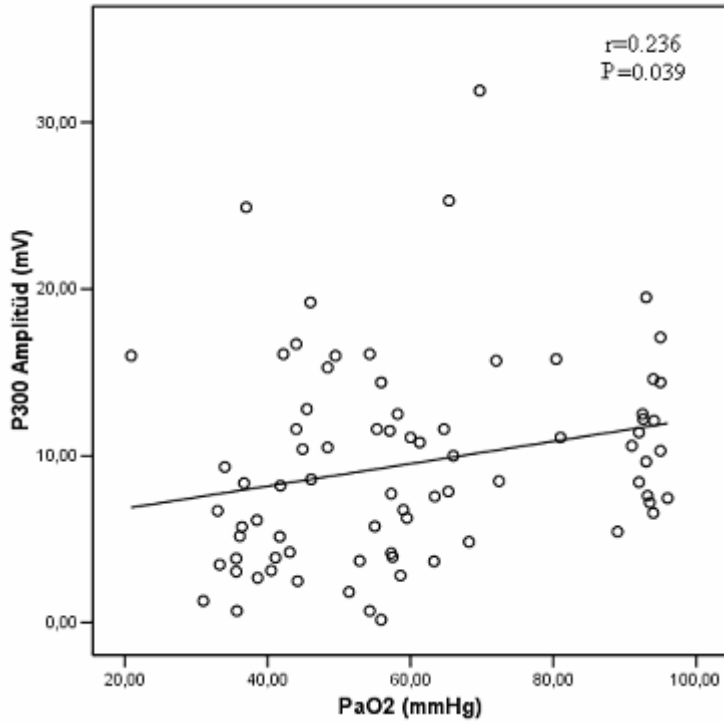
Şekil-3: P300 latansı ile FEV<sub>1</sub> arasındaki korelasyon



Şekil-4: P300 latansı ile FEV<sub>1</sub>/FVC arasındaki korelasyon



Şekil-5: P300 latansı ile yaş arasındaki korelasyon



Şekil-6: P300 amplitüdü ile PaO<sub>2</sub> arasındaki korelasyon

## 6. TARTIŞMA

KOAH'lı olguların kognitif fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz bu çalışmada hem stabil hem de atak dönemindeki olguların P300 latans testinde kontrol grubuna göre anlamlı bir bozulma olduğunu ve hipoksemi ile solunum fonksiyonlarındaki bozulmanın bu test sonuçları ile yakın ilişkili olduğunu tespit ettik.

KOAH'lı olguların büyük bir kısmında kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu bilinmektedir (76,77). Bu olgularda özellikle yüksek kognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu ve bu durumun beyin yaşının artması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (68). KOAH'lı olguların kognitif fonksiyonlarında bozulma olmasının nedenleri; hipoksemi, hiperkapni, asidoz ve hipoksemi nedeni ile ortaya çıkan hiperventilasyon sonucu gelişen hipokapnidir (78-80). Evre I stabil ve hafif hipoksemik KOAH'lı olgularda dahi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kognitif fonksiyonlarda bozulma olabileceği tespit edilmiştir (72). Hafif, orta, ağır hipoksemik KOAH'lı olguların değerlendirildiği bir çalışmada nörofizyolojik defisit oranı hafif hipoksemiklerde %21, ağır hipoksemiklerde %61 olarak bildirilmiştir ve hipoksemi ile nörofizyolojik bozukluk arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (81).

Kognitif fonksiyonlarda bozulmanın derecesi hakkında farklı sonuçlar bildirilen çalışmalar mevcuttur. Bazı araştırmacılar anlamlı bir bozulma olduğunu bildirirken (28,68) diğerleri hafif bir bozulma tespit etmişlerdir (82,83). Isoaho ve arkadaşlarının (84) yaptığı çalışmada ise KOAH'lı olguların kognitif fonksiyonlarının korunduğu gözlenmiştir.

Demografik veriler ile P300 testi arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda yaş ile P300 latansı arasında pozitif korelasyon olduğunu gördük. Bu durum KOAH'lı olgularda yaş ile kognitif fonksiyonlar arasında anlamlı ilişki tespit edilen diğer çalışma sonuçları ile uyumludur (28,81). Sağlıklı erişkinlerde dahi yaşın artması ile kognitif fonksiyonlarda bozulmanın ortaya çıkması söz konusu olduğundan (85) ileri yaşlı KOAH'lı olgularda kognitif fonksiyonlarda bozulma olması beklenen bir bulgu olarak değerlendirilebilir ve bu durumun serebral oksijenasyonda bozulma sonucu olabileceği düşünülebilir.

Olguların sigara içimlerini değerlendirdiğimizde sigara içimi ile P300 testi arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını gördük. Yaptığımız literatür taramalarında sigara içiminin kognitif fonksiyonları negatif yönde etkilediğini bildiren çalışmalar yanında (86,87), P300 latansı ile içilen sigara miktarı arasında herhangi bir ilişkinin

gösterilemediği çalışmaların da olduğunu tespit ettik (72,88). Subklinik ateroskleroza olan 50 yaş üstündeki kişilerde yapılan bir çalışmada sigara içiminin kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu, erkeklerde hayat boyu içilen sigara miktarının fazla olması ile kognitif fonksiyonlarda daha belirgin bozulma olduğu ve bayanlarda sigaranın bırakılması ile kognitif fonksiyonların iyileştiği tespit edilmiştir (89). 65 yaş üzerindeki olguların sigara içme durumları ile kognitif fonksiyonları değerlendirildiğinde hiç sigara içmemişlere göre halen sigara içenlerde kognitif fonksiyonlarda belirgin azalma tespit edilmiştir ve sigara paket/yıl oranı arttıkça kognitif bozulmanın da arttığı belirtilmiştir (90). Sigara içiminin kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğunu ileri süren bir çalışmada bu durum sigara içiminin subkortikal hipoperfüzyona neden olması ile açıklanmıştır (91). Çalışmamızda sigara içimi ile kognitif fonksiyonlar arasında herhangi bir ilişki tespit edemedik. Bu sonucumuzun Aşçıoğlu ve arkadaşlarının (92) çalışması ile uyumlu olduğunu gördük. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı öğrencilerin değerlendirildiği bu çalışmada gruplar arasında P300 amplitüd ve latans değerlerinin farklı olmadığı tespit edilmiştir.

Kognitif fonksiyonlar ile SFT parametreleri arasındaki ilişkiye baktığımızda solunum fonksiyon testlerindeki bozulmaya P300 latans uzamasının eşlik ettiğini gördük. Bu durum hafif, orta ve ağır KOAH'lı olgularda kognitif fonksiyonların bozulduğunu gösteren literatürler ışığında beklenen bir bulgu olarak kabul edilebilir (65,68,76,81,93). Stabil dönemdeki KOAH'lı olguların SFT parametreleri ile P300 latansının karşılaştırıldığı bir çalışmada FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri azaldıkça latansın uzadığı tespit edilmiştir. İşitsel ve görsel P300 latans ve amplitüdünün değerlendirildiği bu çalışmada işitsel P300 latansı ile solunum fonksiyonları arasında anlamlı korelasyon tespit edilirken, görsel P300 latansı ve hem görsel hem işitsel P300 amplitüdü ile FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri arasında korelasyon gösterilememiştir. Bu durum, serebral uyarının beynin tüm bölümlerini eşit etkilememesine bağlanmıştır (73). Mavioğlu ve arkadaşlarının evre I KOAH'lı olgularda yaptıkları çalışmada da vital kapasite azaldıkça P300 latansının uzadığı tespit edilmiştir. P300 amplitüdünde ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kısılma olduğu ancak bunun istatistiksel anlamlılığa erişmediği tespit edilmiştir (72). Stabil KOAH'lı olgularda yapılan bir diğer çalışmada ise FEV<sub>1</sub> değerleri ile kognitif fonksiyonlar arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (88). Incalzi ve arkadaşlarının çalışmasında ise ağır bronşiyal



obstrüksiyon varlığında kognitif bozulmanın daha hızlı olduğu bildirilmiştir (94). Çalışmamızda FEV<sub>1</sub> ve FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri azaldıkça P300 latansının uzadığı ancak P300 amplitüdünün her üç grupta benzer olduğu ve P300 amplitüdü ile SFT parametreleri arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını tespit ettik. Kognitif fonksiyonlar ile FEV<sub>1</sub>'in yaşam boyu pozitif ilişki gösterdiğini bildirilen bir çalışmada, bu durum solunum ve mental fonksiyonlar üzerine endokrin, otonomik ve motor kontrol sistemlerinin birbirlerine paralel hareket etmesi sonucu olduğu düşünülmüştür (95).

Kognitif fonksiyonlar ile AKG değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada nörolojik defisit ile PaCO<sub>2</sub> ve SaO<sub>2</sub> arasında negatif korelasyon tespit edilirken (68) bir diğer çalışmada kognitif fonksiyonların yüksek PaCO<sub>2</sub> ve düşük PaO<sub>2</sub> ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada karbondioksit seviyesinde artışın nörofizyolojik ölçümlerle en güçlü ilişkiyi gösterdiği tespit edilmiştir (29). Düşük PaO<sub>2</sub> ile nörofizyolojik bozukluk arasında anlamlı korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar (68,81,93) yanında hipoksemisi olmayan astımlı ve stabil KOAH'lı olgularda da kognitif fonksiyonun etkilenebileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (88,96). Hipoksemi seviyesinin kognitif performansta önemli olduğunu bildiren bir çalışmada hipoksemimin ağır olduğu olgularda kognitif fonksiyonlarda bozulmanın daha fazla olduğu bildirilmiştir (81). Ayrıca oksijen tedavisinin kognitif fonksiyonlar üzerine pozitif etki yaptığı da bilinmektedir (77). Hipoksemik KOAH'lı olgularda yapılan bir çalışmada 3 aylık oksijen tedavisi sonrasında nörofizyolojik fonksiyonlarda, serebral kan akımında ve otonomik fonksiyonlarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte bir düzelme olduğu görülmüştür (97). Yaşlı astım ve KOAH'lılarda yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da oksijen saturasyonunda belirgin düşüklük tespit edilmiştir. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde oksijen saturasyon seviyeleri ile kognitif fonksiyonlar arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır (98). Hipoksemik KOAH'lı olguların beyin perfüzyonlarının incelendiği bir diğer çalışmada, bu olgularda anterior serebral hipoperfüzyonun belirgin olduğu ve bunun da hipoksemi derinleştikçe frontal tip kognitif bozulmaya öncülük edebileceği bildirilmiştir (99).

Kronik hipoksinin serebral nöronlarda diffüz kayıp oluşturduğu bilindiğinden hipoksi arttıkça kognitif fonksiyonlarda bozulmanın artması beklenen bir bulgu

olmalıdır (100). Ayrıca hipoksi serbest radikal üretimini artırarak, inflamatuvar reaksiyon ve glial aktivasyona neden olarak serebral kan akımını azaltmaktadır (101). Bizim çalışmamızda P300 latansı ile PaO<sub>2</sub> ve SaO<sub>2</sub> arasında negatif korelasyon olduğunu tespit ettik. Hipoksemi ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişkinin olmadığını gösteren çalışmada olguların gece desaturasyonları olup olmadığına bakılmamıştır. Hipoksemi olmaksızın kognitif fonksiyonlarda bozulmanın bu olgularda gece desaturasyonlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür (88).

Atakla başvuran olgularımızda P300 latansının stabil dönem KOAH'lı olgulardan daha uzun olduğunu (anlamli istatistiksel fark olmamasına rağmen) ve bu durumun ataktaki olgularda oksihemoglobin desaturasyonunun mental işlevlerde bozukluğu artırması sonucu olduğunu düşündük. Yine atak sonrası dönemde P300 latansında anlamli bir azalma olması, kognitif fonksiyonların hipoksemimin düzeltilmesi ile geri döndürülebileceğini düşündürdü. Mekanik ventilasyon gerektiren ilk KOAH atağıyla başvuran olguların taburcu olmadan önce, taburcu olduktan 3 ve 6 ay sonraki değerlendirmelerinin Mini Mental State ve Nottingham Health Profile ile yapıldığı bir çalışmada olgular taburcu edilirken kognitif fonksiyonlarının kontrol grubuna göre belirgin seviyede bozuk olduğu ancak 6 ay sonraki değerlendirmede bu fonksiyonların kontrol grubunun değerlerine eriştiği tespit edilmiştir (102). Bu çalışmada kognitif fonksiyonların daha uzun sürede geri dönmesi olguların atak şiddetinin ve hipoksemi derecelerinin daha fazla olması nedeni ile olabilir. Bizim olgularımızın hiçbiri mekanik ventilasyon gerektirecek bir atakla başvurmamıştı.

KOAH'lı olgularda özellikle işitsel uyarılmış potansiyellerde değişiklik olması nedeni ile bu grup hastalar ile karşılaşıldığında klinisyenin olası kognitif fonksiyon bozukluklarını akılda tutması gerekir. KOAH'ın erken döneminde olan olgularda kognitif bozulma şiddetlenene kadar fark edilmeyebilir. Bu nedenle klinisyenler KOAH'ın erken evrelerinde dahi nörofizyolojik testleri uygulamayı düşünmelidir.

Sonuç olarak; kognitif etkilenme yönünden normal popülasyona göre daha yüksek risk altında bulunan KOAH'lılarda mental durumun da takip edilmesini öneriyoruz. KOAH'lılarda kognitif performansın değerlendirilmesinde P300 testinin objektif monitörizasyona olanak sağlayabileceğini düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2005. Executive summary. Based on an April 1998 NHLB/Workshop.
2. American Thoracic Society. Standarts of the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:77-120.
3. Senior RM, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. Fishman AP (editor). Pulmonary Disease and Disorder. New York: Mc Graw-Hill Companies, 1998: 659-681.
4. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Bartu Saryol S, Acıcan T (editors). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:9-19.
5. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji. Tatlıcıoğlu T (editor). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Güneş Kitapevi, 1996: 4-8.
6. Erdinç E, Erk M, Kocabaş A, Mirici A, Süerdem M, Tatlıcıoğlu T ve arkadaşları. Toraks Dergisi 2000; 1(ek 2); 1-25.
7. Demir T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Epidemiyoloji ve Etyolojik Faktörler. Umut S (editor). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Seminer Notları-3. İstanbul: İstanbul Ünüversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı, 2001:9-10.
8. Ait-Khakal N, Enarson D, Bousquet J. Chronic respiratory disease in developing countries: the burden and strategies for prevention and management. Bull World Healt Organ 2001;79:971-979.
9. Perez-Padilla R, Regolado J, Vedal S, et al. Exposure to biomass, smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:701-706.

10. Sandford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1380-1391.
11. Samurkaşoğlu B. Risk Faktörleri ve Patogenez. Çöplü L (editor). Kronik obstruktif akciğer hastalığı. Ankara: Güneş Kitapevi, 2002:11-23.
12. Kalyoncu AF. Patoloji ve Patogenez. Kronik obstruktif akciğer hastalığı. Tatlıcıoğlu T (editor). Ankara: Güneş Kitapevi, 1996:8-11.
13. Cosio MG, Hale KA, Nie Woehnet DE. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:265-271.
14. Peinado VI, Barbera JA, Raminez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274:1908-1913.
15. Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990;11:555-559.
16. Fishman AP. Chronic obstructive lung disease: Overview. *Pulmonary Disease and Disorders*. Fishman AP (editor). New York: Mc Graw-Hill Companies, 1998: 645-658.
17. Shaphiro SD, Snider GL, Rennard S. Obstructive disease (chronic bronchitis and emphysema). Laboratory findings (chest radiography). Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA (editors). *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Fourth edition. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005:1118
18. Osma E (editor). Hava yolu hastalıkları. *Solunum Sistemi Radyolojisi (Normal ve Patolojik)* 1.baskı, İzmir: Çağdaş ofset, 2000:159-172.
19. Samurkaşoğlu B. Solunum fonksiyon testleri. Bartu Saryal S, Acıcan T (editors). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:49-69.

20. Umut S. Obstrüktif ve restriktif paternin değerlendirilmesi. Yıldırım N (editor). Akciğer Fonksiyon Testleri (Fizyolojiden Klinik Uygulamaya). İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitapları, 2004:222-226.
21. Celi BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23:932-946.
22. Pride NB, Milic-Emili J. Lung mechanics. In: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Calverley PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI, (editors). London: 2003:151-174.
23. MacNee W, ZuWallack RL, Kenan J. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Klinik Tedavisi. Ülker T(Çeviren). Birinci baskı, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd, 2005: 53-87.
24. Naeije R, MacNee W. Pulmonary circulation. MacNee W, Pride N, Rennard SI (editors). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2 nd ed, London: Chapman and Hall, 2003: 228-242.
25. Akkaynak S (editor). Solunum Hastalıkları Temel Bilgiler ve Tanı İlkeleri. 4.baskı Konya: Güneş Kitapevi, 1988:341-343.
26. Erk M (editor). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Göğüs Hastalıkları Cilt 2. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yayınları, 2001: 661-689.
27. Simon RP. Breathing and the nervous system. Michael J Aminoff (editor). Neurology and General Medicine. 1 th ed. Churcihill Livigstone Inc, 1989:1-22.
28. Antonelli Incalzi R, Gemma A, Morra C, et al. Chronic obstructive pulmomyary disease: an orginal model of cognitive decline. Am Rev Respir Dis 1993;148:418-424.
29. Stuss DT, Peterkin I, Cuzman DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: effect of hypoxia on neurological and neuropsychological measures. J Clin Exp Neuropsychol 1997;19:515-524.

30. Folstein MF, Folstein SE, Moltugh PR. "Mini Mental State" A practical method for grading cognitive state of the patients for the clinician. J Psych Reseach 1975;12:189-198.
31. Hajek VE, Gagnon S, Ruderman JE. Cognitive and functional assessments of stroke patients: an analysis of their relation. Arch Phys Med Rehabil 1997;78:1331-1337.
32. Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation. New York, Oxford University Press 1992.
33. Greenberg JP, Good DC. Functional assesment in neurologic disability. Lazar RB(editor). Principles of neurologic rehabilitation. New York: McGraw-Hill Companies, Inc 1998:7-27.
34. Al-Khawaja I, Wade DT, Collin CF. Bedside screening of aphasia: a comparison of two methods. J Neurology 1996;243:201-204.
35. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. International Journal of Psychophysiology 2000;38: 3-19.
36. Goodin DS. Event-related potentials. Electrodiagnosis In Clinical Neurology. Aminoff MS (editor). New York: Churchill & Livingstone, 1992;627-642.
37. Topaktaş S. Demansta elektrofizyolojik incelemeler. Demans Dergisi 2002; 2:17-20.
38. Keith HC, Oken SB (editor). Endogenous event related potentials. Evoked Potentials In Clinical Medicine, 3.Ed. Lipincott- Rover Publisher 2000; 529-545.
39. Oken BS. Endogenous event-related potentials. Chippa KH (editor). Evoked Potentials In Clinical Medicine. Philadelphia: Raven Publishers, 1997:529-563.
40. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG derneği yayınları No:2; 22-35.
41. Polich J. P300 Clinical utility and control of variability. J Clin Neurophysiol 1998;15(1):14-33.

42. Kutas M, Hillyard SA. Event-related potentials and pyscho pathology in pyschiatry. Wilner PJ (editor). Philadelphia: Lippincott Company, 1990:62:1-17.
43. Linden DEJ, Prvulovic D, Formisano E, Völlinger M, Zonella FE, Goebel R, Dierks T. The functional neuroanatomy of target detection: an MRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cerebral Cortex* Dec 1999;9:815-823.
44. Smith ME, Halgren E, Sokolic M. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephogr Clin Neurophysiol* 1990;76:235-248.
45. Ashton CH, Lu B, Marsh VB. Subchronic hydrocortisone treatment alters auditory evoked potentials in normal subjects. *Psychopharmacology* 2000;152:87-92.
46. Özkaynak S, Önal Z, Aktekin B, Balkan S, Kahvecioğlu U, Yaltkaya K. Kronik gerilim tipi başağrısında maklobemid tedavisi: klinik ve nörofizyolojik (P300) gözlem. *Türk Nöroloji Dergisi* 1995;1:130-134.
47. Shelton PP, Hardmann AM, Allen J. Seasonal photoperiod, gender and P300. *Biological pyschology* 2002;60:151-171.
48. Polich J, Ehlers CL, Otis C, Mandell AJ, Bloom FE. P300 latency reflects the degree of the cognitive decline in dementing illness. *Electroenceph Clin Neurphysiol* 1986;63:138-144.
49. Soysal A, Aysal F, Atay T, Öztürk M, Arpacı B. Cognitive impairment in Multiple Sclerosis: an auditory event-related potential (P300) study. *Journal of Neurological Sicieneces* 2003;25:549-557.
50. Akkoca Ö. Bronkodilatör tedaviler. Bartu Saryal S, Acıcan T (editors). Güncel bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 107-126.

51. Erginel S.M. Stabil KOAH'da tedavi. Bartu Saryal S, Acıcan T (editors). Güncel bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:107-126.
52. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Postma DS, Siafakas NM (editors). Management of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph 1998;3:264-77.
53. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. Clin Microbiol Rev 2001;14:336-363.
54. Soler N, Torres A, Ewing S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1498-1505.
55. Erelel M, Çuhadaroğlu C, Ece T, et al. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2002;96:515-518.
56. Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. Chest 1991;99:595-599.
57. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence bas efor management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 2001;134:595-599.
58. McCrory DC, Brown C, Gelfand S, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. Chest 2001;119:1190-1209.
59. Murphy TM, Sethi S. Bacteriel infection in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1992;146:1067-1183.
60. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987;106:196-204.



61. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relation of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-1645.
62. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:407-412.
63. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbation of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 698-703.
64. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve İnflamasyon. Saryal SB, Acıcan T (editors). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:21-33.
65. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, Adams KM, Timms RM. Brain dysfunction in COPD. *Chest* 1980;77:308-309.
66. Strasser A, Stanimirovic D, Kawai N, McCarron RM, Spatz M. Hypoxia modulates free radical formation in brain microvascular endothelium. *Acta Neurochir Suppl* 1997;70:8-11.
67. Etnier J, Johnston R, Dagenbach D, et al. The relationships among pulmonary function, aerobic fitness, and cognitive functioning in older COPD patients. *Chest* 1999;116:953-960.
68. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, Adams KM, Timms RM. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982;142:1470-1476.
69. Huppert FA. Memory impairment associated with chronic hypoxia. *Thorax* 1982;37:858-860.
70. Donchin E, Karis D, Bashore TR, Coles MG, Gratton G. Cognitive psychophysiology and human information processing. Coles MGH, Donchin E,

- Porges SW (editors). *Psychophysiology: Systems, Processes, and Applications*. New York: The Guilford Press, 1986:244-267.
71. Emmerson RY, Dustman RE, Shearer DE, Turner CW. P3 latency and symbol digit performance correlations in aging. *Exp Aging Res* 1989;15(3-4):151-159.
  72. Mavioğlu H, Çelik P, Yorgancıoğlu A, Yılmaz H, Keskin T. The evaluation of cognitive functions and P300 in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 2000;17: 17-21.
  73. Reeves RR, Struve FA, Patrick G, Payne DK, Thirstrup LL. Auditory and visual P300 cognitive evoked responses in patients with COPD: Relationship to degree of pulmonary impairment. *Clin Electroencephalogr* 1999;30:122-125.
  74. Ramsdell JW, Henderson S, Renvall MJ, Salmon DP, Ferguson P. Effects of theophylline and ipratropium on cognition in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:335-340.
  75. Consensus Conference. Differential diagnosis of dementing diseases. *JAMA* 1987;258:3411-3416.
  76. Krop HD, Block AJ, Cohen E. Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1973;64:317-322.
  77. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983;143:1941-1947.
  78. Dulfano MJ, Ishikawa S. Hypercapnia: mental changes and extrapulmonary complications. *Ann Intern Med* 1965;63:829-841.
  79. Gibson TM. Effects of hypocapnia on psychomotor and intellectual performance. *Aviat Space Environ Med* 1978;49:943-946.

80. Biass JP, Gibson GE. Consequences of mild, graded hypoxia. *Adv Neurol* 1979;26:229-250.
81. Grant I, Prigatano GP, Heaton RK, McSweeney AJ, Wright EC, Adams KM. Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia. Relationship in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:999-1006.
82. Fix AJ, Golden CJ, Daughton D, Kass I, Bell CW. Neuropsychological deficits among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Neurosci* 1982;16:99-105.
83. Fioravanti M, Nacca D, Amati S, Buckley AE, Bisetti A. Chronic obstructive pulmonary disease and associated patterns of memory decline. *Dementia* 1995;6:39-48.
84. Isoaho R, Puolijoki H, Huhti E, Laippala P, Kivela SL. Chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment in the elderly. *Int Psychogeriatr* 1996;8:113-125.
85. Schaie KW. The course of adult intellectual development. *Am Psychol* 1994;49:304-313.
86. Hill RD. Residual effects of cigarette smoking on cognitive performance in normal aging. *Psychol Aging* 1989;4:251-254.
87. Galanis DJ, Petrovitch H, Launer LJ, Harris TB, Foley DJ, White LR. Smoking history in middle age and subsequent cognitive performance in elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:507-515.
88. Liesker JJW, Postma DS, Beukema RJ, ten Hacken NHT, van der Molen T, Riemersma RA, van Zomeren EH, Kerstjens HAM. Cognitive performance in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2004;98:351-356.

89. Stewart MC, Deary IJ, Fowkes FG, Price JF. Relationship between lifetime smoking, smoking status at older age and human cognitive function. *Neuroepidemiology* 2006;26:83-92.
90. Ott A, Andersen K, Dewey ME, et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology* 2004;62:920-924.
91. Meyer JS, McClintic KL, Rogers RL, Sims P, Mortel KF. Aetiological considerations and risk factors for multi-infarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1489-1497.
92. Ascioğlu M, Dolu N, Golgeli A, Suer C, Ozesmi C. Effects of cigarette smoking on cognitive processing. *Int J Neurosci* 2004;114:381-390.
93. Prigatano GP, Parsons O, Wright E, Levin DC, Hawryluk G. Neuropsychologic test performance in mildly hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Consult Clin Psychol* 1983;51: 108-116.
94. Incalzi RA, Chiappini F, Fusco L, Torrice MP, Gemma A, Pistelli R. Predicting cognitive decline in patients with hypoxaemic COPD. *Respir Med* 1998;92:527-533.
95. Richards M, Strachan D, Hardy R, Kuh D, Wadsworth M. Lung function and cognitive ability in a longitudinal birth cohort study. *Psychosom Med* 2005;67:602-608.
96. Weersink EJ, Van Zomeren EH, Koeter GH, et al. Treatment of nocturnal airway obstruction improves daytime cognitive performance in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1144-1150.
97. Hjalmsen A, Waterloo K, Dahl A, Jorde R, Viitanen M. Effect of long-term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Neurol* 1999;42:27-35.
98. Moss M, Franks M, Briggs P, Kennedy D, Scholey A. Compromised arterial oxygen saturation in elderly asthma sufferers results in selective cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27:139-150.

99. Antonelli Incalzi R, Marra C, Giordano A, Calcagni ML, Cappa A, Basso S, Pagliari G, Fuso L. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease-a neuropsychological and spect study. *J Neurol* 2003;250:325-332.
100. Cossa FM, Della Sala S, Spinnler H. Alzheimer's and Parkinson's patients selective attention. Their sensitivity to memory and data-driven control. *Neuropsychologia* 1989;27:887-892.
101. De La Torre JC. Critical threshold cerebral hypoperfusion causes Alzheimer's disease? *Acta Neuropathol* 1999; 98:1-8.
102. Ambrosino N, Bruletti G, Scala V, Porta R, Vitacca M. Cognitive and perceived health status in patient with chronic obstructive pulmonary disease surviving acute on chronic respiratory failure: a controlled study. *Intensive Care Med* 2002;28:170-177.

## **ÖZGEÇMİŞ**

26.06.1976 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlk okulu Evrenpaşa İlköğretim Okulu'nda, orta okulu Mezre Ortaokulu ve liseyi Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nde okudum. 1993 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim. 1999 yılında mezun oldum. 2000 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji AD'de ihtisas yapmaya başladım. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD'de ihtisas hakkı kazanınca parazitoloji bölümünden ayrıldım. Halen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD'de araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.