

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

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANILI HASTALARDA**  
**MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gülçin SARI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Nurdan KÖKTÜRK**

**ANKARA**

**2011**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Oğuz KÖKTÜRK'e,

Tez çalışmam boyunca özellikle yazım aşamasında gösterdiği sabır ve ilgi ile desteğini hiç eksiltmeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Nurdan KÖKTÜRK'e,

Tezimin istatistiksel analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Seçil ÖZKAN'a,

Asistanları olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarıma, birçok şeyi paylaştığımız uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı personeline, beni bugünlere getiren annem, babam, kardeşlerime, zorlu hayat yolculuğunda en büyük desteğim olan biricik Eşime, hayata yepyeni anlamlar katacak olan oğluma,

Teşekkür ederim

Dr. Gülçin SARI

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA no
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
TABLolar .....	vi
ŞEKİLLER .....	viii
KISALTMALAR .....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2. 1.KRONİK OBSTRÜKTİFAKİĞER HASTALIĞI TANIM .....	4
2.2.KOAH Epidemiyoloji.....	4
2.3. Risk faktörleri .....	5
2.3.1. Sigara .....	6
2.3.2. Mesleksel Maruziyet, İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği.....	7
2.3.3. $\alpha$ -1 Antitripsin Eksikliği .....	9
2.3.4. Bronş Hiperreaktivitesi .....	10
2.3.5. Sosyoekonomik durum ve diğer risk faktörleri .....	11
2.4. Patogenez .....	13
2.5. Fizyopatoloji.....	20
2.6. Klinik özellikler .....	21
2.7. Tanı ve evreleme .....	23
2.8. Tedavi.....	28
2.8.1.Stabil KOAH Tedavisi .....	29
2.8.1.1.Farmakolojik Tedavi Yöntemleri .....	30
2.8.1.2.İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri .....	40
2.8.2.KOAH Alevlenmeleri .....	48
2.9. Komorbiditeler.....	57

2.9.1. Sistemik Enflamasyon ve Komorbiditeler .....	58
2.9.2. İskelet Kas Güçsüzlüğü.....	59
2.9.3. KOAH'da Beslenme Bozukluğu ve Destek Tedavisi.....	60
2.9.4. Kardiyovasküler Hastalık.....	61
2.9.5. Metabolik Sendrom .....	67
2.9.6. Osteoporoz .....	63
2.9.7. Akciğer Kanseri.....	64
2.9.8. Anemi .....	64
2.9.10. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu .....	65
2.9.11. Depresyon .....	65
2.10. Doğal seyir ve prognoz .....	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	71
3.1 Çalışmanın şekli.....	71
3.2 Olgu seçimi .....	71
3.3 İstatistiksel Yöntem .....	86
4.BULGULAR .....	87
5.TARTIŞMA .....	106
6. SONUÇLAR.....	120
7. ÖZET .....	125
8. SUMMARY .....	128
9.KAYNAKLAR .....	131

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1** KOAH'da Risk Faktörleri
- Tablo 2** Alfa 1 Antitripsin Eksikliği Araştırma Kriterleri
- Tablo 3** KOAH'ın evrelendirilmesi
- Tablo 4** Astım ve KOAH arasındaki klinik farklılıklar
- Tablo 5** KOAH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar
- Tablo 6** KOAH'da Basamak Tedavisi
- Tablo 7** Kronik solunum yetmezliği ve hipoksemisi olan hastalarda evde USOT endikasyonları
- Tablo 8** AVAC için endikasyon ve kontrendikasyonlar
- Tablo 9** KOAH olgularında akciğer transplantasyonu seçim kriterleri
- Tablo 10** KOAH alevlenmelerinde hastanede değerlendirme ya da yatış endikasyonları
- Tablo 11** Enfektif KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavi önerileri
- Tablo 12** KOAH alevlenmelerinde yoğun bakım birimine yatış endikasyonları
- Tablo 13** KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburcu etme kriterleri
- Tablo 14** KOAH'da yaşam süresini kısaltan faktörler
- Tablo 15** KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler
- Tablo 16** GOLD 2006 önerilerine göre KOAH evreleri
- Tablo 17** Charlson komorbidite skoruna göre komorbidite değerlendirme çizelgesi
- Tablo 18** ADO indeksi skora
- Tablo 19** DOSE indeksi skora sistemi
- Tablo 20** MMRC nefes darlığı ölçeği

<b>Tablo 21</b>	Hastaların Demografik Özellikleri
<b>Tablo 22</b>	Hastaların Komorbidite Dağılımları
<b>Tablo 23</b>	Hastaların Kullandıkları KOAH İlaçları
<b>Tablo 24</b>	Hastaların Kullandıkları İlaçlar
<b>Tablo 25</b>	Hastaların Kullandıkları Kardiyak İlaçlar
<b>Tablo 26</b>	Hastaların Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT), Non-Invaziv Mekanik Ventilasyon(NIMV) ve Nebulizatör Kullanımı
<b>Tablo 27</b>	Alevlenme Geçiren Hastaların Klinik Özellikleri
<b>Tablo 28</b>	Alevlenme Geçiren Hastaların FEV1 Değerleri ve FEV1'e Göre KOAH Evreleri
<b>Tablo 29</b>	Alevlenme Nedeniyle Yatan Hastaların Laboratuvar Ölçümleri
<b>Tablo 30</b>	Alevlenme Geçiren Hastaların EKG Bulguları
<b>Tablo 31</b>	Alevlenme Nedeniyle Yatan Hastaların Ekokardiyografi Bulguları
<b>Tablo 32</b>	Hastaların Son Bir Yıla Ait Alevlenme Özellikleri
<b>Tablo 33</b>	Alevlenme Nedeniyle Yatan Hastalarda ADO ve DOSE İndeksi
<b>Tablo 34</b>	KOAH Hastalarında Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Çoklu Logistik Regresyon Modeli ile İncelenmesi
<b>Tablo 35</b>	Yaşam Sürelerini Etkileyen Faktörler (Kaplan-Meier)
<b>Tablo 36</b>	Cox Regresyon Modeli ile Yaşam Sürelerini Etkileyen Faktörler

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1** KOAH patogenezinde katkıda bulunan inflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan mediatörler
- Şekil 2** Dosya taramasıyla ulaşılan 324 hasta
- Şekil 3** Hastaların Eksitus Nedenleri
- Şekil 4** Hastaların Hastaneye Yatış Nedenleri

## KISALTMALAR

KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
GOLD	The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
FEV1	Birinci saniyede zorlu ekspiratuvar hacim
FVC	Zorlu vital kapasite
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
NHANES	“National Health and Nutrition Examination Survey”
AAT	$\alpha$ -1 Antitripsin
TNF- $\alpha$	Tümör nekrozis faktör alfa
LTB4	Lökotrien B4
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
PR	Pulmoner rehabilitasyon
USOT	Uzun süreli oksijen tedavisi
EMV	Evde mekanik ventilasyon
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
İKS	İnhaler Kortikosteroidler
FDA	Food and Drug Administration
AVAC	Akciğer volüm azaltıcı cerrahi
DLCO	Diffusing capacity of Lung for Carbonmonoxide
NETT	Ulusal Amfizem Tedavi Çalışma (grubu)
NIMV	Noninvaziv mekanik ventilasyon
BMI	Vücut kitle indeksi



HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
AKB	Arteryel kan basıncı
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
NCEP-ATP	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
HT	Hipertansiyon
ASKH	Aterosklerotik kalp hastalığı
DM	Diyabetes mellitus
KBH	Kronik böbrek hastalığı
ARB	Anjiyotensin reseptör blokörü
ACE İnH	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
SFT	Solunum fonksiyon testi
CRP	C-Reaktif Protein
ERS	Eritrosit sedimentasyon hızı
RBBB	Sağ dal bloğu
IRBBB	İnkomplet sağ dal bloğu
LBBB	Sol dal bloğu
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
RVH	Sağ ventrikül hipertrofisi
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
LVD	Sol ventrikül dilatasyonu

RVH	Sağ ventrikül hipertrofisi
RVD	Sağ ventrikül dilatasyonu
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
PAB	Pulmoner arter basıncı
ADO	Yaş, Dispne, Hava Yolu Obstruksiyonu
DOSE	Dispne, Hava Yolu Obstruksiyonu, Sigara ve Alevlenme
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
CHS	Cardiovascular Health Study
MRC	Medical Research Council
NOTT	Nocturnal Oxygen Therapy Trial
BODE	Body mass index, obstruction, dyspnea, exercise test

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık zararlı gaz ve partiküllere, özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp sistemik özellik de gösterir. Şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyreden, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Komorbiditeler hastalığın doğal gidişini etkilemektedir (1).

Mortalite verileri kolaylıkla elde edilebilir olmasına karşın, KOAH terminolojisinin farklı kullanımları ve genel kabul gören tanısal standartların bulunmaması, bu verilerin güvenilirliklerini sınırlamaktadır. "ICD" kodlamasının 1970'lerden sonra yapılan 9. ve 10. gözden geçirmelerinden sonra, KOAH tanımlaması doğru bir şekilde uluslararası hastalık sınıflandırmasında kullanılmaya başlanmıştır (1).

Günümüzde KOAH'a bağlı ölüm sıklığı tanı ve bildirim yetersizliği nedeniyle de bilinenden daha sıktır ve gittikçe artmaktadır, halen en sık 4. ölüm sebebi iken 2020 yılında 3. en sık ölüm nedeni olacağı öngörülmektedir (2). Ülkemizde KOAH mortalitesi ile ilgili veriler azdır. Ancak Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastalık Yüğü çalışması sonuçlarına göre KOAH en sık öldüren 3. Hastalıktır(3). Ülkemizde yaygın sigara içimi ve kırsal kesimde biyomas kullanımı nedeniyle hastalık dünya genelinden daha sık görülmektedir (4).

KOAH'a yönelik bilgilerimiz arttıkça hastalığı takip etmenin ve prognozu belirlemenin pek çok komponenti olan zor bir süreç olduğu anlaşılmaktadır. Risk faktörlerine maruziyet, hastalığın progresyonu ve komplikasyonları, farmakolojik tedavi (uygun doz, doğru ve düzenli kullanım, yan etkiler), nonfarmakolojik tedavi (pulmoner rehabilitasyon, oksijen tedavisi, non-invaziv mekanik ventilasyon), alevlenmeler ve ek hastalıklar izlenmelidir.

Ülkemizde KOAH'lı hastaların sadece %12,3'ünün hastalıkları ile ilgili ilaç kullandıkları, %48,1'inin sigara içmeyi sürdürdükleri görülmüştür (5). Bu durum hastalıkla mücadeleyi güçleştirmekte ve tedavi başarısızlığına ve mortaliteye yol açmaktadır.

Ayrıca KOAH'da çok sayıda komorbidite varlığı hastalık sonuçlarını etkileyen önemli bir faktördür. Örneğin erken evre KOAH'da en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanseridir (6). Öte yandan ileri evrelerde solunum yetmezliği nedeniyle olan ölüm sık görülmektedir. O halde hastalığı izlerken komorbiditelerin değerlendirilmesi ve komorbidite mücadelesi son derece önemlidir.

Bugüne dek KOAH mortalite nedenlerine yönelik çok sayıda makale yazılmıştır. Fonksiyonel parametreler, vücut ağırlığı, dispne düzeyi, alevlenme sıklığı, yaş, sigara içimini, hipoksemi ve komorbidite sıklığı gibi faktörlerin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (7-9).

Yukarıda tanımlanan parametrelerden yola çıkarak KOAH tanılı hastalarda mortalite riskini ve prognozu belirlemek amacıyla komposit skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan vücut kitle indeksi, hava yolu obstrüksiyonu, dispne ve egzersiz testi baş harflerinden oluşan BODE indeksi ilk kez 2004 yılında Celli tarafından tanımlanmıştır (10).

BODE indeksi olarak bilinen bu ölçütün tüm bileşenleri mortalitenin belirteçleridir ve mortaliteye karşı geçerliliği onaylanmış bu aracın tek başına birinci saniyede zorlu ekspiratuvar hacimden (FEV1) daha iyi bir gösterge olduğu ortaya konulmuştur (10,11). BODE indeksi >7 olan hastaların günlük aktiviteler esnasında desatürasyon açısından değerlendirilmesi gerektiği gösterilmiştir (12).

BODE indeksinin tanımlanmasından sonra, indeksin bir komponenti olan 6 dakika yürüme testini dışarda bırakan daha pratik indeksler üretilmeye

alışılmış ve bunların mortalite ile ilgisi incelenmiştir. “Yaş, dispne ve hava yolu obstrüksiyonu” baş harflerinden oluşan “ADO indeksi” ve dispne, hava yolu obstrüksiyonu, sigara ve alevlenme baş harflerinden oluşan “DOSE indeksi” de ilk kez 2009’da tanımlanmıştır (13,14).

ADO ve DOSE indekslerini BODE indeksi ile karşılaştıran önceki yayınlarda bu indekslerin en az BODE kadar mortaliteyi n görme gücünde olduğu saptanmıştır (15,14).

Hastalıkla ilgili risk faktörlerinin ve hastalık yönetiminin iyi bilinmemesi, farmakolojik ajanların doğru ve düzenli kullanılmaması, pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının yetersizliği, sigara ve özellikle kırsal kesimde yaşayan kadınlarda biyomas olmak üzere çeşitli çevresel ajanlara maruziyet şiddeti lkemiz KOAH hastalarının mortaliteyi etkileyen faktörler açısından dünya profilinden farklı olabileceğini düşündürmüştür.

Bu sebeple çalışmamızda 2000-2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği’nde (GÜTF GHK) KOAH nedeni ile yatarak tedavi gören hastalar değerlendirilerek KOAH’da mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir (16,17). KOAH'ın temel özelliği olan yerleşik hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir. Akciğerlerde gelişen kronik inflamasyon, kronik bronşit, küçük hava yolu hastalığı ve amfizeme yol açmaktadır. Gelişen küçük hava yolu hastalığı ve amfizem, KOAH'a özgü yerleşik hava akımı obstrüksiyonu gelişiminde belirleyici öneme sahiptir ve bu iki bileşenin hastalık gelişimine görece katkısı kişiden kişiye değişir (18).

### 2.2 Epidemiyoloji

KOAH yeterince bilinmeyen ve tanı konulamayan bir hastalıktır (19). Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış olması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. "The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) " tarafından 2001 yılında pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra "American Thoracic Society (ATS) " ve European Respiratory Society (ERS) " tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün (postbronkodilatör "Birinci saniyede zorlu ekspiratuvar hacim" (FEV1)/ "Zorlu vital kapasite" (FVC) < %70), FEV1/FVC'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (20,21). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporlarına göre 2002 yılında Dünya'da 5. ölüm nedeni olan KOAH, 2020 yılında 3. ölüm nedeni haline gelecektir. Koroner arter hastalığı, inme gibi hastalıklardan ölüm oranları azalırken KOAH'a bağlı ölüm oranı giderek artmaktadır. 2005 yılında KOAH nedeniyle 3 milyon civarında kişinin öldüğü ve bunun dünyadaki ölümlerin %5'ini oluşturduğu bildirilmiştir.

Türkiye’de KOAH’ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır (22). 2004 yılında yapılmış bir çalışmada KOAH’nın %5,8’lik dilimle Türkiye’deki 3. ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda komorbidite ve sistemik etkilerin artması nedeniyle sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu ölüm; inme, iskemik kalp hastalıkları, maligniteler gibi solunum yetmezliği dışındaki nedenlerle de olabilmektedir. Son yıllara kadar Sağlık Bakanlığı hastalık kodlamasında kronik bronşit ve amfizemin yer almasına karşın KOAH’nın bulunmaması, bakanlık istatistiklerinden KOAH morbiditesi ve mortalitesi ile ilgili bilgi edinilmesini olanaksız kılmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre; 1965-1997 yılları arasında kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla tüm hastanelerden taburcu edilen hastaların sayısında 3,1 kat artış (100 bin nüfusta 65,9’dan 202,9’a) ve bu hastalar arasındaki ölümlerde 5,1 kat artış (100 binde 0,46’dan 2,33’e) izlenmiştir. 1997 yılı verilerine göre; Türkiye’nin tüm hastanelerinden 127 bin hasta kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla taburcu edilmiştir (23). Türkiye’de 2,5-3 milyon KOAH’lı hastanın bulunduğu tahmin edilmektedir (22). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre de hastalık prevalansı tüm dünyada erkeklerde 9,3/ 1000, kadınlarda 7,3/1000 dir (24-26). Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve mesleki toksik ajanlarla daha çok karşılaşmaları ile açıklanmaktadır. KOAH’ın 2020 yılında 3. sıklıktaki ölüm nedeni olması beklenmektedir (24).

### **2.3 Risk Faktörleri**

KOAH’da risk faktörlerinin belirlenmesi hem hastalığın farklı toplumlardaki prevalansının geleceğe dönük olarak azaltılmasında, hem de var olan hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir. Risk faktörlerinin bilinmesi ayrıca hastalık yükünün azaltılmasına yönelik sağlık politikalarının belirlenmesine de önemli katkı sağlar. Sigaranın KOAH gelişimindeki rolü yaklaşık 50 yıldır bilinmesine rağmen, toplumlar arasındaki KOAH prevalansı sigara içme oranlarından bağımsız olarak büyük değişiklikler göstermektedir (19,27). Bu durum sigara dışında bilinen ve bilinmeyen diğer bazı faktörlerin de KOAH gelişimine değişen oranlarda katkı

yaptığını düşündürmektedir. Diğer taraftan inhalasyon yolu ile alınan ve hava yollarına zarar verme olasılığı yüksek olan gaz, toz ve partiküllere ne oranda maruz kalınırsa kalınsın risk altındaki her bireyde KOAH gelişmediği de bir gerçektir. KOAH'lı hastalarda oldukça nadir olarak saptanan alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği dışında, henüz tam olarak belirlenememiş genetik birçok faktör rol oynar. KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (26).

**Tablo 1. KOAH'da Risk Faktörleri**

<b>Çevresel Faktörler</b>	<b>Kişiyeye Ait Faktörler</b>
Sigara içimi Aktif sigara içimi Pasif sigara içimi Annenin sigara içimi Mesleki Maruziyet Hava kirliliği İç ortam Dış ortam Sosyoekonomik faktörler Diyetle ilgili faktörler Yüksek tuzlu diyet Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı Enfeksiyonlar	Genetik Faktörler Yaş Cinsiyet Etnik faktörler Akciğer büyüme ve gelişimi Hava yolu aşırı cevaplılığı Atopi Düşük doğum ağırlığı

### **2.3.1 Sigara**

Sigara bilinen en önemli KOAH nedenidir. Genel anlamda sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20 civarında olup, yaşla birlikte bu oranda belirgin artış görülür. 20-30'lu yaşlardan sonra sağlıklı kişilerde, FEV1



değerlerinde yıllık 20-40 ml arasında bir düşüş meydana gelmesi beklenen bir durumdur (28). İçilen sigara miktarı ile FEV1'deki yıllık azalmanın büyüklüğü arasında çok güçlü bir doz-cevap ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Çok sayıdaki çalışmalarda, sigaranın bırakılmasıyla FEV1'de yıllık azalma hızının hiç sigara içmeyenlerin düzeyine indiği gösterilmiştir (29). KOAH'lı hastaların birçoğunda eşlik eden başka risk faktörleri de olmakla birlikte, olguların %70-80'inden ön planda sigaranın sorumlu olduğu düşünülmektedir (19,27). ABD'de 1980'li yıllardaki KOAH' a bağlı mortalitenin erkeklerde yaklaşık %85, kadınlarda yaklaşık %70 oranlarında sigarayla bağlantılı olduğu bulunmuştur (26,30). Sigara içiminin etkileri sigara içiminin yoğunluğu ile [Günde içilen sigara miktarı (Paket) x sigara içme süresi/yıl] yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü vardır. Sigaranın bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, FEV1'deki yıllık azalmada küçülme, solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir (31). Sigara içenlerin % 50'sinde kronik bronşit gelişirken, ancak % 15-20'sinde klinik olarak anlamlı KOAH gelişmektedir. Bu durum kişisel duyarlılıkların farklı olmasıyla açıklanmaktadır (26,31). Pasif sigara içiminin akciğer fonksiyon kaybına neden olduğu ve kronik bronşit riskini artırdığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, evde pasif sigara içiminde kronik bronşit gelişim riski 1,90 iken, evde ve işyerinde yoğun (günde 8 saatten fazla) pasif sigara dumanına maruz kalanlarda bu oran 3,07 olarak bulunmuştur (32).

### **2.3.2 Mesleki Maruziyet, İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği**

Amerika Birleşik Devletleri'nde AAT eksikliğinin, KOAH' lı hastaların % 1'inden daha küçük bir bölümünde hastalık gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir (33). Genetik nedenlerin bu kadar az oluşu çevresel maruziyeti sorgulamak gerektiğini göstermektedir. Her türlü iş ortamında (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler gibi) akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması sonucu KOAH gelişebilir. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt

üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir (34,35). Her işyeri maruziyetinin KOAH'la sonuçlanmıyor olması, saptanabilen veya saptanamayan eşlik eden diğer risk faktörlerinin varlığı ve/veya bu kişilerde KOAH gelişmesi yönünde yatkınlığa yol açan genetik bozuklukların olabileceği ihtimallerini akla getirmektedir. Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yeterince yoğun ve uzun süre karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığında, FEV1 azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur (34,36). İlk bakışta daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunu gibi görünmekle birlikte, National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES) çalışmasının sonuçları ABD'deki KOAH olgularının % 19,2'sinin iş ortamı kaynaklı olduğunu göstermiştir (37). Aynı çalışmanın verilerine göre mesleki maruziyet yaşam boyu hiç sigara içmemiş olanlarda görülen KOAH'ın % 31,1'inden sorumlu bulunmuştur. İş ortamı maruziyetini önlemeye yönelik her türlü önlemin alındığının varsayıldığı ülkelerde bile, sorunun henüz çözülememiş olması dünya genelinde konunun önemini açıkça ortaya koymaktadır.

İç ortam havasının kirli olması önemli bir KOAH nedeni olup iş ortamı maruziyetinin aksine özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunudur. İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni olan biyomas maruziyeti; ısınma veya yemek pişirmek maksadı ile her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere soluma yolu ile maruz kalınmasıdır. Biyomas yakıtları içine genel anlamda odun, odun kömürü, çalı, çırpı ve tezek gibi ürünler girmekle birlikte, bölgelere ve ülkelere göre biyomas yakıt türleri çeşitlilik gösterebilir. Bunların yanması ile nitrik oksit, karbonmonoksit, kükürt dioksit, azot dioksit, polisiklik organik maddeler, benzpiren, karbon ortaya çıkar. Dünya genelinde yaklaşık 3 milyar insanın ısınma ve yemek pişirme amacı ile değişen oranlarda biyomas ürünlerini kullandığı tahmin edilmektedir (38). Sigara içmeyen kadınlarda görülen KOAH'ın etyolojisinde biyoması düşünmek gerekir ve özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan bölgeler için önemlidir. Bazı kırsal kesimlerimizde özellikle kadınlar arasında yoğun biyomas maruziyetinin

halen devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (27,39). Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biyomas maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiş olup, ülkemizde yapılan çalışmaların verileri de benzer niteliktedir (40,41).

Dış ortam hava kirliliği potansiyel KOAH nedenlerinden birisi olarak birçok çalışmaya konu edilmekle birlikte, tek başına KOAH'a neden olduğu yönünde yeterli veri elde edilememiştir. Bununla birlikte dış ortam hava kirliliğinin KOAH dahil solunum ve kalp hastalıklarını alevlendirdiği ve kötü seyretmesine yol açtığı bilinmektedir. Yoğun hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz yönde etkiler (42). Ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarını arttırarak ilerleyen yaşlarda KOAH gelişim riskini arttırır.

### **2.3.3 $\alpha$ -1 Antitripsin Eksikliği**

KOAH' a yol açtığı bilinen kanıtlanmış tek genetik anormallik  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliğidir (33,43). AAT karaciğerden ve alveoler makrofajlardan sentez edilen ve bilinen en az 75 alleli olan bir akut faz proteindir. Normal olanı M allelidir. Ağır AAT eksikliği S ve Z allelerinde, orta derecede AAT eksikliği MZ ve MS genotiplerinde görülür (44).

AAT proteolitik enzimlerin majör inhibitörü olup, alt solunum yollarında kuvvetli bir doku yıkıcı proteaz olan nötrofil elastazın akciğer dokusunda yaratacağı yıkımı önler. Bu koruyucu mekanizma çalışmadığında alveol duvarları hasarlanır ve amfizem oluşur. Ağır AAT eksikliği, amfizem ile birlikte sıklıkla bronşite, nadiren de bronşektaziye yol açar. Gelişen amfizem panasiner özellikte olup genellikle akciğer alt loblarında başlar (33). KOAH'ın yanı sıra siroz ve cilt hastalıkları oluşumunda da rol oynayan alfa-1 antitripsin eksikliğinin genel popülasyonda ve KOAH'lı hastalarda görülme sıklığı, ırktan ırka ve bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Dünya nüfusunun 1/1000 ile 1/10000 arası sıklıkta genetik mutasyonlara sahip olduğu tahmin edilmektedir (45).

Z varyantının homozigotluğu normal M allele göre çok önemli oranda AAT eksikliği gösterdiği için, Z fenotipi olan insanlarda sigara içmeseler bile solunum fonksiyonlarında belirgin bir azalma saptanabilir (46). AAT eksikliği araştırma kriterleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** AAT Eksikliği Araştırma Kriterleri (18)

- Sigara içmeyen bir kişide KOAH varlığı
- Risk faktörü olmaksızın bronşektazinin varlığı
- 50 yaşından önce başlayan KOAH
- Bazal amfizem olması
- Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım
- Ailede AAT eksikliği ya da 50 yaş altında başlayan KOAH varlığı
- Risk faktörü olmaksızın siroz

#### **2.3.4 Bronş Hiperreaktivitesi**

Dutch hipotezine göre havayolu aşırı cevaplılığının KOAH için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Buna göre kronik hava yolu obstrüksiyonunun temelinde atopik hastalık, hava yolunda aşırı duyarlılık ve eozinofiliye yatkınlık bulunmakta, dış kaynaklı bir faktör, örneğin sigara içiminin etkisiyle de kronik hava yolu obstrüksiyonu ortaya çıkmaktadır (33). Astımlı hastalarda yıllar içerisinde ortaya çıkan KOAH oranı rastlantısal olarak ortaya çıkabilecek astım-KOAH birlikteliği yüzdesinden yüksektir (47). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, atopi, IgE ve hava yolu aşırı yanıtılılığı ile sigara içimi ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkiler çok net olarak ortaya konulamamıştır. Hava yolunda aşırı duyarlılık, sigara dumanına veya çevresel faktörlere maruziyet sonucu gelişebilir. Sigara içenlerde akciğer fonksiyon kaybının hava yolu aşırı duyarlılığına bağlı olabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Hava yolu aşırı duyarlılığı olan bir grup sigara içende, normal

sigara içicilere kıyasla akciğer fonksiyon kaybının daha hızlı olduğu saptanmıştır(48).

### **2.3.5 Sosyoekonomik durum ve diğer risk faktörleri**

Düşük sosyoekonomik düzeyde yaşayanlarda, mesleki, iç-dış ortam kirleticilerine daha fazla maruziyet ve kötü beslenme gibi faktörlerden dolayı KOAH'a yakalanma riski daha fazladır. Kalabalık ortamda yaşama, enfeksiyonlar, sigara içimi ve biyomas maruziyeti, düşük sosyoekonomik koşullar KOAH gelişimini etkileyen sebepler olabilir (49). Bir populasyon çalışmasında KOAH tanısı almış hastaların, düşük sosyoekonomik sınıfta 3 kat daha fazla olduğunu saptamıştır (50). Yüksek ve düşük sosyoekonomik sınıftaki kişiler arasındaki FEV1 düzeylerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (50-52). Düşük sosyoekonomik düzeydeki kişilerde akciğer fonksiyonları daha düşük bulunmuş olup bu durum hastalığın mortalite ve morbiditesini artırmaktadır (33).

### **Düşük Doğum Ağırlığı**

Akciğer gelişimi annenin gebelikteki ve laktasyon dönemindeki sağlığı, bebeğin doğum ağırlığı ve çocukluk dönemindeki sağlığı ile ilişkilidir. Maksimum akciğer fonksiyonlarına kavuşamayan kişilerde KOAH gelişme riski artmıştır (53). Akciğerlerin gelişimi anne karnında başladığından, akciğer gelişimi üzerinde etkili olabilecek her türlü faktörün anne karnından itibaren çocukluk çağlarına kadar irdelenmesi gerekir. Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum daha sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlığı, akciğerlerin gelişimini de olumsuz etkiler. Sigara içimine bağlı olsun veya olmasın bu şekilde doğan çocuklar daha sık ve ağır bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonu geçireceklerinden, erişkin yaşlar için beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları zorlaşacaktır. Düşük solunum fonksiyonlarına sahip bireylerde KOAH gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir (54).

## **Cinsiyet**

Geçmişte yapılan çalışmaların çoğunda KOAH prevalansı ve mortalitesinin kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (55). Son yıllarda gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar, hastalık prevalansının kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit olduğunu göstermektedir (56). Bazı çalışmalar kadınların tütünün etkilerine erkeklerden daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (24).

## **Solunum Yolu Enfeksiyonları**

Çocukluk çağlarında ağır ve sık solunum yolu enfeksiyonu (bakteriyel veya viral) akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını bozarak erişkin yaşta KOAH gelişimine yol açar. Özellikle viral enfeksiyonlar (respiratuvar sinsityal virüs) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki dönemlerinde solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir (57). Ayrıca geçmişinde akciğer tüberkülozu öyküsü olan bireylerde KOAH'ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur (19).

## **Beslenme**

Malnütrisyon ve kilo kaybı solunum kaslarının gücünün ve kas kütlelerinin azalmasına neden olur. Vücut kitle indeksi (VKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (58). Diyetle alınan antioksidan özellikteki vitaminlerin (vitamin A, C, E) ve doymamış yağ asitlerinin azlığının yanı sıra fazla tuzlu diyetin de KOAH gelişimi için olası birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir (26). Tabak ve arkadaşları vitamin C, beta-karoten ve sebzenin koruyucu etkisi olduğunu belirtmektedirler (59). Sebze ve meyve ağırlıklı beslenmenin faydası olabileceği düşünülmüşse de henüz bu konuda yeterli veri yoktur.

## **2.4 Patogenez**

KOAH'lı hastaların hava yollarında gözlenen inflamasyon, kronik iritasyonlara karşı, normalde oluşan inflamatuvar yanıtın abartılı hali gibi

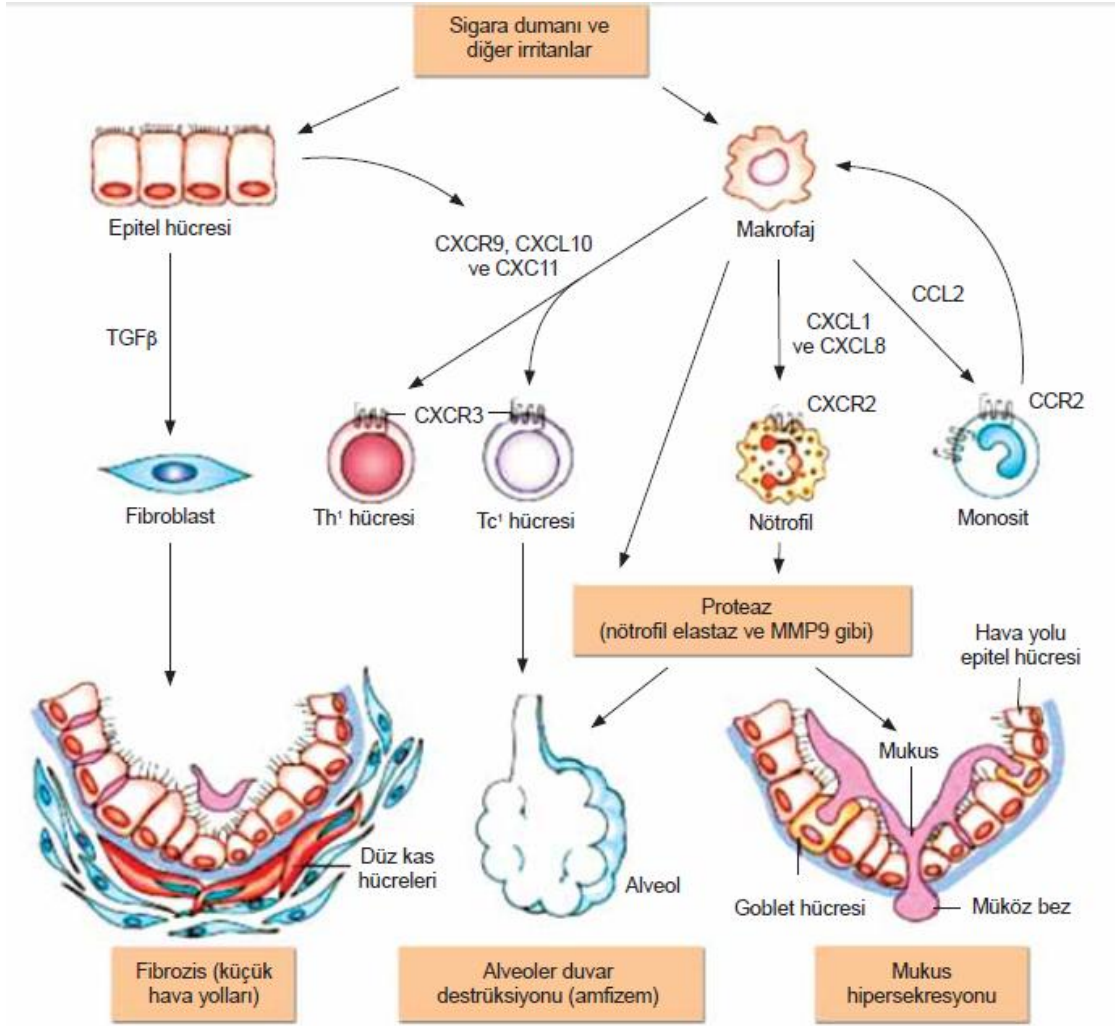
görülmektedir. Bu abartılı yanıtın mekanizması henüz tam anlaşılamamıştır, ancak genetik olarak belirlendiği düşünülmektedir. Sigara içicisi olmayan bazı hastalarda da KOAH gelişebilmektedir ve bu hastalardaki inflamasyonun özellikleri bilinmemektedir. Akciğerdeki inflamasyon, oksidatif stres ve proteazlarla etkisini daha da artırır. İnflamatuvar hücreler salgıladıkları belirteçler aracılığı ile birbirleriyle ve yapısal hücrelerle etkileşime geçerek hastalığın oluşmasına neden olurlar.

#### **2.4.1 İnflamasyon**

KOAH, akciğerin değişik bölümlerinde nötrofil, makrofaj ve T-lenfositlerin artış ile karakterizedir. Bu inflamatuvar hücrelerin artışı, hava akımı kısıtlanmasının derecesi ile ilişkilidir. Bu inflamatuvar hücreler büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarları içine alır. İnflamasyonda, çeşitli yapısal ve inflamatuvar hücreler yer alır ve bu hücreler çok sayıda inflamatuvar medyatörün salınımına neden olurlar (60). İn hale edilen sigara dumanı ve diğer iritanlar, epitel hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Bu uyarım sonrası makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgırlar. Kemotaktik faktörler arasında olan CC kemokin ligand 2 (CCL2), monosit kemotaktik protein 1 (MCP1), periferik monositleri CC-kemokin reseptör 2 (CCR2) reseptörleri aracılığı ile ortama çeker. Bu monositler ortamda doku makrofajlarına differansiye olurlar. Diğer makrofaj kaynaklı mediatörler olan CXC kemokin ligand 1 (CXCL1) ,growth related onkogen alfa (GRO- $\alpha$ ) ve CXC kemokin ligand 8 (CXCL8 veya IL-8, CCR2) reseptörleri aracılığı ile nötrofilleri ortama çekerler. İritan inhalasyonu ile uyarılan epitelde ve makrofajdan CXCL9 (MIG), CXCL10, interferon  $\gamma$  inducible protein 10 (IP10) ve CXCL11 salgılanır. Bu mediatörler CXCR3 reseptörleri aracılığı ile Th1 ve Tc1 hücrelerini ortama çeker. Ortama gelen Tc1 hücreler, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) salgılayarak CXCL9 ve 10 salgılanımını stimüle ederler. Ortama toplanan enflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile; amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde

salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur. Epitel hücrelerinden ve makrofajlardan salınan TNF- $\alpha$ , inflamatuvar hücreler ve epitel hücrelerinde nükleer faktör-  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) yı uyarır. NF-  $\kappa\beta$ , AP-1(aktivatör protein-1) ile birlikte gen transkripsiyonuna yol açarak IL-8, GRO- $\alpha$  gibi meditörlerin yapımını artırır. NF- $\kappa\beta$ 'nin DNA'ya bağlanması histon 4 asetilizasyonunu artırıp histon deasetilizasyonunu (HDCA2) azaltarak, sitokin transkripsiyonunun sürmesine neden olur (61).





**Şekil1.** KOAH patogenezinde katkıda bulunan enflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan mediatörler

İnflamasyonda yer alan temel hücreler nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve hava yolu epitel hücreleridir.

## **İnflamatuvar-Yapısal Hücreler ve Etkileri**

### Makrofajlar

Makrofajlar; hava yolu lümeni, akciğer parankimi ve balgamda artmıştır. Makrofajlar KOAH inflamasyonunun temel hücrelerinden biri konumundadır. Salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik inflamasyonu artırmaktadır (62,63).

### Nötrofiller

KOAH'lı hastaların balgam ve bronkoalveolar sıvılarında aktive nötrofil sayısının arttığı gösterilmiştir. Nötrofiller nötrofil elastaz gibi serin proteazlar salgılayarak mukus hipersekresyonunda ve alveol destrüksiyonunda rol oynar (62). Sigaranın kemik iliğinden granülosit üretimine direkt uyarıcı etkisi vardır ve dolaşımdaki nötrofil sayısını artırır, bu büyük olasılıkla makrofajlardan salınan GM-CSF ve G-CSF ile olmaktadır. Nötrofillerin hava yoluna geçişinde epitelyal hücreler önemli rol oynarlar. Nötrofiller pulmoner dolaşımda kapiller endotele E-selektin ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri ile tutunurlar ve bu moleküllerin KOAH'da arttığı gösterilmiştir. Endotele yapışan nötrofiller daha sonra solunum yollarına doğru hareket ederler. Nötrofillerin bu göçü CXCL1 (Gro- $\alpha$ ), LTB-4, IL-8, CXC kemokinler gibi nötrofil kemotaktik faktörlerin aracılığı ile olur. Bu kemotaktik medyatörler alveolar makrofaj, epitelyal hücre ve nötrofil (IL-8) kaynaklıdır. Havayolu ve parankime ulaşan nötrofiller, reaktif oksijen türevleri, serum proteinazları (nötrofil elastaz, katepsin G, proteinaz 3 ) ve matrix metalloproteinaz 8 ve 9 salgılayarak KOAH patogenezinde anahtar rol oynayabilirler. Bu proteazlar alveolar destrüksiyona katkıda bulunurlar ve aynı zamanda mukus üretimi için potansiyel uyaranlardır (26,64).

### T lenfositler

KOAH'da total T lenfosit sayısı akciğer parankiminde, periferik ve santral hava yollarında artmıştır. T lenfositlerin çoğunluğu CD8+ sitotoksik (Tc1) T

lenfositlerden oluşur. CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür. Ortamda daha az oranda bulunan CD4+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF- $\alpha$  salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olur (62).

### B lenfositler

Küçük hava yollarında ve lenfoid folliküllerde bulunurlar. Bu hücrelerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir (65).

### Eozinofiller

Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi artış olmadığı yönünde de çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir. Stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde, eozinofil sayısında artış gösterilemese de eozinofil katyonik protein, eozinofil peroksidaz düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak, ışık mikroskopisinde görülmemeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir (66). Alevlenmelerde eozinofil sayısı daha da artar ve bu durum alevlenmelerde steroidlerin etkili olmasının bir açıklaması olabilir.

### Hava yolu epiteli

Önemli bir sitokin kaynağı olan epitel, sigara dumanı ve iritanlarla aktive olur. Bu epitelyal hücreler hava yollarında konak savunmasını, defensin, anti-oksidanlar ve anti-proteazlar üreterek sağlarlar. Hava yolu epitel hücreleri ve alveolar epitel hücreleri, KOAH'da oluşan inflamatuvar medyatörlerin ve proteazların önemli bir kaynağıdır. Sigara dumanı ile aktive olmuş epitelyal hücrelerden sentez ve sekrete edilen TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , GM-CSF ve IL-8 gibi medyatörler, inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal

hücreler, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir medyatör olan Transforming Growth Factor Beta” (TGF-  $\beta$ ) 'nın önemli bir kaynağıdır (67).

### Fibroblastlar

Fibroblastların aşırı üretimi ve aktivasyonu TGF- $\beta$  gibi büyüme faktörleri aracılığı ile ekstrasellüler matriks artışına ve fibrozise neden olur (68).

### **2.4.2 Oksidan-Antioksidan Dengesizliği**

KOAH'da oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum hem oksidan yükteki artış, hem de antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanabilir. Artmış oksidatif stres,  $\alpha$ -1 antitripsin (AAT) ve sekretuar lökoproteaz inhibitörü gibi antiproteazların oksidasyonu, antiproteaz savunmanın zayıflatılması, proteolizin artması ve matriks metalloproteinaz'ın (MMP) direkt aktivasyonu gibi mekanizmalarla KOAH patogenezinde katkıda bulunabilir (69). Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır. KOAH'da oksidan/antioksidan dengesizliği önemli bir sorundur ve bu proteaz/antiproteaz dengesizliğine, parankimde harabiyet ve yeniden yapılanmaya, aşırı mukus sekresyonuna, mukusun yapı ve miktarında değişikliğe yol açar (70). Oksidatif stres ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltarak da enflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırmaktadır (71).

### **2.4.3 Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği**

Organizma solunum yollarında bulunan,  $\alpha$ 1- antikimotripsin,  $\alpha$ 1- antitripsin,  $\alpha$ 2-makroglobulin, epitel hücre kaynaklı sekretuar lökoproteaz inhibitörü ve doku metalloproteinaz inhibitörü gibi proteazlarla, inhale edilen zararlı gaz ve partiküllerin etkilerini en aza indirmeye çalışır. Proteazların zararlı etkileri ise antiproteazlar tarafından giderilir. KOAH'da proteaz-antiproteaz dengesizliğinin iki nedeni; 1) antiproteaz aktivitenin azalması veya inaktivasyonu, 2) proteaz aşırı üretimi ya da aktivasyon artışıdır. KOAH'da nötrofilik elastaz dışında, nötrofil kaynaklı katepsin G, nötrofil

proteinaz 3 ve makrofaj kaynaklı katepsinler gibi proteazlar ve çeşitli MMPs da rol oynar. Bu proteazlar alveol duvarı elastinini ve kollajeni yıkıma uğratar ve ayrıca mukus sekresyonunu arttırır. Proteaz-antiproteaz dengesizliğinin amfizem patogenezinde anahtar rol oynadığına inanılmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin aktive ettiği makrofajlar, proteaz ve oksidanlar serbestleştirerek doku hasarına sebep olurken aynı zamanda TGF- $\beta$  gibi büyüme faktörlerini de serbestleştirirler. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde MMP-2 ekspresyonu artmıştır ve MMP-2'nin şiddetli KOAH'da doku remodelingi ve inflamasyonda rolü olduğu düşünülmektedir (70).

Patogeneizde rolü olan tüm bu olayların sonucunda meydana gelen değişiklikler:

1. Santral hava yollarındaki değişiklikler:

- Submukozal mukus bezlerinde genişleme (hipertrofi) ve sayıca artma (hiperplazi)

- Düz kas hiperplazisi, bronşial duvarda kalınlaşma
- Kartilaj atrofisi, inflamasyon
- Epitel hücrelerinde atrofi
- Goblet hücre sayısında artış
- Fokal skuamöz metaplazi
- Silialı hücre sayısı ve ortalama sil uzunluğunda azalma

2. Periferik hava yollarındaki değişiklikler:

- Mukus plakları
- Goblet hücre metaplazisi
- Bronş duvarı inflamasyonu
- Fibrozis, düz kas hipertrofisi
- Bronşiollerde daralma ve bükülmeler
- Bronşiolalveoler bağlantılarda hasar

3. Akciğer parankimindeki değişiklikler:

- Alveol duvar destrüksiyonu ve amfizem

#### 4. Pulmoner vasküler yapılarıdaki değişiklikler:

- İntimal kalınlaşma
- Damar düz kas hücrelerinin çoğalması
- Damar duvarının başta makrofaj ve CD8 lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu
- Daha ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta harabiyet (51,59)

Bu patolojik olaylar sonucunda gelişen fizyolojik değişiklikler:

- Mukus hipersekresyonu ve siliyer disfonksiyon
- Hava akımı kısıtlanması ve pulmoner hiperinflasyon
- Gaz değişim anormallikleri
- Pulmoner hipertansiyon ve kor-pulmonale
- Sistemik etkiler

### **2.5 Fizyopatoloji**

KOAH'da ki inflamasyona özgü patolojik değişiklikler, aşırı mukus sekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu, hava akımı kısıtlanması ve hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler gibi fizyolojik anormalliklerin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'da lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir. Ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı; mukoza inflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda, hava yollarını açık tutan alveoler tutamıkların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar. Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. KOAH'lı hastalarda istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha

yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur. KOAH'da hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vazokonstrüksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombüs oluşumu, tromboemboliler de perfüzyonu etkileyerek hipoksi gelişimine katkıda bulunur (41).

## **2.6 Klinik Özellikler**

KOAH'lı hastalar, 40-50 yaşın üzerinde genellikle uzun yıllar sigara içmiş hasta grubundan oluşur. Hastaların sigara öyküsü, mesleki ve çevresel zararlı maddelerle karşılaşma öyküsü detaylı bir şekilde sorulmalıdır. Hastalık gizli seyredebilir ve başlangıçta teşhis edilemeyebilir. Başlangıçta herhangi bir semptom olmayacağı gibi uzun yıllar öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları, daha sonrada nefes darlığı ve hırıltılı solunum yakınmaları olabilir. Hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan önce akciğerlerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşmuştur. KOAH' da görülen en önemli semptomlar, öksürük, balgam çıkarma, hışıltılı solunum (wheezing) ve nefes darlığıdır. Semptomlar belirgin hale geldiğinde genellikle ventilatuvar kapasitenin büyük kısmı kaybedilmiş olmaktadır. Hastalığın ileri döneminde dahi her hasta tüm semptomlardan yakınmayabilir. Hastalar genellikle FEV1 değerleri beklenenin %50'nin altına düştüğünde hafif egzersizlerde nefes darlığı hissetmeye başlar. Hekime başvurdıklarında FEV1 değeri genellikle 1,5 litrenin altındadır (31,33). Öksürük en sık görülen semptom olup başlangıçta aralıklı, özellikle sabah erken saatlerde iken, daha sonraları tüm gün boyu olmaya başlar. Balgam da başlangıçta sabahları, daha sonra gün boyu görülür. Genellikle koyu ve mukoid özelliindedir ve az miktarlardadır.

Normal kişilerde hava yollarında 24 saatte yaklaşık 10 ml sekresyon oluşur. Bu sekresyon da yutulur. Bu nedenle fark edilmemektedir. KOAH' ılı hastalarda bu miktar günde 20-30 ml kadardır, ancak 100 ml'ye kadar da artabilir. Sürekli, bol ve pürülan balgam bronşektaziye düşündürmelidir (33). Hastalarda başlangıçta ağır eforlarda, daha sonraları günlük aktivitelerde ortaya çıkan nefes darlığı vardır. Eforla ortaya çıkan bu nefes darlığı genellikle 50 yaş üzerinde belirginleşir ve hastalık ilerledikçe çok az egzersizde ve istirahat durumunda bile dispne oluşur (33). KOAH'da hışıltılı solunum görülür. Hışıltılı solunum ve nefes darlığının varlığı yanırlıklıla astım tanısı konulmasına neden olabilir. Hastalık ilerledikçe akut ataklar sıklaşır. Hastalığın ileri aşamalarında hipoksemi sonucu belirgin siyanoz gelişir. Hipokseminin daha da şiddetlenmesi ile birlikte hiperkapni de oluşur. Sabahları ortaya çıkan baş ağrısı hiperkapniyi düşündürmelidir.

KOAH'ın erken dönemlerinde fizik muayene genellikle normal olup ekspiryumda uzama ve zorlu ekspiryumda ronkus duyulabilir. Hastalık ilerledikçe bazı bulgular görülmeye başlarken pek çok patogonomik bulgu ortaya çıkar. İnspeksiyonda, hastalığın ileri dönemlerinde fıçı göğüs, büzük dudak solunumu, göğüs/abdomen duvarında paradoksal hareket ve yardımcı solunum kas kullanımı görülebilir. Bu bulgular şiddetli hava akımı kısıtlanması, hiperinflasyon ve solunum mekaniğindeki bozulmanın göstergeleridir. Perküsyonda, hiperinflasyon veya büle bağılı diyafragma hareketlerinde azalma tesbit edilebilir ve timpanik ses alınabilir. Oskültasyonda ronküs, ral ve solunum seslerinde azalma duyulabilir. Ronküs hastalığın derecesini gösteren bir fizik muayene bulgusu değildir. Sistemik muayenede, boyun venlerinde dolgunluk, karaciğerde büyüme ve periferik ödem görülmesi, korpulmonaleye veya şiddetli hiperinflasyona bağılı olabilir. Kas kitlesinde azalma ve periferik kas güçsüzlüğü malnütrisyon ve/veya iskelet kası fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilir. Siyanoz veya mukozal mebranlarda morarma hipoksemiye düşündürmelidir (51,72). Hipoksemik ve hiperkapnik hastalarda sağ kalp yetmezliği gelişmektedir. Kor pulmonale gelişmesi ile periferik ödem, jugüler venöz dolgunluk, karaciğerde büyüme ve



hassasiyet bulguları ortaya çıkar. Hastalığın ileri dönemlerinde anoreksi ve kilo kaybı da önemli yakınmalar arasındadır (31, 33, 73). KOAH'lı hastalarda psikiyatrik sorunlar da gelişebilir. Hipoksi ve nefes darlığı hafıza kaybı ve dikkatte azalmaya neden olur. Ayrıca hipoksemik hastalarda periferik nöropati bulgularına sık rastlanır (74). FEV1 değeri % 30' un altına düşünce hastada en küçük bir çabada bile nefes darlığı oluşur.

## 2.7 Tanı ve Evrelendirme

Dispne, kronik öksürük, balgam çıkarma yakınması olan veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biyomas yakıt kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyeti olan hastalarda KOAH düşünölmelidir. KOAH tanısı hava yoluobstrüksiyonu varlığının spirometrik olarak gösterilmesiyle konulur. KOAH düşünölen her olguda kesin tanı için spirometrik inceleme yapılmalıdır. Spirometrik değerlendirme KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanıda ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşımdır. Her sağlık biriminde yeterli kalitede spirometre yapılabilmesi ve değerlendirilebilmelidir. KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur. Tanı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçölen FEV1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır (75,76).

Akciğer grafisi tanı koydurucu değildir. Benzer yakınmalarla ortaya çıkan diğör hastalıklarla ayırıcı tanı yapılması, kalp yetmezliği gibi ek hastalıkların aranması ve büyük cerrahi müdahale gerektirecek böllerin saptanması açısından faydalı olması nedeniyle istenebilir. Havalanma artışı, diyafragmalarda düzleşme, damla kalp ve periferik vasköler izlerde silinme, pulmoner hipertansiyon varlığında santral pulmoner arterlerde genişleme, KOAH ve komplikasyonları ile ilişkili radyolojik bulgulardır.

Reverzibilite Testi: Test öncesi bronkodilatatörler kesilir (kısa etkili bronkodilatatörler 6 saat, uzun etkili  $\beta 2$  agonistler 12 saat, yavaş salımlı teofilin 24 saat, uzun etkili antikolinergik 24 saat önce). Bazal FEV1 ölçülür ve ardından kısa etkili  $\beta 2$  agonist (400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin), 160 mcg kısa etkili antikolinergik veya ikisinin kombinasyonu kullanılır. Kısa etkili bronkodilatatörden 15-20 dakika veya kombinasyondan 30-45 dakika sonra FEV1 ölçümü tekrarlanır. Bronkodilatatör sonrası FEV1'de bronkodilatatör öncesi FEV1'e göre 200 ml ve %12'den fazla artış olması obstrüksiyonun reverzibl olduğunu gösterir (18). FEV1'deki artışın 400 ml veya üzeri olması astım lehine yorumlanır. Birçok KOAH'lı hastanın reverzibilite için tanımlanmış kriterlere uyması nedeniyle, astım KOAH ayırıcı tanısında değeri kısıtlıdır. Bazı KOAH olgularında reverzibl hava yolu obstrüksiyonu olabileceği gibi, bazı ağır astım olgularında da irreverzibl hava yolu obstrüksiyonu bulunabilir.

Evre I-Hafif KOAH: Hafif hava akımı kısıtlanması ( $FEV1/FVC < \%70$  ve  $FEV1 \geq \%80$  beklenenin) ve şart olmamakla birlikte genellikle kronik öksürük ve balgam çıkarma mevcudiyetidir. Bu evrede kişi akciğer fonksiyonlarındaki anormalliğin farkında olmayabilir.

Evre II-Orta KOAH: İlerleyen hava akımı kısıtlanması ( $\%50 \leq FEV1 < \%80$  beklenenin) ve genellikle eforla nefes darlığı ile birlikte semptomlarda progresyon olmasıdır.

Evre III-Ağır KOAH: İleri derecede hava akımı kısıtlanması ( $\%30 \leq FEV1 < \%50$  beklenenin), artmış nefes darlığı ve hastanın yaşam kalitesini etkileyecek tekrarlayan alevlenmelerdir. Hastanın yaşam kalitesini ve prognozunu etkileyecek semptom alevlenmeleri, özellikle FEV1 beklenenin %50'sinden düşük hastalarda görülür.

Evre IV-Çok ağır KOAH: Ağır hava akımı kısıtlanması ( $FEV1 < \%30$  beklenenin) ya da beklenenin %50'sinden düşük FEV1 ve kronik solunum

yetmezliği durumudur. Bu evrede, yaşam kalitesi çok bozulmuştur ve alevlenmeler yaşamı tehdit edici olabilir. KOAH ile ilgili en son yayınlanan konsensus olan GOLD'a göre postbronkodilatör FEV1'in predikte değerin % 80'inden küçük olması ve eş zamanlı olarak FEV 1 /FVC oranının % 70'ten küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV 1 'in % 80'den büyük olmasına karşın, FEV 1 /FVC oranının % 70'ten küçük olmasının ise hava akımı kısıtlanmasının erken göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (24).

**Tablo 3.** KOAH'ın evrelendirilmesi (24)

Hafif KOAH (EVRE I)	FEV 1 $\geq$ %80 Kronik ksrk olsun / olmasın
Orta KOAH (EVRE II)	%50 $\leq$ FEV 1 < %80 Kronik ksrk veya balgam olsun / olmasın
Ağır KOAH (EVRE III)	%30 $\leq$ FEV 1 < %50 Kronik ksrk, balgam, nefes darlığı
Çok ağır KOAH (EVRE IV)	FEV 1 < %30 veya FEV 1 < %50 + solunum yetmezliği

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır ve aralarındaki önemli farklılıklar tabloda verilmiştir (Tablo 4). Diğer ayırıcı tanılar; nefes darlığı yapan kardiyovasküler hastalıklar, pulmoner tromboemboli, obezite, anemi, interstisyel akciğer hastalıkları ve nöromusküler hastalıklar olarak sayılabilir (Tablo 5).

**Tablo 4.** Astım ve KOAH arasındaki klinik farklılıklar (61)

	<b>Astım</b>	<b>KOAH</b>
Başlangıç yaşı	Genelde < 40 yaş	Genelde > 40 yaş
Sigara öyküsü	Daha az önemli	Genelde >10 paket yılı
Balgam	Sık değil	Sık
Allerji	Sık	Sık değil
Hastalık seyri	Stabil (ataklarla birlikte)	İlerleyici (alevlenmelerle birlikte)
Spirometri	Genelde normale döner	İyileşme olabilir ancak asla normale dönmez
Semptomlar	Aralıklı ve değişken	Kalıcı

**Tablo 5.** KOAH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar (61)

<b>Tanı</b>	<b>Hastalık Özellikleri</b>
Bronşektazi	Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonla ilişkilidir. Bol pürülan balgam ve fizik muayenede kaba raller vardır ve çomak parmak olabilir. Radyolojik olarak bronş duvarında kalınlaşma, bronşlarda genişleme, kistik değişiklikler ve volüm kaybı gibi bulgular görülebilir
Tüberküloz	Her yaşta olabilir. Akciğer grafisinde tüberkülozu düşündüren radyolojik bulgular vardır. Mikrobiyolojik tanı gereklidir
Kalp Yetersizliği	Oskültasyonda bazallerde inspiyum sonu ince raller duyulur. Akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme ve akciğer ödemi bulguları, solunum fonksiyon testinde ise restriktif patern vardır
Obliteratif Bronşiyolit	Genç yaşta ve sigara içmeyenlerde, romatoid artrit veya duman maruziyeti öyküsü olanlarda düşünülebilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi tetkikinde düşük atenüasyon alanları vardır
Diffüz Panbronşiyolit	Sıklıkla sigara içmeyen erkeklerde görülür. Kronik sinüzit sıklıktır. Radyolojik olarak bilateral küçük sentrilobüler nodüller opasiteler ve hiperinflasyon tipiktir

Tanıda uzmana yönlendirme endikasyonları; tanıda şüphe varsa, semptomlar kırk yaş altında başladıysa (alfa-1 antitripsin eksikliği), semptomlar hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti ile örtüşmüyorsa uzmana yönlendirilmelidir.

## 2.8 Tedavi

KOAH tedavisinin dört temel yaklaşım şeması;

1. Hasta eğitimi
2. Risk faktörlerinin azaltılması
3. Stabil KOAH tedavisi
4. Alevlenmelerin tedavisi

**2.8.1 Hasta Eğitimi:** KOAH'da temel yaklaşım hastalığın önlenmesidir ancak tanı konulduktan sonra hasta ve yakınları hastalık hakkında bilgilendirilmeli, hasta bazlı bir eğitim ve tedavi süreci izlenmelidir. Sigarayı bırakma konusundaki hasta eğitimi KOAH'ta hastalığın doğal seyirini etkileyebilecek en önemli faktördür (24). Sigaranın bırakılması yıllık FEV1 azalma hızını yavaşlatır ve hiç sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerdeki değerlere ulaşır. Bu nedenle sigaranın bırakılması hangi yaşta olursa olsun prognozu olumlu yönde etkiler. KOAH'da sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyirini önleyememektedir (33). Bu bilgiler ışığında özellikle hasta olmak üzere yakınları ile ciddi bir işbirliği sağlanarak sigara bırakımı konusunda hassasiyetle durulmalıdır. Eğitim, hastalık şiddetine göre bireyselleştirilmeli ve bir program dahilinde hastalık ilerledikçe ortaya çıkan gereksinimlere göre sürdürülmelidir. İdeal bir KOAH tedavisinde, hasta eğitimi mutlaka yer almalıdır, en önemli tedavi başarısızlıklarından biri olan ilaç kullanımı ve doğru inhalasyon yöntemleri her kontrolde gözden geçirilmeli ve uygulama teknikleri yaparak ve yaptırılarak denetlenmelidir. Egzersizin yararları ve aktivitenin sürdürülmesinin önemi vurgulanarak her defasında sorgulanmalıdır (61).

**2.8.2 Risk Faktörlerinin Azaltılması:** Gelişmekte olan ülkelerde iş gücünün %80'i küçük ölçekli işletmelerde sağlık açısından uygun olmaya ve tehlikeli koşullarda sosyal güvenlik şemsiyesi altında olmadan çalışmaktadır. Bu nedenle çalışanlarda mesleki koşullardan kaynaklanan sağlık sorunları önem taşımaktadır (77,78). Türkiye'de ise bu oran %98 civarındadır (79,80).

İşyeri ortamındaki solunabilir duman, gaz ve toz şeklindeki organik ya da inorganik kökenli maddelere uzun süreli maruziyet KOAH oluşumunda rol oynayabilir. Toplum tabanlı çalışmalarda; KOAH gelişiminde sigara yanında mesleki koşulların da dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır ve tanı aşamasında bu tür maruziyetler mutlaka sorgulanmalıdır (81,82). İşyeri ortamında bulunan inhale edilebilir gaz, toz ve duman halindeki maddelerin havadaki konsantrasyonunun azaltılması ya da inhale edilmelerinin önlenmesi, solunum fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlatabilir (83,84). İn hale partiküllerin ve gazların azaltılabilmesi için yasal düzenlemelerin uygulanırılığı kontrol edilmeli, çalışanların düzenli aralıklarla muayeneleri yapılarak sürekli eğitimleri sağlanmalıdır (18).

### **2.8.3 Stabil KOAH Tedavisi**

Tedavinin başlıca amaçları (61);

- Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi
- Semptomların giderilmesi
- Egzersiz kapasitesinin artırılması
- Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi
- Alevlenme ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi
- Mortalitenin azaltılması

Tedavi planı hastalığın derecesi, komorbiditeler ve bireysel yanıtlara göre düzenlenir. Stabil KOAH tedavisi, ilaçlı ve ilaç dışı yöntemlerden oluşmaktadır. İlaç tedavileri arasında bronkodilatatörler, inhaler kortikosteroidler ve kombinasyon tedavileri yer alır. İlaç dışı tedaviler ise; pulmoner rehabilitasyon (PR), uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), evde mekanik ventilasyon (EMV) ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır. Ancak varolan hiçbir ilaç tedavisi, akciğer fonksiyonlarındaki azalma üzerine uzun süreli etkili değildir. Bu nedenle KOAH'da kullanılan ilaç tedavisi esas olarak semptomları ve/veya komplikasyonları azaltmaya yöneliktir. Semptomların

kötüleşmesi ve akciğer fonksiyonlarındaki kaybın ilerleyici bir seyir göstermesi tedavinin basamaklar şeklinde artırılmasını gerektirir.

### **2.8.3.1 Farmakolojik Tedavi**

Semptomları önlemek ve kontrol etmek, atak sıklığı ve şiddetini azaltmak, hastalık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını arttırmak için farmakolojik tedavi kullanılmaktadır. Tedavi yanıtı değişkendir ve bu nedenle hastalar yakından izlenmelidir. Alevlenme sıklığı ve ağırlığı ile komplikasyonlar ayrıntılı bir şekilde değerlendirilerek tedavi bireysel olarak düzenlenmelidir. Tedaviye yanıt kullanılan ilaçların etkinliğine, yan etkilerine, kişinin inhaler kullanma tekniğine ve ilaçlara uyumuna bağlıdır.

### **BRONKODİLATATÖRLER**

KOAH'da kullanılan bronkodilatatör tedavinin temel özellikleri şunlardır;

- Semptomatik tedavinin temelini oluştururlar
- Antikolinergikler,  $\beta$  2 agonistler ve teofilin bu gruptadır
- İnhalasyon yolu tercih edilmelidir
- Tek grup ilaç olarak kullanımdan ziyade kombinasyon içinde yer almaları daha etkilidir
- Bronkodilatatör seçiminde ve kombinasyonlarda bireysel yanıtlar, yan etkiler ve ilaçların bulunabilirliği önemlidir (72).

#### **Antikolinergikler**

KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun reverzibl bileşenlerinden en önemlisi vagal tonustur. Tedavide kullanılan antikolinergikler kısa ve uzun etkili olarak ikiye ayrılır.

**Kısa etkili antikolinergikler** (İpratropium bromür); M1, M2 ve M3 reseptörlerinin seçici olmayan bir antagonistidir. Etkisi 30-60 dakikada



başlayıp, 1-2 saat içinde en üst düzeye ulaşır ve 6-8 saatte sonlanır (85). Kısa etkili  $\beta$  2 agonistlerle birlikte kullanımı halinde daha iyi yanıt alınır.

**Uzun etkili antikolinergikler (Tiotropium):** Her üç muskarinik reseptör üzerine selektivite ve afinitesinin daha yüksek olması ile ipratropiumdan farklılık gösterir. Etkisi 30 dakikada başlayıp, zirve etkisi yaklaşık 3 saat sürer. Sürekli alındığında etkisi 7 günde en üst düzeye ulaşır (86). Tek doz kullanılabilir olması hasta uyumunu arttırmaktadır (85). Tiotropium alevlenme ve hastane yatışlarında azalma sağlamanın yanında FEV1 ve yaşam kalitesinde anlamlı bir artışa sebep olmaktadır (87).

Şikayet edilen en sık yan etkiler ağız kuruluğu ve inhalasyon sonrası ağızdaki metalik tattır. Az da olsa idrar retansiyonu ve prostatik semptomlar, nadiren kapalı aç glokomu yan etki olarak bildirilmiştir.

### **$\beta$ 2 agonistler**

$\beta$  2 agonistler, hücre içi cAMP'yi stimüle ederek bronş düz kas gevşemesine neden olur. Ayrıca potasyum kanal aktivasyonu ile de etki gösterir, kısa ve uzun etkili olarak iki grupta değerlendirilir. Çoğunlukla inhalasyon yolu kullanılır.

**Kısa etkili  $\beta$  2 agonistler;** inhalasyon yoluyla etkileri dakikalar içinde başlayıp, 15-30 dakikada en üst düzeye ulaştıktan sonra 4-6 saat sürmektedir. Sekiz sıkıma kadar doz-yanıt ilişkisi sürmektedir. Düzenli kullanımdan çok, gereğinde kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaktadır (88). Kısa etkili  $\beta$ 2 agonistlerle egzersiz sırasında nefes darlığında iyileşme ve dinamik hiperinflasyonda azalma gösterilmiştir (89).

**Uzun etkili  $\beta$  2 agonistler;** "Salmeterol" parsiyel agonist, "formoterol" tam agonist olup, etkileri en az 12 saat sürmektedir. KOAH'da tek doz ile yapılan çalışmalar, formoterol ve salmeterolün benzer bronkodilatatör etkiye

sahip olduğunu göstermiştir. Etki başlangıç süreleri arasındaki farklılığın KOAH'da klinik önemi olup olmadığı tartışmalıdır (61).

Potansiyel kardiyovasküler komplikasyonlara rağmen, KOAH tedavisinin temel ilaçlarından biridir. Terapötik dozlarda alındığında KOAH'da uzun etkili  $\beta$  2 agonistlerin güvenli oldukları gösterilmiştir (90).  $\beta$  2 agonistlere bağlı yan etkiler genellikle dozla ilişkilidir. Yan etkiler; nebulizasyon ve oral formlarında inhaler formlarından daha sık gözlemlendiğinden, oral formlar mümkün olduğunca tercih edilmemelidir. Temel yan etki, beta adrenerjik reseptörlerin direkt stimülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan tremordur. Kalp kasının  $\beta$ 2 reseptörleri nedeniyle kontraktilitede artışa, periferik vasküler dirençte azalmaya, kan basıncı ve kardiyak atım volümünde artışa neden olabilir. Taşikardi, palpasyon ve QT aralığında uzama, en sık tanımlanmış kardiyak yan etkilerdir. Hiperglisemi, hipokalemi ve hipomagnezemi metabolik yan etkiler arasındadır. Hipokalemi yatkınlığı olan kişilerde kardiyak aritmi riskini artırabilir (61).

### **$\beta$ blokörler**

Hekimler olası pulmoner yan etkilerinden dolayı eş zamanlı kardiyovasküler hastalığı olan KOAH hastalarına beta blokör kullanmaktan kaçınırlar. Bir çalışmada beta blokör kullanımının alevlenme ve yaşam süresine etkisine bakılmıştır. KOAH tanılı 45 yaş ve üzeri 2230 hastanın yaş ortalaması 64,2 ( $\pm$ 11,2) yıl, erkeklerin oranı %53 idi. Ortalama 7,2 ( $\pm$ 2,8) yıllık takip sürecinde 686 (%30,8) hasta eks olurken 1055 (%47,3) hasta en az bir kez KOAH alevlenmesi yaşamış. Beta blokör kullanımının mortalite üzerine etkisi Cox regresyon analizi kullanılarak basit ve düzeltilmiş risk faktörleri ile bakıldığında sırasıyla 0,70 (95% güven aralığı, 0,59-0,84) ve 0,68 (95% güven aralığı, 0,56-0,83) olarak bulundu. Belirgin eşlik eden kardiyovasküler hastalığı bulunmayan KOAH hastalarında da sonuçlar benzerdi. Beta blokör kullanımının kardiyovasküler olumlu etkileri yanısıra KOAH alevlenmelerini azalttığı ve genel durumu düzelttiği gösterilmiştir (91).

## **Teofilin**

Teofilin, hücre içi cAMP düzeyini arttırarak bronkodilatasyon sağlar. Bronkodilatatör etkisinin ortaya çıkması için güvenli terapötik doz aralığı 10-20 mg/litre arasındadır. Teofilin bronkodilatatör dozlarda solunum fonksiyonlarını düzeltmekte, alevlenme sıklığı ve ağırlığını azaltmakta, ancak potansiyel yan etkileri nedeniyle inhaler bronkodilatatörlerin yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Oral kullanım kolaylığı ve ucuz olması nedeniyle seçilmiş olgularda tercih edilebilir. En sık yan etkileri bulantı, kusma, gastrik irritasyon, çarpıntı, ritim bozukluğu, baş ağrısı, uykusuzluk, irritabiledir. Ayrıca, teofilin kullanan hastalarda ilaç etkileşimlerine ve klirensi etkileyen faktörlere dikkat edilmelidir (18). Şüpheli durumlarda, plazma teofilin düzeyi ilacın son kullanımından 12 saat sonra alınarak takip edilmeli ve tedavi ona göre düzenlenmelidir.

## **Bronkodilatatörlerin Kombine Kullanımı**

Uzun etkili  $\beta 2$  agonistlerle uzun etkili antikolinerjikler birlikte kullanıldıklarında, farklı etki mekanizması ve etki süreleri ile tek başına kullanımlarına göre daha iyi bir bronkodilatasyon sağlandığı belirtilmektedir (92,93).

Antikolinerjik ve  $\beta 2$  agonist kombinasyonuna oral teofilin eklenmesi ile, akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesinde daha fazla bir düzelme elde edilebilir (18).

## **Kortikosteroidler**

KOAH'da sistemik kortikosteroidlerin, stabil dönemde yararlı olmamaları ve potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Alevlenmeler sırasında kullanılabilir.

## **İnhaler Kortikosteroidler (İKS)**

Ülkemizde; beklometazon, budesonid, flutikazon ve bunların  $\beta 2$  agonistlerle kombine edilmiş preparatları vardır (46). İnhaler kortikosteroidlerin KOAH'da antienflamatuvar etkinliği, astımdaki kadar belirgin değildir. KOAH'da tek başına kullanımları önerilmemektedir. Pek çok çalışma tek başına İKS tedavisinin KOAH'ın doğal seyrini değiştirmedini göstermiştir (93,94). Hastalığın evresinden bağımsız olarak FEV1 kaybını anlamlı derecede etkilememektedir. Toplam 8390 katılımcıyı içeren, bir yıl ve daha uzun süreli, plasebo-kontrollü inhale steroid çalışmalarının metaanalizinde; İKS kullanımı ile alevlenme sayısının plaseboya göre yılda %26 azaldığı, yaşam kalitesinin arttığı, ancak mortalitenin ve FEV1 kaybınının anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir (95).

### Klinik Çıkarımlar

İnhale kortikosteroidlerin etkisi yavaş başlar (72). KOAH'lılarda yapılan İKS çalışmalarında genellikle yüksek doz kullanılmıştır. Heterojen bir hastalık olan KOAH'ın günümüzde İKS'lerden yararlanımını öngördürecek kesin bir belirteç saptanamamıştır. Ağır ve çok ağır KOAH'da yılda birden fazla atak geçiriliyorsa ya da astım-KOAH ayırımının yapılamadığı veya astımın eşlik ettiği olgularda İKS tedavisi önerilmektedir. Daha önce inhale kortikosteroid kullanan hastalarda tedavinin kesilmesinin FEV1'de bir miktar düşüş, semptomlarda artış ve orta şiddetteki alevlenmelerde artışa neden olabileceği gösterilmiştir (96).

KOAH patofizyolojinin izahındaki yeniliklere rağmen halen tam tedavi edilebilir bir hastalık değildir. Bronkodilatatörler her ne kadar dispne ve öksürük semptomlarını düzeltip akciğer fonksiyonlarını akut olarak iyileştirse de uzun dönemde FEV1 azalmasına etkileri yoktur. Güncel KOAH tedavisinin temel prensibi alevlenmeleri azaltmak, genel durumu düzeltmek ve yaşam süresini uzatmaktır. Çalışmalar inhale kortikosteroidin tek başına ya da uzun etkili beta 2 agonistle birlikte morbiditeyi azalttığı, semptomları iyileştirdiği hatta belki yaşam süresini uzatabileceğini göstermiştir. Bir metaanalizde

inhale kortikosteroid kullanan hastalarda plasebo kullanıma göre 3-4 yıllık mortalitenin %27 daha az olduğu saptanmıştır. Uzun etkili beta2 agonistle birlikte kullanılan kısa süreli çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (97). Klinik çalışmalar KOAH'da inhale kortikosteroidlerin genel durumu olumlu yönde etkilediği ve alevlenmeleri azalttığını göstermiştir. Fakat mortaliteye etkileri bilinmemektedir. En az 12 ay süreyle stabil olan 5085 KOAH hastası iki gruba ayrılmış, ilk gruba inhale kortikosteroid, ikinci gruba plasebo verilmiş. Katılımcıların %4'ü ortalama 26. ayda eks olmuş. İnhaler kortikosteroid kullananların plaseboya göre mortalite riski %25 daha az bulunmuş. Steroidin 2-3 yıl sonraki yaşam süresine etkisini belirlemek için ileri çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir (98).

Uzun etkili bronkodilatörler ile inhaler kortikosteroidlerin birlikte kullanımıyla ilgili çalışmalar kombinasyonların ilaçların tek tek kullanımı ya da plaseboya göre semptomlarda, yaşam kalitesinde, alevlenmelerde ve akciğer fonksiyonlarında daha iyi olduğunu göstermiştir (99). Yanlış inhalasyon teknikleri sonucu oral kandidiazis, seste boğuklaşma, kısılma gibi lokal yan etkiler sıktır. Günlük 1.5 mg'ı geçen beklametazon eşdeğeri İKS dozlarında kemik yoğunluğunda azalma görülebilmektedir (94,100). İnhaler kortikosteroidlerin uzun süreli yüksek dozda kullanımı; fibroblast fonksiyonlarını bozarak deride ekimoz ve berelenme, posterior subkapsüler katarakt ve nadiren oküler hipertansiyon, glokoma neden olur. Uzun süreli İKS kullanan hastalarda pnömoni riskinde artış bildirilmekle birlikte, tanı radyolojik olarak kanıtlanmamıştır (101,102). Çelişkili çalışma sonuçları olmasına rağmen son zamanlarda yapılan geniş serili bir metaanalizde İKS'in pnömoni riskinde bir artışa neden olmadığı kaydedilmiştir (103).

## **BASAMAK TEDAVİSİ**

Hastalığın ağırlığını değerlendirmede tek başına FEV1 yeterli bir kriter olmamakla birlikte, pratik olması nedeniyle tercih edilmektedir. KOAH'lı hastaların izleminde, hastalık progresyonu ve komplikasyon gelişimini değerlendirmeye yönelik diğer ölçütlerle birlikte ele alınması gerekmektedir.

## **Genel Önlemler**

Hastalığın her evresinde risk faktörlerinden kaçınmak çok önemlidir. Tüm KOAH hastalarına yıllık profilaktik influenza aşılması önerilmektedir. Ülkemizde sonbaharda (Eylül-Kasım) tek doz olarak uygulanan influenza aşısı, influenza hastalığına yakalanma, komplikasyon ve ölüm oranlarını yaklaşık %50 önleyebilmektedir (46). Altmış beş yaş üstü ve/veya FEV1 değeri beklenenin %40'ın altında olan hastalara ek olarak polisakkarit pnömokok aşısı yapılmalıdır (100).

GOLD 2006 rehberine göre KOAH'da evrelere göre tedavi basamakları belirlenmiştir.

## **Evre I (Hafif) KOAH**

Öksürük, balgam çıkarma ve hışıltı gibi semptomlar olduğunda, gerektiğinde kısa etkili inhaler bronkodilatatörler kullanılmalıdır (Tablo 6). Inhaler preparatların bulunamadığı ya da kullanılmadığı durumlarda yavaş salımlı oral teofilin kullanılabilir (61).

## **Evre II (Orta) KOAH**

Gerektiğinde kullanılan kısa etkili bronkodilatatörlere rağmen semptomları kontrol edilemeyen hastalara uzun etkili bronkodilatatörler başlanmalıdır (Tablo 6). Uzun etkili bronkodilatatörler; dispnenin azaltılması, egzersiz toleransının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesin de kısa etkililere göre daha etkindir. Bu evreden itibaren pulmoner rehabilitasyon düşünülmelidir (61).

## **Evre III (Ağır) KOAH**

Semptomları sürekli olan fakat yılda birden fazla alevlenme geçirmeyen hastalarda; maksimum bronkodilatasyonun sağlanması ve hiperinflasyonun azaltılması için, uzun etkili antikolinerjik ve uzun etkili  $\beta 2$  agonistler tek başlarına veya birlikte kullanılmalıdır. Bu kombinasyona rağmen kalıcı dispnesi olan ve yılda birden fazla atak geçiren hastalarda,

tedaviye inhaler kortikosteroid eklenmelidir (Tablo 6). Gerektiğinde semptomların acil olarak giderilmesi amacıyla kısa etkili  $\beta$ 2 agonistler kullanılabilir. Uzun etkili antikolinerjik + uzun etkili  $\beta$ 2 agonist + inhaler kortikosteroid kullanılmasına rağmen semptomları devam eden hastalarda, bronkodilatasyon sağlayacak dozda oral teofilin preparatları eklenebilir. Ancak böyle bir durumda teofilinin serum düzeyinin, yan etkilerinin ve olası ilaç etkileşimlerinin yakından izlenmesi gerekir (61).

#### **Evre IV (Çok Ağır) KOAH**

Ağır KOAH'da; uygulanan tedavi yaklaşımlarına ek olarak uzun süreli oksijen tedavisi ve cerrahi tedavi düşünülebilir. İlaç kullanımında optimal tedavi etkinliğinin sağlanabilmesi için, önerilen inhalasyon cihazlarının kullanımı açıklamalı olarak gösterilmeli ve hastanın kullanımı doğrudan kontrol edilmelidir. Yaşlı ve bilişsel fonksiyonları yetersiz olan hastalar bazı zorluklar yaşayabilir. İnhalasyon cihazlarının farklı fiyatlarda olması da hastalardan farklı geri bildirim alınmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle en ekonomik ilaç seçimi yapılarak, ilaçların kullanımı ve avantajları da hastalara açıklanmalıdır (99).

**Tablo 6. KOAH'da Basamak Tedavisi (Spirometrik parametreler bronkodilatör sonrası elde edilen değerlerdir (61))**

Evre I: Hafif	Evre II: Orta	Evre III: Ağır	Evre IV: Çok Ağır
FEV1/FVC <0,70 FEV1≥%80 (beklenenin)	FEV1/FVC <0,70 %50≤FEV1<%80 (beklenenin)	FEV1/FVC <0,70 %30≤FEV1<%50 (beklenenin)	FEV1/FVC <0,70 FEV1<%30 (beklenenin) ya da FEV1<%50 (beklenenin) ve kronik solunum yetmezliği
Risk faktörlerinden uzaklaşma; İnfluenza aşısı			
Gerektiğinde kısa etkili β2 agonist			
Gerektiğinde bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatör ile düzenli tedavi ekle; Rehabilitasyon ekle			
Tekrarlayan ataklar varsa inhale steroid ekle			
Kronik solunum yetmezliği varsa uzun süreli oksijen ekle; Cerrahi tedavileri düşün			



## **DİĞER FARMAKOLOJİK TEDAVİLER**

İlaç endüstrisi KOAH hastalarının yarar görebileceği yeni ajanlar geliştirebilmek için geniş kaynaklar ayırmaktadır. Bunlar arasında fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü en umut verici olanlarındandır. Son 10 yılda KOAH tanılı hastalarda PDE4 inhibitörü olan cilomilast ve roflumilast faz 2 ve faz 3 çalışmaları yürütülmüştür. Bu ajanlar KOAH'lı hastaların uzun zamandır beklediği sihirli ilaçlar mıdır sorusunun aydınlatılması için Cohcrane veritabanında yayınlanmış ve yayınlanmamış 23 çalışma derlenmiştir. Cilomilast veya roflumilast kullanan 15668 farklı şiddetlerde KOAH tanılı hasta plasebo kontrollü olarak ortalama 6 ay boyunca izlenmiş. Alevlenmeleri azalttığı ve akciğer fonksiyonlarını düzelttiği görülmüş ancak genel yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesini etkilemediği belirtilmiştir. Ayrıca cilomilastta daha belirgin olmak üzere diyare, bulantı, karın ağrısı ve ağırlık kaybı gibi yan etkiler ortaya çıkmıştır. Pek çok çalışmada uzun etkili bronkodilatörlerden bağımsız etki ettiği ve bunlarla kombine edilebileceği bildirilmiştir. Ancak 2003 yılında cilomilast ile ilgili yapılan başvuru etkinliğinin ikna edici olmaması ve yan etki konuları nedeniyle reddedilmiştir. Roflumilast ise 2009 da "Food and Drug Administration" FDA tarafından reddedilmiş ancak 2010 yılında Avrupa İlaç Kurulu, 2011'de de FDA tarafından bu kez onay verilmiştir. Konuyla ilgili ortak görüş yarar-risk değerlendirmesi yapılması yönündedir ve bu açıdan geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır (104).

### **Mukolitik (mukokinetik, mukoregülatör) ajanlar**

Mukolitiklerin KOAH'da uzun süreli kullanımı ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Stabil KOAH tedavisinde rutin olarak kullanımları önerilmemektedir. N-asetil sistein ve karbosistein ile elde edilen olumlu etkilerin hangi mekanizmayla (mukolitik / antioksidan) gerçekleştiği açık değildir (61).

### **İmmünoregülatörler**

İmmünoregülatörler; KOAH'da alevlenme sıklık ve şiddetinde azalma sağladığını bildiren çalışmalar bulunmasına karşın, uzun dönem etkilerinin bilinmemesi nedeniyle düzenli tedavide önerilmemektedir (18).

### **Alfa-1 antitripsin tedavisi**

Ciddi herediter alfa-1 antitripsin eksikliği olan, amfizemli genç hastalarda uygulanabilir (105). Tedavinin pahalı olması ve birçok ülkede ilacın bulunmaması uygulama zorluğuna neden olmaktadır. Kesin bir sınırlama olmamakla birlikte alfa-1 antitripsin tedavisi için en iyi adayların, FEV1 değeri %35-60 arasında olan KOAH hastaları olduğu bildirilmektedir (106).

### **Antibiyotikler**

Sadece alevlenme dönemlerinde kullanılmalıdır. Günümüze dek yapılan çalışmalar, antibiyotiklerin KOAH'da profilaktik amaçlı kullanımını desteklememektedir (18).

### **Antitussifler**

Öksürük, KOAH'da önemli ve çoğu zaman hasta için sıkıntı verici bir semptom olmasına karşın, hava yolunu koruyucu fonksiyonu nedeniyle düzenli antitussif kullanımı önerilmemektedir (18).

### **Vazodilatatörler**

KOAH'da pulmoner hipertansiyonun kötü prognozla ilişkili olduğu görüşünden hareketle, pulmoner arter basıncını düşürmeye yönelik olarak yürütülen çalışmalarda vazodilatatörler yararlı bulunmamıştır. Nitrik oksit'in KOAH'da hipoksik regülasyonu değiştirerek gaz değişimini kötüleştirdiği ve bu nedenle kontrendike olduğu belirtilmektedir (18).

### **Narkotikler (morfin)**

İleri KOAH'da dispne hissinin azaltılmasında oral ve parenteral opioidlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir. Ancak nebulizasyon formunun etkinliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Ciddi yan etkileri ve KOAH'da yararının sınırlı olması nedeniyle terminal dönem dışında tedavide yeri yoktur (18).

### **2.8.3.2 İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri**

#### **Pulmoner Rehabilitasyon**

KOAH'lılar günlük işleri yerine getirirken fiziksel, psikolojik ve emosyonel bir tak güçlükler yaşarlar (106). Özellikle ileri derecede KOAH'ı olanlar, günlük işler sırasında oluşan sınırlılıklar nedeniyle zorlandıkları aktiviteleri yavaş yavaş bırakırlar. Bu konuda yapılan bir çalışmada algılanan dispne düzeyi arttıkça ve solunum fonksiyonları kötüleştikçe fonksiyonel performansın azaldığı belirlenmiştir (107). Ayrıca KOAH'ın neden olduğu sınırlılıklar ilerleyen dönemlerde fiziksel bozukluk, sosyal izolasyon, bağımsızlık kaybı, anksiyete ve depresyon gibi çeşitli problemlere neden olabilir. Fiziksel ve psikososyal durumdaki bu değişiklikler dispne ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir (108). Hastaların akciğer fonksiyonlarını geliştiren tedavilerin fiziksel ve psikososyal durum üzerine olan etkileri sınırlıdır. Bu gelişmeler ancak pulmoner rehabilitasyon sonrasında görülebilir (109). Birçok ulusal ve uluslararası rehberde pulmoner rehabilitasyon önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (109). Pulmoner rehabilitasyonla ilgili en kapsamlı ve en çok kabul edilen tanım ATS tarafından yapılmıştır. ATS'ye göre "Pulmoner rehabilitasyon; kişiye özel olarak düzenlenmiş tıbbi uygulamalar, doğru tanı, tedavi, emosyonel destek ve eğitim temelli, pulmoner hastalığın fizyolojik ve psikopatolojisini dengeleyen ya da tersine çeviren, fiziksel durumun ve pulmoner engelin elverdiği ölçüde hastayı olabildiğince yüksek fonksiyonel kapasiteye ulaştırmaya çalışan multidisipliner bir programdır" (110).

Pulmoner rehabilitasyonun amaçları;

- Semptomları azaltmak
- Yetersizliği ve sakatlığı azaltmak
- Fiziksel ve mental fonksiyonları mümkün olan en yüksek düzeye ulaştırmak
- Sağlık bakım yüklerini azaltmak
- Hastalıkla başa çıkmayı kolaylaştırmak ve
- Sağlık düzeyini ve yaşam kalitesini artırmaktır (109,110)

### **Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)**

Kronik solunum yetmezliği olan hastalara uzun süreli oksijen verilmesinin (>15 saat/gün) sağ kalımı artırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca hemodinamikler, hematolojik özellikler, egzersiz kapasitesi, akciğer mekanikleri ve mental durum üzerinde de düzelme sağlar (72). Oksijen tedavisinin primer hemodinamik etkisi, pulmoner hipertansiyonun progresyonunun önlenmesidir. USOT hipoksemiye ikincil polisitemiyi düzeltir, vücut ağırlığını artırır, pulmoner hipertansiyonu düşürür, kor pulmonaleye bağlı sağ kalp yetmezliğini düzeltir. Efor kapasitesini artırır, günlük yaşam etkinliklerini olumlu etkileyerek yaşam kalitesini yükseltir ve süresini uzatır. Verilecek oksijen konsantrasyonu PaO<sub>2</sub> >60 mmHg veya SaO<sub>2</sub> >%90 olacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu değerler ile vital organ fonksiyonları sağlanabilmektedir, genellikle 2-4L/dk arasındaki destekle bu değerlere ulaşılır. Gerekirse uyku ve egzersizde oksijen miktarı 1 L/dk artırılmalıdır. Hastalar bu tedaviyi günde en az 15-18 saat almalıdır (33). Uzun süreli oksijen tedavisi, çok ağır KOAH'lı olguların temel nonfarmakolojik tedavilerinden biridir. Uykuyu da içine alacak şekilde günde 15 saat ve üzerinde uzun süreli oksijen tedavisinin, KOAH'da yaşam süresini uzattığı çalışmalarla kanıtlanmıştır (18). Ayrıca hemodinamik parametreler, hematolojik değerler, egzersiz kapasitesi, akciğer mekanikleri ve mental durum üzerinde de olumlu etkileri bulunmaktadır (18). Sürekli oksijen tedavisi için seçilecek hastalar; optimal tedavi altında iken, alevlenmelerden en az 4-6 hafta sonra değerlendirilmelidir. Evde uzun süreli oksijen tedavisinin verilebilmesi için hastaların stabil dönemde hipoksik olmaları gerekmektedir.

Bu durumun saptanması için arteriyel kan gazı ile değerlendirme yapılmalıdır (73). Zor ve pahalı bir tedavi yöntemi olduğu için endikasyonlarının doğru belirlenmesi gerekir.

**Tablo 7.** Kronik solunum yetmezliği ve hipoksemisi olan hastalarda evde USOT endikasyonları (61)

- Hiperkapnik olsun ya da olmasın  $PaO_2 < 55$  mmHg veya  $SaO_2 < \%88$  olması
- $PaO_2 < 55-60$  mmHg ve/veya  $SaO_2 < \%89$  ancak aşağıdaki durumlardan biri varlığında;
  - Pulmoner hipertansiyon
  - Polisitemi (hematokrit  $> \%55$ )
  - Periferik ödem
  - Kalp yetersizliği

Sadece efor ya da uyku sırasında desatürasyon ( $PaO_2 < 55$  mmHg) gelişen hastalarda da, bu koşullarda kullanılmak üzere oksijen tedavisi endikasyonu vardır. Oksijen tedavisine rağmen noktürnal desatürasyon varsa, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) veya “bi-level” pozitif hava yolu basıncı (BiPAP) tedavileri de düşünülebilir.

#### Oksijen verme yöntemleri

Oksijen yüz maskesi veya nazal yolla uygulanabilir. Yüz maskelerinin kullanımı, uygun oksijen titrasyonuna olanak verir. Ancak yemek yeme ve konuşmayı engellediğinden kullanımı çok kolay değildir. Bu nedenle birçok olgu nazal kanülleri tercih etmektedir. Nazal kanülle oksijen uygulandığında etkin oksijenizasyonu kontrol etmek için arteriyel kan gazı ölçümü gereklidir. Uzun süreli oksijen genellikle oksijen konsantratörleri ile hastanın evinde yatak odası ya da yaşam odalarında sağlanmaktadır. Tedavi süresi uykuyu kapsayacak şekilde, günde en az 15 saat ve üzerinde önerilmektedir (99).

Ayrıca hastanın evinden ayrıldığı durumlarda oksijen saturasyonunu %90 ve üzerinde tutacak şekilde portatif cihazlar sağlanmalıdır. Birçok çalışmada; egzersiz sırasında oksijen uygulanmasının egzersiz süresini uzattığı, egzersize dayanıklılığı arttırdığı ve egzersiz sonrası dispneyi azalttığı gösterilmiştir (18). Bu sonuçlar oksijen tedavisi ile dinamik hiperinflasyonun azaltıldığına önemli göstergesidir. Uzun süreli oksijen tedavisi alan olgular her yıl değerlendirilmelidir. Sürekli oksijen tedavisi kriterlerine uymasına rağmen sigara içmeye devam edenlerde oksijen tedavisi önerilmemektedir. Oksijen tedavisi sırasında; oksijen taşınması ve doldurulmasına ait riskler, oksijen toksisitesi ve karbondioksit retansiyonu gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Oksijen kullanımı sırasında sigara içenlerde yangın riski vardır (111).

#### Uçak yolculuğunda oksijen kullanımı

Uzun süreli oksijen tedavisi altındaki hastalarda çoğu zaman uçak yolculuğu güvenli olmasına karşın, uçuş sırasında yolcuların önceden aldıkları akım hızlarından 1-2 litre/dakika fazla olacak şekilde kullanmaları önerilmektedir. İdeal olarak uçuş sırasında olguların istirahat halinde en az 50 mmHg'lık bir parsiyel oksijen basıncını sağlayabilmeleri gereklidir. Bu düzey genellikle, nazal kanülle oksijen alanlarda 3 litre/dakikalık bir akımla, Venturi maskesi ile oksijen alanlarda ise %31'lik bir akımla sağlanabilmektedir. Deniz seviyesinde ve istirahat halinde PaO<sub>2</sub> > 70 mmHg ve üzerinde olan olguların uçuş sırasında ek oksijene gereksinimi olmamaktadır. Eğer bu değerlerin altında ise, kabin içinde yolculuk sırasında öngörülen PaO<sub>2</sub> hesaplanarak buna göre karar verilmesi uygundur. Diğer komorbiditeler varsa (kardiyak yetersizlik, anemi vb.), daha detaylı bir değerlendirme yapılması zorunludur (18).

## Cerrahi Tedavi

KOAH' için uygulanan cerrahi girişimler:

- Büllektomi
- Akciğer volüm azaltıcı cerrahi (AVAC)
- Akciğer transplantasyonu

### Büllektomi

KOAH'lı olgularda büyük büller gelişebilir. Büller gaz değişimine katılmazlar ve komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle cerrahi olarak çıkarılmaları gerekir. Bül rezeksiyonu oldukça eski bir yöntemdir. Ancak cerrahi tekniklerin gelişmesi ile birlikte en önemli komplikasyonlardan biri olan uzamış hava kaçağı günümüzde azaldığından daha yaygın yapılmaktadır. Akciğer grafilerinde saptanabilen bu büller çevresindeki sağlıklı akciğere baskı uygular. Büllerin çıkartılması komşu akciğer parankiminin rahatlamasına olanak tanımaktadır. Büllektomi sonrası; hava yolu obstrüksiyonu, akciğer volümleri, hipoksemi ve hiperkapni, egzersiz kapasitesi, nefes darlığı ve yaşam kalitesinde kısa süreli düzelmeler olabilir. Bu nedenle; tek taraflı, kısmen sağlam parankimle çevrili, sınırları radyolojik olarak iyi tanımlanabilen ve bir hemitoraksın %30'undan fazlasını kaplayan büllerin çıkartılması semptomatik ve fonksiyonel yarar sağlamaktadır. Büller, çevresindeki akciğer dokusunun değerlendirilmesine de olanak sağlayan yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı toraks tomografisi ile daha iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Dispneye neden olmasa bile; büyüyen, enfekte olan, pnömotoraks, hemoptizi ve göğüs ağrısına yol açan ya da malignite kuşkusu olan büllerin de çıkartılması gerekmektedir. Optimal cerrahi adayların seçimi, akciğer fonksiyonuna ve radyolojik özelliklere göre belirlenir. Rezeksiyon için en uygun adaylar; sigarayı bırakmış, orta yaşlı, FEV1> %35, PaO2'si azalmış olmakla birlikte PaCO2 değeri normale yakın, "Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi" (DLCO) normal ya da normale yakın, kronik bronşit ve sık enfeksiyon geçirmeyen olgulardır. Operasyon sonrası düzelen akciğer

foksiyonlarının uzun dönemde korunması, büllektomi sonrası geride kalan akciğer foksiyonlarına bağlıdır (61). Büllektomiye bağlı mortalite %0-22,5 arasında değişmektedir. Uzun süreli izlemde büllektominin yararının sınırlı olduğu ve olguların ancak %30-50'sinin bu olumlu etkileri yaklaşık beş yıl süresince koruyabildiği bildirilmiştir (111).

#### Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi (AVAC)

Akciğer volüm azaltıcı cerrahi işleminde, hiperinflasyonu azaltmak için amfizematöz kısımlar çıkartılmakta ve böylece solunum kaslarının etkinliği artırılırken, akciğerin elastik geri dönüş basıncı da artırılarak ekspiratuvar akım hızları düzelebilmektedir. Akciğer volüm azaltıcı cerrahi yöntemi ile; nefes darlığında azalma, akım hızları, akciğer volümleri, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde artış, sağkalımla ilgili olarak ise uzun dönemde potansiyel düzelme sağlanabilmektedir (111). Bu tip hastalarda bilateral AVAC uygulaması, tek taraflı AVAC girişimine göre daha fazla fonksiyonel düzelme sağlar. ABD Ulusal Amfizem Tedavi Çalışma (NETT) Grubu; toraks yüksek rezolüsyonlu rağmen egzersiz kapasitesi halen düşük olan hastalarda cerrahinin bilgisayarlı tomografisinde baskın olarak üst loblarda yerleşmiş amfizemi ve rehabilitasyona başarılı olduğunu bildirmiştir (18). Üst loblarda amfizemin egemen olmasına karşın, rehabilitasyon sonrası egzersiz kapasitesi yüksek olanlar veya akciğerlerde amfizemin homojen olduğu hastalarda, tıbbi tedaviye üstünlüğü yoktur ve mortalitesi yüksektir. AVAC'ın olumlu sonuçları en az 1-2 yıl sürmektedir. Daha uzun sürede ise olumlu etkileri giderek kaybolmaktadır. Günümüzde AVAC, ileri KOAH'lı seçilmiş olgularda akılda tutulması gereken önemli bir tedavi seçeneğidir. Son zamanlarda cerrahi girişimi tolere edemeyecek hastalarda, volüm küçültücü işlemin bronkoskopik valv yerleştirilmesi yoluyla gerçekleştirilebildiği bildirilmektedir (112). Akciğer volüm azaltıcı cerrahinin bir diğer yararı ekonomik anlamda sağladığı katkıdır. Son dönem amfizem hastaları sık sık alevlenme veya diğer nedenler ile hastaneye başvurumaktadırlar. Volüm azaltıcı cerrahi sonrası; hastaneye başvurular azalmakta, hastanede kalış



süresi de kısalmaktadır (111). AVAC için endikasyon ve kontrendikasyonlar Tablo 8'de verilmektedir (61).

**Tablo 8.** AVAC için endikasyon ve kontrendikasyonlar

Kriter	Endikasyon	Kontrendikasyon
Klinik	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş ≤ 75</li><li>• Pulmoner rehabilitasyon dahil optimal medikal tedaviye rağmen düzelememe</li><li>• 3-6 aylık sigarasız dönem</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş &gt; 75</li><li>• 5 yıllık mortalitesi %50'nin üzerinde olan ek hastalık</li><li>• Ciddi koroner arter hastalığı</li><li>• Pulmoner hipertansiyon (sistolik &gt; 45 mmHg, ortalama &gt; 35 mmHg)</li><li>• Ciddi obezite veya kaşeksi</li><li>• Geçirilmiş toraks operasyonu, plöredez öyküsü, göğüs deformitesi</li></ul>
Fizyolojik	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bronkodilatatör sonrası FEV1'in beklenenin %35-40 altında olması</li><li>• Rezidüel volüm &gt; beklenenin %200-250</li><li>• Total akciğer kapasitesi &gt; beklenenin %120</li><li>• DLCO &lt; beklenenin %50</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• FEV1 &gt; beklenenin %50</li><li>• Rezidüel volüm &lt; beklenenin %150</li><li>• Total akciğer kapasitesi &lt; beklenenin %100</li><li>• DLCO &lt; beklenenin %10</li><li>• PaCO2 &gt; beklenenin 50-60 mmHg</li><li>• Rehabilitasyon sonrası 6 dk yürüme testinde 180 m'den az yürüme</li></ul>
Görüntüleme	<ul style="list-style-type: none"><li>• Akciğer grafisinde hiperinflasyon</li><li>• Tomografide üst loblarda belirgin ciddi heterojen amfizem</li><li>• Sintigrafide hedef rezeksiyon bölgeleri var</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperinflasyon yok</li><li>• Minimal amfizem veya ciddi homojen amfizem</li><li>• Sintigrafide hedef rezeksiyon bölgeleri yok</li></ul>

### Akciğer Transplantasyonu

Akciğer transplantasyonu, ilerlemiş KOAH'ı olan seçilmiş olgularda düşünülmelidir. KOAH için tek akciğer ya da çift akciğer transplantasyon seçimi tartışmalıdır. Hasta seçimi; akciğer fonksiyon kısıtlılığı, sağkalım beklentisi, komorbid hastalıklar ve hasta tercihleri doğrultusunda planlanmalıdır. Tek ya da çift taraflı akciğer transplantasyonu sonrasında solunumsal parametreler belirgin düzelmekte, ancak bu işlem sonrası immünsüpresyon gerektiği için yüksek morbidite ve erken dönem mortalite

ciddi sorun oluşturmaktadır. Uzun dönem sağkalımı belirleyen en önemli faktörler; kronik rejeksiyon ve transplantasyona özgü diğer komplikasyonlardır (113). Akciğer transplantasyonu için seçim kriterleri, Tablo 9'de bildirilmiştir (61).

**Tablo 9.** KOAH olgularında akciğer transplantasyonu seçim kriterleri

Rölatif Kontrendikasyonlar	Mutlak Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaş Sınırları:<ul style="list-style-type: none"><li>- Kalp-akciğer transplantasyonu ~ 55 yaş</li><li>- Çift akciğer transplantasyonu ~ 60 yaş</li><li>- Tek akciğer transplantasyonu ~ 65 yaş</li></ul></li><li>• Semptomatik osteoporoz</li><li>• Oral kortikosteroid kullanımı (&gt; 20 mg/gün)</li><li>• Ciddi psikososyal problemler</li><li>• İnvaziv mekanik ventilasyon gereksinimi</li><li>• Fungus veya atipik mikobakteri ile kolonizasyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toraksı etkileyen ciddi kas-iskelet sistemi hastalığı</li><li>• Son 6 ay içinde madde bağımlılığı</li><li>• Ekstratorasik organ disfonksiyonu (özellikle böbrek yetmezliği)</li><li>• HIV enfeksiyonu</li><li>• Ciltte bazal veya skuamöz hücre karsinomu dışında son 2 yıl içinde aktif malignite varlığı</li><li>• Hepatit B antijeni pozitifliği</li><li>• Biyopsi ile kanıtlanmış karaciğer hastalığı ile birlikte hepatit C</li></ul>

#### Aday Seçiminde Hastalığa Özgü Kriterler

- Prebronkodilatör FEV1 < % 25 (beklenen)  
ve/veya  
istirahat oda havası PaCO<sub>2</sub> > 55 mmHg  
ve/veya  
USOT gerektiren ilerleyici kötüleşme ile birlikte yüksek PaCO<sub>2</sub>
- İlerleyici kötüleşme ile birlikte yüksek pulmoner arter basıncı

#### 2.8.4 KOAH Alevlenmeleri

KOAH alevlenmesi “hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin akut olaylar” olarak tanımlanmaktadır (18,72). Alevlenmelerin morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmakta ve alevlenmenin sıklığı KOAH’lı hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesi ile sonuçlanmaktadır. Alevlenmelerin tanımında daha çok hastanın klinik durumundaki değişiklikler ön planda olup özgül bir tanı yöntemi yoktur. KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda mortaliteyi belirleyen en önemli parametrelerin; KOAH’ın ağırlığı, ileri yaş, eşlik eden hastalık varlığı (diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık gibi), uzun süreli hastanede yatış, entübasyon ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma, daha yüksek APACHE II skoru (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), sepsis varlığı ve çoklu organ yetmezliği olduğu bildirilmiştir(114,115).

#### KOAH Alevlenmelerin Etyolojisi

KOAH alevlenmelerinde; %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10), %10 hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte, %30’unda etyoloji belirlenememektedir (116).

#### KOAH’da alevlenme nedenleri

Başlıca nedenleri arasında enfeksiyonlar ve çevresel faktörler yer alır. Bakteriler (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus)

Virüsler (Rhinovirus, influenza, adenovirus, parainfluenza, coronavirus, respiratuar sinsityal virus)

Önceden KOAH'ı olduğu bilinen hastalar; alevlenmelerin sık görüldüğü sonbahar-kış aylarında nefes darlığı nedeniyle acil servise başvurduğunda çoğu kez "KOAH alevlenmesi" olarak ele alınırken, enfeksiyon dışı nedenler (pnömoni, pulmoner tromboemboli, pnömotoraks, plörezi, kot kırıkları/göğüs travması, sedatif ajanların, narkotiklerin ve beta blokerlerin uygunsuz kullanımı, sağ ve/veya sol kalp yetersizliği ya da aritmiler, uzun süreli oksijen tedavisi ile ilgili sorunlar) gözden kaçabilir (117). Bu nedenle KOAH alevlenmesi düşünülen bir hastada önce tanının doğruluğu, ardından bu alevlenmenin enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Potansiyel olarak patojen bakteriler; hafif alevlenmelerde balgam kültürlerinde %30 oranında saptanırken, solunum desteği gereken alevlenmelerde %70 oranında saptanmaktadır (116,118).

### **KOAH Alevlenmede Tedavi Yaklaşımı**

#### Evde Tedavi

Alevlenme sırasında hastanın önceden kullanmakta olduğu bronkodilatatör ilaçların, tercihen inhaler kısa etkili  $\beta$ 2 agonistlerin dozu ve sıklığı arttırılır. Semptomların durumuna göre inhaler kısa etkili antikolinerjik ilaç eklenir ya da dozu arttırılır (119). Sistemik kortikosteroidler KOAH alevlenmelerinde iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonlarını ve hipoksemiye düzeltir. Ayrıca erken nüks riskini ve tedavi başarısızlığını azaltır. Hastanın başlangıç FEV1 değeri %50'nin altında ise, bronkodilatatörler yanında 7-10 gün boyunca 30-40 mg/gün prednizolon önerilmektedir. Alevlenmelerde mukolitik kullanımına ilişkin yapılan çok sınırlı çalışmada, objektif yararlarının olmadığı gösterilmiştir (18).

#### Hastanede Tedavi

Hastaneye yatış gerektiren KOAH alevlenme kriterleri Tablo 10'da verilmiştir (61).

**Tablo 10.** KOAH alevlenmelerinde hastanede değerlendirme ya da yatış endikasyonları

- Yeni ortaya çıkan fizik bakı bulgularının (siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma, aritmi vb.) saptanması
- KOAH'ın şiddetli olması veya halen evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması
- Alevlenmelerin başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi
- Yüksek risk oluşturan akciğer (pnömoni vb.) veya akciğer dışı eşlik eden hastalık durumunun (kalp hastalığı, diabetes mellitus vb.) olması
- Sık alevlenmelerinin olması
- Yeni ortaya çıkan aritmilerin olması
- Tanıda belirsizlik
- İleri yaş
- Evde tedavi koşullarının olmaması, yalnız yaşama, hastalıkla başa çıkamama veya evde yeterli destek olmaması
- Arteriyel kan gazlarında pH < 7.35 veya PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg veya SaO<sub>2</sub> < %90 bulunması
- Genel durum veya aktivite seviyesinin kötü olması veya yatağa bağlı bulunması
- İstirahat halinde ani nefes darlığı gelişmesi ya da yaşamsal bulgularda değişiklik gibi semptomların yoğunluğunda belirgin bir artış

Tüm ciddi KOAH alevlenmelerinde arteriyel kan gazlarına bakılmalıdır. Hasta acil servise getirildiğinde, solunum yetmezliği hemen değerlendirilerek oksijen desteği sağlanmalı ve yaşamı tehdit edici nitelikte bir alevlenme söz konusu ise yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlenmelidir. Hiperkapni ve asidoz ile seyreden solunum yetmezliği hem başlangıçta, hem de izleyen 12 aylık dönemde yüksek mortalite göstergesidir. KOAH alevlenmelerinde oksijen tedavisinin amacı yeterli oksijenasyonun (PaO<sub>2</sub> > 60mmHg veya SaO<sub>2</sub> %90) sağlanmasıdır. Hastaneye yatan KOAH alevlenmelerinde kısa etkili bronkodilatatörler kullanılır. Hastanedeki tedavide de hastanın önceden almakta olduğu bronkodilatatörlerin dozu ve/veya sıklığı arttırılır. Alevlenmelerde kombine kullanımın daha etkili olduğuna ilişkin yeterli kanıt

yoktur. Uygulama teknikleri arasındaki etkinlik karşılaştırıldığında; ara hazne ile birlikte kullanılan yüksek doz ölçülü doz inhaler ile nebülize form arasında etkinlik benzer bulunmuştur. Ağır alevlenmelerde ve yeterli inhalasyon yapamayacak durumda olan hastalarda, nebülize form tercih edilmelidir (120). Nebülize bronkodilatatörlerin nazal depozisyonunu önlemek ve gözle ilgili yan etkilerden kaçınmak için gerekli önlemleri almak veya yüz maskesi yerine oral yoldan uygulanması önerilmektedir (121). Klinikte yaygın olarak kullanılan teofilinin KOAH alevlenmelerindeki rolü tartışmalıdır. Kısa etkili bronkodilatatörler ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda teofilin ikinci seçenek olarak düşünülebilir. Özellikle kardiyovasküler yan etki açısından dikkatli olunmalıdır. Önceden teofilin kullanan hastalarda serum teofilin düzeyine bakılması önerilmektedir. Sistemik kortikosteroidlerin (tercihen oral prednizolon) 7-10 gün, 30-40 mg/gün dozda, önemli kontrendikasyonun bulunmadığı çoğu olguda kullanılması önerilmektedir. Daha uzun süreli kullanımın olumlu etkisinin olmadığı, aksine yan etki riskinin arttığı bildirilmiştir (3). İnhaler kortikosteroidlerin ağır ve çok ağır KOAH'da alevlenme sıklığını azalttığı bilinmektedir. Alevlenmelerin tedavisinde nebülizasyonla uygulanan yüksek doz budesonid'in (4x1500 mcg) kısa ve uzun dönem etkinliğinin sistemik kortikosteroidlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; çok ciddi ataklar dışında, yüksek doz nebülize kortikosteroidlerin hiperglisemi gibi yan etkilere yol açmaması nedeniyle alevlenmelerde sistemik steroidlere bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (122). Alevlenmelerde göğüs fizyoterapisi ve mukolitik ilaçların yararı gösterilememiştir. Ödem, boyun venlerinde dolgunluk gibi kalp yetersizliğinin eşlik ettiği durumlarda diüretikler tedaviye eklenebilir. Her zaman sıvı dengesi ve beslenme izlenmeli, ek hastalıklar tedavi edilmeli ve hastanın genel durumu yakından takip edilmelidir. Hareketi kısıtlı hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin veya standart heparin gibi antikoagülanlarla profilaksi düşünülmelidir.

### KOAH Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavisi

KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı, alevlenmelerin %20-35'inin enfeksiyon dışı etkenlerle olması nedeniyle tartışmalıdır. Antibiyotik endikasyonunu belirleme açısından en sık referans alınan araştırma, 1987'de yayınlanan Anthonisen'in çalışmasıdır (124). Bu çalışmada hastalar antibiyotik ve plasebo tedavisine randomize edilmiş; hafif derecede alevlenmelerde antibiyotik ve plasebo alanlarda klinik olarak bir fark olmazken, orta derecede alevlenmelerde klinik olarak sınırlı, ancak istatistiksel olarak anlamsız, ciddi alevlenmelerde ise klinik ve istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir. Aynı konuda yapılan bir başka çalışmada, antibiyotik endikasyonunu belirleyen temel kriterin balgam pürülansı olduğu gösterilmiştir (125). Bu çalışmada; balgam kültüründe üreme olan 86 olgudan 73'ünde ve kantitatif kültüründe  $> 10^7$  cfu düzeyinde üreme olan 71 olgudan 67'sinde balgamın pürülan olduğu saptanmıştır (duyarlılık %84-94, özgüllük %77-84). Bu nedenle, üç semptomun tümüne sahip hastalara antibiyotik tedavisi başlanması, iki semptomu olanlarda antibiyotik seçeneğinin dikkate alınması, bu iki semptomdan biri balgam pürülansı ise, antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Diğer bir anlatımla, tek bir semptomu olan ve balgam pürülansı olmayan hastalarda antibiyotik kullanılmamalı, enfeksiyon dışı nedenler gözden geçirilmelidir. Bir başka çalışmada da; alevlenme nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda, antibiyotik verilmediğinde, mortalitenin arttığı ve hastane kökenli pnömoni gelişme riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, mekanik ventilasyon uygulanan ciddi alevlenmesi olan hastalara da antibiyotik verilmesi gerekmektedir (126). Alevlenmelerden en sık sorumlu olan bakteriler; *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'tir. Ancak ciddi hava yolu obstrüksiyonu, hipoksemisi, malnütrisyonu, sık hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanım öyküsü ve komorbiditesi olan olgularda; enterik Gram (-) bakteriler ve *Pseudomonas aeruginosa* artan sıklıkta izole edilmektedir (126,127). Artmış öksürük ve pürülan balgam ile seyreden KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin etkinliğini araştıran çalışmaların derlendiği bir meta-analizde; antibiyotiklerin mortaliteyi %77 ve tedavi

başarısızlığı oranını %53 azalttığı, ancak diyare insidansında küçük bir artışa neden olduğu belirlenmiştir (128). Antibiyotik kullanımı alevlenme nüksünü de anlamlı düzeyde azaltmaktadır (129). Antibiyotikler genel olarak, hava yolu obstrüksiyonunun ve alevlenmenin şiddetli olduğu olgularda, daha yararlı olmaktadır (126,130). Tedavi başarısızlığı ve alevlenme nüksü riski yüksek olan olgularda, daha yoğun antibiyotik tedavisi önerilmektedir (131). Bu risk faktörleri; ileri yaş (>65), ciddi hava yolu obstrüksiyonu (FEV1 < %50), önceki yılda üçten fazla alevlenme öyküsü ve komorbiditelerdir (özellikle kalp hastalığı) (126,132). Uluslararası rehberlerde; hafif alevlenmelerde per-oral ampisilin, amoksisilin, doksisiklin önerilmektedir (133). Ancak bilindiği gibi, bu grup temel etkenler arasında H. influenzae ve Moraxella catarrhalis bulunmaktadır ve ülkemizde bu bakterilerin beta-laktamaz üretme oranları sırasıyla, %15-90 dolayındadır. Ayrıca orta düzeydeki penisilin direnci nedeniyle, ampisilin kullanan olgularda alevlenme nüksünün anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (129).Enfektif KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavi önerileri Tablo 11'de verilmiştir.



**Tablo 11.** Enfektif KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavi önerileri

Grup	Alevlenme ve hastanın özellikleri	Olası etkenler	İlkseçenekoral antibiyotikler <sup>1</sup>	Diğer seçenekler <sup>1</sup>	Parenteraltedavi seçenekleri
A	Hafif ve basit alevlenme (solunum yetmezliği ve ciddi obstrüksiyon yok, eşlikedenkomorbidite yok, son yıl içinde 3 ya da daha az alevlenme, son 3 ayıçinde antibiyotik kullanımı yok	H.influenza S.pneumoniae M.Catarrhalis C.pneumoniae <sup>2</sup> Viruslar	Amoksisilin <sup>3</sup> βlaktam+βlaktamaz inhibitörü 2.kuşak sefalosporinler <sup>4</sup> Makrolidler <sup>2 5</sup>		
B	Orta-ağırşiddette, komplikealevlenme tedavi başarısızlığı risk faktörüvar,P. Aeruginosa için risk faktörü yok	Grup A bakteriler, βlaktamaz üreten bakteriler, Enterik Gramnegatif Bakteriler	βlaktam+βlaktamaz inh.veya2.ve3. Kuşak Sefalosporinler <sup>6</sup>	Solunumyolu etkenlerine etkiliFlorokinolonlar, gemilevofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin) <sup>7</sup>	βlaktam+βlaktamaz inh. 2 ve 3.Kuşak sefalosporinler solunumsal florokinolonlar
C	Ağırşiddetteve Pseudomonasriski taşıyan alevlenme	Grup B bakteriler P.Aeruginosa ESBL (+) EGNB	P.Aeruginosa'ya etkili florokinolon (siprofloksasin) <sup>8</sup>		P. Aeruginosa'aetkili florokinolon (siprofloksasin) <sup>8</sup> P. Aeruginosa'yaetkili βlaktam antibiyotikler <sup>8</sup>

1 Sıralamada öncelik yoktur.2 Metin içinde de belirtildiği gibi, alevlenmelerde serolojik olarak saptanmasına karşın, atipik bakterilerin gerçek bir enfeksiyon etkeni olup olmadığı net değildir, antimikrobiyal tedavide kapsanmasının gerekliliği konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.3 Balgam kültürü sonrasında penisilin duyarlı S. pneumoniae veya beta laktamaz üretmeyen bakteri olması durumunda amoksisilin verilmelidir. Ampisilinin biyoyararlanımının amoksisiline göre daha düşük olduğu unutulmamalıdır. 4 Sefuroksim aksetil ve sefprozil H. influenzae'ye karşı en etkin 2. kuşak sefalosporinlerdir. 5 H. influenzae'ye karşı en etkili makrolid azitromisin, S. pneumoniae'ye karşı en etkili ise klaritromisindir.6 Üçüncü kuşak non-pseudomonal sefalosporinler; seftriakson, sefotaksim7 Son üç ay içinde beta-laktam kullanan ya da penisilin allerjisi olan hastalarda ilk seçenektirler. Bu florokinolonlar, alevlenme etkenlerine etkinlik düzeylerinin yüksek olması, akciğer dokusu ve solunum yolu sekresyonlarında yüksek konsantrasyonlara ulaşmaları ve iyi bakteriyel eradikasyon sağlamaları nedeniyle ilk seçenek olarak düşünülebilirler. Ancak kullanım sıklığının artmasının direnç gelişme riskini arttırabileceği unutulmamalıdır.8 Bu hastalarda balgam kültür-antibiyoqramı yapılması önerilir. Etkene ve direnç sonuçlarına göre, başlanan ampirik tedavi yeniden düzenlenebilir, daha dar spektrumlu bir ilaç seçilebilir.

### Alevlenmelerde yoğun bakım endikasyonları

KOAH alevlenmelerinde yoğun bakım endikasyonları; tedaviye iyi yanıt vermeyen nefes darlığı, mental durumda değişiklikler (konfüzyon, letarji, koma), oksijen tedavisi ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulamasına rağmen kötüleşen ya da düzelmeyen hipoksemi ( $\text{PaO}_2 < 40$  mmHg) ve/veya ciddi ya da kötüleşen hiperkapni ( $\text{PaCO}_2 > 60$  mm Hg) ve/veya ciddi ya da kötüleşen solunumsal asidoz ( $\text{pH} < 7.25$ ), invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gereksinimi ve hemodinaminin stabil olmamasıdır (vazopressöre gerek duyulması) (Tablo 12) (61).

**Tablo 12.** KOAH alevlenmelerinde yoğun bakım birimine yatış endikasyonları

- Başlangıçtaki acil tedaviye yeterli yanıt vermeyen şiddetli nefes darlığı
- Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, letarji, koma)
- Oksijen desteğine ve NIMV'ye rağmen yanıt alınamayan belirgin hipoksemi ( $\text{PaO}_2 < 40$  mmHg) ve/veya şiddetli/ağırlaşan hiperkapni ( $\text{PaCO}_2 > 60$  mmHg) ve/veya şiddetli/ağırlaşan solunumsal asidoz ( $\text{pH} < 7.25$ )
- IMV gereksinimi
- Hemodinamik dengesizlik-vazopressör uygulaması gereksinimi

### KOAH alevlenmelerinde mekanik ventilasyon endikasyonları

Mekanik ventilasyon altta yatan solunum yetmezliği düzelinceye kadar uygulanan bir destek tedavisidir. Mekanik ventilasyon noninvaziv ya da invaziv olarak uygulanabilir. Noninvaziv mekanik ventilasyon yüz veya burun maskesiyle, invaziv mekanik ventilasyon ise endotrakeal tüp (entübasyon tüpü ya da trakeotomi kanülü) aracılığı ile uygulanmaktadır. Bilinci açık, koopere, bulber fonksiyonları (yutma ve öksürük) korunan, kliniği stabil olan hastalarda NIMV uygulanmalıdır. NIMV başarı oranı %80-85 olarak bildirilmektedir (134,135). KOAH alevlenmelerinde mekanik ventilasyon endikasyonları; solunumsal asidozun varlığı ( $\text{pH} < 7.35$  ve  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg) ve solunum sayısı  $> 24$ /dakika olmasıdır (72). NIMV kontrendikasyonları; solunumun durması, stabil olmayan kardiyovasküler

durum (hipotansiyon, aritmi, miyokard enfarktüsü), bilinç bulanıklığı, somnolans, uyumsuzluk, yapışkan ya da koyu sekresyon, aspirasyon riskinin yüksekliği, yakın zamanda yüz cerrahisi ya da gastrointestinal cerrahi, kafa ve yüz travması, nazofarenks anomalileri, yanık, aşırı obezitedir. Hiperkapniye bağlı bilinç bozukluğu kontrendikasyon değildir (72). NIMV; pH < 7.25 ise yoğun bakım ünitesinde uygulanmalı ve acil entübasyon için hazırlık yapılmalıdır. NIMV öncesinde arteriyel kan gazı alınmalıdır. Yüz maskesi kullanılmalıdır. Basınç desteği (10-15 cm H<sub>2</sub>O) ve PEEP (4-8 cm H<sub>2</sub>O) ile tedaviye başlanmalıdır. NIMV başarısı 1-2. ve 4-6. saatlerde alınan arteriyel kan gazları ve hastanın kliniği ile değerlendirilmelidir. Solunumsal asidozun düzelmesi ve nefes darlığının gerilemesi NIMV'nin başarılı olduğunu gösterir (72). Solunum dürtüsünün az olduğu hastalarda kontrollü mekanik ventilasyon (volüm ya da basınç kontrollü modlar) şeklinde uygulanabilir. PaCO<sub>2</sub> düşüp bilinç açıldıktan ve solunum sayısı arttıktan sonra olağan NIMV moduna dönülebilir. IMV endikasyonları ise; NIMV'nin başarısız olması, pH <7.25 ve PaCO<sub>2</sub>> 60mmHg, yaşamı tehdit eden hipoksemi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mm Hg) ve solunum sayısı > 35/dakika olmasıdır (72).

KOAH alevlenmelerinde NIMV uygulaması ile; asidozda düzelme, PaCO<sub>2</sub>'de düşme, solunum sayısında azalma, hastanede kalma süresinde kısalma, entübasyon ve mortalite oranlarında azalma bildirilmektedir (136,137). Ortalama 2,4 hastadan birinde entübasyon, 6,3 hastadan birinde ise mortalite önlenmektedir (138). KOAH alevlenmesi nedeniyle NIMV uygulanan hastalarda sadece medikal tedavi ya da IMV uygulananlara göre bir yıllık mortalitenin daha düşük olduğu bildirilmektedir (139,140).

#### Hastaneden taburcu etme ve izlem kriterleri

KOAH alevlenmelerinde hastanede tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği konusunda yeterli klinik veri bulunmamaktadır. GOLD rehberine göre sınırlı bilgiyle desteklenen taburcu etme kriterleri Tablo 13'te belirtilmiştir (61). Taburcu olduktan sonra erken dönemde hastaların rehabilitasyon

programlarına alınmaları ile egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamaktadır. Alevlenme sırasında hipoksemi gelişmişse taburculukta ve ilk kontrolde arteriyel kan gazları yeniden değerlendirilmelidir. Eğer hipoksemi devam ediyorsa uzun süreli oksijen tedavisine başlanmalıdır.

**Tablo 13.** KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburcu etme kriterleri

<ul style="list-style-type: none"><li>• İnhalasyon bronkodilatör tedavinin 4 saatte birden daha sık uygulanması gerekmiyor</li><li>• Başlangıçta yatağa bağımlı olan hasta odada dolaşabiliyor</li><li>• Hasta yemek yiyebiliyor ve nefes darlığı nedeniyle sık uyanma olmaksızın uyuyabiliyor</li><li>• Klinik olarak ve arteriyel kan gazları 12-24 saattir stabil</li><li>• Hasta (ya da evdeki bakıcısı) ilaçların doğru kullanımını tam olarak anlamış</li><li>• İzlem ve evde bakım olanakları (örn. Hemşirenin ev ziyareti, oksijen desteği, beslenme) tamamlanmış</li><li>• Hasta, ailesi ve hekimin hastanın evde başarıyla tedavi edilebileceği düşüncesinde olması</li></ul>
---

## 2.9 Komorbiditeler

Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlar. Tüm dünyada 65 yaş üzeri bireylerin %25'inde, KOAH'ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki tanesinin, %10'unda ise üç veya daha fazlasının bulunduğu bilinmektedir (141). Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu ve depresyondur. KOAH'la arasında nedensel bir ilişki olsun ya da olmasın komorbiditeler hastalığın klinik seyrini etkilemektedir ve sadece ileri evre KOAH'la (Evre III, IV) sınırlı olmayıp hastalığın erken evrelerinde de (Evre I-II) görülebilmektedirler (142). Komorbiditeler KOAH'da sağlık sonuçlarını belirgin derecede etkiler; gerçekte KOAH'lı hastaların çoğu kardiyovasküler hastalıklar (~% 25), kanser (özellikle akciğer kanseri, (% 20-

33) ve diğer sebepler (%30) gibi solunumsal olmayan hastalıklar nedeniyle ölürlür. KOAH alevlenmelerine bağlı solunum yetmezliği, özellikle şiddetli KOAH'ı olan hastalarda ölümlerin %4-35'inden sorumludur (143). Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını da arttırdığı bilinmektedir (18,144). KOAH ve komorbid hastalıkların giderek artan sıklığı ve neden oldukları toplumsal yük nedeniyle bu hastalıklara farklı bir yaklaşım gerekmektedir. KOAH ve komorbid hastalıklar multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Böylece KOAH'ın komorbid hastalıklar nedeniyle kötüye gidişi önleneceği gibi, KOAH'lıların erken evrede tanı almalarını sağlamak mümkün olacak ve ilgili disiplinler içinde de farkındalık yaratılacaktır.

### **2.9.1 Sistemik İnflamasyon ve Komorbiditeler**

KOAH ve komorbiditelerin arasındaki yakın ilişkiyi açıklayacak iki görüş öne sürülmektedir. Birincisi; akciğerdeki inflamasyonun sistemik dolaşıma dökülmesi, ikincisi; diğer organlarda sistemik inflamatuvar hastalık varlığıdır. İlk görüş akciğerlerde gerçekleşen enflamatuvar sürecin sistemik dolaşıma adeta 'taşması' ile sistemik etkilerin görülmesidir. Sigara içimi; antioksidan etkiyi direkt olarak inhibe ederek oksidan yükün artmasına yol açar ve reaktif oksijen radikallerinin yüksek konsantrasyonda salınımına neden olur. Böylece normal doku dengesini sağlayan önemli proteazlar inhibe edilmiş olur. Serin proteazlar (nötrofil elastaz, NE) ve metalloproteinazlar amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Bu durumda gelişen fizyopatolojik sürecin merkezinde akciğerler yer almaktadır. İlk görüş temel alındığında; tedavi primer olarak akciğerleri hedef almakta, sistemik etkilenimler ise ikincil olarak düşünülmektedir. Sigara içimi hava yolu obstrüksiyon gelişimi olmaksızın da kardiyovasküler sistem başta olmak üzere diğer sistemlere ait patolojilere neden olabilir. Bu durumda ise temel fizyopatolojik süreç, 'sistemik inflamasyon'dur. İkinci görüş temel alındığında; birçok organda etkilenime neden olan sistemik enflamatuvar sürecin bir komponenti olarak akciğerlerin bu zincirleme mekanizmalara katılmasıdır. İkinci görüşe göre tedavi sistemik enflamatuvar sürece odaklanmalıdır (145).

Kronik inflamasyondan; interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) ve interlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) sorumlu tutulmaktadır. Özellikle ekspirasyon havasında ve kanda bu belirteçlerin ölçümü, uzun süreli salınımlarının olduğunun saptanması, KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğunun göstergesi olarak düşünülmektedir. IL-6'nın iskelet kas fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (146). TNF- $\alpha$  enflamatuvar süreçte; lökosit ve epitel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunda, diğer pro-enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunda ve angiogenezde rol oynar. TNF- $\alpha$ 'nın KOAH'daki kas erimesi ve kaşeksiden sorumlu temel faktör olduğu bilinmektedir (147). KOAH'daki alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği sonucu oluşan hipoksinin de, sitokinlerin salınımına yol açarak inflamasyon sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir (148). Sistemik inflamasyonun göstergesi olarak ayrıca dolaşımda C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, serum Amiloid A, Surfaktan Protein D artışı gösterilmiştir. Stabil KOAH'lı olgularda plazma CRP yüksekliğinin; mortalite, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca fibrinojenin, alevlenme şiddetini belirlemede belirteç olarak kullanılabileceği de bildirilmiştir (149,150). 2007'de yayınlanan bir makalede 10 paket/yıldan fazla sigara içen, 40 yaşından büyük, klinik ve fonksiyonel olarak KOAH'la uyumlu kişilerde tanının sadece KOAH la sınırlandırılmaması; solunum, kardiyovasküler ve metabolik sistemin klinik ve fonksiyonel olarak ayrıntılı incelenerek kronik sistemik inflamatuvar sendromun ipuçlarının aranması gerektiği belirtilmiştir (151). Kronik sistemik inflamatuvar sendrom tanısı aşağıda belirtilen 6 komponentden en az 3 tanesinin bulunması ile konur:

- 40 yaşından büyük olma
- 10 paket/yıldan fazla sigara öyküsü
- KOAH'la uyumlu semptom ve akciğer fonksiyonları
- Kronik kalp yetmezliği
- Metabolik sendrom
- CRP artışı

## 2.9.2 İskelet Kas Güçsüzlüğü

Vücut ağırlığı, iki kompartman modeline göre yağ dokusu ve yağsız vücut kitlesinden oluşur. Moleküler düzeyde vücut kompozisyonunu belirlemede kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Dual- enerji x-ray absorpsiyometri ve biyoelektrik impedans analizi, son yıllarda en çok kullanılmaya başlanan yöntemlerdir (152). Biyoelektriksel impedans analizi tekniği ile vücut yağ yüzdesi (% F), vücut yağ miktarı (FM), yağsız vücut yüzdesi (% LBM), yağsız vücut kitlesi (LBM), vücut su yüzdesi (%), vücut su miktarı (TW), vücut kitle indeksi (BMI) gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır.

Yağsız Vücut Kitle indeksi (FFMI)= Yağsız Vücut Kitlesi (FFM)/ boy<sup>2</sup>  
Normalde FFMI'nin kadınlarda; >15 kg/m<sup>2</sup>, erkeklerde; >16 kg/m<sup>2</sup> olması beklenir ancak KOAH'da kaşeksi tanımı için erkeklerde <17kg/m<sup>2</sup>, kadınlarda <14 kg/m<sup>2</sup> olarak kullanılmasının daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (153). Ayaktan izlenen stabil KOAH hastalarının yaklaşık %20'si, akut solunum yetmezliği olan hastaların %40'ı ve mekanik ventilasyon desteği gerektiren hastaların % 70'inde kilo kaybı ve kas kaybı mevcuttur (154,155). Özellikle ağır ve çok ağır KOAH'da; kasların morfolojisi, kütlesi, oksidatif kapasitesi ve direncinde önemli değişiklikler olmaktadır. KOAH'lı olgulardan yapılan kas biyopsilerinde; oksidatif ve glikolitik enzimlerde anlamlı azalma gösterilmiştir. Sonuç olarak kaslar, yavaş kasılan ancak çabuk yorulan kaslar haline dönüşür. Bu durum erken laktik asidoz ve egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır. Kaslardaki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden sistemik inflamasyon yanı sıra uzamış immobilizasyon, kasların kullanılmaması, hipoksemi, hiperkapni, asidoz, malnütrisyon, sistemik steroid kullanımı da sorumlu tutulmaktadır. Kas kuvveti ve dayanıklılığının kaybı; çabuk yorulma, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır. Kas güçsüzlüğünün, morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (156). Kas dayanıklılığı ve kas yorgunluğunun fonksiyonel değerlendirilmesi amacıyla çok sayıda ölçüm yöntemi (izometrik ve izotonik kontraksiyon, egzersiz sırasında

elektromiyografik ölçüm vb.) kullanılmaktadır. Ancak pratik olarak subjektif yorgunluk algılamasının değerlendirilmesi için; egzersiz sırasında Borg ve Görsel Analog Skalası tercih edilir (157). Açıklanamayan kilo kaybı, FEV1 ve PaO2 gibi akciğer fonksiyonlarını gösteren parametrelerden bağımsız bir şekilde kötü prognozla ilişkilidir (158). Kas güçsüzlüğünün tedavisi; pulmoner rehabilitasyon programlarında uygulanan egzersiz eğitimi ile kasların oksidatif kapasitesi ve dayanıklılığının artırılmasıdır.

### **2.9.3 KOAH'da Beslenme Bozukluğu ve Destek Tedavisi**

Birçok çalışmada KOAH'lı hastalarda beslenme bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Beslenme bozukluğu kapsamında kalori alımında azalma, vücut kompozisyonunda değişim ve bazal metabolizma hızında artış yer almaktadır. Ağır KOAH'lı hastaların % 50'sinde, hafif-orta KOAH'lılarda ise % 10-15 oranında, çoğunlukla iskelet kas kaybına bağlı açıklanamayan kilo kaybı vardır. Klinik olarak belirgin kilo kaybı görülmeyenlerde yağsız kitle, yağ kitlesi ve kemik mineral içeriği gibi vücut kompozisyonunda değişiklikler oluşur. Yağsız vücut kitlesinin (FFM) ise vücut kitle kaybını belirlemede BMI'ya göre daha objektif veri olduğu kabul edilir. Özellikle KOAH'lı hastalarda FFM azalması solunum ve periferik kas fonksiyonlarını, egzersiz kapasitelerini ve genel sağlık durumunu olumsuz etkilemektedir (159). KOAH'lı olgularda nütrisyonel değerlendirmenin amacı; beslenme durumu bozuk ve beslenme ile ilgili sorunları olan olguların saptanmasıdır. Nütrisyonel değerlendirme; klinik veriler, vücut bileşimi verileri ve biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Serum albümin, total lenfosit sayısı, serum transferin, serum prealbümin, total demir bağlam kapasitesi ve serum kolesterol düzeylerinin araştırılmasıyla, biyokimyasal olarak beslenme bozukluğu ve malnütrisyon belirlenebilmektedir.

### **2.9.4 Kardiyovasküler Hastalık**

KOAH ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının patofizyolojik olarak ortak birçok yönü vardır ve sıklıkla birlikte bulunmaktadır. Her iki hastalık da



ileri yaş hastalığıdır. İkinci önemli etken, etyolojide sigaranın yer almasıdır. Ancak sigara, yaş, obezite vb. kardiyovasküler risk faktörleri dışlandıktan sonra dahi her iki hastalığın birlikteliği mümkün olabilmektedir (160). İnflamatuvar sürecin her iki hastalığın ortak patogenezi oluşturduğu düşünülmekle birlikte, inflamasyon dışı bazı mekanizmalar da bu hastalıkların karşılıklı etkileşiminde rol oynayabilmektedir.

KOAH'da koroner arter hastalığı, inme ve ani ölüm riski artmıştır. Hava yolu obstrüksiyonu olan olguların yaş, cins ve sigara içiminden bağımsız olarak miyokard infarktüsünden ölme riskinin yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Akciğer Sağlığı Çalışmasında (Lung Health Study), hafif ve orta KOAH'lı olgularda ölüm nedenleri incelendiğinde; kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanserinin ilk sıralarda yer aldığı saptanmıştır (61). KOAH'lı hastalar arasında koroner ateroskleroz ile ilişkili kalp yetmezliği sıklığı % 20 bulunmuştur (161). Semptom ve belirtileri birbiri ile karıştığı için KOAH'da kalp yetmezliğinin tanısı zordur. BNP (B tipi natriüretik peptid) veya NT-proBNP (N-Terminal prohormon beyin natriüretik peptid)'nin ölçümü KOAH alevlenmelerini, dekompanse kalp yetmezliğinden ayırtmakta faydalı olabilir. Bununla birlikte kompanse kalp yetmezlikli hastaların % 25'inde BNP <100 pg/ml olduğu için stabil KOAH'lı hastalarda ekokardiyografi, BNP'den daha güvenilirdir (162).

Sigaranın bırakılması ile kardiyovasküler komplikasyonlar ve kanser riskinin azaldığı vurgulanmıştır. FEV1'deki her %10'luk azalma; tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %14, kardiyovasküler mortaliteyi %28 ve fatal olmayan koroner patolojileri %20 oranında arttırmıştır (163). Hastalık evresi arttıkça inflamasyon yoğunluğu artmakta ve kardiyovasküler patolojilerin de gelişimi hızlanmaktadır (164). KOAH'da sigara içimi sonucu ortaya çıkan endotelial hasar, hipoksik vazokonstrüksiyon, sistemik inflamasyona bağlı vasküler yeniden yapılanma, pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimine neden olur. KOAH'a bağlı pulmoner hipertansiyonda; kardiyak atımda artış olsun ya da olmasın pulmoner arter basıncındaki hafif düşüşler dahi gaz

değişiminde bozulmaya neden olduğundan ve uzun dönemde klinik yarar sağlamadığından, sistemik ve selektif vazodilatatörler önerilmemektedir (165).

### 2.9.5 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diabet gelişmesi ile ilişkili olarak, bozulmuş glukoz ve insülin metabolizması, obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi risk faktörlerinin bir araya gelmesi ile oluşan proinflamatuvar, protrombotik bir durumdur. 155 farklı tanımlama yapılmış olsa da en son tanımlanan AACA (American Association of Clinical Anatomists) 2003 kriterlerine göre:

İnsülin direnci için yüksek risk\*\* veya  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  veya Bel çevresi;  $\geq 102$  cm (E)  $\geq 88$  cm (K) durumuna ek olarak aşağıdakilerden en az 2 tanesinin varlığı metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır:

0. saat glukoz  $\geq 110$  mg/dl 2. saat glukozu  $\geq 140$  mg/dl

HDL:  $< 40$  mg/dl (E)  $< 50$  mg/dl (K)

Trigliserit  $\geq 150$  mg/dl

AKB  $\geq 130/85$  mmHg

Metabolik sendrom prevalansı, yaş ve etnik özelliklere göre değişir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, "National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) "III verilerine göre metabolik sendrom prevalansı, genel popülasyonda % 22, 20-29 yaş grubunda %7, 60-69 yaş grubunda %44, 70 yaş üzerinde %42 olarak bildirilmiştir. NHANES 1999-2000 verilerine göre sendromun sıklığı kadınlarda giderek artmaktadır. Ülkemizde, 2004 yılı Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarında National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) kriterlerine göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olup, kadınlarda % 41,1, erkeklerde % 28,8'dir (167). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, NCEP-ATP III kriterlerine göre erişkinlerde metabolik sendrom, erkeklerin % 31'inde ve

kadınların %43'ünde görülmüştür (167). KOAH'daki sistemik inflamasyon sonucu açığa çıkan proenflamatuvar sitokinler, insülin reseptörlerini bloke ederek insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'lı olgularda diabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalığının birlikteliği metabolik sendrom sıklığını yansıtmaktadır. Hafif KOAH'da bile diabetes mellitusun yaklaşık 1,5 kat arttığı bildirilmektedir (168).

### **2.9.6 Osteoporoz**

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik mineral yapısında bozulma ile karakterize, kemiklerde kırıklara sebep olabilen sistemik kemik hastalığıdır. Osteoporozun klinik öncesindeki dönemine osteopeni denir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre bu tanımlamalar kemik mineral dansitesi ölçümleriyle yapılmaktadır. Kemik dansitometrisi ölçümünde dünyada en çok kullanılan metod dual enerji x-ray absorpsimetridir (DEXA). Bu metoda göre osteopenide T skoru -1 ile -2,5 aralığında iken osteoporozda T skoru < -2,5'dur (166).

Birçok çalışmada KOAH'lı hastalarda, hafif evrede bile, kemik mineral dansitesinin düşüklüğü ve osteoporoz prevalansı çok yüksek bulunmuştur (169,170). İlginç olarak osteoporoz erkeklerde kadınlardan daha sık gözlenmiştir. Travmatik ve travmatik olmayan kırıklar ise her iki cinsiyette de aynı gözlenmiştir. Vertebral kırıklar KOAH'lı hastalarda göreceli olarak yaygındır ve kifoz ile sonuçlanır. Bu da solunum fonksiyonlarını kısıtlayabilir (171). KOAH hastaları osteoporoz için birçok risk faktörü taşımaktadır; ileri yaş, sedanter yaşam, sigara, kötü beslenme, düşük vücut kitle indeksi, yüksek dozlarda inhale steroid kullanımı, aralıklı sistemik steroid kullanımı gibi (172). Ayrıca KOAH'ın kendisi de sistemik inflamasyon nedeni ile osteoporoz için bir risk faktörüdür.

### **2.9.7 Akciğer Kanseri**

KOAH akciğer kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür, kronik bronşit ve/veya amfizem akciğer kanseri riskini KOAH'ı olmayan sigara içicilere göre

2-5 kat arttırmaktadır (173). Akciğer kanser gelişimi, KOAH'daki artmış inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili bulunmuştur. Sigara dumanı maruziyeti sonrası salınan interlökin ve diğer sitokinler anjiogenezisi uyarabilmektedir. KOAH'lı olgular sigarayı bıraksalar bile akciğer kanserine yönelik risk azalmakla birlikte devam etmektedir (174,175). İlginç bir şekilde, yaklaşık yarım milyon sigara içmeyen kişi üzerinde yapılan büyük prospektif bir çalışmada akciğer kanserinin hiç sigara içmemiş KOAH hastalarında daha yaygın olduğu saptanmıştır (176).

### **2.9.8 Anemi**

Özellikle ciddi hastalığı olan olgularda, %15-30'a varan düzeylerde yüksek anemi prevalansı saptanırken, polisiteminin %6 civarında olduğu bildirilmektedir (177). Hemogloblin seviyesi bağımsız ve güçlü bir şekilde egzersiz kapasitesinde azalma ve dispne artışı ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda anemi bağımsız bir şekilde mortalitenin belirleyicisidir (178). Anemi kronik inflamasyon ve yüksek konsantrasyondaki eritropoetin etkisine karşı oluşan dirence bağlı olarak genellikle normokrom normositer tiptedir (179). Eritropoetin tedavisi end-organ direnci nedeniyle faydalı olamaz, ancak gerekli olan hastalara kan transfüzyonu yapılabilir. Demir destek tedavisi ise oksidatif stresi arttıracığı için zararlıdır (160).

### **2.9.9 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)**

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına göre OSAS;“Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) ve ya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur.” şeklinde tanımlanmaktadır (180). Hastalığın prevalansı % 1-5 arasındadır. Majör semptomlar “horlama”, “tanıklı apne” ve “gündüz aşırı uyku halidir”. Polisomnografi OSAS tanısı için "altın standart" tanı yöntemidir. Polisomnografi sonuçlarına göre apne-hipopne indeksi <5 Normal, 5-15 Hafif, 16-30 Orta, >30 Ağır şeklinde sınıflandırılabilir (180). KOAH'lı olgularda, özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve artan yaşla birlikte uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ile OSAS birlikteliği (overlap

sendrom) ise, en sık görülen patolojidir. Epidemiyolojik çalışmalarda OSAS'ı olan hastaların % 20'sinde KOAH olduğu, KOAH'lı hastaların ise hastalığın ağırlığından bağımsız bir şekilde % 10'nda obstruktif uyku apne sendromu olduğu gösterilmiştir (181). KOAH ve uyku bozukluklarında görülen noktürnal oksijen desatürasyonu, zamanla pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olur. KOAH ve uyku bozukluklarına kardiyovasküler sistem hastalıklarının da eşlik etmesi, etyolojide sistemik inflamasyonun önemli rol oynadığını düşündürmektedir. OSAS'lı hastalar ayrıca KOAH'nın endotel disfonksiyonu, kalp yetmezliği, diyabet ve metabolik sendrom gibi bazı komorbiditelerini paylaşmaktadır(181).

### **2.9.10 Depresyon**

Fiziksel kısıtlanmaya bağlı olarak KOAH'lı olgular çoğu zaman sosyal yaşamdan izole olarak yaşamak durumunda kalırlar KOAH'lı hastalarda anksiyete ve depresyon çok sıktır ve diğer kronik hastalıklardan daha sık görülür. Anksiyete ve depresyon semptomları, KOAH semptomları ile karıştığı için tanı çoğunlukla konulamaz. Klinik olarak stabil KOAH'lılarda majör depresyon sıklığı % 19-42 bulunmuştur (182,183). Tarama anketlerindeki metodoloji farklılıkları ve depresyon tanısını belirlemede kesim noktalarındaki değişkenlikten dolayı KOAH'lı hastalarda depresyon tanısı için bir standart yaklaşım yoktur. Tedavi edilmemiş depresyon ise hastaneye başvuru sıklığını ve hastanede yatış süresini arttırarak yaşam kalitesini bozar ve erken ölümlere yol açar (183). KOAH'lı hastalarda antidepresanlarla ilgili birkaç klinik çalışma vardır, ancak sonuçları yetersizdir. Son yayımlanan bir çalışmada pulmoner rehabilitasyonun dispne ile birlikte depresyon ve anksiyeteyi de düzelttiği gösterilmiştir (184).

### **KOAH'da Komorbidite ve Ekonomik Yük:**

Yaşam süresinin uzaması tüm dünyada kronik hastalıkların artışı ile birlikte aynı bireyde birden çok hastalığın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu durum büyük bir ekonomik ve sosyal yüke yol açar. Güncel bir çalışmada KOAH'lı olguların yaklaşık %24'ünde birden fazla hastalığın eşlik ettiği ve

sağlık harcamalarını %33 oranında arttırdığı saptanmıştır. KOAH'lı olguların hastaneye başvuru ve ölüm nedenlerinin, solunumsal problemlerden çok komorbid durumlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (185).

### 2.10 Doğal Seyir ve Prognoz

KOAH mortalite ve morbiditesinin en önemli belirleyicisi FEV1 'deki azalmadır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV1 azalması ile değerlendirilir. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV1 değeri 35 yaşından sonra her yıl yaklaşık 25-30 ml kadar azalır. Bu azalma sigaranın zararlı etkilerine duyarlı kişilerde günlük sigara tüketimine paralel olarak daha hızlı olup, yılda 150 ml ye kadar ulaşabilir (33). Hava yolu obstrüksiyonunu reversibilite özellik taşıması, prognoz açısından olumlu bir faktördür. Ağır hava yolu obstrüksiyonu varsa ve hiperkapni ile birlikte ise prognoz kötüdür. Prognoz özellikle FEV1 değeri beklenenin %50'sinden daha az olan hastalarda kötüdür. FEV1 değeri 1 litrenin altında olan hastalarda solunumsal sakatlık gelişir ve oluşan ciddi dispne nedeni ile günlük etkinlikler sürdürülemez. Bu hastalarda 1 yıl içinde mortalite yaklaşık % 50' dir. Ağır hava yolu obstrüksiyonuna rağmen bazı hastaların daha uzun süre yaşayabildikleri saptanmıştır. Bunun olası nedeni KOAH' daki ölümlerin genellikle akut solunum yetmezliği, pnömoni, pnömotoraks, kardiyak aritmi veya akciğer embolisi gibi komplikasyonlar sonucu olmasıdır (33). KOAH'da yaşam süresini kısaltan faktörler Tablo14'de belirtilmektedir.

**Tablo 14.** KOAH'da yaşam süresini kısaltan faktörler (31)

<ul style="list-style-type: none"><li>· İleri yaş</li><li>· Sigara içmeye devam edilmesi</li><li>· FEV 1'in &lt; % 50 olması</li><li>· FEV 1' deki azalmanın hızlı olması</li><li>· Bronkodilatatörlere yanıtızsızlık</li><li>· Tedavi edilemeyen ileri derecede hipoksemi</li><li>· Kor pulmonale</li></ul>
--

### Progresyon ve Komplikasyon Gelişiminin İzlenmesi:

Hastalık seyrini izlemede rutin olarak kullanılacak parametreler üzerinde kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. FEV1 ölçümü hastalık progresyonunun izlenmesinde en sık kullanılan parametredir (18,100). FEV1’de hızlı azalma; aktif olarak sigara içenlerde ve sık alevlenme geçiren hastalarda görülmektedir ve hızlı FEV1 kaybı mortalitenin belirleyicisidir (186,187). Prognostik öneme sahip olduğu gösterilen diğer parametreler Tablo 15’te gösterilmektedir (61). Özellikle semptomlar, yıllık FEV1 kaybı ve BODE indeksi izlemede sıklıkla kullanılmaktadır. İzlem sıklığı hastalık durumuna, seyrine ve sağlık sistemine göre belirlenmelidir (188,190). Hafif ve orta KOAH’da yılda en az bir kez kontrol yapılması uygundur. Hastanın durumuna göre gerekirse daha sık kontrol planlanabilir. Ağır-çok ağır KOAH’da ise yılda en az 2 kontrol yapılmalıdır (188,119).

**Tablo 15.** KOAH’da prognostik öneme sahip parametreler

• FEV1	• Alevlenme sayısı ve şiddeti
• Hastane yatış sıklığı	• İleri yaş
• Vücut kitle indeksi (VKİ)	• Arteriyel kan gazları
• Uzun süreli oksijen tedavisi	• İnspiratuvar kapasite/total akciğer kapasitesi
• MMRC dispne ölçeği	• BODE indeksi (VKİ- FEV1- MMRC- 6DYT)
• Maksimal oksijen tüketimi	• Pulmoner hipertansiyon
• Yaşam kalitesi	• Oral kortikosteroid kullanımı
• Komorbiditeler	• Egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme mesafesi, artan hızda mekik yürüme testi)

Egzersiz testi: Altı dakika yürüme testi, artan hızda mekik yürüme testi, kardiyopulmoner egzersiz testi gibi farklı yöntemler vardır. Altı dakika yürüme testi; genel, pulmoner, kardiyovasküler ve kas sistemlerinin entegre cevabını değerlendirir. Günlük fiziksel aktiviteler için fonksiyonel egzersiz düzeyini

yansıtır. Ağır ve çok ağır KOAH'da sadece solunum fonksiyon testlerinin kullanılması ile saptanamayan klinik değişikliklerin tanımlanmasında yardımcıdır ve prognozun değerlendirilmesinde yararlıdır (190).

Elektrokardiyografi: Kor pulmonale tanısında yardımcı inceleme olarak önemlidir. Ayrıca kardiyovasküler komorbiditelerin tanı ve izleminde önemlidir.

Ekokardiyografi: Fizik muayenede boyun ven dolgunluğu, alt ekstremitelerde ödem gibi kor pulmonaleyi düşündüren yeni bulgular geliştirse ekokardiyografi ile kor pulmonale tanısı konulur ve takibi yapılır.

Akciğer grafisi: Komplikasyonlar ve hemoptizi gibi yeni semptomlar ortaya çıkarsa radyolojik inceleme gerekir.

Hematokrit: Kronik hipoksemi, polistemiye (hematokrit >%55) yol açabilir. Anemi tahmin edilenden daha fazladır (%10-15). Uzun süreli oksijen tedavisi alan hastalarda düşük hematokrit değerleri prognozu olumsuz etkilemektedir. Hematokrit < %35'in altında olan hastalarda hem sağ kalım süresinde kısalma, hem de hastaneye yatış sıklığında artış görülmektedir (191).

Nütrisyonel Durum: Vücut kitle indeksinde azalma ( $VKİ < 21 \text{ kg/m}^2$ ) mortalite için bir risk faktörü olduğundan kaşektik hastaların yakından takip edilmesi ve pulmoner rehabilitasyon programı kapsamında beslenmenin düzenlenmesi gerekir (192). Yağsız vücut kitlesi ölçümüne göre kas yıkımı hakkında bilgi edinmek mümkündür.

Solunum kas fonksiyonları: Maksimum inspiratuvar ve ekspiratuvar ağız içi basınç ölçümleriyle solunum kas fonksiyonları değerlendirilebilir. Solunum fonksiyon testiyle açıklanamayan nefes darlığı veya hiperkapni



varlığında ve periferik kas güçsüzlüğünden şüphelenilen durumlarda inspiratuvar kas gücü ölçümleri yapılması önerilir (18).

Uyku çalışması: Obstrüktif uyku apne sendromunu düşündüren semptomlar varsa uyku çalışması yapılması düşünülebilir .

#### Farmakoterapinin İzlenmesi

Hastanın kullandığı ilaçların dozları, yan etkileri, semptom kontrolü ve tedaviye uyumları değerlendirilmelidir.

#### Alevlenmelerin İzlenmesi

Alevlenmelerin sıklığı, şiddeti, nedenleri ve nerede tedavi edildikleri (evde, hastanede/acil serviste veya yoğun bakımda), antibiyotik, sistemik steroid kullanımı ve mekanik ventilasyon desteği değerlendirilmelidir.

#### Komorbiditelerin İzlenmesi

Ek hastalıklar yaşam kalitesini, morbiditeyi ve mortaliteyi olumsuz yönde etkiler. Diğer taraftan KOAH'ın kendisi de ek hastalıkların seyrini olumsuz yönde etkileyerek morbidite ve mortaliteyi artırır. Bu nedenle komorbiditelere yönelik koruyucu yaklaşım, erken tanı ve tedavi önemlidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Çalışmanın şekli

Bu çalışma geriye yönelik kohort tipi bir çalışmadır. Çalışmamız için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan *29.06.2011 tarih ve 248 sayılı karar* ile onay alınmıştır.

#### 3.2 Olgu seçimi

Çalışmamızda Ocak 2000-Mayıs 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde (GÜTF GHK) KOAH nedeni ile yatarak tedavi gören hastalar değerlendirilmiştir. Hasta bilgilerine; hastane arşivinde kayıtlı hasta dosyaları ve hastane veri tabanı "avicenna" taranarak ulaşıldı.

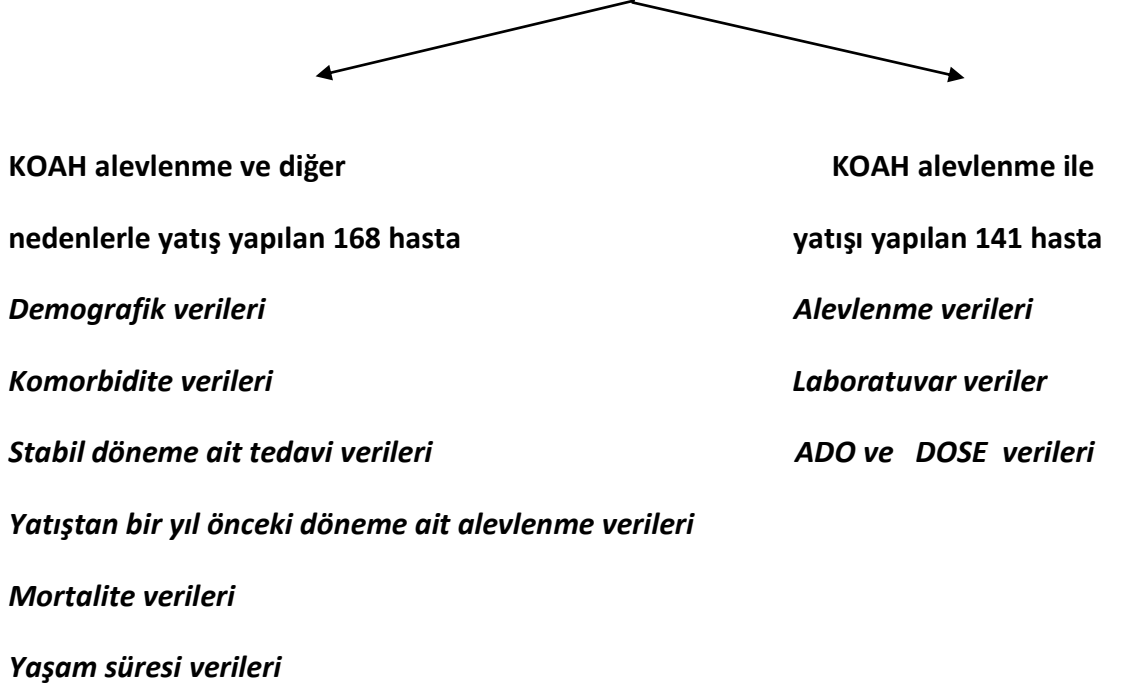
Yatışları döneminde bölüm defterine kaydedilmiş olan 753 hastadan 324'ünün tam dosya bilgilerine ulaşıldı. Dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dosyalardan ve hastane veri tabanından hasta adresleri ve telefon numaralarına ulaşıldı. Dosya bilgilerine ulaşılan 324 hasta telefonla arandı, bunlardan 168'ine ulaşılarak mortalite verileri sorgulandı.

Aranan hastaların yaşayıp yaşamadıkları, eksitus olanların eksitus tarihleri, eksitus nedenleri, nerede eksitus oldukları (hastanede, evde) sorgulandı. Hastaların eksitus tarihleri ve tanı aldıkları tarihler göz önüne alınarak KOAH ile yaşam süreleri hesaplandı.

Hastaların dosyalarına ulaşıldıktan sonra oluşturulan çalışma formu dosya bilgileri ve hastane veri tabanından yararlanılarak dolduruldu. Elde edilen verilerin mortalite ve yaşam süresi ile ilgisi değerlendirildi.

Verilerin analizi için hastalar yatış nedenlerine göre iki ana grupta değerlendirildi. 1) KOAH alevlenme ve diğer nedenlerle yatırılan hastalar 2) sadece alevlenme nedeniyle yatırılan hastalar. Bu iki grupta elde edilen veriler aşağıdaki diyagramda açıklanmıştır (Şekil 2).

**Şekil 2. Dosya taramasıyla ulaşılan 324 hasta**



### **3.2.1. KOAH Tanımı ve Tanısı**

KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde (SFT) kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konmuştur. Çalışmaya alınan hastalar SFT ile tam olarak reversibilite göstermeyen hava akımı obstrüksiyonu olan hastalardır.

Günümüzde KOAH tanısı için postbronkodilatör SFT değerlerinin dikkate alınması önerilmekle beraber bu veri seti 2000 yılından itibaren olan hastaları içerdiğinden prebronkodilatör testler dikkate alınmıştır. Prebronkodilatör SFT 'de kisaltma birinci saniyede zorlu ekspirum hacmi

(FEV1)/ zorlu vital kapasite (FVC) oranının %70'den küçük olması obstruksiyon olarak kabul edilmiştir.KOAH tanısı konan hastalar Global Strategy For The Diagnosis, Management And Prevention Of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2006 önerilerine göre KOAH evrelendirilmiştir.

**Tablo 16.** GOLD 2006 önerilerine göre KOAH evreleri (24)

1 (hafif)	2 (orta)	3 (ağır)	4 (çok ağır)
*FEV1≥%80 **FEV1/FVC <0.70	FEV1 %80-50 FEV1/FVC <0.70	FEV1 %50-30 FEV1/FVC <0.70	FEV1 <%30 veya FEV1 <%50 ve kronik solunum yetmezliği FEV1/FVC <0.70

\*FEV1: Birinci saniyede zorlu ekspiriyum hacmi, \*\*FVC: Zorlu vital kapasite

### 3.2.2. Demografik Veriler

Hastaların dosya bilgilerinden yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanma öyküleri, biyomas ve asbest maruziyetleri, eşlik eden hastalıkları (komorbiditeleri) olup olmadığı öğrenildi.

**a.Vücut kitle indeksi (VKİ):** Ağırlığın (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) oranı ile hesaplandı ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine göre beş gruba ayrıldı. Buna göre VKİ:

<18,5 olanlar; düşük kilolu

18,5-24,99 olanlar; normal kilolu

≥ 25-29,99 olanlar; aşırı kilolu

≥30 olanlar; obez

≥40 olanlar ise morbid obez olarak kabul edildi (193).

**b. Sigara öyküsü:** Paket/yıl olarak kayıt edildi.

Sigara kullanım durumu; aktif içici, içip bırakmış, pasif içici olarak gruplandı.

**c. Komorbiditeler:** dosyalarda yer alan bilgilerden yola çıkılarak aşağıda belirtildiği şekilde değerlendirildi;

- 1) Dosyada önceki yatış ya da poliklinik notlarında yer alan konsültasyon notları, tetkikler ve hasta muayene notları dikkate alındı
- 2) Çalışma verilerinin toplandığı yatış sırasında yer alan konsültasyon notları dikkate alındı
- 3) Hastanın kullandığı kronik ilaçları dikkate alındı
- 4) Hasta sorgulaması esnasında elde edilen özgeçmiş verileri dikkate alındı
- 5) Hipertansiyon (HT), Hiperlipidemi (HPL) ve Diabetes Mellitus (DM) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi rutin ölçümlerimize dayalı tanılarda yukarıda tanımlanan kaynaklara ilave olarak o yatış esnasında tarafımızca saptanmış ölçüm sonuçları dikkate alındı
- 6) Aritmi tanısı için 1-4 numaralı kaynaklar dışında son yatışı sırasında çekilen elektrokardiyografi (EKG) bulguları dikkate alındı
- 7) Konjestif Kalp yetmezliği (KKY) tanısı için,1-4 numaralı kaynaklar dışında son yatışında yapılan ekokardiyografi (EKO) verileri dikkate alındı
- 8) Metabolik sendrom, dosya verileri aktif olarak taranıp metabolik sendrom tanı kriterlerine sahip hastaların tespiti ile saptandı
- 9) Uyku apne sendromu için polisomnografik inceleme sonuçları dikkate alındı
- 10) Bronşektazi tanısı için dosya verileri ve radyoloji verileri dikkate alındı
- 11) Akciğer kanseri tanısı için aktif dosya taraması ile uygun radyolojik bulguları olan hastada histopatolojik doğrulamalar dikkate alındı

### **Komorbidite Tanımlar;**

**Hipertansiyon:**“Joint National Committee VII”ye göre arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması (194).

**Hiperlipidemi:** Kan total kolesterol düzeyinin 200 mg/dl, LDL düzeyinin 160 mg/dl ve trigliserit düzeyinin 150 mg/dl'nin üzerinde olması (195).

**Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY):** Kalp yetmezliği; kalbe ait yapısal veya fonksiyonel hastalıklardan kaynaklanan, kalbin vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek seviyede yeterli kanı pompalayamadığı klinik bir sendrom olarak değerlendirildi (196).

**Diabetes Mellitus (DM):**Açlık kan glukozu  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7.0$  mmol/L) veya tokluk ya da rastgele bakılan kan glukozunun  $> 200$  mg/dL ( $< 15.8$  mmol/L) olması (197).

**Metabolik sendrom:**

İnsülin direnci için yüksek risk

**veya**

VKI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>

**veya**

Bel çevresi;  $\geq 102$  cm (E)  $\geq 88$  cm (K)

***durumuna ek olarak aşağıdakilerden en az 2 tanesinin varlığı***

0. saat glukoz  $\geq 110$  mg/dl 2. saat glukozu  $\geq 140$  mg/dL,

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL):  $< 40$  mg/dl (E)  $< 50$  mg/dL (K),

Trigliserit  $\geq 150$  mg/dL,

Kan Basıncı  $\geq 130/85$  mmHg (198)

**Kronik böbrek hastalığı (KBH):** Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altında olması (199)

**Uykuda apne sendromu:** Tanı için A, B ve D veya C ve D varlığı gerekir.

A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı;

i. Uyanırken istem dışı uyku epizodları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomniya yakınmaları

ii. Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma

iii. Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi

B. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi;

i. Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)

ii. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özofagus manometrisinin kullanımı ile görülür)

C. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi;

i. Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)

ii. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özofagus manometrisinin kullanımı ile görülür)

D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması (200).

**Bronşektazi:** Kronik öksürük, balgam çıkarma, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve hemoptizi yakınmaları olan hastalarda radyografik olarak da genişlemiş bronşların varlığı olarak tanımlanır (201), bu genişleme sıklıkla kronik bakteriyel enfeksiyonla birlikte (202) .

**Akciğer kanseri:** Uygun klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak histopatolojik doğrulamanın olması (203) olarak tanımlandı

#### **d. Charlson komorbidite skoru**

Charlson komorbidite skoru hastanede yatan hastalarda mortalite riskini değiştirebilecek komorbid durumların sayısını analitik amaçlarla belirlemek üzere tasarlanmış otomatize bir yöntemdir. Bu skora göre komorbid hastalıklar ciddiyeti ölçüsünde puanlanır.

**Tablo 17..** <sup>1</sup>Charlson komorbidite skoruna göre komorbidite değerlendirme çizelgesi (204)

Komorbidite puanı	Hastalık
1	Koroner arter hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Kronik pulmoner hastalık Peptik ülser hastalığı Periferik damar hastalığı Serebrovasküler hastalık Diabetes Mellitus Karaciğer hastalığı (hafif derecede) Konnektif doku hastalığı Demans
2	Renal hastalık (orta veya ağır derecede) Hemipleji Nonmetastatik solid tümör Lösemi Lenfoma Multipl Myeloma
3	Karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede)
6	Metastatik solid tümör <sup>2</sup> AIDS

<sup>1</sup>Her bir komorbiditeye, hafif hastalık durumundan ciddi hastalık durumuna doğru sırasıyla 1, 2, 3, 6 şeklinde puan verilmiş ve komorbid hastalıkların puanları toplanarak elde edilen ağırlıklı puana göre de komorbidite derecelendirmesi yapılmıştır.

<sup>2</sup>AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome



### 3.2.3 Tedavi Verileri

Hasta dosyalarından elde edilerek hazırlanmıştır.

1) Stabil dönem için verilen tedaviler;

Kısa etkili  $\beta$  2 agonist

Uzun etkili  $\beta$  2 agonist

Kısa etkili antikolinergik

Uzun etkili antikolinergik

İnhaler steroid

Oral teofilin

ve

Bu ilaçların düzenli kullanılıp kullanılmadıkları kaydedildi.

2) Komorbiditeye yönelik kullandıkları tedaviler

#### **Kardiak ilaçlar**

Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB),

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri),

Beta blokörler,

Kalsiyum kanal blokörleri,

Antiarritmikler,

Antiiskemikler,

Diüretikler,

Alfa blokörler

#### **Antidiabetikler**

Oral antidiyabetik,

İnsülin

#### **Diğerler**

Antihiperlipidemik,

Antiagregan

Kaydedildi

3) Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT) kullanımı:

USOT aşağıdaki kriterlere göre reçete edilmiştir (33):

1. Akut hastalık tedavi edildikten sonra, en az 3-4 haftalık stabil dönemde PaO<sub>2</sub> ≤55 mmHg veya oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>) ≤ %88
2. PaO<sub>2</sub> 55-59 mmHg veya SaO<sub>2</sub> ≥%89 olmasına rağmen uykuda PaO<sub>2</sub> <55 mmHg veya SaO<sub>2</sub> <%88; veya polisitemi (hematokrit>%55) veya kor pulmonalenin (EKG'de p dalgasının >2mm; veya klinik veya ekokardiyografik bulgular) veya konjestif kalp yetmezliğinin eşlik etmesi
3. PaO<sub>2</sub> ≥60 mmHg veya SaO<sub>2</sub> ≥%90 olan, ancak egzersizde desatüre olan, tek başına CPAP ile uykuda desatürasyonları düzelmeyen ve şiddetli akciğer hastalığı olup oksijen tedavisine cevap verenler

USOT reçete edildiği tespit edilen hastalarda USOT kullanımı telefonla sorgulandı. Ulaşılamayan hastalar "bilinmiyor", günde en az 16 saat ve üzerinde önerilen düzeyde kullananlar "düzenli kullanım", sıkı sıkıya, günde 16 saatten az kullanım "düzensiz kullanım" olarak gruplandırıldı.

4) Evde Non Invaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) tedavi kullanımı:

- i. Evde NIMV tedavisi reçetelenmesi aşağıdaki kriterlere göre yapılmıştır (61):

Semptomlar (yorgunluk, dispne, sabah baş ağrısı)

**ve**

*aşağıdaki durumlardan biri*

1. PCO<sub>2</sub> ≥55 mmHg
2. PCO<sub>2</sub> 50-54 mmHg ve noktürnal desaturasyon(≥2 L/dk oksijen alırken 5 dakika süreyle nabız oksimetrede O<sub>2</sub> saturasyonunun<%88 olması
3. PCO<sub>2</sub> 50-54 mmHg ve yılda en az iki kez hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış

NIMV reçete edildiği tespit edilen hastalarda NIMV kullanımı: Ulaşılamayan hastalarda bilinmiyor”, günde üç defa en az iki saat kullanan hastalarda “düzenli kullanım”, sıkıştıkça, günde iki defadan az kullananlarda “düzensiz kullanım” olarak gruplandırıldı.

### **3.2.4. Alevlenme**

#### **Alevlenme Tanımı;**

KOAH alevlenmesi “hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar” olarak tanımlanmaktadır (18,72).

#### **Hastaneye yatış gerektiren alevlenme tanımı;**

- Yeni ortaya çıkan fizik bakı bulgularının (siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma, aritmi vb.) saptanması
- KOAH’ın şiddetli olması veya halen evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması
- Alevlenmelerin başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi
- Yüksek risk oluşturan akciğer (pnömoni vb.) veya akciğer dışı eşlik eden hastalık durumunun (kalp hastalığı, diabetes mellitus vb.) olması
- Sık alevlenmelerinin olması
- Yeni ortaya çıkan aritmilerin olması
- Tanıda belirsizlik
- İleri yaş
- Evde tedavi koşullarının olmaması, yalnız yaşama, hastalıkla başa çıkamama veya evde yeterli destek olmaması
- Arteriyel kan gazlarında pH < 7.35 veya PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg veya SaO<sub>2</sub> < %90 bulunması
- Genel durum veya aktivite seviyesinin kötü olması veya yatağa bağlı bulunması

- İstirahat halinde ani nefes darlığı gelişmesi ya da yaşamsal bulgularda değişiklik şeklinde tanımlanmaktadır (61).

Bu çalışmada hastaneye yatış gerektiren alevlenmeler kaydedilmiştir. Hastaların akciğer grafileri incelenerek yatış nedenlerinde pnömoni ekarte edilmiştir.

### **3.2.4.1.Alevlenme Verilerinin Elde Edilmesi**

Verilerin elde edildiği yatışın alevlenme nedeniyle olup olmadığı tespit edildikten sonra

#### **1) Son yatış nedeni alevlenme ise alevlenme özellikleri kaydedildi**

- a) Alevlenme şikayetlerinin başlangıcından itibaren kaçınıcı günde hastaneye yatırıldığı,
- b) Hastanede yatış süresi
- c) Anthonisen kriterlerine göre alevlenme tipi (124), Anthonisen'in tanımlamasına göre aşağıdaki bulgulardan birisinin veya daha fazlasının bulunması gerekir: balgam pürülansında artış, balgam volümünde artış ve dispnede kötüleşme.

Atağın ağırlığı ise şu şekilde değerlendirilir:

- Tip I (ağır) üç semptomun hepsini,
  - Tip II (orta) üç semptomun ikisini,
  - Tip III (hafif) semptomlardan sadece birini ve aşağıdakilerden en az birini içerir:
- i. son 5 gün içinde üst solunum yolu infeksiyonu,
  - ii. başka bir nedeni olmayan ateş,
  - iii. hışıltıda artış,
  - iv. artmış öksürük,
  - v. solunum hızında veya kalp hızında bazale göre %20 artış

**2) Son yatış nedeni alevlenme ise laboratuvar verileri kaydedildi**

- a) Solunum fonksiyon testleri (SFT)
- b) Arteriyel kan gazı (AKG)
- c) Hemogram
- d) C-Reaktif Protein (CRP)
- e) Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)
- f) Elektrokardiografi bulguları
- g) Ekokardiografi bulguları

**3) Verilerin elde edildiği son yatış ne nedenle olursa olsun yatıştan önceki son bir yıla ait dönemde;**

- a) Alevlenme nedeniyle hastaneye yatış sayısı,
- b) Yoğun bakıma yatış öyküsü,
- c) Entübasyon öyküsü,
- d) Son bir yılda alevlenme sıklığı (son bir yılda iki ve daha fazla alevlenme sık alevlenme olarak kabul edildi) kaydedildi

**Laboratuvar Testlerinin Uygulanışı**

***Solunum Fonksiyon Testi (SFT):***

Hastaya öncelikle yapılacak test hakkında bilgi verilerek SFT hazırlığı yapılmıştır.

Testten önceki bir saat içinde sigara içilmemesi, 4 saat içinde alkol alınmaması, 30 dakika içinde ağır egzersiz yapılmaması, test sırasında dar giysi giyilmemesi, 2 saat içinde ağır yemek yenilmemesi ve testten 4 saat önce kısa etkili ve 12 saat önce uzun etkili bronkodilatörlerin, 24 saat önce oral teofilin ve uzun etkili antikolinergik tedavilerinin kesilmesi sağlanmıştır.

Hastaya dik pozisyonda olacak şekilde oturması söylenmiş ve sonra ilk kez o hasta tarafından kullanılacak ve sonra imha edilecek bir ağızlık

aletin giriş bölümüne yerleştirilmiştir. Ağızlık dudaklar arasına sıkıca alınmalı ancak ısırılmamalıdır.

SFT, Solunum Fonksiyon Testleri Laboratuvarında V Max 22 (Sensor Medix, Solna, California) cihazı kullanılarak yapılmıştır. FEV1'in % değerlerinin belirlenmesinde "European Community for Steel and Coal" prediksyon cetveli kullanılmıştır. Spirometrik inceleme yapılırken hastalardan 3 defa normal nefes alıp vermeleri istenmiş, daha sonra alabilecekleri kadar derin bir soluk almaları ve sonrasında verebilecekleri maksimum hızda nefes vermeleri söylenerek test tamamlanmıştır. Test teknik açıdan kabul edilebilir en az üç manevra ile gerçekleştirilmiş ve elde edilen üç ayrı eğriden en yüksek FVC ve FEV1 değerleri seçilerek FEV1/FVC oranı hesaplanmıştır. Bazal FEV1 değeri ölçüldükten sonra hastaya 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin inhale ettirilip 15-20 dk sonra aynı ölçüm tekrarlanması ile bronkodilatör testi yapılmıştır.

#### **Arteriyel Kan Gazı:**

Oda havasında ve oturur pozisyonda heparinle yıkanmış enjektörle arter hattından alınan bir cc arteriyel kan gazı örnekleri GÜTF Göğüs Hastalıkları Kliniğimizdeki kan gazı analiz cihazı (OMNI-S analyser,Roche) ile değerlendirilmiştir.

#### **Hemogram:**

SYSMEX KX-21N analyser (Roche) cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

#### **CRP:**

Ölçümler serum örneklerinden nefolometrik yöntem kullanılarak yapılmıştır (Beckman Array).

#### **ESR:**

Berkum SDM-60 cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

#### **EKG:**

Petas Kardioped 600 cihazı kullanılarak EKG kaydı alınmıştır.

#### **EKO:**

Penta cihazı ile transtorasik ekokardiyografi yapılmıştır.

**4) Son yatış nedeni alevlenme olan hastaların Yaş, Dispne ve Hava Yolu Obstrüksiyonu (ADO) ve Dispne, Hava Yolu Obstrüksiyonu, Sigara ve Alevlenme ( DOSE) indeksleri**

ADO İndeks: KOAH'ın klinik yönetiminde göz önünde bulundurulması gereken, mortaliteyi öngörmeye son yıllarda kullanılmaya başlayan iyi bir klinik ve laboratuvar veriler bütünüdür.

DOSE: KOAH hastalarının hastaneye yatış, solunum yetmezliği, ve alevlenme gibi önemli sonuçlarını öngörmeye yardımcı bir başka skora sistemidir. Tıbbi Araştırma Kurulu (MRC "Medical Researc Council") skalası ile dispne, FEV1 ile obstrüksiyon durumu değerlendirilir. Dört ve üzeri puan hastaneye yatış veya solunum yetmezliği açısından yüksek risk anlamı taşır.

**Tablo 18.** ADO indeksi skora (206)

	0 puan	1	2	3	4	5
*FEV 1 (% öngörülen)	≥65%	≥36–64%	≤35%	-	-	-
Dispne	0–1	2	3	4	-	-
Yaş	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90

\*FEV1: Birinci saniyede zorlu ekspiryum hacmi

**Tablo 19.** DOSE indeksi skora sistemi (207)

	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Dispne skalası	0-1	2	3	4
Obstrüksiyon	>50	30-49	>30	
Sigara durumu	İçmiyor	İçiyor		
Yıllık alevlenme sayısı	0-1	2-3	>3	

Modifiye Medical Research Council (MMRC) nefes darlığı ölçeği: İlk kez 1952 yılında Fletcher, Pnömonyoz Araştırma Ünitesi tarafından çalışmaya alınan hastaların aktivitelerine nefes darlığının etkisini

değerlendirmek amacı ile beş nokta skalasını yayınlamıştır. Beş nokta skalasının soruları daha sonra tekrar düzenlenerek, bu skala “Modifiye Medical Research Council (MMRC)” ölçeği adını almıştır. Halen en basit ve en yaygın kullanılan ölçek MMRC ölçeğidir (Tablo 21 ) (208)

**Tablo 20.** MMRC nefes darlığı ölçeği

0. Derece	Ağır egzersiz dışında nefes darlığı yok.
1. Derece	Düz zeminde hızlı yürürken, acele ederken veya hafif yokuş çıkarken nefes darlığı oluşuyor
2. Derece	Aynı yaştakilere göre daha yavaş yürüme ile veya düz zeminde kendi hızında yürürken nefes almak için durmak zorunda kalacak şekilde nefes darlığı oluşması
3. Derece	Yaklaşık 100m yürüyünce nefes almak için durmak veya düz zeminde birkaç dakika yürüyünce durmak zorunda kalacak şekilde nefes darlığı oluşması
4. Derece	Evden çıkamayacak kadar nefes darlığı çekmek veya giyinip soyunurken nefes darlığı çekmek
5. Derece	İstirahatte nefes darlığı

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, kesikli sayısal değişkenler için ortanca (en küçük – en büyük) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Hayatta kalan grup ile eksitus olan grubu ayırt etmede olası risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi, Pearson’un Ki-Kare veya Fisher’in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle araştırıldı. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Bacward LR testiyle araştırıldı. Her bir değişkene ait odds oranı ve %95 güven aralığı hesaplandı. Ayrıca, gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın



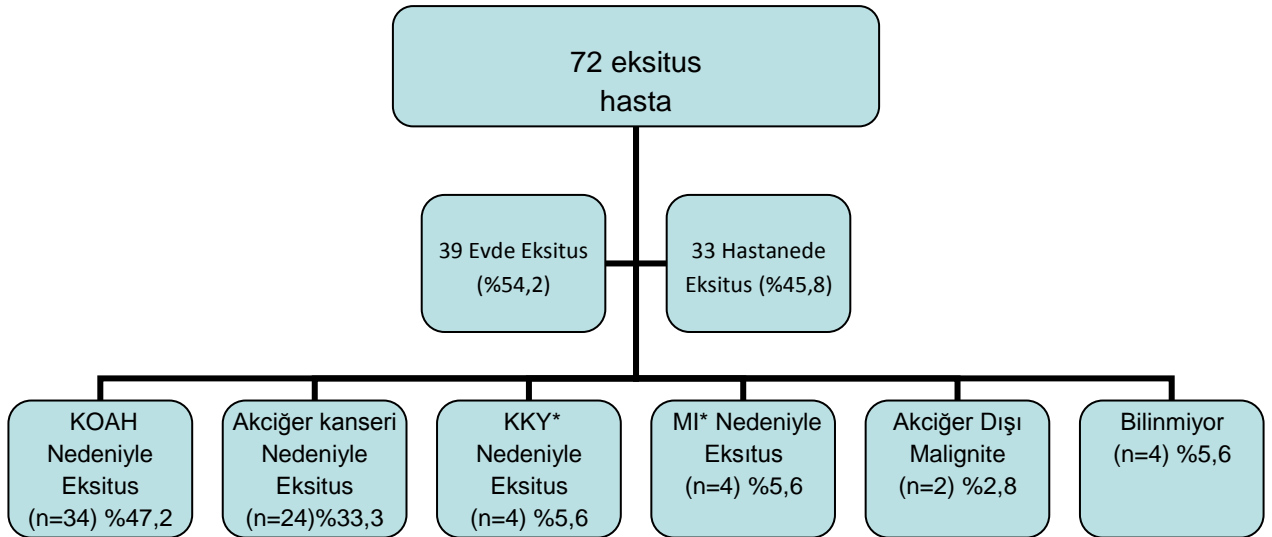
önemliliği Mann Whitney U testiyle incelendi. Yaşam süresi analizi tek değişkenli Kaplan -Meier, logrank testiyle yapılmıştır Yaşam süresi analizi çok değişkenli cox regresyon yöntemiyle yapıldı. Her bir değişkene ait hazard oranı ve %95 güven aralığı hesaplandı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Ocak 2000-Mayıs 2011 tarihleri arasında GÜTF Göğüs Hastalıkları Servisi'nde "The Global İnitiation for Chronic Obstructive Lung Disease" (GOLD) 2006 kriterlerine göre KOAH tanısı almış 753 hastanın 324'ünün dosya verilerine ulaşılabildiği. Bu hastalardan 168 tanesine telefonla ulaşılmış, bunların 96'sının (%57,1) hayatta olduğu, 72'sinin (%42,9) eksitus olduğu öğrenilmiştir.

Şekil 3'de eksitus olan hastaların eksitus nedenleri verilmiştir. Hastaların 39'unun (%54,2) evde, 33'ünün (%45,8) hastanede eksitus oldukları gözlenmiştir. KOAH ve akciğer kanseri eksitus nedenlerinin başında gelmektedir.

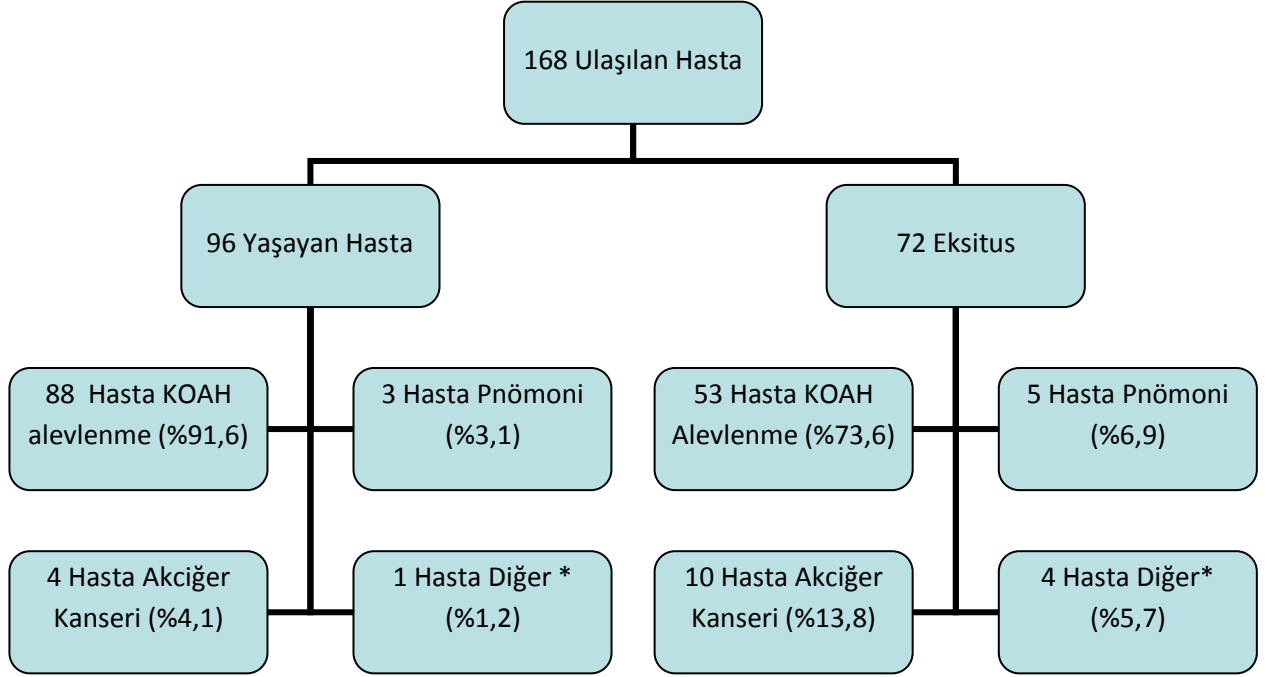
**Şekil 3.** Hastaların Eksitus Nedenleri



\*KKY: Konjestif kalp yetmezliği, MI\*: Myokard enfarktüsü

Çalışmaya alınan 168 hastanın çalışma verilerinin elde edildiği yatış, 141 hastada KOAH alevlenme nedeniyledir. Şekil 4'de hastaların hastaneye yatış nedenleri verilmiştir.

#### Şekil 4. Hastaların Hastaneye Yatış Nedenleri



\*Diğer: pulmoner tromboemboli, plevral effüzyon, uykuda solunum bozukluğu

#### 4.1. Demografik veriler

Çalışmaya alınan 168 hastanın demografik özellikleri Tablo 21'de verilmiştir. Hastaların 24'ünün (%14,3) kadın, 144'ünün (%85,7) erkek olduğu görülmüştür. Hayatta kalanların yaş ortalaması  $68,6 \pm 8,7$  yıl, eksitus olanların yaş ortalaması  $70,0 \pm 9,9$  yıl olduğu gözlenmiştir. Hayatta kalanların ortalama 50 paket/yıl sigara içmiş oldukları, eksitus olanların ise ortalama 52,5 paket/yıl sigara içmiş oldukları anlaşılmıştır. Her iki grubun demografik özellikleri ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 21.** Hastaların Demografik Özellikleri

<b>Değişkenler</b>	<b>Hayatta (n=96)</b>	<b>Eksitus (n=72)</b>	<b>p- değeri</b>	<b>Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)</b>
<b>Yaş</b>	68,6±8,7	70,0±9,9	0,349	1,016 (0,983-1,051)
<b>Yaş Grubu</b>				
≤60 Yaş	19 (%19,8)	16 (%22,2)	-	1,000 <sup>a</sup>
61-69 Yaş	29 (%30,2)	16 (%22,2)	0,359	0,655 (0,266-1,616)
≥70 Yaş	48 (%50,0)	40 (%55,6)	0,979	0,990 (0,451-2,172)
<b>Cinsiyet</b>				
<i>Kadın</i>	15 (%15,6)	9 (%12,5)	-	1,000 <sup>a</sup>
<i>Erkek</i>	81 (%84,4)	63 (%87,5)	0,567	1,296 (0,533-3,155)
<b>VKİ*(kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,0±6,1	25,4±6,6	0,561	0,985 (0,936-1,036)
<b>VKİ Grupları (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
<18.5	8 (%8,5)	5 (%7,7)	0,660	0,762 (0,227-2,557)
18.5-24.99	39 (%41,5)	32 (%49,2)	-	1,000 <sup>a</sup>
25.0-29.99	24 (%25,5)	16 (%24,6)	0,605	0,813 (0,370-1,784)
30.0-39.99	21 (%22,3)	9 (%13,8)	0,162	0,522 (0,210-1,298)
≥40	2 (%2,1)	3 (%4,6)	0,523	1,828 (0,288-11,618)
<b>Sigara Öyküsü</b>	83 (%86,5)	66 (%91,7)	0,291	1,723 (0,621-4,778)
<b>Sigara Paket Yıl</b>	50 (1-200)	52,5 (8-180)	0,311	1,005 (0,996-1,014)
<i>0 paket yıl</i>	13 (%13,5)	6 (%8,3)	-	1,000 <sup>a</sup>
<i>1-30 paket yıl</i>	21 (%21,9)	9 (%12,5)	0,907	0,929 (0,268-3,219)
<i>31-60 paket yıl</i>	35 (%36,5)	36 (%50,0)	0,143	2,229 (0,762-6,519)
<i>&gt;60 paket yıl</i>	27 (%28,1)	21 (%29,2)	0,362	1,685 (0,548-5,180)
<b>Sigara Durumu</b>				
<i>Maruz Kalmayan</i>	7 (%7,3)	2 (%2,8)	-	1,000 <sup>a</sup>
<i>Halen İçen</i>	25 (%26,0)	20 (%27,8)	0,229	2,800 (0,523-14,992)
<i>Bırakmış</i>	58 (%60,4)	46 (%63,9)	0,216	2,776 (0,550-14,004)
<i>Pasif İçici</i>	6 (%6,3)	4 (%5,6)	0,410	2,333 (0,310-17,545)

a: Referans kategori. VKİ\*: Vücut Kitle İndeksi

### **Komorbiditeler**

KOAH hastalarının komorbiditeleri Tablo 22'de verilmiştir. KOAH hastalarında akciğer kanseri varlığı mortaliteyi etkileyen faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Hastanın akciğer kanseri olması mortaliteyi 6,9 kat arttırmıştır. Komorbiditelere göre Charlson komorbidite skoru hesaplanmış, hayatta kalanların ortalama Charlson komorbidite skoru  $2,8 \pm 1,2$ , eksitus olanların ortalama Charlson komorbidite skoru  $4,9 \pm 2,6$  olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre Charlson komorbidite skorunun mortaliteyi 2,1 kat arttırdığı gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,000$ ). Charlson komorbidite skoru derecelendirmesine göre hastalar 0-3, 4-6, 7 ve üstü olmak üzere üç sınıfa ayrılmıştır. Hayatta kalan hastaların %92,7'si 0-3, %7,3'ü 4-6 olup hiçbir hastanın Charlson komorbidite skoru 7 ve üzeri değildir. Eksitus olan hastaların %54,2'si 0-3, %20,8'i 4-6 ve %25'i 7 ve üzeri olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 22.** Hastaların Komorbidite Dağılımları

Değişkenler	Hayatta (n=96)	Eksitus (n=72)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
HT*	56 (%58,3)	36 (%50,0)	0,283	0,714 (0,386-1,321)
Hiperlipidemi	7 (%7,3)	9 (%12,5)	0,255	1,816 (0,643-5,134)
Aritmi	23 (%24,0)	23 (%31,9)	0,251	1,490 (0,753-2,946)
ASKH*	29 (%30,2)	29 (%40,3)	0,174	1,558 (0,820-2,960)
KKY*	28 (%29,2)	26 (%36,1)	0,340	1,373 (0,715-2,634)
DM*	25 (%26,0)	19 (%26,4)	0,960	1,018 (0,508-2,039)
Metabolik Sendrom	9 (%9,4)	8 (%11,1)	0,712	1,208 (0,442-3,303)
KBH*	1 (%1,0)	2 (%2,8)	0,577	2,714 (0,241-30,531)
Uyku Bozuklukları	3 (%3,1)	5 (%6,9)	0,290	2,313 (0,534-10,016)
Bronşektazi	27 (%28,1)	11 (%15,3)	0,062	0,461 (0,211-1,006)
Malignite	15 (%15,6)	34 (%47,2)	<0,001	4,832 (2,353-9,921)
Akciğer	9 (%9,4)	30 (%41,7)	<0,001	6,905 (3,008-15,850)
Akciğer Dışı	6 (%6,3)	7 (%9,7)	0,405	1,615 (0,519-5,031)
Charlson komorbidite skoru	2,8±1,2	4,9±2,6	0,000	2,171(1,507-2,721)
Charlson komorbidite skoru			<0,001	7,173 (3,246-15,855)
≤3	89 (%92,7)	39 (%54,2)		
4-6	7 (%7,3)	15 (%20,8)		
≥7	-	18 (%25,0)		
Komorbidite Sayısı	3 (0-8)	4 (0-9)	0,210	1,107 (0,945-1,296)

HT\*: Hipertansiyon, ASKH\*: Aterosklerotik kalp hastalığı, KKY\*: Konjestif kalp yetmezliği, DM\*: Diyabetes mellitus, KBH\*: Kronik böbrek hastalığı

#### 4.2.Tedavi Verileri

##### Stabil Dönem KOAH İlaçları

Tablo 23'de hastaların stabil dönemde kullandıkları KOAH ilaçları verilmiştir. Eksitus olanların daha fazla kısa etkili antikolinerjik kullandıkları görülmüş, oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004,OR=3,0). Diğer KOAH ilaçları kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p >0,05).

Telefonla aranılarak bilgilerine ulaşılan 168 hasta/hasta yakınına inhaler tedaviyi dzenli kullanıp kullanmadıkları sorgulandı, hayatta kalanların %33,3'ünün dzensiz inhaler tedavi kullandığı, eksitus olanların %59,7'sinin dzensiz inhaler tedavi kullandığı öğrenildi. Dzensiz tedavi kullanımını eksitus olan grupta daha sık gözlendi ( $p < 0,001$ ).

**Tablo 23.** Hastaların Kullandıkları KOAH İlaçları

Değişkenler	Hayatta (n=96)	Eksitus (n=72)	p- değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
<b>Stabil Tedavi</b>	93 (%96,9)	70 (%97,2)	1,000	1,129 (0,184-6,940)
<b>Kısa etkili <math>\beta</math>2 agonist</b>	87 (%90,6)	60 (%83,3)	0,157	0,517 (0,205-1,304)
<b>Uzun etkili <math>\beta</math>2 agonist</b>	84 (%87,5)	55 (%76,4)	0,059	0,462 (0,205-1,043)
<b>Kısa etkili antikolinerjik</b>	12 (%12,5)	22 (%30,6)	0,004	3,080 (1,404-6,757)
<b>Uzun etkili antikolinerjik</b>	86 (%89,6)	59 (%81,9)	0,154	0,528 (0,217-1,283)
<b>İnhaler steroid</b>	83 (%86,5)	61 (%84,7)	0,750	0,869 (0,364-2,070)
<b>Teofilin</b>	12 (%12,5)	8 (%11,1)	0,783	0,875 (0,338-2,267)
<b>Dzenli Kullanım</b>	64 (%66,7)	29 (%40,3)	<0,001	0,337 (0,179-0,636)

#### **Komorbiditelere yönelik verilen ilaçlar**

Tablo 24'de hastaların komorbiditelerine yönelik kullandıkları tedaviler verilmiştir. Hayatta kalan ve eksitus olan hastalar arasında kullanılan kardiyak ilaçlar, insülin, oral antidiyabetik, antilipidemik yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 24.** Hastaların Kullandıkları Diğer İlaçlar

Değişkenler	Hayatta (n=96)	Eksitus (n=72)	p- değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
Kardiyak İlaçlar	51 (%53,1)	36 (%50,0)	0,688	0,882 (0,479-1,627)
İnsülin	8 (%8,3)	9 (%12,5)	0,376	1,571 (0,575-4,296)
Oral Antidiyabetik	11 (%11,5)	9 (%12,5)	0,837	1,104 (0,432-2,824)
Antilipidemik	6 (%6,3)	6 (%8,3)	0,604	1,364 (0,421-4,417)
Asetil salisilik asit	17 (%17,7)	22 (%30,6)	0,051	2,045 (0,990-4,223)

Tablo 25’de hastaların kullandıkları kardiyak ilaçlar verilmiştir. Hayatta kalan hastalarda en sık kullanılan kardiyak ilaçlar; %18,8 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inhibitörü), %17,7 diüretik, %12,5 beta blokör ve antiiskemik, eksitus olan hastalarda en sık kullanılan kardiyak ilaçlar; %25 ACE inhibitörü, %16,7 diüretik, %15,3 antiaritmik olarak izlenmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (p <0,05).

**Tablo 25.** Hastaların Kullandıkları Kardiyak İlaçlar

Değişkenler	Hayatta (n=96)	Eksitus (n=72)	p- değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
ARB*	4 (%4,2)	1 (%1,4)	0,393	0,324 (0,035-2,962)
ACE İnh*	18 (%18,8)	18 (%25,0)	0,329	1,444 (0,689-3,027)
Beta Blokör	12 (%12,5)	7 (%9,7)	0,574	0,754 (0,281-2,022)
Ca Kanal Blokörü*	8 (%8,3)	5 (%6,9)	0,739	0,821 (0,257-2,623)
Antiiskemik	12 (%12,5)	7 (%9,7)	0,574	0,754 (0,281-2,022)
Antiaritmik	11 (%11,5)	11 (%15,3)	0,468	1,393 (0,568-3,421)
Diüretik	17 (%17,7)	12 (%16,7)	0,860	0,929 (0,413-2,093)
Alfa Blokör	3 (%3,1)	1 (%1,4)	0,636	0,437 (0,044-4,286)

ARB\*: Anjiyotensin reseptör blokörü, ACE İnh\*: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, Ca Kanal Blokörü\*: Kalsiyum kanal blokörü



### Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT) , Evde Non Invaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) ve Nebulizör Kullanımı

Tablo 26'da USOT, evde NIMV ve nebulizatör kullanımları kaydedilmiştir. Hayatta kalan hastaların %50'si eksitus olanların %45,8'ine USOT reçete edilmiştir. Hastaların USOT günlük kullanımları sorgulanmış ,hayatta kalan hastaların %59,6'sinin eksitus hastaların %54,5'inin düzenli USOT tedavisi kullandıkları öğrenilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hayatta kalan hastaların %12,5'sine, eksitus olan hastaların %18,1'ine evde NIMV tedavisi reçete edilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 26.** Hastaların Uzun Süreli Oksijen Tedavisi(USOT), Evde Non-Invaziv Mekanik Ventilasyon(NIMV) ve Nebulizatör Kullanımı

Değişkenler	Hayatta (n=96)	Eksitus (n=72)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Aralığı)	Güven
<b>USOT*</b>					
<i>Hayır</i>	48 (%50,0)	39 (%54,2)	-	1,000 <sup>a</sup>	
<i>Evet</i>	48 (%50,0)	33 (%45,8)	0,593	0,846 (0,459-1,561)	
<b>Günlük Kullanım</b>					
<i>Düzenli</i>	28 (%59,6)	6 (%54,5)	-	1,000 <sup>a</sup>	
<i>Düzensiz</i>	19 (%40,4)	5 (%45,5)	1,000	1,228 (0,327-4,607)	
<b>Evde NIMV*</b>	12 (%12,5)	13 (%18,1)	0,317	1,542 (0,658-3,617)	
<b>Nebulizator</b>	30 (%31,3)	18 (%25,0)	0,375	0,733 (0,369-1,456)	

USOT\*: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi, NIMV\*: Non Invaziv Mekanik Ventilasyon

#### 4.3.Alevlenme

Çalışmaya alınan 168 hastanın verilerin elde edildiği son hastane yatış nedenleri incelendiğinde 141 hastanın KOAH alevlenme nedeniyle yatışı yapıldığı gözlemlendi. Son hastaneye yatış nedenleri KOAH alevlenme olan 141 hastanın alevlenme özellikleri incelendi (Tablo 27). Hayatta kalanların

%91,6'sının, eksitus olanların %73,6'sının son hastaneye yatış nedenlerinin KOAH alevlenme olduğu gözlemlendi. Hastaların alevlenmenin kaçınıcı gününde hastaneye yatışının yapıldığı bilgisi "yatışa kadar geçen süre" (YKGS) olarak kodlandı. Buna göre yatışa kadar geçen süre ve hastanede yatış süresi her iki grupta da ortalama 10 gün idi.

Hayatta kalanların ve eksitus olanların Anthonisen kriterlerine göre alevlenme klinikleri karşılaştırıldı. Hayatta kalanların 39'u (%44,3) Tip 1, 30'u (%34,1) Tip 2, 19'u (%21,6) Tip 3, eksitus olanların 35'i (%66,0) Tip 1, 8'i (%15,1) Tip 2, 10'u (%18,9) Tip 3 dağılımı göstermekteydi. İki grup arasındaki istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 27.** Alevlenme Nedeniyle Yatırılan Hastaların Klinik Özellikleri

Değişkenler	Hayatta (n=88)	Eksitus (n=53)	p- değeri	Odds Oranı (%95 Aralığı)	Güven
<b>YKGS*</b>	10 (2-60)	10 (1-30)	0,014	0,948 (0,909-0,990)	
<b>YKGS*</b>					
<i>7 Günden Az</i>	26 (%29,5)	25 (%47,2)	-	1,000 <sup>a</sup>	
<i>7-14 Gün</i>	26 (%29,5)	18 (%34,0)	0,429	0,720 (0,319-1,625)	
<i>15-21 Gün</i>	20 (%22,7)	5 (%9,4)	0,019	0,260 (0,085-0,799)	
<i>21 Günden Fazla</i>	16 (%18,2)	5 (%9,4)	0,054	0,325 (0,103-1,021)	
<b>Hastanede Kalış Süresi</b>	10,5 (3-32)	11 (2-45)	0,018	1,061 (1,010-1,115)	
<b>Hastanede Kalış Süresi</b>					
<i>14 Günden Az</i>	70 (%79,5)	34 (%64,2)	-	1,000 <sup>a</sup>	
<i>14 Gün ve Üstü</i>	18 (%20,5)	19 (%35,8)	0,044	2,173 (1,012-4,665)	
<b>Alevlenme Nedenleri</b>					
<i>Tip 1</i>	39 (%44,3)	35 (%66,0)	0,241	1,705 (0,699-4,158)	
<i>Tip 2</i>	30 (%34,1)	8 (%15,1)	0,223	0,507 (0,170-1,511)	
<i>Tip 3</i>	19 (%21,6)	10 (%18,9)	-	1,000 <sup>a</sup>	
<b>Düzensiz Tedavi</b>	5 (%5,7)	3 (%5,7)	1,000	0,996 (0,228-4,348)	

YKGS: Yatışa kadar geçen süre

### Alevlenme Nedeniyle Yatan Hastalardaki SFT Verileri

Alevlenme nedeniyle yatan hastaların solunum fonksiyon testi (SFT) verileri Tablo 28'de verilmiştir. 141 hastadan 132'si SFT'ye koopere olmuştur. Hayatta kalanların ortalama birinci saniye zorlu ekspiryum hacmi (FEV1) %40,6±16,0, eksitus olanların ortalama FEV1 %37,7±15,0 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p>0,05).

GOLD evrelemesine göre hayatta kalan hastaların 2'sinin (%2,3) evre 1, 24'ünün (%27,9) evre 2, 20'sinin (%23,3) evre 3, 40'ünün (%46,5) evre 4, eksitus olanların 12'sinin (%26,1) evre 2, 9'unun (%19,6) evre 3, 25'inin (%54,3) evre 4 olduğu gözlemlendi. Eksitus olanların arasında evre 1 KOAH hastası olmadığı izlendi. Evre 1 KOAH alevlenme tanısıyla yatırılan iki hastanın son dönem akciğer kanseri temelinde hipoksik olduğu gözlemlendi.

**Tablo 28.** Alevlenme Geçiren Hastaların FEV1 değerleri ve FEV1'e göre KOAH evreleri

Değişkenler	Hayatta (n=86)	Eksitus (n=46)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
FEV1	40,6±16,0	37,7±15,0	0,319	0,568 (0,267-3,896)
<b>GOLD Evresi</b>			0,946	0,989 (0,709-1,379)
<b>Evre I</b>	2 (%2,3)	0 (%0)		
<b>Evre II</b>	24(%27,9)	12 (%26,1)		
<b>Evre III</b>	20 (%23,3)	9 (%19,6)		
<b>Evre IV</b>	40 (%46,5)	25 (%54,3)		
<b>GOLD Evresi</b>				
<b>Evre I-II</b>	26 (%30,2)	12 (%26,1)	-	1,000a
<b>Evre III-IV</b>	60 (%69,8)	34 (%73,9)	0,577	0,824 (0,417-1,627)

### Alevlenme Nedeniyle Yatan Hastalardaki Laboratuvar Verileri

Alevlenme nedeni ile yatan hastaların laboratuvar ölçümleri Tablo 29'da özetlenmiştir. Buna göre hayatta kalanların ortalama PaO<sub>2</sub> değerinin 62,1±11,5 mmHg eksitus olanların ortalama PaO<sub>2</sub> değerinin 57,2±16,6

mmHg olduğu gözlenmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,03). Hayatta kalanların ortalama PaCO<sub>2</sub> değeri 42,8±11,4 mmHg eksitus olanların ortalama PaCO<sub>2</sub> değeri 43,9±10,9 mmHg olduğu gözlenmiş, istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (p >0,05).

C-Reaktif Protein (CRP) değerleri hayatta kalan hastalarda ortalama 14,7±18,0 mg/L, eksitus olan hastalarda ortalama 35,0±42,6 mg/L, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,002, OR=1,0).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) hayatta kalan hastalarda ortalama 27,2±22,1 mm/saat, eksitus olan hastalarda ortalama 42,9±35,5 mm/saat olarak izlenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.006, OR=1,0).

**Tablo 29.** Alevlenme Nedeniyle Yatan Hastaların Laboratuvar Ölçümleri

Değişkenler	Hayatta	Eksitus	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
	(n=83)	(n=44)		
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	62,1±11,5	57,2±16,6	0,03	0,375 (0,353-0,998)
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	42,8±11,4	43,9±10,9	0,317	1,017 (0,975-1,050)
	(n=75)	(n=42)		
CRP (mg/L)	14,7±18,0	35,0±42,6	0,002	1,025 (1,009-1,042)
	(n=74)	(n=43)		
ESR (mm/saat)	27,2±22,1	42,9±35,5	0,006	1,020 (1,006-1,034)

CRP\* :C-Reaktif Protein ,ESR\* : Eritrosit sedimentasyon hızı

### **Alevlenme Nedeniyle Yatan Hastalarda Elektrokardiyografi (EKG) ve Ekokardiyografi Bulguları**

Alevlenme nedeniyle yatan hastaların EKG, ekokardiyografi bulguları kaydedilmiştir (Tablo 30-31). EKG verilerine bakıldığında hayatta kalan hastalarda en sık %21,8 atrial fibrilasyon (AF), eksitus olan hastalarda en sık

%22,8 ile T negatifliği izlenmektedir. EKG ve ekokardiyografi bulgularına bakıldığında mortaliteyi etkileyen anlamlı bir parametre izlenmemiştir (p>0,05).

**Tablo 30.** Alevlenme Geçiren Hastaların EKG Bulguları

Değişkenler	Hayatta (n=88)	Eksitus (n=52)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
AF*	19 (%21,8)	13 (%22,6)	0,145	1,961 (0,886-3,124)
TNeg*	14 (%14,4)	12 (%22,8)	0,287	1,670 (0,673-4,690)
STEl*	6 (%6,2)	4 (%4,8)	0,345	0,687 (0,581-4,260)
STDep*	3 (%3,1)	3 (%4,2)	0,753	2,137 (0,345-3,749)
Q*	5 (%5,8)	4 (%4,8)	0,738	1,689 (0,462-5,841)
RBBB*	5 (%5,8)	1 (%1,4)	0,905	0,980 (0,455-3,476)
IRBBB*	0 (%0)	1 (%1,4)	0,425	-
LBBB*	4 (%4,6)	2 (%2,8)	0,762	2,774 (0,637-12,749)
LVH*	3 (%3,1)	2 (%2,8)	0,980	2,322 (0,187-9,911)
RVH*	2 (%2,3)	1 (%1,4)	1,000	3,358 (0,083-22,072)
PPul*	26 (%31,4)	8 (%11,7)	0,567	0,461 (0,199-1,069)
PMit*	0 (%0)	1 (%1,4)	0,425	-

\*AF: Atrial fibrilasyon, TNeg: T negatifliği, STEl: ST elevasyonu, STDep: ST depresyonu, Q: Q dalgası, RBBB: Sağ dal bloğu, IRBBB: İnkomplet sağ dal bloğu, LBBB: Sol dal bloğu, LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, RVH: Sağ ventrikül hipertrofisi, PPul: P pulmonale, PMit: P mitrale

**Tablo 31.** Alevlenme Nedeniyle Yatan Hastaların Ekokardiyografi Bulguları

Değişkenler	Hayatta (n=70)	Eksitus (n=35)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
LVH*	11 (%15,3)	11 (%25,6)	0,174	1,906 (0,745-4,874)
LVD*	2 (%2,9)	1 (%2,9)	0,879	0,933 (0,073-9,473)
RVH*	6 (%8,6)	4 (%11,4)	0,847	1,677 (0,234-4,563)
RVD*	6 (%8,6)	3 (%8,6)	0,768	0,867 (0,156-5,474)
EF*	60,3±13,5	58,7±12,6	0,891	0,456 (0,765-1,677)
PAB*	41,8±12,9	45,9±15,5	0,236	1,342 (0,679-1,676)

\*LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, LVD: Sol ventrikül dilatasyonu, RVH: Sağ ventrikül hipertrofisi, RVD: Sağ ventrikül dilatasyonu, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, PAB: Pulmoner arter basıncı

### Yatıştan Önceki Son Bir Yıla Ait Alevlenme Verileri

Yatış öncesi son bir yılda yoğun bakım gereksinimleri açısından değerlendirildiklerinde hayatta kalanların 16'sının, eksitus olanların 21'inin yoğun bakım ünitesinde takip edildiği gözlemlendi. Hayatta kalanların 6'sının (%6,3), eksitus olanların 12'sinin (%16,7), entübasyon hikayesi olduğu izlendi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,031$ ). (Tablo 32 ).

Bir yılda iki ve daha fazla alevlenme geçiren hastalar sık alevlenme geçirmiş olarak kabul edildi. Her iki grup sık alevlenme geçirme özelliği açısından karşılaştırıldığında eksitus olan hastaların daha fazla sık alevlenme geçirdikleri gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 32.** Hastaların son bir yıla ait alevlenme özellikleri

Değişkenler	Hayatta (n=96)	Eksitus (n=72)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Aralığı)	Güven
<b>Alevlenme nedeniyle hastaneye yatış sayısı</b>	1 (0-4)	1 (0-5)	0,812	0,961 (0,692-1,334)	
<b>Yoğun Bakımda Kalış</b>	16 (%16,7)	21 (%29,2)	0,053	0,486 (0,232-1,017)	
<b>Entübasyon Alevlenme Sıklığı</b>	6 (%6,3)	12 (%16,7)	0,031	0,333 (0,119-0,936)	
<i>Bir kez</i>	48 (%54,5)	24 (%45,3)	-	1,000 <sup>a</sup>	
<i>İki ve Üstü</i>	40 (%45,5)	29 (%54,7)	0,287	1,450 (0,731-2,875)	

### Yaş, Dispne, Hava Yolu Obstruksiyonu (ADO) ve Dispne, Hava Yolu Obstruksiyonu, Sigara ve Alevlenme (DOSE) İndeksleri

Tablo 33'de alevlenme nedeniyle yatan hastaların ADO ve DOSE indeksleri hesaplanmıştır. ADO ve DOSE indeksleri 0-3, 4-6,  $\geq 7$  olmak üzere 3 gruba ayrılmış karşılaştırma yapılmıştır. Hayatta kalan hastaların %52,9'unun ADO indeksi 4-6, %47,1'inin ADO indeksi  $\geq 7$ 'dir. Eksitus olan

hastaların %31,8'inin ADO indeksi 4-6, %68,2 'sinin ADO indeksi  $\geq 7$ 'dir. ADO indeksinin  $\geq 7$  olması mortaliteyi 2,4 kat arttırdığı izlenmiştir ( $p=0,02$ ). Hayatta kalan hastaların %42,4'sinin DOSE indeksi 0-3, %52,9'unun DOSE indeksi 4-6, %4,7'sinin DOSE indeksi  $\geq 7$ , eksitus olanların %31,8'inin DOSE indeksi 0-3, %61,4'ünün DOSE indeksi 4-6, %6,8'inin DOSE indeksi  $\geq 7$ 'dir. Her iki grup arasında DOSE indeksleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 33.** Alevlenme Nedeniyle Yatan Hastalarda ADO ve DOSE İndeksi

Değişkenler	Hayatta (n=85)	Eksitus (n=44)	p-değeri	Odds Oranı (%95 Aralığı)	Güven
<b>ADO indeksi*</b>					
4-6	45 (%52,9)	14 (%31,8)	-	1,000 <sup>a</sup>	
$\geq 7$	40 (%47,1)	30 (%68,2)	0,022	2,411 (1,123-5,176)	
<b>DOSE indeksi*</b>					
$\leq 3$	36 (%42,4)	14 (%31,8)	-	1,000 <sup>a</sup>	
4-6	45 (%52,9)	27 (%61,4)	0,276	1,543 (0,707-3,366)	
$\geq 7$	4 (%4,7)	3 (%6,8)	0,427	1,929 (0,382-9,738)	

\*ADO İndeks: Yaş, Dispne, Hava Yolu Obstruksiyonu, DOSE İndeks:Dispne, Hava Yolu Obstruksiyonu, Sigara ve Alevlenme

### Çoklu Değişkenli Mortalite Analizleri

Tüm kohortta yapılan çoklu değişkenli logistik regresyon analizine göre akciğer kanseri, PaO<sub>2</sub>'nin <60 mmHg olması, ADO indeksinin  $\geq 7$  olması mortaliteyi etkileyen çoklu değişkenler olarak bulunmuştur (Tablo 34). Hastaların akciğer kanseri olması mortaliteyi 16,1 kat ( $p=0,000$ ), ADO indeksinin  $\geq 7$  olması mortaliteyi 3,2 kat arttırmıştır ( $p=0,018$ ). Hastaların hipoksik olması (PaO<sub>2</sub> <60 mmHg) mortaliteyi 3,4 kat arttırmaktadır.

**Tablo 34.** KOAH hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin çoklu logistik regresyon modeli ile incelenmesi

Değişkenler	p-değeri	Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)
PaO <sub>2</sub> (1)*	,007	3,490 (1,419-8,585)
ADO (1)*	,018	3,210 (1,222-8,432)
Akciğer Kanseri (1)*	,000	16,109 (3,620-71,683)
VKI	,062	1,067 (0,997-1,142)

\*PaO<sub>2</sub>(1)\*: PaO<sub>2</sub> <60, ADO(1)\*: ADO≥7, AC Ca (1)\*: Akciğer kanseri olması

### Yaşam Süresi Analizleri

Çalışmaya alınan ve hayatta kalan 96 hastada KOAH tanı tarihinden verilerin elde edildiği tarihe kadar olan süre hesaplanarak hastalıkla yaşam süresi hesaplandı. Eksitus olan hastaların ise tanı tarihinden ölüm tarihlerine kadar olan süre hesaplandı. Hayatta kalanların KOAH ile yaşam süresi ortalama 66 (4-360) ay, eksitus olanların ortalama KOAH ile yaşam süreleri 48 (1-240) ay olarak belirlendi (p=0,005).

Kaplan Meier metodu ile analiz edilen yaşam sürelerini etkileyen faktörler Tablo 35'de verilmiştir. Yaş; ≤60 ve >60 yaş olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Altmış yaş ve altı olan hastaların KOAH ile ortalama yaşam süreleri 84 ay, >60 olan hastaların KOAH ile ortalama yaşam süreleri 120 ay olduğu izlendi (p>0,05).

Kadın ve erkeklerin KOAH ile yaşam sürelerine bakıldığında kadınların KOAH ile ortalama yaşam süresi 125 ay, erkeklerin KOAH ile ortalama yaşam süresi 108 ay olduğu izlendi. Erkeklerin kadınlara göre KOAH ile yaşam sürelerinin kısa olduğu tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Akciğer kanseri olan hastaların KOAH ile ortalama yaşam süreleri 36 aydır. Akciğer kanseri olmayan hastaların KOAH ile ortalama yaşam süreleri



132 aydır. Akciğer kanseri olması KOAH ile yaşam süresini kısalttığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ).

Komorbiditelerine göre Charlson komorbidite skoru hesaplanan hastalar 3 gruba ayrıldı, grup 1'de (0-3), KOAH ile ortalama yaşam süresi 204 ay, grup 2'de (4-6) KOAH ile ortalama yaşam süresi 84 ay, grup 3'de ( $\geq 7$ ) KOAH ile ortalama yaşam süresi 24 ay olduğu gözlemlendi. Hastaların Charlson komorbidite skoru arttıkça KOAH ile yaşam sürelerinde belirgin azalma olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ).

Hastaların düzenli inhaler tedavi kullanıp kullanmadıkları telefonla sorgulandı, düzenli tedavi kullanan hastaların KOAH ile ortalama yaşam süresi  $221,47 \pm 20,48$  ay, düzenli inhaler tedavi kullanmayan hastaların KOAH ile ortalama yaşam süreleri  $90,86 \pm 11,29$  ay olduğu gözlemlendi. Düzenli inhaler tedavi kullanmayan hastaların KOAH ile yaşam sürelerinin kısaltıldığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,000$ ).

Alevlenme sırasında alınan kan gazındaki  $PaO_2$  değerlerine göre hastalar iki ayrı gruba ayrıldı, hipoksemisi olmayanlar ( $PaO_2 > 60$  mmHg) grup 1 ve hipoksemisi olanlar ( $PaO_2 < 60$  mmHg) grup 2 olarak sınıflandırıldı. Grup 1'in KOAH ile ortalama yaşam süresi 240 ay, grup 2'nin KOAH ile ortalama yaşam süresi 96 ay olduğu gözlemlendi. Hastaların hipoksemilerinin olması KOAH ile yaşam sürelerini etkileyen faktörlerden biri olduğu istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p=0,004$ ).

CRP 0-6 ve  $>6$  mg/L olmak üzere iki gruba ayrıldı, CRP değerinin 0-6 olduğu grubun KOAH ile ortalama yaşam süresi 240 ay, CRP değeri  $>6$  olduğu grubun KOAH ile ortalama yaşam süresi 108 ay olduğu izlendi. CRP değerinin yüksek olması KOAH ile yaşam süresini kısalttığı gözlemlendi. Ancak bu durum istatistiksel anlamlılığa erişmedi ( $p=0,129$ ).

ADO indeksi iki gruba ayrıldı; grup 1 ( $\leq 6$ ) ve grup 2 ( $\geq 7$ ). Grup 1'in KOAH ile ortalama yaşam süresi 132 ay, grup 2'nin KOAH ile ortalama yaşam süresi 120 ay olduğu, ADO indeksi yüksek olanların daha kısa yaşadıkları anlaşıldı. Ancak bu durum istatistiksel anlamlılığa erişmedi ( $p=0,265$ ).

**Tablo 35.** Yaşam Sürelerini Etkileyen Faktörler (Kaplan–Meier)

<b>CRP Grubu</b>			0,129
0-6 mg/L (n:52)	198,72±29,38	240	
>6 mg/L (n:88)	133,29±15,45	108	
<b>ADO indeks</b>			0,265
≤6 (n=59)	212,235±36,695	132	
≥7 (n=70)	154,427±15,523	120	

Değişkenler	YAŞAM SÜRESİ	MEDİAN (ay)	p- değeri
<b>Yaş Grubu</b>			0,424
≤60 Yaş (n=35)	110,20 ±19,3	84	
>60 Yaş (n=133)	163,24±18,5	120	
<b>Cinsiyet</b>			0,331
Kadın (n=24)	171,97±27,91	125	
Erkek (n=144)	153,32±17,50	108	
<b>Akciğer Kanseri</b>			0,000
Olmayan (n:129)	189,82±19,53	132	
Olan (n:39)	49,84±7,01	36	
<b>Charlson Komorbidite Skoru</b>			0,000
0-3 (n:128)	198,69 ±20	204	
4-6 (n:22)	80,25±10,62	84	
≥7 (n=18)	31,22±4,88	24	
<b>Düzenli Tedavi Kullanımı</b>			0,000
Yok (n=75)	90,863±11,297	60	
Var (n=93)	221,476±20,487		
<b>PaO<sub>2</sub></b>			0,004
>60 mmHg (n:64)	229,66±29,05	240	
0-60 mmHg (n:75)	123,19±14,99	96	
<b>CRP Grubu</b>			0,129
0-6 mg/L (n:52)	198,72±29,38	240	

>6 mg/L (n:88)	133,29±15,45	108	
<b>ADO indeks</b>			0,265
≤6 (n=59)	212,235±36,695	132	
≥7 (n=70)	154,427±15,523	120	

### Cox Regresyon Modeli İle Yaşam Süresi Analizleri

Akciğer kanseri varlığı (p=0,031, HR=3,1), Charlson komorbidite skorlarının yüksek olması (p=0,005, HR=3,3) düzenli inhaler tedavi kullanılmamasının olmaması (p=0,032, HR=2,0) hipoksemi olması (p=0,019, HR=2,2), yaşam sürelerini etkileyen çoklu değişkenlerdir. Tablo 36'da buna yönelik istatistiksel değerler verilmiştir.

**Tablo 36.** Cox Regresyon Modeli İle Yaşam Sürelerini Etkileyen Faktörler

Değişkenler	P değeri	(%95 Güven Aralığı)	Hazard ratio
<b>Akciğer Kanseri</b>	0,031	1,108-8,834	3,129
<b>Charlson k s* ≥ 7</b>	0,005	1,002-11,526	3,398
<b>Charlson k s =4-6</b>	0,903	0,413-2,723	1,060
<b>Düzensiz tedavi**</b>	0,032	1,061-3,816	2,020
<b>PaO<sub>2</sub>&lt;60 mmHg</b>	0,019	1,144-4,392	2,241

\*Charlson k s: Charlson komorbidite skoru, \*\*Düzensiz tedavi: Düzenli tedavi kullanmayan hastalar

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörleri saptamak amacıyla retrospektif olarak hasta dosyaları taranmış ve hasta ya da yakınlarına ulaşılarak son durumları değerlendirilmiştir. Bu çerçevede yaşayan ve eksitus olmuş KOAH'lı hastalar olmak üzere iki grup oluşturulmuş ve karşılaştırılmıştır. KOAH tanılı 324 hasta dosyası incelenmiş ve bu hastaların 168'ine ilişkin mortalite bilgilerine ulaşılmıştır. 168 hastanın 96'sının hayatta kaldığı ve 72'sinin eksitus olduğu saptandı. Ölümünün %47,2'sinin KOAH'a bağlı solunum yetmezliği, %33,3'ünün akciğer kanserine bağlı olduğu, tüm ölümlerin %45,8'inin hastanede, %54,2'sinin hastane dışı ölüm olduğu saptanmıştır.

KOAH'a bağlı mortalite tüm dünyada ve Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunudur. KOAH dünyada 4. Ölüm nedenidir(2). KOAH'a ait mortalite verileri son yıllara kadar yeterli oranda ve doğrulukta elde edilememiştir. Bunun en önemli nedeni ICD kodlamasına yönelik sorunlar ve ölüm kayıtlarının nedene yönelik tutulamamış olmasıdır.

Türkiye'de KOAH mortalitesine yönelik veriler sınırlı olmakla beraber Sağlık Bakanlığının 2004 Ulusal Hastalık Yükü Çalışma Sonuçlarına göre KOAH Türkiye'de 3. En sık ölüme neden olan hastalıktır(3). KOAH hastalarındaki mortalite nedenlerine bakıldığında erken evrelerde komorbidite nedeniyle ölümler ve ileri evrelerde KOAH'a bağlı solunum yetmezliği ile ölümler söz konusudur(6). Bu anlamda Türkiye'den veri eksikliği vardır.

Yıldız ve ark. Ankara Üniversitesinde yapmış olduğu 4 yıllık prospektif bir çalışmada 276 stabil KOAH hastasının 49'u (%17,8) eksitus olmuştur. 4 yıldaki median yaşam süresi ortalama 43,4 aydır. "Cox" Regresyon Analizine göre mortalite; yaş, dispne düzeyi, alevlenme sayısı, hipoksemi, hastane ziyaretleri ile ilişkili bulunmuştur(209).

Güven ve ark.'nın Turgut Özal Üniversitesinde yapmış oldukları prospektif bir çalışmada KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatan 205 hasta 3 yıl boyunca takip edilmiş, hastane mortalitesi ve uzun dönem mortaliteleri araştırılmıştır. 17'sinin (%8,3) hastanede eksitus olduğu gözlenmiştir. Hastane mortalitesini hipokseminin, hiperkapninin ve hastaların uzun dönem hastanede yatmasının etkilediği bulunmuştur. 3 yıllık mortalite oranının %49 olduğu saptanmıştır. Cox analizine göre mortalite hastalık süresi, düşük albumin düzeyi, düşük VKİ ile ilişkili bulunmuştur (210).

Ege Üniversitesinde yapılan 3 yıllık retrospektif bir araştırmada hastanede yaşamını yitiren hastaların analizleri yapılmıştır. Bu çalışmaya göre 5413 hastanın 712'sinin KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yattığı, bu tarihler arasında 366 hastanın kaybedildiği saptanmıştır. Bunlardan 68'inin (%18,6) ölüm nedeninin KOAH alevlenme olduğu tespit edilmiştir(211).

Kaynar ve ark. çalışmasında Erzurum Atatürk Hastanesinde 9464 hastanın 306'sının (%3,23) hastane içi ölümlerle sonuçlandığı belirlenmiştir. 306 hastanın 213'ünün dosyasına ulaşılabildiği, 116'sının ölüm nedenlerinin doğru yazıldığı ve buna göre %36,2'sinin temel ölüm nedenlerinin KOAH'a bağlı olduğu belirlenmiştir (212).

Çalışmaların standart bir metodolojiye dayanmıyor oluşu nedeniyle elde edilen rakamlar çeşitlilik göstermektedir. Hayatta kalanların KOAH ile ortalama yaşam süresi 60 ay iken eksitus olanların KOAH ile ortalama yaşam süresi 48 aydır. Çoklu değişkenli logistik regresyon analizine göre akciğer kanseri, PaO<sub>2</sub>'nin <60 mmHg olması, ADO indeksinin ≥7 olması mortaliteyi etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Tüm kohortta yapılan çoklu değişkenli cox regresyon analizine göre akciğer kanseri varlığı, Charlson komorbidite skorlarının yüksek olması(≥7), düzenli inhaler tedavi kullanımlarının olmaması, hipoksemi olması (PaO<sub>2</sub><60 mmHg) yaşam sürelerini etkilemiştir.

KOAH'ın sigara ilişkili bir akciğer hastalığı olması nedeniyle toplum bazlı epidemiyolojik çalışmalarda erkek/kadın oranı 2-3/1'dir (61). Ancak son yıllarda gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, hastalık prevalansının kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit olduğunu göstermektedir (213). Bunun en önemli nedeni sigara içiminin kadınlarda da artmasıdır. Türkiye'de 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının %13,6 olduğu (erkeklerde %20,1, kadınlarda %8,2) bildirilmiştir (214). Ülkemizde 2004 yılında Adana ilinde yapılan BOLD çalışması 40 yaş üstü yetişkinlerin % 19,6'sında (erkeklerde %28 ve kadınlarda % 10,3) KOAH bulunduğunu göstermiştir(5). Topluma dayalı epidemiyolojik çalışmalarda KOAH'da yaş ortalaması 50-60 civarındadır (24).

Bu çalışmada hastaların %85,7'si erkeklerden oluşmakta ve ortalama yaş 69'dur. Erkek/kadın oranı ve ortalama yaş yukarıda belirtilen toplum bazlı epidemiyolojik verilerden farklıdır. Bunun en önemli nedeni çalışmayı oluşturan kohortun ileri evre hastalardan oluşması ve sadece hastane yatışı olan hastaları içermesidir. Bu anlamda verilerimizi karşılaştırabileceğimiz önceki çalışmaların sayısı sınırlıdır. Günen ve ark.'nın ve Yorgancıoğlu ve ark.'nın hastane bazlı çalışmalarında sırasıyla tüm olguların %87,8'i ve %86,5'u erkeklerden oluşmakta ve ort yaş. 64,8 ve 65,5'dir ve bu veriler bizim verilerimizle uyumludur (210, 215).

Son yıllarda KOAH'da cinsiyetin hastalığın farklı biçimde biçimlenmesinde ve farklı fenotiplerin oluşmasında etkili olabileceği ifade edilmektedir. Bu kapsamda kadın ve erkeklerde hastalık mortalitesi farklı seyredebilmektedir. Torres ve ark.larının yaptığı bir çalışmada 265 erkek ve 272 kadın mortalite açısından karşılaştırılmış ve solunumsal mortalitenin erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğunu ortaya koymuştur ( % 24 e karşın % 10) (216). Bizim çalışmamızda çalışma popülasyonundaki kadın oranı çok sınırlı olduğundan cinsiyet değişkeni regresyon modellerine dahil edilmemiştir.



Önceki çalışmalarda ileri yaşın KOAH mortalitesindeki artışla ilişkili olduğu saptanmış (209,217) olmasına rağmen Türkiye’de benzer popülasyonda yapılan Günen ve ark. Çalışmasında yaş mortaliteye etkileyen faktörler arasında yer almamıştır (210).

Sigara içiciliği KOAH için en önemli risk faktörüdür. Sigara içiminin etkileri ile sigara içiminin yoğunluğu yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü saptanır (31). Günen ve ark.’nın Malatya bölgesinde yapmış olduğu saha çalışmasına göre 1160 kişide kadınların %25,5’inin, erkeklerin %57,22sinin aktif sigara içicisi olduğu saptanmıştır. Kırsal kesimde KOAH hastalarının %54,5’inde biomass maruziyeti olduğu izlenmiştir. (218). Deveci ve ark. Elazığ bölgesinde KOAH 1206 kişiyi KOAH yönünden araştırmışlar ve %43,2’si halen sigara içmekte (kadınların %25,9’u, erkeklerin %56,7’si) olduklarını ve 45 yaş üstü KOAH prevalansının %11,5 (kadınlarda %5,9, erkeklerde %15,1) olduğunu bulunmuştur (219).

BOLD Adana ili çalışmasında sigara içenlerin %26’sında KOAH saptanmıştır. Sigara içen olguların %38,2’sinde 20 paket/yılın üzerinde sigara tüketimi saptanmıştır(5). 2006 yılında Yıldız ve ark.’nın Türkiye’den yaptıkları araştırmada KOAH’lı popülasyonda olguların %7.2’si aktif, %81.5i içip bırakmış, %11.2’si hiç içmemiş olarak tespit edilmiştir. Ortalama içilen sigara miktarı 49,8’dir (209). Günen ve ark.’nın Malatya bölgesinde 205 hastaneye yatırılmış KOAH tanılı hastada mortaliteyi etkileyen faktörler incelenmiştir. %41’inin sigara içip bırakmış, %13’ünün sigara hiç içmemiş, ortalama içilen sigara miktarı 48,6 paket/yıl idi. Sigara içimi, içilen sigara miktarı ile mortalite arasında her hergi bir ilişki saptanamamıştır(210). Yakın zamanda yapılmış mega çalışmalardan biri olan 4 yıllık prospektif UPLİFT çalışmasında, 5992 KOAH hastasının %60’ının halen sigara içmekte olduğu, %14’ü içip bırakmış olduğu, %26’sının ara ara sigara içmekte olduğu tespit edilmiştir (220).

CDC verilerine göre sigara içimi tüm kanserden ölümlerin %30'undan ve KOAH'a bağlı ölümlerin %80'inden sorumludur(221). Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastalık Yükü Çalışmasında, sigara kullanımının KOAH'a ikincil ölümlerin %51.4'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir (3). Sigara bırakmanın KOAH'da mortaliteyi azaltan en etkili metod olduğu bilinmektedir (6).

Çalışmamızda hayatta kalan 96 hastanın 83'ünde (%86,5), eksitus olan 72 hastanın 66'sında (%91,7) sigara içme öyküsü vardı. Hayatta kalan hastaların sigara içim yoğunluğu  $58,5 \pm 35,2$  paket/yıl iken eksitus olanların sigara içim yoğunluğu  $64,6 \pm 37,4$  paket/yıl saptandı. Hayatta kalanların 25'i (%26), eksitus olanların 20'si (%20,8) aktif olarak sigara içmeye devam ediyordu. Hayatta kalanlar ve eksitus olanlar sigara içme yoğunluğu ve sigara durumu açısından karşılaştırıldığında mortaliteyi istatistiksel olarak etkilemediği gözlenmiştir. Her iki grubunda sigara içme yoğunluğunun fazla olması ve sigara içme durumlarının benzer olması bu durumu açıklayabilir. Günen ve ark. benzer bir populasyonda yaptıkları çalışmada sigara içme durumu ile mortaliteye etki eden faktörler arasında yer almamıştır (210).

KOAH'daki sistemik inflamasyonun ve artan oksidatif yükün göstergelerinden biri kilo kaybı ve kas erimesidir. Ciddi KOAH ve kronik solunum yetmezliği olan hastaların %50'nde açıklanamayan ağırlık kaybı görülür, bu durum hafif-orta şiddette hastalığı olanların %10-15'nde de görülmektedir (222). KOAH'daki ağırlık kaybının asıl nedeni iskelet kas kitlesindeki kayıptır (223). Kopenhag Şehri Kalp Çalışmasına göre 1898 KOAH olgusunda olguların %83,8'i normal ya da artmış VKİ'ne sahipken, VKİ normal olan olguların %26'sında yağsız VKİ düşük saptanmıştır. Bu çalışmada VKİ ölçümünün etkisi daha az olmakla beraber yağsız VKİ ve VKİ'nin her ikisinin birden mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (224). Son dönemde yayınlanan 220 000 erkeğin incelendiği ulusal Çin çalışmasında düşük VKİ ve KOAH mortalitesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre VKİ'ndeki her 5 kg/m<sup>2</sup> azalma KOAH mortalitesinde %31 artışa neden olmaktadır (225). Bahsedilen her iki çalışma da kullanılan populasyon toplum

bazlı ve farklı evrelerden oluşan stabil dönem KOAH hastalarının dahil edildiği çalışmalardır. Bizim çalışmamızda olguların %42,2'si normal, %50,8'i normal üzeri kilodaydılar. Kilo dağılımları hem kaybedilen hem hayatta kalan grupta benzerdi. Sonuçların literatürdeki çoğu araştırma ile uyumlu olmayışının başlıca nedeni bizim çalışmamızdaki araştırma populasyonunun önceki iki çalışmadan farklı oluşudur. Groenewegen ve ark .171 hospitalize edilmiş KOAH hastasında yaptıkları çalışmada VKİ'nin mortalite üzerinde etkili olmadığını göstermişlerdir (217). Bu çalışmada da ortalama VKİ 24'dür ve yazarlar hastalarının VKİ'lerinin büyük oranda korunmuş olmasının mortalite üzerinde etki bulunamayışına neden olduğu yorumunu yapmışlardır. Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunun VKİ'leri korunmuştur. VKİ ile mortaliteyle ilişki kurulamamış olmasının başlıca nedeni olgu sayısının veri toplanırken 753'den 168'e inmiş olması ve bunun bir seleksiyona neden olması, olguların çoğunun alevlenme nedeniyle yatırılmış olması bu nedenle sıvı retansiyonunun söz konusu olabileceğidir.

KOAH'da komorbiditeyi, hastalığın sistemik sonuçlarından ayıran bir tanımlama konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. KOAH'la komorbidite arasında nedensel bir ilişki olsun ya da olmasın komorbiditeler hastalığın klinik seyrini etkiler (99).

Cazzola ve ark. İtalya'da yaptığı toplum tabanlı retrospektif bir çalışmada sağlık arama veritabanından elde edilen veriler kullanılarak KOAH ve komorbiditeler arasındaki ilişki araştırılmıştır. 45 yaş ve üstü 341,329 kişinin incelendiği bu çalışmada KOAH'lı hastalarda komorbiditeler arasında; DM %18,7, iskemik kalp hastalığı %15,9, osteoporoz % 14,8, kardiyak aritmi %13,6, kalp yetmezliği %7,9, depresyon %7,4, pulmoner vasküler hastalık %2,1, metabolik sendrom %0,6 saptanmıştır. Hollanda'da kronik hava akım kısıtlamasına sahip (KOAH ya da astım) 40 yaş üzeri 290 hasta ve 421 kontrol grubunun incelendiği bir başka çalışmada, komorbiditeler anket yöntemi ile, hastaların verdiği bilgiye dayanarak araştırılmıştır. Buna göre hava akımı kısıtlamasına sahip hastaların %73'ü ve kontrol grubunun %

63'ünün en az bir komorbiditeye sahip olduğu belirtilmiştir. En sık görülen komorbiditeler; kas-eklem hastalıkları, hipertansiyon, insomnia ve kalp hastalıkları olarak tespit edilmiş olup kas-eklem hastalıkları, insomnia, sinüzit, migren, depresyon, peptik ülser ve kanser prevalansının hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmiştir (61). Amerika'da KOAH'lı hastalarda diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık prevalansını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada daha önce Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) ve Cardiovascular Health Study (CHS)'ye katılan 45 yaş ve üzeri 20,296 hasta incelenmiş ve akciğer fonksiyonlarındaki bozulma arttıkça komorbid hastalıklar gelişme riskinin de arttığı bulunmuştur. Yaş, ırk, cinsiyet, sigara, VKİ ve eğitim düzeyine göre düzeltilmiş analizde de KOAH evre III-IV hastalarda daha yüksek diyabet (Odd's Ratio (OR)=1,5), hipertansiyon (OR=1,6) ve kardiyovasküler hastalık (OR=2,4) prevalansı saptanmıştır. Bununla birlikte akciğer fonksiyonları daha kötü olan hastaların, komorbid hastalıklar için, daha yüksek hastaneye yatış ve mortalite oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir (143).

Çilli ve ark.'nın Akdeniz Üniversitesinde yapmış oldukları bir çalışmada 406 KOAH tanılı ortalama 21 ay takip edilmiş, ortalama yaşları 64 yıl saptanmıştır. Hastaların %22'sinde hipertansiyon, %8,9'unda koroner arter hastalığı, %7,4'ünde diabetes mellitus, %6,4'ünde kanser, %4,9'unda kalp yetmezliği, %2'sinde serebrovasküler hastalık tespit edilmiştir. Mortalite FEV1, kanser, kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur(226).

Bizim çalışmamızda hayatta kalanların ortalama komorbidite sayısı 3 iken, eksitus olanların ortalama komorbidite sayısı 4 olup, beklendiği gibi eksitus olan hastaların komorbidite sayısı daha fazla bulundu. Hayatta kalanların en sık komorbiditeleri hipertansiyon %58,3, aterosklerotik kalp hastalığı %30,2, kalp yetmezliği %29,2 iken eksitus olanların en sık komorbiditeleri hipertansiyon %50, akciğer kanseri %41,7, aterosklerotik kalp hastalığı %40,3 idi. Her iki grup arasındaki en önemli komorbidite farkı

akciğer kanseri olarak saptandı. Akciğer kanseri varlığı mortaliteyi 6,9 kat attrıdığı gözlendi. ( $p<0,001$ ).

KOAH akciğer kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. KOAH'lı hastalarda akciğer kanseri riski sigara içen KOAH hastası olmayanlara göre 2-5 kat artmıştır. Kronik inflamasyonun akciğer kanser patogenezinde tümör gelişimini hızlandırıcı etkisi mevcuttur ayrıca sigara içimi kronik inflame bir ortamda sitokin üretimini artırarak onkogenezis riskini artırır. (143)

KOAH'lı olgularda, özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve artan yaşla birlikte uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ile OSAS birlikteliği (overlap sendrom) ise, en sık görülen patolojidir. Epidemiyolojik çalışmalarda OSAS'ı olan hastaların % 20'sinde KOAH olduğu, KOAH'lı hastaların ise hastalığın ağırlığından bağımsız bir şekilde % 10'nda obstrüktif uyku apne sendromu olduğu gösterilmiştir (181). *Bu konuda kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada ise, 49 KOAH'lı hastanın üçünde overlap sendromu saptanarak prevalans %6,1 olarak bulunmuştur. Bu hastaların hepsinde hafif veya orta dereceli hava yolu obstrüksiyonu ve hafif dereceli gündüz hipoksemisi olmasına karşın üçündede hafif dereceli OSAS saptanmıştır (227). Bizim çalışmamızda hayatta kalanların %3,1'nin, eksitus olanların %6,9'unun OSAS tanısı ile takipli olduğu gözlendi. Hastaların OSAS açısından sorgulanmaması, buna yönelik rutin olarak ileri tetkik yapılmaması olası overlap sendromlarının gözden kaçmasına sebebiyet vermiştir.*

Charlson komorbidite skoru mortaliteyi etkileyen komorbid durumların etkisinin hesaplandığı bir yöntemdir. Bu indekse göre, komorbid hastalıklar ciddiyeti ölçüsünde puanlanmıştır. Komorbid hastalıkların puanları toplanarak elde edilen ağırlıklı puana göre de komorbidite derecelendirmesi yapılmıştır. Prospektif bir çalışmada 1 yıllık mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin değerlendirildiği 171 KOAH'lı hasta izlenmiş. Hastaların 2/3'nden fazlasında en az bir komorbidite tespit edilmiş ve ortalama Charlson komorbidite skoru  $1,55\pm 0,90$  bulunmuş (143). Mortalite ve Charlson komorbidite skoru arasında

lineer bir ilişki olduğu görülmektedir. Akut KOAH alevlenmesi nedeniyle izlenen 135 hastanın Charlson komorbidite skorunun azalmış yaşam süresi ile korele olduğu gösterilmiş ( $p<0,001$ ) (228).

Çalışmamızda Charlson komorbidite skoru derecelendirmesine göre hastaları 0-3, 4-6, 7 ve üstü olmak üzere üç sınıfa ayırdık. Hayatta kalanların ortalama Charlson komorbidite skoru  $2,8\pm 1,2$ , eksitus olanların ortalama Charlson komorbidite skoru  $4,9\pm 2,6$  olup istatistiksel olarak da anlamlı fark olduğu gözlemlendi ( $p=0,000$ , OR= 2,17). Hayatta kalan gruptaki hastaların %92,7'si 0-3, %7,3'ü 4-6 olup hiçbir hastanın Charlson komorbidite skoru 7 ve üzeri değildi. Eksitus olan hastaların %54,2'si 0-3, %20,8'i 4-6 ve %25'i 7 ve üzeri olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Bu bulgular literatürle uyumludur.

Beta agonistler, antikolinergikler ve inhale kortikosteroidlerin karşılaştırıldığı bir metaanalizde KOAH'a bağlı alevlenme, solunumsal ve solunum dışı nedenlere bağlı ölümler incelenmiş. Plaseboya göre antikolinergiklerin ciddi alevlenme ve solunumsal nedenlere bağlı ölüm sıklığında belirgin azalmaya sebep olduğu saptanmış. Buna karşın beta agonistlerin solunumsal nedenlere bağlı ölüm sıklığında artışa sebep olduğu bulunmuş ve bu durumun beta agonistlerin bronkodilatör ve bronkoprotektif toleransına bağlı olabileceği değerlendirilmiş. Uzun dönem klinik sonuçlara bakıldığında ikili bronkodilatör kombinasyonunun tek başına antikolinergiklerden daha etkin olmadığı görülmüş. İnhalasyon kortikosteroidin ciddi alevlenmeyi ve akciğer kapasitesindeki kötüleşmeyi azalttığı ancak mortaliteyi etkilemediği belirtilmiştir. Sonuç olarak inhale antikolinergiklerin bronkodilatörlerin ve kortikosteroidlerin KOAH uzun dönem sonuçlarını düzeltmek için kullanılması gerektiği bildirilmiştir (229).

Çalışmamızda hastalar telefon ile aranarak inhaler tedaviyi düzenli kullanıp kullanmadıkları sorgulanmıştır. Hayatta kalanların %33,3'ünün düzensiz inhaler tedavi kullandığı, eksitus olanların %59,7'sinin düzensiz

inhaler tedavi kullandığı öğrenildi. Düzensiz tedavi kullanımının mortaliteyi artırıcı yönde etkisi olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Hayatta kalanların %12,5'inde, eksitus olanların %30,6'sında kısa etkili antikolinerjik kullanımının olduğu, eksitus olanların daha fazla kısa etkili antikolinerjik kullandıkları gözlenmiştir ( $p=0,004$ ). KOAH stabil dönemde kullanılan diğer inhaler ilaçlar yönünden her iki grupta anlamlı fark izlenmemiştir. Eksitus olan grupta kısa etkili antikolinerjik kullanımının daha fazla olması, hastaların kullandıkları ilaçlara yönelik elde edilen verilerin güvenilir olamamasına bağlanmıştır.

KOAH'lı olgularda kronik solunum yetmezliği geliştiği takdirde günde en az 15-16 saat USOT uygulamasının yaşam süresini uzattığı, pulmoner hipertansiyonu ve kalbin iş yükünü azalttığı, hipoksemi ve polisitemiyi düzettiği, efor kapasitesini artırdığı ve hastaların hastaneye yatış sıklığını azalttığı gösterilmiştir (24). Medical Research Council (MRC) çalışması, İngiltere'de yapılmış, günde 15 saat oksijen verilen hipoksemik hastalar, hiç oksijen verilmeyenlerle karşılaştırmıştır. Sonuçta, oksijen tedavisi uygulanan hastalarda mortalite ve morbiditenin anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Etkin kullanım süresinin  $\geq 15$  saat/gün olduğu belirlenmiştir(230). NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial) çalışmasında ise hastalar gece ve sürekli oksijen kullananlar olarak iki gruba ayrılmış ve sürekli oksijen alan (günlük ortalama 19 saat) gruptaki hastalarda, gece oksijen alanlara göre mortalite belirgin olarak az bulunmuştur (231). Piccioni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH'lı hastalarda mortalite üzerine etki eden faktörler incelenmiş ve USOT'a ihtiyacın olması, düşük FEV1 ve düşük PaO<sub>2</sub> değerleri, yüksek yaş, kor pulmonale varlığının mortaliteyi artırıcı faktörler olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada USOT endikasyonu konulduğunda tedaviye uyum gösterenlerin, göstermeyenlere göre, düzenli kullananların, kullanmayanlara göre daha uzun yaşadıkları tespit edilmiştir. USOT'un yaşam süresi göstergeleri olan PaO<sub>2</sub>, FEV1 ve pulmoner arter basıncında olumlu düzelmeler yaptığı gözlemlenmiştir(232). Veale ve arkadaşları

USOT'un hafif ve orta dereceli hipoksemik hastalarda prognoza etkisini gösterememişlerdir (233).

Ström ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonucunda USOT ile PaO<sub>2</sub>'de anlamlı artışlar saptanmıştır (234).

Bizim çalışmamızda hayatta kalanların %50'sine, eksitus olanların %45,8'ine USOT tedavisi düzenlendiği, hayatta kalanların %59,6 sının, eksitus olanların %54,5 'inin düzenli USOT kullandığı öğrenildi, her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. USOT tedavisi reçete edilmesi ve düzenli kullanım açısından iki grup arasında fark olmaması, hayatını kaybedenlerin çoğunun KOAH dışı nedenlerle eks olmasına bağlanabilir.

Uzun süreli oksijen tedavisi sonrası takiplerde kaybedilen kronik solunum yetmezlikli 215 ciddi KOAH tanılı hasta verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; hastaların 1/3'ü hastanede kaybedilmiş ve toplam ölümlerin 1/3'ünün sebebi solunum yetmezliği olarak saptanmış. Kalan 2/3 sebep ise kardiyovasküler nedenler, pulmoner enfeksiyon, pulmoner emboli, akciğer kanseri, diğer kanserler olarak bulunmuş (235). Bir başka çalışmada hafif KOAH tanılı hastalarda ölümlerin yaklaşık 2/3 nedeni akciğer kanseri ve kardiyovasküler komplikasyonlar olarak saptanmış (6). Benzer pek çok çalışma yapılmış olup özetle hafif orta KOAH tanılı hastalarda en sık ölüm nedenleri akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalıklar iken daha ileri KOAH vakalarında (< %60 FEV1) solunum yetmezliği olarak tespit edilmiş.

Çalışmamızda 72 eksitus olan hastaların eksitus nedenlerine baktığımızda %47,2 'sini KOAH ,%33,3'ünün akciğer kanseri ,%5,6 'sının KKY , %5,6 'sının MI ,%2,8 'inin akciğer dışı malignite nedeniyle eksitus oldukları gözlenmektedir. Akciğer kanseri olması mortaliteyi 6,9 kat arttırmaktadır. Akciğer kanseri nedeniyle eksitus olan 24 hastanın KOAH evrelemesine bakıldığında, 10 hastanın SFT değerlerine ulaşılabilirdi. Buna göre 7 hastanın evre 2,2 hastanın evre 3, 1 hastanın evre 4 olduğu gözlemlendi.



Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların bütün verilerine ulaşılmasa da, KOAH erken evre sık ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinin olduğu literatür bilgisini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda eksitus nedenleri, hastanede eksitus olan hastalar için hastane verilerinden, kendi ortamlarında eksitus olan hastalar için sözel sorgulamalardan edinilmiştir. Bu durum verilerin güvenilirliğini etkilemiş olabilir. Öte yandan akciğer kanseri ve KOAH a yönelik dokümantasyonlar dosyalarda tam iken diğer komorbiditelerin dokümantasyonlarında yetersizlikler oluşmuş olabilir. Tüm bunlara rağmen KOAH ve akciğer kanseri birlikteliği ve KOAH'da akciğer kanseri nedeniyle yüksek oranda mortalite varlığı literatürle uyumludur.

KOAH alevlenmesi morbidite, mortalite ve hastaneye yatışların en önemli sebebidir. 1016 KOAH alevlenmesi nedeniyle yatırılan hastanın %11'i yatış sürecinde kaybedilmiş, 60 gün, 180 gün, 1 yıl ve 2 yıllık mortalite sırasıyla %20, %33, %43 ve %49 bulunmuştur. Yaşam süreleri hastalık şiddeti, VKİ, yaş ve diğer değişkenlerle ilişkili bulunmuştur(236). Alevlenmelerin prognozla ilişkisi konusunda bilinenler çok değildir. KOAH tanılı 304 erkek hastanın 5 yıl süreyle prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada KOAH alevlenmelerinin kötü prognozda tek başına bir risk faktörü, en önemli mortalite riskinin 3 ve üzeri sayıda atak geçirme olduğu bulunmuştur. Hastaların ortalama yaşı 71 yaş ve FEV1'i %46 olarak belirlenmiştir. Mortalitenin özellikle hospitalizasyon gerektiren ciddi KOAH atak sıklığı ile paralel olduğu gösterilmiştir (237). Bir başka çalışmada dört yıldan uzun süreyle evde PEF (peak ekspiratuvar flow) ve semptomlarının kaydedildiği 109 KOAH tanılı hasta değerlendirilmiş. Yaş ortalaması 68,1 (63-74) yaş, erkek kadın oranı 81/28 iken 32 hastanın ortalama FEV1'i <%50 olarak bulunmuş. KOAH alevlenme tanımı semptomlara göre yapılmış ve ortalama >2,92 atak/yıl sık atak olarak tanımlanmış. Toplam 109 hastanın atak sayısı 757 iken sık atak geçirenlerin FEV1 ve PEF değerlerinin hızla azaldığı görülmüş. Orta-ciddi KOAH tanılı hastalarda alevlenme sıklığının

uzun dönem akciğer fonksiyonlarını ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. (238)

Bizim çalışmamızda da son bir yılda iki ve daha fazla hastaneye yatış gerektiren alevlenme geçiren hastalar sık alevlenme geçirmiş olarak kabul edildi. Her iki grup sık alevlenme geçirme özelliği açısından karşılaştırıldığında eksitus olanların %54,7'sinin, hayatta kalanların %45,5'inin sık alevlenme geçirdikleri gözlemlendi, eksitus olanların daha fazla sık alevlenme yaşadıkları gözlenmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu çalışmada alevlenme sayısı ve Anthonisen alevlenme tipi ile mortalite arasında ilişki tespit edilemedi. Bunun bir nedeni son bir yıla ilişkin alevlenmelerin dosyalarda not edilmesinin sistematik olmayışı, bazı alevlenmelerin rapor edilmemiş olma, evde tedavi edilen alevlenmelerin çalışmaya dahil edilmemesi ihtimali olabilir.

KOAH morbidite, ve hava yolu obstruksiyonunun en önemli belirleyicisi FEV1'deki azalmadır. Sıfakas ve arkadaşları mortalitenin en önemli belirleyicisinin FEV1 olduğunu ve sigaranın bırakılması ile FEV1'de düşmenin azaldığını belirtmişlerdir (239). Agusti ve arkadaşları KOAH' da prognostik faktörlerin FEV1, PaO<sub>2</sub> ve kilo kaybı olduğunu göstermişlerdir(240). Schünemann ve arkadaşları da Buffalo Health Study'de 554 erkek 641 kadınla yaptığı çalışmada FEV1'in mortalite üzerine etkili bir faktör olduğunu göstermiştir(241). Celli ve arkadaşları BODE indeksinin (VKİ, Hava yolu obstruksiyonu, Dispne, Egzersiz kapasitesi) prognozu tek başına FEV1'den daha iyi yansıttığını belirtmiştir(10).

Bizim çalışmamızda hayatta kalanların FEV1% ortalaması  $40,6\pm 16,0$ , eksitus olanların FEV1% ortalaması  $37,7\pm 15,0$  olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Hayatta kalanların %72,6'sının, eksitus olanların %75'inin FEV1 değeri %50'nin altında bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, her iki grupta da FEV1 değerlerinin düşük olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızda alevlenme başlangıcında yapılan SFT dikkate alınmıştır, bazı hastaların SFT'ye koopere olamaması FEV1 değerlerinde optimal sonuç elde edilmesini olumsuz yönde etkilemiştir. Çalışma hastalarının GOLD evreleri bakımından nispeten homojen oluşu FEV1'in mortaliteye katkısının olmadığı gibi bir yanlış sonuca yol açmamalıdır. GOLD evrelerinin mortaliteye etkisini araştırmak için daha geniş ve farklı evreleri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan, egzersiz kapasitesi ve dispne skorlaması yönünden değerlendirme yapılamadığı için BODE indeksi yönünden mevcut çalışmalarla kıyaslama yapılamadı.

Kronik solunum yetersizliğine en sık sebep olan tablo KOAH'tır. KOAH'da kronik hiperkapni ve asidozun hastalığın prognozunu belirgin olarak etkilediği gösterilmiştir(217). Costello ve ark. tarafından yapılan akut alevlenme dönemindeki KOAH'lı olguları aldıkları çalışmada, 5 yıllık izlemde kronik hiperkapnisi olan olgularda daha yüksek mortalite oranı saptamışlardır (242). Tessa ve arkadaşları 47 hiperkapnik KOAH'lı olguda yaptığı çalışmada, sigara kullanım düzeyi, komorbidite varlığı ve PaO<sub>2</sub> düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki buldular. Bazı çalışmalarda kronik hiperkapninin mortaliteyi arttırdığı bildirilmişken (243), bazı çalışmalarda mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (244,245).

Çalışmamızda ise hayatta kalanların ortalama PaO<sub>2</sub> değeri 62,1±11,5 mmHg eksitus olanların ortalama PaO<sub>2</sub> değeri 57,2±16,6 mmHg olduğu gözlenmiştir. İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve hipoksi mortaliteyi 3,4 kat arttırmaktadır (p=0,03). Hayatta kalanların ortalama PaCO<sub>2</sub> değeri 42,8±11,4 mmHg eksitus olanların ortalama PaCO<sub>2</sub> değeri 43,9±10,9 mmHg olduğu gözlenmiş, istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (p >0,05).

KOAH CRP ölçüleriyle de gösterilebilen süregelen bir inflamasyon durumudur. Havayolu obstruksiyonu olan KOAH tanılı hastalarda CRP yüksekliği hospitalizasyon ihtiyacı ve mortalitenin göstergesidir.

Kopenhag Kalp Çalışmasından seçilen 1302 havayolu obstruksiyonu olan hastanın sekiz yıl süreyle değerlendirildiği bir çalışmada atak ve eksitus durumlarındaki CRP düzeylerine bakılmış. İzlem sürecinde 185 (%14) hasta KOAH nedeniyle yatırılmış ve 83 (%6)'ü bu nedenle kaybedilmiş. KOAH nedeniyle hastane yatışların ve eksitusların sıklığı CRP >3 mg/L olan hastalarda CRP < 3 mg/L olanlara göre yüksek bulunmuş (p < 0,001). Hospitalizasyon ve mortaliteyi etkileyen diğer parametreler düzeltilerek ele alındığında CRP yüksekliğinin hospitalizasyon riskini 1,4 kat, mortalite riskini 2,2 kat artırdığı gösterilmiştir ve CRP'nin mortaliteyi etkileyen güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. (246). Bir başka çalışmada 218 stabil KOAH tanılı hastanın CRP, BODE indeksi, PaO<sub>2</sub>, inspiratuvar ve total akciğer kapasiteleri ölçülmüştür. Ortalama 36 aylık süreçte hastaların 54 (%25)'ü kaybedilmiş. Yaşayan hastaların ortalama CRP düzeyleri 3.8 mg/L (1.9-8.1) iken kaybedilenlerin 4,5 mg/L (2.1-11.5) ölçülmüş. İki grup arasında istatistiksel bir fark saptamayan yazarlar bu konuyla ilgili daha geniş çalışmalara gereksinim olduğunu belirtmişlerdir (149). Bizim çalışmamızda da CRP değerleri hayatta kalan hastalarda ortalama 14,7±18,0 mg/L, eksitus olan hastalarda ortalama 35,0±42,6 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ise hayatta kalanlarda ortalama 27,2±22,1 mm/saat, eks olanlarda ortalama 42,9±35,5 mm/saat olarak izlenmiş, istatistiksel olarak iki parametre de anlamlı bulunmuştur (p=0,006, OR=1,0, p=0,002, OR=1,0). KOAH'daki inflamasyon şiddeti mortalite ile paraleldir ve CRP ile ESR bu inflamasyonun belirteçleridir.

BODE ve ADO indeksleri KOAH hastalarının prognostik değerlendirmesinde önemli bir yer tutar. BODE indeksi vücut kitle indeksi, hava yolu obstruksiyonu (FEV1 ile değerlendirilir), dispne (Medical Research Council (MRC) dispne skalasına göre) ve egzersiz kapasitesinin (6 dakikalık yürüyüş testi) değerlendirilmesiyle ortaya konur.

Modifiye BODE ve ADO indekslerinin risk değerlendirmesi açısından klasik BODE indeksinden daha yararlı olduğu görülmektedir. (206)

İsviçre'den 232 ileri yaş KOAH hastasının BODE indeksinde orta-ciddi havayolu obstruksiyonu, orta derecede dispne, 6 dakikalık yürüyüş mesafesi 363 metre, ortalama parsiyel O<sub>2</sub> basıncı 62.7 mmHg idi. Kardiyovasküler komorbidite sıklığı, çoğu hasta bir veya birkaç inhaler kullanmaktaymış. Ortalama izlem süresi 34 ay (3-50) ve 3 yıllık mortalite oranı %34.1 bulunmuş. Bu hastaların BODE indeksleri modifiye edilerek modifiye BODE ve ADO indeksleri karşılaştırıldığında benzer nitelikte mortalite belirteci olduğu gözlenmiş.

DOSE indeks skoru MRC Dispne skala skoru (D), havayolu obstruksiyonu (O), sigara durumu(S), ve alevlenme sayısından (E) oluşur. Her bir faktör 0 ile 3 puan arasında puanlandırılır. Obstruksiyon derecelendirmesi GOLD ve NİCE rehberlerindeki FEV<sub>1</sub> % sınır değerlerine göre yapılır (247,248). Alevlenme derecelendirmesi akciğer fonksiyonlarındaki hızlı azalmanın eşlik ettiği 2,9 atak/yıl üzeri sık atak tanımlamasına göre yapılmıştır (249). Yıllık 2 ya da üzeri atak durumu kesin tedavi endikasyonudur. (247,248). Dose indeks skorlaması bu komponentlerden oluşur ve 0-8 arasında puanlandırılır. Puan yüksekliği hastalık şiddetiyle koreledir. Devon geçerlilik kohortunda dose indeksi median değeri 2 (1-3) olanların hafif-orta KOAH vakalarını işaret ettiği görülmüştür. DOSE indeks skoru ve genel sağlık durumu arasındaki korelasyon Londra, Japonya ve Hollanda örneklerinde de görülmüştür. DOSE indeks skorunun >4 olduğu durumlarda yatağa bağlı kalma süresi hızla artmaktadır.

Lineer regresyon analizleri DOSE indeks skoru 4 değerini genel sağlık durumunun kötüleştiğini öngörmeye limit olarak bulmuştur. DOSE indeks skoru >4 olan hastaların <4 olanlara göre hospitalizasyon gereksinimi 8 kat yüksek, hastanede yatış süreleri de 5,1 gün fazla bulunmuş. DOSE indeks skoru benzer şekilde solunum yetmezliği ve BODE indeksi ile pozitif korelasyon gösterirken, egzersiz kapasitesi ve VKİ ile negatif korele idi.

Bizim çalışmamızda ADO ve DOSE indeksleri 0-3, 4-6,  $\geq 7$  olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve karşılaştırma yapılmıştır. Hayatta kalan hastaların %52,9'unun ADO indeksi 4-6, %47,1'inin ADO indeksi  $\geq 7$ 'dir. Eksitus olan hastaların %31,8'inin ADO indeksi 4-6, %68,2 'sinin ADO indeksi  $\geq 7$ 'dir. ADO indeksinin  $\geq 7$  olması mortaliteyi 2,4 kat arttırdığı izlenmiştir ( $p=0,02$ ). DOSE indeks skorları açısından hayatta kalan hastaların %42,4'sinin DOSE indeks skoru 0-3, %52,9'unun DOSE indeks skoru 4-6, %4,7'sinin DOSE indeks skoru  $\geq 7$ , eksitus olanların %31,8'inin DOSE indeks skoru 0-3, %61,4'ünün DOSE indeks skoru 4-6, %6,8'inin DOSE indeks skoru  $\geq 7$ 'dir. Her iki grup arasında DOSE indeks skorları açısından anlamlı fark bulunamamış ( $p>0,05$ ) olsa da DOSE indeks skoru ile ilgili mevcut çalışmalar bu indeks skorunun hastaneye yatış ve mortalite belirteci olarak kullanılabileceğini ancak ileri çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Hayatta kalanların ADO indexlerinin eksitus olanlara göre daha düşük bulunması ADO indeksinin mortaliteyi gösteren önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir.

## 6. SONUÇLAR

KOAH tanılı hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörlerin araştırıldığı çalışmamızda saptanan bulgular aşağıda özetlenmiştir.

KOAH tanılı 324 hasta dosyası incelendi ve bu hasta/yakınlarının 168'ine telefonla ulaşıldı. Hayatta olan hasta sayısı 96, eksitus olan hasta sayısı 72 idi.

Çalışmamızda 72 eksitus olan hastaların eksitus nedenlerine baktığımızda %47,2'sinin KOAH, %33,3'ünün akciğer kanseri, %5,6'sının konjestif kalp yetmezliği, %5,6'sının myokard enfarktüsü, %2,8'inin akciğer dışı malignite nedeniyle eksitus oldukları belirlendi.

Yaşayan 96 hastanın 88'i (%91,6) KOAH alevlenmesi, 3'ü (%3,1) pnömoni, 4'ü (%4,1) akciğer kanseri 1'i (1,2) diğer nedenlerle hastaneye yatırılmışken, kaybedilen 72 hastanın 53'ü (%73,6) KOAH alevlenmesi, 10'u (%13,8) akciğer kanseri, 5'i (%6,9) pnömoni, 4'ü (%5,7) diğer nedenlerle yatırılmıştır.

Hayatta kalanların yaş ortalaması  $68,6 \pm 8,7$  yıl iken eksitus olanların  $70 \pm 9,9$  yıl idi. Tüm hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ)  $25,7 \pm 6,3$   $\text{kg/m}^2$ , hayatta kalanların ortalama VKİ  $26 \pm 6,1$   $\text{kg/m}^2$ , eksitus olanların ortalama VKİ ise  $25,4 \pm 6,6$   $\text{kg/m}^2$  olarak bulundu. Sigara içme öyküsü tüm hastaların 149'nda (%88,7) vardı ve ortalama  $54,3 \pm 39,2$  paket/yıl idi. Hayatta kalanların 83'ünde (%86,5), eksitus olanların 66'sında (%91,7) sigara içme öyküsü vardı. Hayatta kalan hastaların sigara içim yoğunluğu  $58,5 \pm 35,2$  paket/yıl iken, eksitus olanların sigara içim yoğunluğu  $64,6 \pm 37,4$  paket/yıl saptandı. Sigara içicilik durumuna göre hayatta kalanların 25'i (%26), eksitus olanların 20'si (%20,8) (eksitus olana kadar) aktif olarak sigara içmekteydi. Hayatta kalanların 58'inin (%60,4), eksitus olanların 46'sının (%63,9) sigarayı bırakmış olduğu öğrenildi. Pasif içicilik durumu ise hayatta

kalanlarda 6 hastada (%6,3) eksitus olanlarda 4 (%5,6) hastada tespit edildi. Demografik veriler iki grupta benzerdi.

Hayatta kalanların ortalama komorbidite sayısı 3 iken, eksitus olanların 4'tü. Hayatta kalanların en sık komorbiditeleri; hipertansiyon (%58,3), aterosklerotik kalp hastalığı (%30,2), kalp yetmezliği (%29,2) iken, eksitus olanların en sık komorbiditeleri hipertansiyon (%50), akciğer kanseri (%41,7), aterosklerotik kalp hastalığı (%40,3) idi. Her iki grup arasındaki en önemli komorbidite farkı akciğer kanseri olarak saptandı. Hayatta kalanların ortalama Charlson komorbidite skoru  $2,8 \pm 1,2$ , eksitus olanların ortalama Charlson komorbidite skoru  $4,9 \pm 2,6$  bulundu. Charlson komorbidite skoru  $\geq 7$  hayatta kalan grupta hiç yokken eksitus olanlarda 18 (%25) kişi idi. Akciğer kanseri eksitus olan grupta daha sıklıkla görüldü. Komorbidite sayısı ve Charlson komorbidite skoru eksitus olan grupta daha fazlaydı.

Hayatta kalanların %33,3'ünün düzensiz inhaler tedavi kullandığı, eksitus olanların %59,7'sinin düzensiz inhaler tedavi kullandığı öğrenildi. Düzensiz tedavi kullanımı eksitus olan grupta daha sık gözlemlendi.

Hayatta kalanların %50'sine, eksitus olanların %45,8'ine uzun süreli oksijen tedavisi(USOT) verildiği, hayatta kalanların %59,6'sının, eksitus olanların %54,5'inin düzenli USOT kullandığı öğrenildi. Hayatta kalan hastaların 12'sine (%12,5), eksitus olan hastaların 13'üne (%18,1) evde noninvaziv mekanik ventilatör (NIMV) tedavisi reçete edilmiştir. USOT ve NIMV kullanımı verilmesi ve düzenli kullanımının olup olmaması yönünden iki grup arasında fark yoktu.

Alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda (n=141); hayatta kalan ve eksitus olan ortalama hastanede yatış süreleri ortalama 10 gün ve Anthonisen kriterlerine göre alevlenme türleri benzerdi.



Hayatta kalanların %91,7'sinin, eksitus olanların %73,6'sının son hastaneye yatış nedenlerinin alevlenme olduğu saptandı.

KOAH tanılı 168 hastanın son bir yıllık dosya verilerinden, eksitus olanların %54,7'sinin, hayatta kalanların %45,5'inin sık alevlenme (son bir yılda iki ve üzeri sayıda alevlenme) geçirdikleri belirlendi.

Alevlenme nedeniyle yatan hastaların verileri dikkate alındığında (n=141); hayatta kalanların FEV1% ortalaması  $40,6 \pm 16,0$ , eksitus olanların FEV1% ortalaması  $37,7 \pm 15,0$  olarak tespit edilmişken, hayatta kalanların ortalama parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) değeri  $62,1 \pm 11,5$  mmHg, parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) değeri  $42,8 \pm 11,4$  mmHg, eksitus olanların ortalama PaO<sub>2</sub> değeri  $57,2 \pm 16,6$  mmHg, PaCO<sub>2</sub> değeri  $43,9 \pm 10,9$  mmHg olarak bulunmuştur. Her iki gruptaki ortalama FEV1 değeri aynı iken, eksitus olan grupta PO<sub>2</sub> değeri daha düşüktür.

Alevlenme nedeniyle yatan hastaların verileri dikkate alındığında (n=141); C-reaktif protein (CRP) değerleri hayatta kalan hastalarda ortalama  $14,7 \pm 18,0$  mg/L, eksitus olan hastalarda ortalama  $35,0 \pm 42,6$  mg/L olduğu saptanmıştır. Eksitus olan grupta daha yüksek CRP düzeyleri saptandı.

Alevlenme nedeniyle yatırılan hastalarda yaş, dispne, hava yolu obstrüksiyonu (ADO) indeksi 0-3, 4-6 ve  $\geq 7$  olmak üzere 3 gruba ayrılarak karşılaştırma yapılmıştır. Hayatta kalan hastaların %52,9'unun ADO indeksi 4-6, %47,1'inin ADO indeksi  $\geq 7$  iken, eksitus olan hastaların %31,8'inin ADO indeksi 4-6, %68,2 'sinin ADO indeksi  $\geq 7$ 'dir. *Buna göre eksitus olanlarda ADO indeksi daha fazladır.*

Alevlenme nedeniyle yatırılan hastalarda dispne, hava yolu obstrüksiyonu, sigara, alevlenme (DOSE) indeksi 0-3, 4-6 ve  $\geq 7$  olmak üzere 3 gruba ayrılarak karşılaştırma yapılmıştır. Hayatta kalan hastaların %42,4'sinin DOSE indeks skoru 0-3, %52,9'unun DOSE indeks skoru 4-6,

%4,7'sinin DOSE indeks skoru  $\geq 7$ , eksitus olanların %31,8'inin DOSE indeks skoru 0-3, %61,4'ünün DOSE indeks skoru 4-6, %6,8'inin DOSE indeks skoru  $\geq 7$ 'dir. *Her iki grup arasında DOSE indeks skorları açısından fark yoktur.*

Tüm kohortta yapılan çoklu değişkenli logistik regresyon analizine göre akciğer kanseri, PaO<sub>2</sub>'nin <60 mmHg olması, ADO indeksinin  $\geq 7$  olması mortaliteyi etkileyen çoklu değişkenler olarak bulundu.

Çalışmaya alınan ve hayatta kalan 96 hastada KOAH tanı tarihinden verilerin elde edildiği tarihe kadar olan süre hesaplanarak hastalıkla yaşam süresi hesaplandı. Eksitus olan hastaların ise tanı tarihinden ölüm tarihlerine kadar olan süre hesaplandı. Hayatta kalanların KOAH ile yaşam süresi ortalama 66 (4-360) ay, eksitus olanların ortalama KOAH ile yaşam süreleri 48 (1-240) ay olarak belirlendi .

Kaplan Meier metodu ile yaşam sürelerini etkileyen faktörler incelendi. Kadın ve erkeklerin KOAH ile yaşam sürelerine bakıldığında kadınların KOAH ile ortalama yaşam süresi 125 ay, erkeklerin KOAH ile ortalama yaşam süresi 108 ay olduğu izlendi. Erkeklerin kadınlara göre KOAH ile yaşam sürelerinin kısa olduğu tespit edildi.

Akciğer kanseri olan hastaların KOAH ile ortalama yaşam süreleri 36 aydır. Akciğer kanseri olmayan hastaların KOAH ile ortalama yaşam süreleri 132 aydır. Akciğer kanseri olması KOAH ile yaşam süresini kısalttığı gözlemlendi.

Komorbiditelerine göre Charlson komorbidite skoru hesaplanan hastalar 3 gruba ayrıldı, grup 1'de (0-3), KOAH ile ortalama yaşam süresi 204 ay, grup 2'de (4-6) KOAH ile ortalama yaşam süresi 84 ay, grup 3'de ( $\geq 7$ ) KOAH ile ortalama yaşam süresi 24 ay olduğu gözlemlendi. Hastaların

Charlson komorbidite skoru arttıkça KOAH ile yaşam sürelerinde belirgin azalma olduğu izlendi.

Hastaların düzenli inhaler tedavi kullanıp kullanmadıkları telefonla sorgulandı, düzenli tedavi kullanan hastaların KOAH ile ortalama yaşam süresi 221,476+20,487 ay, düzenli inhaler tedavi kullanmayan hastaların KOAH ile ortalama yaşam süreleri 90,863+11,297 ay olduğu gözlemlendi. Düzenli inhaler tedavi kullanmayan hastaların KOAH ile yaşam sürelerinin kısaldığı izlendi.

Alevlenme sırasında alınan kan gazındaki PaO<sub>2</sub> değerlerine göre hastalar iki ayrı gruba ayrıldı, hipoksemisi olmayanlar (PaO<sub>2</sub>>60 mmHg) grup 1 ve hipoksemisi olanlar (PaO<sub>2</sub><60 mmHg) grup 2 olarak sınıflandırıldı. Grup 1'in KOAH ile ortalama yaşam süresi 240 ay, grup 2'nin KOAH ile ortalama yaşam süresi 96 ay olduğu gözlemlendi. Hastaların hipoksemilerinin olması KOAH ile yaşam sürelerini etkileyen faktörlerden biri olduğu gözlemlendi.

ADO indeksi iki gruba ayrıldı; grup 1 ( $\leq 6$ ) ve grup 2 ( $\geq 7$ ). Grup 1'in KOAH ile ortalama yaşam süresi 132 ay, grup 2'nin KOAH ile ortalama yaşam süresi 120 ay olduğu, ADO indeksi yüksek olanların daha kısa yaşadıkları anlaşıldı.

Tüm kohortta yapılan çoklu değişkenli cox regresyon analizine göre akciğer kanseri varlığı, Charlson komorbidite skorlarının yüksek olması ( $\geq 7$ ), düzenli inhaler tedavi kullanılmalarının olmaması, hipoksemi olması (PaO<sub>2</sub><60 mmHg) yaşam sürelerini etkilemişlerdir.

## 7. ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hastalıkta ortaya çıkan inflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir. KOAH mortalitesi yüksek bir hastalıktır ve mortaliteyi önleyen bir tedavi modalitesi henüz geliştirilememiştir.

Çalışmamızda KOAH'lı hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörleri saptamak amacıyla Ocak 2000-Mayıs 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde KOAH nedeni ile yatarak tedavi gören hastalar alınmıştır. Bu hastalarda mortalite nedenleri, demografik veriler, komorbiditeler, Charlson komorbidite skoru, stabil durum tedavisi ve komorbidite tedavi özellikleri, uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), evde noninvaziv mekanik ventilatör (NIMV) kullanımı, alevlenme verileri, yaş, dispne, hava yolu obstrüksiyonu (ADO) ve dispne, hava yolu obstrüksiyonu, sigara, alevlenme (DOSE) indeksi, mortalite ve yaşam süresine etki eden faktörler değerlendirilmiştir.

Buna göre KOAH tanısı almış 753 hastanın 324'ünün dosya verilerine ulaşılabildiği görülmüştür. Bu hastalardan 168 tanesine telefonla ulaşılmış, bunların 96'sının (%57,1) hayatta olduğu, 72'sinin (%42,9) eksitus olduğu öğrenilmiştir. Eksitus olan hastalardaki eksitus nedenleri incelendiğinde; %47,2'sinin KOAH, %33,3'ünün akciğer kanseri, %5,6'sının konjestif kalp yetmezliği, %5,6'sının myokard enfarktüsü, %2,8'inin akciğer dışı malignite nedeniyle eksitus oldukları belirlendi.

Tüm kohortun %85,7'si erkekti ve ortalama yaş  $69,2 \pm 9,2$  yıldır. Sigara içme öyküsü tüm hastaların 149'unda (%88,7) vardı ve ortalama  $54,3 \pm 39,2$  paket/yıl idi. Tüm hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ)  $25,7 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Hayatta kalanlar ve eksitus olanlar arasında demografik veriler bakımından fark yoktu.

Hayatta kalanların en sık komorbiditeleri hipertansiyon (%58,3), aterosklerotik kalp hastalığı (%30,2), iken eksitus olanların en sık komorbiditeleri hipertansiyon (%50), akciğer kanseri (%41,7), olarak saptandı. Akciğer kanseri eksitus olan grupta daha sık izlendi ( $p<0,001$ ) Charlson komorbidite skoru 7 ve üzerinde olan hasta oranı hayatta kalan grupta 0 eksitus olan grupta 18 (%25) idi ( $p<0,001$ ).

Stabil durum ilaçlarının düzensiz kullanımının eksitus olan grupta fazla olduğu görüldü (%59,7'ye karşılık %33,3  $p<0,001$ ). Komorbidite ilaçlarının dağılımı her iki grupta benzerdi. USOT ve NIMV kullanımı her iki grupta benzerdi.

Son bir yıl içinde alevlenme sıklığı, hastanede yatış süresi, Anthonisen kriterlerine göre alevlenme türü her iki grupta benzerdi. Alevlenme nedeniyle yatan hastalardaki kan gazı analizlerinde parsiyel oksijen basıncı ( $PaO_2$ ) düzeyinin hayatta kalanlara kıyasla eksitus olan grupta daha düşük olduğu görüldü ( $62,1\pm 11,5$ 'e karşılık  $57,2\pm 16,6$  mmHg  $p=0,03$ ). Eksitus olan grupta C-reaktif protein (CRP) düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü (  $35,0$ 'e karşılık  $14,7$  mg/L  $p=0,002$ ). ADO ve DOSE indekslerinin her iki gruptaki değerleri incelendiğinde DOSE bakımından fark olmamakla beraber yüksek ADO indeksi ( $\geq 7$ ) eksitus olan grupta daha fazla saptandı (  $\%68,2$ 'ye karşılık  $\%47,1$   $p=0,02$  ).

Mortaliteye etki eden faktörler tekli değişkenli analizlerle incelendiğinde akciğer kanseri 6,9 kat, Charlson komorbidite skoru 2,1 kat, CRP 2 kat, ADO indeksinin  $\geq 7$  olması 2,4 kat artırdığı bulundu.

Çoklu değişkenli analizlere bakıldığında hastaların akciğer kanseri olması mortaliteyi 16,1 kat, ADO indeksinin  $\geq 7$  olması 3,2 kat, hipoksik olması ( $PaO_2 < 60$  mmHg) 3,4 kat artırdığı saptanmıştır. Yaşam süreleri açısından bakıldığında akciğer kanseri varlığı 3,1 kat, Charlson komorbidite

skorlarının yüksek olması 3,3 kat, düzenli inhaler tedavi kullanımlarının olmaması 2 kat, hipoksemi varlığı 2,2 kat etkilemiştir.

Sonuç olarak; bu çalışma ağırlıklı olarak ağır ve çok ağır KOAH hastalarından oluşmuş bir kohortta mortalitenin akciğer kanseri, yüksek ADO skoru, yüksek Charlson komorbidite skoru, hipoksemi ve düzensiz ilaç kullanımı ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur. ADO indeksi ve Charlson komorbidite skoru prognoz belirlemede kullanılabilir.

## 8. SUMMARY

COPD is a disorder characterised by progressive obstruction of airway which is not totally reversible. The inflammation that occurs during disease course is not only restricted to pulmonary system but also emerges with systemic manifestations. COPD is highly mortal disease and a cure has not been developed yet.

In this study we aimed to define the factors effecting mortality rate of COPD patients. Patients who are diagnosed with COPD and having treatment in GUTF Pulmonology Clinic as inpatients between January 2000 and May 2011 have been taken into the study. The following parameters have been assessed; mortality reasons, demographic features, co-morbidities, Charlson co-morbidity score, treatment in remission and treatment strategies of co-morbidities, long term oxygen treatment (LTOT), usage of non-invasive mechanic ventilator at home (NIV), exacerbation datas, age, dyspnea, airway obstruction (ADO) and dyspnea, airway obstruction, smoking, exacerbation index (DOSE) and factors effective on mortality and life time.

A total of 753 patients have been taken into study but total data of 324 of the patients have been obtained. Of the study cohort 168 of the patients have been reached via telephone and it was learned that 96 (%57,1) of them were alive and 72 (%42,9) of them were dead. The causes of the deaths were as follows, %47,2 COPD, %33,3 lung cancer, %5,6 congestive hart failure, %5,6 miocard infarction and %2,8 other malignancies.

Male prevelance was %85.7 and the mean age was defined as  $69.2 \pm 9.2$  years. A positive history of smoking was seen in 149 (%88.7) of the patients and mean package per year was  $54.3 \pm 39.2$ . Mean body mass index (BMI) was  $25.7 \pm 6.3$  kg/m<sup>2</sup>. There were no difference between the demographic features of alive and exitus patients.

While the most frequent co-morbidities of the patients alive were, hypertension (%53.8), atherosclerotic heart disease (%30.2); of whom excitus patients were hypertension (%50) and lung cancer (%41.7). Lung cancer prevalence was higher in excitus group ( $p < 0.001$ ). The number of the patients with 7 or more Charlson co-morbidity score was '0' in living patients and 18 (%25) in excitus group ( $p < 0.001$ ).

The compliance of treatment during wellbeing was worse in excitus group (%59,7 vs %33,3  $p < 0,001$ ). The distribution of drugs for co-morbidity was similar in both groups and extensity of NIV and LTOT usage was also similar.

The frequency of exacerbation during last year, length of hospitalization, type of exacerbation according to Anthonisen criteria were similar in both groups. PO<sub>2</sub> levels which were performed in the period of the exacerbation of the excitus patients were lower than living group ( $62,1 \pm 11,5$  mmHg vs  $57,2 \pm 16,6$  mmHg  $p = 0,03$ ). CRP levels were higher in excitus group (35,0 mg/L vs 14,7 mg/L  $p = 0,002$ ). ADO index ( $\geq 7$ ) was detected higher in excitus group ( %68,2 vs %47,1  $p = 0,02$  ) but there was not any difference when DOSE index was considered.

Existence of lung cancer, Charlson co-morbidity score, CRP and ADO index  $\geq 7$  was found, 6.9, 2.1, 2, 2.4 times mortal respectively when evaluated by using univariate analysis.

Existence of lung cancer, ADO index  $\geq 7$  and hypoxia ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg) was found, 16.1, 3.2, 3.4 times mortal respectively when evaluated by using multivariate analysis. Existence of lung cancer, high Charlson co-morbidity score, inappropriate usage of inhaler treatment and hypoxemia have been found, 3.1, 3.3 and 2 times effective on survey respectively.



This study was performed on a cohort of COPD patients with severe and very severe disease course and it was detected that lung cancer, high score of ADO and Charlson co-morbidity, hypoxemia and inappropriate drug usage were associated with mortality. ADO index and Charlson co-morbidity score can be used in defining the prognosis.

## 9.KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2010; 2:6,3: 7-11
2. Cristine E. Berry and Robert A. Wise Mortality in COPD: Causes, Risk Factors, and Prevention COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2010; 7:375–382).
3. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey, 2006.
4. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group.COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest. 2011 Apr;139(4):752-63.
5. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey fStudy). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3.
6. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005; 142: 233–239.
7. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: Role of comorbidities. Eur Respir J. 2006 Dec;28(6):1245-57. Review.
8. Celli BR. Predictors of mortality in COPD.Respir Med. 2010 Jun;104(6):773-9. Review.
9. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, et al.Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study.Lung. 2010 Aug;188(4):321-9.
10. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):1005-12.).
11. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. The Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease is Heterogeneous: The Experience of the BODE Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Aug 11
12. Cutaia M, Brehm R, Cohen M. The Relationship of the BODE Index to Oxygen Saturation During Daily Activities in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. . Lung. 2011 Aug;189(4):269-77.
13. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. Lancet. 2009 Aug 29;374(9691):704-11.)
14. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Dec 15;180(12):1189-95. Epub 2009 Sep 24.)
15. Milo A Puhan, Judith Garcia-Aymerich, Martin Frey et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index Lancet 2009; 374: 704–11)
16. Jeffrey PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: S28-S38.
17. Fabri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 418-24.

18. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2009.*
19. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic Obstructive Pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-81.
20. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20:1117-22.
21. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, et al. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; 3:95-100.
22. Kocabas A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: epidemiyoloji ve doğal gelişim. In: Umut S, Erdinç E (edit): *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Derneği Toraks Kitapları Serisi No: 2, Ankara 2000, pp: 8-25.
23. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. Sağlık Bakanlığı APK Dairesi yayınları, Ankara 1995. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
24. (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (2006)*
25. Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Türk Toraks Derneği VI. Kış Okulu*, Ocak 2007; 6: 74-84
26. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve Risk faktörleri. *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*, Ed: Saryal SB, Acıcan T, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Aralık- 2003; 9–20
27. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al . Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 499-504.
28. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
29. Xu X, Weiss ST, Rijcken B et al. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV<sub>1</sub>: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056-61
30. American Thoracic Society. *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:77–121
31. Saryal SB. KOAH' da klinik bulgular ve tanı yöntemleri. *Güncel akciğer hastalıkları serisi:12. KOAH tanı ve tedavi*. Ed: Saryal SB, Acıcan T, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara-2005; 24-54
32. Radon K, Busching K, Heinrich J et al. Passive smoking exposure: a risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults? *Chest*. 2002; 122:1086-90.
33. *Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi Ağustos 2000; 1 (2).*
34. Senior RM, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, pathophysiology, and pathogenesis. "Fishman's Pulmonary Disease and Disorders" (Ed. Fishman AP, Elias JA, Grip MA ve ark.)'da. *Third Edition McGraw-Hill Company, USA. 1998:659-81*
35. Gani H, Seyfki Z, Çelik VK, ve ark. Kırsal alanlardaki kadınlarda biomass maruziyetinin lipid peroksidasyon ve antioksidan enzim aktivitelerine etkileri. *Toraks Dergisi* 2000; 1:13-18
36. Perez-Padilla R, Regalado 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(3 Pt 1):701-6.

37. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.
38. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733-43.
39. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.
40. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, ve ark. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99: 93-8.
41. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12-Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003; 8: 192-8.
42. Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 564-9.
43. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1229-39
44. Sandford AJ, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2000; 21: 633-43.
45. De Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1851-4.
46. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet.* 1985; 19: 152-4.
47. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. Risk factors associated with presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58: 322-7.
48. Lange P, Parner J, Vestbo J et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1194-200.
49. Demir T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında epidemiyoloji ve etiyolojik faktörler. In: Umut S(ed). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Seminer Notları III. Format Matbaacılık, İstanbul, 2001; 9-11.*
50. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 1999; 13: 1109-14.
51. Shapiro SD, Snider GL. Obstructive diseases. In: Nadel JA, Murray JF. *Textbook of Respiratory Medicine.* 4. Ed., Philadelphia: Curtis Center, 2005: 1115-1153.
52. J. Anto, P. Vermeire. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 982-984
53. Tager IB, Segal MR, Speizer FE et al. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 837-49
54. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-5.
55. Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG et al. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 9-18
56. Yüksel Gürdal E. Sigara ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. "Sigara ve Sağlık" (Ed. Özyardımcı N.)'da. Bursa 2002; 136-46

57. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest*. 2000; 117: 286-91
58. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest*. 2002; 121:370-6.
59. Tabak C, Smit HA, Rasanen L et al. Dietary factors and pulmonary function: a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Thorax*. 1999; 54:1021-6.
60. Kocabaş A. KOAH'da Doğal Gelişim. Umut S, Yıldırım N. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*, İstanbul: Turgut Yayıncılık 2005; 10-27.
61. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu 2010: 5-6
62. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001; 68: 117-28.
63. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1277-85.
64. Quint JK, Wedzicha JA. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1065-71.
65. Barnes PJ. The Cytokine Network In COPD. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009; 41: 631-8.
66. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1646-52.
67. Barnes PJ. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56:515-48.
68. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioksidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50-60.
69. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Resp J* 2001; 17:946-53.
70. Yıldırım N. KOAH Patogenezi. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdinç E. *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. 6, Bursa: Galenos Yayıncılık, 2008; 36-52.
71. Owen CA. Proteinases and Oxidants as Targets in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 373-85.
72. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
73. Çelik G, Erdem F, Alper D. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. "Solunum Sistemi ve Hastalıkları" 2. Baskı (Ed. N. Numanoğlu)'nda. *Antip A.Ş.* Ankara 2001; 379-400
74. Saryal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Klinik Özellikler. "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı" (Ed. L. Çöplü). Güneş Kitapevi, Ankara 2002; 25-35
75. Celli B, Snider GL, Heffner JE. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: S78-S121.
76. Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. J.A. Elias, J.A. Fishman, M.A. Grippi, L. Kaiser, R.M. Senior (Eds.). McGraw-Hill: New York 1997, 697-708.
77. Takala J. *Introductory Report Of The International Labor Office*. Geneva. Occupational Safety and Health Branch International Labor Office, 1999.

78. *Occupational Health: Ethically Correct, Economically Sound*. WHO Fact Sheet No 84, 2000.
79. *Results of household work power questionnaire in 2005*. Bulletin of Turkish Statistics Association. Ankara: Vol: 53, (27 March 2006) ([www.tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr))
80. *Working life statistics, 2005* ([www.calisma.gov.tr](http://www.calisma.gov.tr))
81. Blanc PD, Toren K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 251-7.
82. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 738-46.
83. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007; 357: 23-38.
84. Lippmann M. Health effects of airborne particulate matter. *N Engl J Med* 2007; 357: 2395-402.
85. Restrepo RD. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir Care* 2007; 52: 833-51.
86. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1136-42.
87. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002876.
88. Cook D, Guyatt G, Wong E, et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 85-90.
89. Mahler DA. The effect of inhaled  $\beta$  2-agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S298-S303.
90. Sovani MP, Whale CI, Tattersfield AE. A benefit-risk assessment of inhaled long-acting  $\beta$ 2-agonists in the management of obstructive pulmonary disease. *Drug Safety* 2004; 27: 689-715.
91. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010 May 24;170(10):880-7
92. Cazzola M, di Marco F, Santus P, et al. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 35-9.
93. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54: 287-8.
94. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-90.
95. Yang IA, Fong KM, SimEH, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr18; 2: CD002991.
96. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358-63.

97. Sin DD, Man SF. Pharmacotherapy for mortality reduction in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006 Sep;3(7):624-9.
98. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005 Dec;60(12):992-7.)
99. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003794.
100. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society Recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update. *Can Respir J* 2007; 14(suppl B): 5B-32B.
101. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
102. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
103. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374: 712-9.
104. Puhan M. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(8):ED000028
105. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59-68.
106. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451-62.
107. Barnett M (2006). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* John Wiley&Sons Ltd, Newyork.
108. Gülseven B. (2005). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Fonksiyonel Performans ve Etkileyen Faktörler.* M. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. N Sabuncu).
109. Lamb J, Borycki E, Marciniuk D. Energy conservation and fatigue. In: *Comprehensive Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Eds: Bourbeau J, Nault D, Borycki E, B.C. Decker, 2002. p. 149-170.
110. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Am J Respir Crit Care Med.*, 2005;172: 19-38.
111. Ries AL, Carlin BW, Carrieri-Kohlman V, et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest*, 1997;112(5): 1363-1396.
112. Turhan K, Çağırıcı. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Cerrahi Tedavi. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.* Toraks Kitapları 6 (Ed: S. Umut, E. Erdinç) İstanbul, 2008; 308-18.
113. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 453-60.
114. Ambrosino N, Gherardi M, Carpenè N. End stage chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 173-9.
115. Afessa B, Morales IJ, Scanlo PD, et al. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease

- admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002; 30: 1610-5.
116. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459-67.
  117. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250-8.
  118. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 252-6.
  119. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *International J COPD* 2008; 3: 31-44.
  120. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE website 2004. [www.nice.org.uk/CG012NICEguideline](http://www.nice.org.uk/CG012NICEguideline).
  121. Roisin RR. COPD exacerbations 5: Management. *Thorax* 2006; 61: 535-44.
  122. Polatli M, Dayanir V, Polatli Ö ve ark. The effect of ipratropium bromide on intraocular pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: An open label study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002; 63: 380-7.
  123. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 660-7.
  124. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
  125. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-45.
  126. Sayiner A, Polatlı M, Çöplü L. Türk Toraks Derneği Akut Bronşit ve KOAH ve Bronşektazi Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavisi Uzlaşlı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 3-7.
  127. Incalzi RA, Corsonella A, Pedone J, et al. Use of antibiotics in elderly patients with exacerbated COPD: The OLD Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 642-7.
  128. Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados Navarrete A, Garcia-Aymrich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006. Issue 2, s. DOI: 10.1002/14651858.CD.
  129. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-52.
  130. Johnson MK, Stevenson RD. Management of an acute exacerbation of COPD: are we ignoring the evidence? *Thorax* 2002; 57, Suppl II: ii15-ii23.
  131. Sethi S. Moxifloxacin for the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 177-85.
  132. Balter MS, La Forge J, Low DE, et al. Canadian guideline for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003; 10 (Suppl B): 3B-32B.
  133. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138-80.



134. *International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283-91.
135. Mehta S, Hill NS. Non invasive ventilation. State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-77.
136. Plant PK, Owent JL, Elliot MW. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: A multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931-5.
137. Çelikel TH, Sungur M, Ceyhan B, et al. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standart medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998; 114: 1636-42.
138. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001; 56: 708-12.
139. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1701-7.
140. Plant PK, Elliot MW. Chronic obstructive pulmonary disease 9: Management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 2003; 58: 537-42.
141. Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996; 2: 17-21.
142. Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a Lung Disease with Systemic Consequences-Clinical Impact, Mechanisms, and Potential for Early Intervention. *COPD* 2008; 5:235-56.
143. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-57.
144. Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3: 211-8.
145. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity- a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70-9.
146. Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van Den BA, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation* 2005; 111: 996-1005.
147. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1179-84.
148. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 26-33.
149. de Torres JP, Pinto-Palata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in pateints with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133: 1336-43.
150. Polatli M, Cakir A, Cildag O, ve ark. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26: 97-102.
151. M Fabbri L, F Rabe K. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370:797-99.

152. Baumparter R N, Cameron C, Roche A F. Bioelectrical impedance for body composition. *Am J Clin Nutr* 1998; 48:16-25.
153. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:53-9.
154. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, et al. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7:1793-7.
155. Laaban JP, Kouchakji B, Dore MF, et al. Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1993; 103:1362-8.
156. Swallow EB, Reyes D, Hopkins NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 115-20.
157. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, et al. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 280-5.
158. Vestbo J, Prescott E, Almdal T. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:79–83.
159. Erginel S. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Sistemik Etkiler. Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdiñç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, 6, Bursa: Galenos Yayıncılık 2008:73-82.
160. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:1165–85.
161. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 706–711.
162. Jemtel T HL, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:171–80.
163. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.
164. Gürgün A, Gürgün C. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı ve Kardiyovasküler Sistem. *Tuberk Toraks* 2008; 56: 464-71.
165. Peinado VI, Barbea JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
166. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Resp J* 2003;22:64-75.
167. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
168. Poulain M, Douchet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35-41.
169. Jorgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 122-7.
170. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007; 101: 177-85.

171. Carter JD, Patel S, Sultan FL. The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2008; 102:1165-72.
172. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1286-93.
173. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, et al. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; 163:1475-80.
174. Köktürk N, Kırıçoğlu Erel C, ve ark. Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum* 2003; 5: Özel Sayı 1: 127-38.
175. Davis AL. Bronchogenic carcinoma in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1976; 235: 621-2.
176. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:285-90.
177. Cote C, Zilberg MD, Mody SH, et al. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 923-9.
178. Similowski T, Agusti A, MacNee W, et al. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 390–396.
179. John M, Hoernig S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127: 825–829
180. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular) Türkiye Klinikleri *J Pulm Med-Special Topics* 2008,1(1):40-45.
181. Alam I, Lewis K, Stephens JW, et al. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev* 2007; 8: 119-27.
182. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006; 35: 457-9.
183. Hill K, Geist R, Goldstein RS, et al. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 667–677.
184. Paz-Diaz H, Montes de Oca M, Lopez JM, et al. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 30–36.
185. Lin PJ, Shaya FT, Scharf ST. Economic implications of comorbid conditions among Medicaid beneficiaries with COPD. *Respir Med* 2009 Dec 1
186. Wise RA. The Value of Forced Expiratory Volume in 1 Second Decline in the Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progression. *Am J Med* 2006; 119: 4-11.
187. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
188. Institute for Clinical System Improvement (ICSI). Health care guideline; chronic obstructive pulmonary disease 2009 (update), [www.icsi.org/index.asp](http://www.icsi.org/index.asp)
189. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD 2004, [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org)
190. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 28-33.

191. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving longterm oxygen therapy. *Chest* 2005; 128: 1201-8.
192. Cote C. Surrogates of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006; 119: 54-62.
193. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.
194. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560.
195. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Atherogenesis 2002 Amended Version.
196. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001; 104:2996-3007.
197. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5-14.
198. Barbara Phillips Definitions of the Metabolic Syndrome *JAMA*. 2003;289(10):1241.
199. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005; 67: 2089-100.
200. American Academy of Sleep Medicine. ICSD 2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2 nd ed. Westchester, Illinois: AASM, 2005
201. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları, İstanbul Tıp Kitabevi* 2010, s:763-72.
202. Iseman MD:Brochiectasis. In:Mason RJ, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA, eds.Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine, vol1 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1252-76
203. E. Brambilla, W.D. Travis, T.V. Colby, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18: 1059–68.
204. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994 ;47:1245-51.
205. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları, İstanbul Tıp Kitabevi* 2010, s:1856.
206. Milo A Puhan, Judith Garcia-Aymerich, Martin Frey Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index *Lancet* 2009; 374: 704–11.
207. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and Validation of a Composite Index of Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease The DOSE Index *Am J Respir Crit Care Med* Vol 180. pp 1189–1195, 2009.

208. Freitas CG, Pereira CA, Viegas CA. *Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease.* J Bras Pneumol 2007 Aug; 33(4): 389–96.
209. Yildiz OA, Onen ZP, Sen E, et al. *Predictors of long-term survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Saudi Med J. 2006 Dec;27(12):1866-72.
210. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. *Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD.* Eur Respir J. 2005 Aug;26(2):234-41.
211. Aytemur ZA, Göksel T, Baysak A, ve ark. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Ataklarında Mortalite Toraks Dergisi, 2002;3(1):22-25)*
212. Kaynar H, Akgün M, Görgüner M, ve ark. *Göğüs Hastalıklarında Mortalite Toraks Dergisi, 2003;4(2):143-150*
213. Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG ve ark. *Trends in COPD morbidity and mortality in the United States.* Am Rev Respir Dis 1989; 140:9-18
214. Baykal Y. *Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma.* Tüberküloz ve Toraks 1976;24:3-18.
215. Yorgancıoğlu A, Havlucu Y, Celik P, et al. *Relation between quality of life and morbidity and mortality in COPD patients: Two-year follow-up study.* COPD. 2010 Aug;7(4):248-53.
216. J.P. de Torres, C.G. Cote , M.V. Lo´pez *Sex differences in mortality in patients with COPD* Eur Respir J 2009; 33: 528–535
217. Karin HG, Annemie MS, Emiel FW, et al. *Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD.* Chest 2003;124:459-467.
218. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. *Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey.* Eur J Intern Med. 2008 Nov;19(7):499-504. Epub 2008 Mar 14.
219. Deveci F, Deveci SE, Türkoğlu S, et al. *The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Elazig, Eastern Turkey.* Eur J Intern Med. 2011 Apr;22(2):172-6. Epub 2011 Jan 17.
220. D.P.Tashkın, B.Cellı, S. Kesten *Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial* Eur Respir J 2010; 35: 287-294.
221. CDC. *The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General.* Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2004.
222. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, et al. *Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study.* Eur Respir J 2002;20:539–544.
223. Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. *Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1856–1861.
224. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Lange *Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease from a Random Population Sample* Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 79–83, 2006.
225. Yang L, Zhou M, Smith M, et al. *Body mass index and chronic obstructive pulmonary disease-related mortality: a nationally representative prospective study of 220,000 men in China.* Int J Epidemiol. 2010 Aug;39(4):1027-36. Epub 2010 Apr 16.
226. Cilli A, Uslu A, Oğuş C, Ozdemir T. *[The effect of comorbidity on prognosis in patients with COPD].* Tuberk Toraks. 2004;52(1):52-5.

227. Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Fırat H, Çetin N. "Overlap Sendromu" kronik obstrüktif akciğer hastalarında obstrüktif sleep apne sendromu. *Tüberküloz ve Toraks* 1996; 44:187-92.
228. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002 May;121(5):1441-8.)
229. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med*. 2006 Oct;21(10):1011-9.)
230. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686
231. Nocturnal Oxygen Trial Therapy Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic COPD: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-98
232. Piccioni P, Caria E, Bignamini E, et al. Predictors of survival in a group of patients with chronic airflow obstruction. *J Clin Epidemiol* 1998; Jul;51(8):547-55
233. Veale D, Chailleux E, Taytard S. Characteristics and survival of patients prescribed long-term oxygen therapy outside prescription guidelines. *Eur Respir J*. 1998;12:780-4
234. Ström K, Boman G. The Swedish Society Of Chest medicine. Long term oxygen therapy in parenchymal lung disease: an analysis of survival. *Eur Respir J* 1993;6:1264-70).
235. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 43-47.
236. Connors Jr AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Oct;154(4 Pt 1):959e67
237. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925-31. 2005
238. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002 Oct;57(10):847-52.)
239. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420
240. Agustí AGN, Noguera A, Saucedo J, et al. Systemic effects of COPD. *Eur Respir J* 2003;21:347-360
241. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, et al. Pulmonary Function is long term predictor of mortality in the general population. *Chest* 2000;118:656-64
242. Costello R., Deegan P., Fitzpatrick M. et al. Reversible hypercapnia in COPD: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med* 1997;103:239-44
243. Saryal S, Celik G, Karabiyiçkoğlu G. Distinctive features and long term survival of reversible and chronic hypercapnic patients with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:212-16

244. Tessa A. C, Nizet M.D, Frank J.J V.E, et al. *Survival of chronic hypercapnik COPD patietnts is predicted by smoking habits,comorbidity and hypoxemia. Chest 2005;127:1904*
245. Kurtar N.P, Uçan E.S., Şahbaz S. ve ark. *Uzun süreli oksijen tedavisinin etkinliği vehasta uyumu. Toraks Dergisi 2007; 8(3):163-69*
246. Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. *C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 1;175(3):250-5.*
247. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: updated 2008.*
248. *National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004;59:1-232*
249. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. *Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1418-1422.*