

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**KOCAELİ İLİ İZMİT BELEDİYESİ SINIRLARI İÇERİSİNDEKİ
OKULLARDA GÖREV YAPAN ÖĞRETMENLERDE SİGARA İÇME VE
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI PREVALANSI**

Dr. Serap ARGUN BARIŞ

GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**KOCAELİ İLİ İZMİT BELEDİYESİ SINIRLARI İÇERİSİNDEKİ
OKULLARDA GÖREV YAPAN ÖĞRETMENLERDE SİGARA İÇME VE
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI PREVALANSI**

Dr. Serap ARGUN BARIŞ

GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Füsun YILDIZ
ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Füsun YILDIZ

2009

Etik Kurul Onay Tarihi: 19.06.2007

Sayısı: AEK 9/5

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde her konuda destek ve ilgilerini eksik etmeyen değerli hocalarım; sevgi dolu yüreği ve sonsuz Őfkati ile bizi kucaklayan, tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Füsün Yıldız'a, değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Ahmet Ilgazlı'ya, ilgi ve emeğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. HaŐim Boyacı' ya, her an sıcacık tatlı bir tebessümle bizi karşılayan, her sıkıntımızda desteğini yüreğimizde hissettiren, uzmanlık eğitimim süresinde ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen sevgili ablam Sayın Doç. Dr. İlknur BaŐyieđit'e, tezimin istatistik danışmanı olan Yrd.Doç. Dr. Cavit IŞık Yavuz'a, ihtisasım süresince acıyı tatlıyı birlikte paylaŐtıđım çalışma arkadaşlarım Dr. AyŐe Pala'ya, Dr. Meryem Bakır'a, Dr. Aysun Őengül'e, Dr. Kübra Gacar'a, Dr. Sibel Arslan'a, Dr. Aslı Zembat ve Dr. Aysel Kargı' ya; servis hemŐire ve personel ekibine, özverili çalıŐmalarıyla hep güler yüzlü olan SFT teknisyenimiz Songül Kurt'a sonsuz teşekkürler...

AnlayıŐ, destek ve katkılarından dolayı sevgili eŐim Özgür'e ve biricik oğlum Deniz'e; hayatımın her aşamasında alın teri, desteği ve imzası olan canım annem, babam ve kardeŐlerime kalbimin derinliklerinden sonsuz teşekkürler...

Dr. Serap ARGUN BARIŞ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
AMAÇ VE KAPSAM	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	54
BULGULAR	56
TARTIŞMA	61
SONUÇ VE ÖNERİLER	68
ÖZET	69
ABSTRACT	70
KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease - Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim

BOLD: Burden of Lung Disease Initiative - Akciğer Hastalığı Yüğü Girişimi

DALY: Hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı

ERS: European Respiratory Society (Avrupa Toraks Derneği)

ATS: American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği)

BTS: British Thoracic Society (İngiliz Toraks Derneği)

DNA: Deoksiribonükleik asit

cAMP: Siklik adenozin 3',5'-monofosfat

AAT: α -1 Antitripsin

BHR: Bronş hiperreaktivitesi

MMP: Matriks metalloproteaz

LTB4: Lökotrien-B4

IL-8: İnterlökin-8

GM-CSF: Granülosit makrofaj-koloni stimülan faktör

G-CSF: Granülosit-koloni stimülan faktör

TNF- α : Tümör nekroz faktör –alfa

NF- κ B : Nükleer faktör- κ B

ECP: Eozinofil katyonik protein

EPO: Eozinofil peroksidaz

IL-1 β : İnterlökin-1beta

TGF- β : Transforming growth factor -beta

BAL: Bronkoalveoler lavaj sıvısı

MCP-1: Makrofaj kemotaktik protein-1

MIP 1- α ve 1- β : Makrofaj inflamatuvar protein 1-alfa ve 1-beta

EGF: Epidermal growth factor

ET-1: Endotelin-1

SLPI: Sekretuar lökoproteaz inhibitör
TIMPs: MMP'ların doku inhibitörleri
H₂O₂: Hidrojen peroksit
NO: Nitrik oksit
SOD : Süperoksid dismutaz
iPEEP: Ekspirasyon sonu intrinsek pozitif basınç
SFT: Solunum fonksiyon testi
FVC: Zorlu vital kapasite
FEV₁: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümü
DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi testi
DLCO/VA: Akciğer volümüne göre difüzyon kapasitesi
R_{aw}: Hava yolu direnci
FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite
RV: Rezidüel volüm
TLC: Total akciğer kapasitesi
PI_{max}: Maksimum inspirasyon basıncı
PE_{max}: Maksimum ekspirasyon basıncı
SaO₂: Oksijen saturasyonu
AKG: Arter kan gazı
PHT: Pulmoner hipertansiyon
USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi
LABA: Uzun etkili β_2 -agonist
LAIA: Uzun etkili antikolinerjik
ÖDİ: Ölçülü doz inhaler
KTİ: Kuru toz inhaler
NAC: N-asetil sistein
CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı
BİPAP: İki düzeyli pozitif hava yolu basıncı

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil-1: KOAH'ta hava akımı kısıtlanması ile ilişkili mekanizmalar	17
Şekil-2: KOAH patogenezi	17
Şekil-3: KOAH patogenezindeki inflamatuvar hücreler ve mediyatörler	23
Şekil-4: KOAH'da proteaz-antiproteaz dengesizliği	24
Şekil-5: KOAH'da oksidan-antioksidan dengesizliği	25
Şekil-6: Cinsiyete göre sigara kullanım özellikleri	57
Şekil-7: Cinsiyete göre solunum fonksiyon testi bulguları	60

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo-1: Türkiye’de durum nedir?	6
Tablo-2: KOAH’ta 1990 yılında gerçekleşen ve 2020 yılı için öngörülen küresel yük	7
Tablo-3: KOAH’ta risk faktörleri	8
Tablo-4: AAT eksikliğinin araştırılması gereken klinik durumlar	13
Tablo-5: KOAH’da artmış inflamatuvar hücrelerin yerleşimleri	18
Tablo-6: ERS, ATS, BTS, GOLD ve Toraks Derneği Ulusal Uzlaşma raporuna göre fonksiyonel yönden KOAH’ın sınıflandırılması	30
Tablo-7: KOAH ile astım arasındaki farklılıklar	37
Tablo-8: Şiddetine göre KOAH’ın sınıflaması	38
Tablo-9: KOAH’ın her evresinde tedavi	41
Tablo-10: KOAH’da bronkodilatörlerin terapötik etkileri	42
Tablo-11: Stabil KOAH’ta kısa ve uzun etkili β_2 -agonistlerin günlük kullanım dozları	44
Tablo-12: Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları	50
Tablo-13: Katılımcıların demografik özellikleri	56
Tablo-14: Cinsiyete göre sigara kullanım özellikleri	57
Tablo-15: Cinsiyete göre pasif sigara maruziyeti	58
Tablo-16: Cinsiyete göre ortalama spirometri değerleri	59
Tablo-17: Cinsiyete göre solunum fonksiyon testi bulguları	59

KOCAELİ İLİ İZMİT BELEDİYESİ SINIRLARI İÇERİSİNDEKİ OKULLARDA GÖREV YAPAN ÖĞRETMENLERDE SİGARA İÇME VE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI PREVALANSI

1. AMAÇ VE KAPSAM

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), önemli bazı akciğer dışı etkilerinin hastalık şiddetine katkıda bulunabildiği, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir (1).

Günümüzde, KOAH'ın genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin en önemlisi, sigara içimidir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden %80-90 oranında sigara içimi sorumlu olup, sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin 9.7-30 kat arttığı bilinmektedir. Mesleki ve çevresel toz ve dumanlarla karşılaşma ve kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliği, KOAH gelişiminde rolü iyi bilinen diğer risk faktörleridir (2).

KOAH, dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tüm dünyada KOAH prevalansı; erkeklerde binde 9.34, kadınlarda ise binde 7.33'tür (tüm yaş gruplarında) (3). Sigara içme salgınının yaygınlaşması ve yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak, KOAH giderek ivme kazanan bir salgın haline gelmektedir (4). Gelişmekte olan ülkelere yönelik sigara pazarlama stratejilerinin artışı, dünya genelinde KOAH prevalansının artmasına neden olmaktadır (5).

KOAH'ın küresel bir sağlık sorunu olduğu giderek anlaşılacakla birlikte, hastalık kamuoyu, sağlık görevlileri, hükümetler ve araştırmacılarca büyük oranda ihmal edilmiş bir hastalık olma özelliğini sürdürmektedir. KOAH'ın yavaş seyirli oluşu, akciğer fonksiyonlarında %50'ye varan kayıplar geliştikten sonra klinik semptomların ortaya çıkması, hastaların semptomlarına adapte olmaları, doktorların hastalık ve semptomları konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları ve çoğu sağlık

kuruluşunda spirometrenin bulunmaması hastalığın teşhisinde yetersizliğe neden olmaktadır. Bu durumda hastalık oldukça geç dönemde, hastalığın orta-ileri aşamasında teşhis edilebilmekte ve hastalık morbidite ve mortalitesi artmaktadır (2). KOAH'ın bilinmemesi ve yeterince tanı almaması, bildirimlerin gerçek rakamların daha altında kalmasına neden olmaktadır (1). Yapılan çalışmalar, KOAH hastalarının sadece %25'inin sağlık kuruluşunca bilindiğini göstermektedir (6). Havayolu obstrüksiyonu tanımlarındaki farklılıklar, prevalans tahminlerinde büyük değişikliklere neden olmaktadır (7,8). KOAH'ta prevalans, morbidite ve mortalite, ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı gruplar arasında değişkenlik göstermektedir (1,9,10). Ülkemizde yapılan çalışmalar, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %10'ların üstünde olduğunu göstermektedir (11,12).

Günümüzde KOAH'ın epidemiyolojik özelliklerini değerlendirmede, semptom ve risk faktörlerini sorgulamaya yönelik anketler ile hava akımı obstrüksiyonunu göstermeye yönelik spirometrik testler uygulanmaktadır. KOAH'ın yaygınlığını değerlendirmede standart bir metodoloji geliştirmek amacıyla Akciğer Hastalığı Yükü Girişimi, BOLD (Burden of Lung Disease Initiative) oluşturulmuştur (2).

Bugün elimizde var olan olanaklarla hastalığın erken döneminde tanı koyabilmek, hastalığın gelişimini durdurabilmek, semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmek ve alevlenmeleri önlemek mümkündür (2). Özellikle KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü olduğu bilinen sigara içiminin önlenmesi tedavinin temel taşlarından biridir. Sıklıkla ergenlik döneminde kazanılan bu alışkanlığın oluşmasında çevre etkisi önemlidir. Gençler, bu dönemde arkadaşlarından ve onlara örnek teşkil eden öğretmenlerinden etkilenmektedir (13). Öğretmenlerde sigara içme durumunun yüksek olarak tespit edildiği okullarda buna paralel olarak öğrencilerde sigara içme oranlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir (14). Ülkemizde farklı illerde öğretmenler arasında yapılan çalışmalarda sigara içme oranları %36.2 - %52.4 olarak saptanmıştır (15-19). Bu yüksek oranlarla ilişkili olarak öğretmenlerde KOAH prevalansının da artabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı, ilimizde İzmit Belediyesi'ne bağlı okullarda görev yapmakta olan, geleceğimizi emanet edeceğimiz gençlerimizi yetiştiren öğretmenlerimizde sigara içme ve KOAH prevalansını saptamak, hekime başvurmayan bu hastaların erken dönemde tanısını koyarak tedavilerini planlamaktır.

Çalışmamız, Türkiye genelinde benzer çalışmalara örnek teşkil edecek ve belirli bir meslek grubunda KOAH prevalansının saptanmasına katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

2.1. TANIM

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) terimi, kronik hava akımı kısıtlanması ile seyreden ve sık rastlanan klinik bir antiteyi tanımlamaktadır. Geçmişte pek çok hekim KOAH'ı en belirgin özelliklerini öne çıkararak farklı isimlerle tanımlamışlardır. Bunlardan bazıları, “Kronik Obstrüktif Hava Yolu Hastalığı”, “Kronik Obstrüktif Bronşit”, “Generalize Obstrüktif Akciğer Hastalığı”dır (2) .

KOAH, daha önceleri ‘kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu’ olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamalar hastalığın daha çok fonksiyonel sonuçlarını ve semptomlarını vurgulamaktadır. Kronik bronşitin tanımı klinik tabloyu, amfizeminki ise histopatolojik görünümü içermektedir (2). Kronik bronşit, ard ardına iki yıl, yılda en az üç ay boyunca devam eden öksürük, balgam yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır. Bu yakınmalara neden olacak başka bir hastalık bulunmaması gereklidir. Amfizem ise, terminal bronşiyolün distalindeki anatomik yapıların, belirgin fibrozisin eşlik etmediği alveol duvar harabiyeti ile birlikte, anormal ve kalıcı olarak genişlemesi şeklinde ifade edilmektedir (20). Ancak ne kronik bronşitteki semptomlar, ne de amfizemde bozulan işlevler KOAH'ı tek başına açıklayamaz. Geçmiş yıllarda bu iki patolojiyi düşündüren farklı klinik görünümler dikkati çektiğinden, KOAH'lıları blue-bloater (mavi şişman) ve pink-puffer (pembe-üfleleyen) olarak iki gruba ayırma eğilimi vardı. Ancak KOAH'lı hastaların çok azında bu ayırım seçilebilmekte, bronşit ve amfizem değişen oranlarda bir karışım göstererek sözü edilen klinik görünümlerin her olguda ortaya

çıkmasına neden olmaktadır. Bu ayırım günümüzde sadece tarihsel bir süreci anlatmaktadır (2).

KOAH, uzun yıllardır bilinen bir hastalıktır ve tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çok sayıda kişi yıllarca bu hastalıktan yakınmakta ve bu hastalık ya da komplikasyonları nedeniyle erken yaşta yaşamını kaybetmektedir. Bu nedenle, hastalığın sıklığını ve nedenlerini belirlemeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 1998 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD) programı oluşturulmuştur ve tüm dünyada KOAH konusundaki duyarlılığı artırmak, tedaviyi ve korumayı iyileştirmek amaçlanmıştır. 2007 yılında güncelleştirilen GOLD rehberine göre KOAH; önemli bazı akciğer dışı etkilerinin hastalık şiddetine katkıda bulunabildiği, önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalığın akciğer bileşeni tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir (1).

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

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

2.2.1.Prevalans ve Morbidite

KOAH'ta semptomlar ve fizik muayene bulguları ile hastalığın şiddeti ve hatta varlığı arasında zayıf bir ilişki vardır. Hastalığın yavaş seyirli oluşu, akciğer fonksiyonlarında %50'ye varan kayıplar geliştikten sonra klinik semptomların ortaya çıkması, hastaların semptomlarına adapte olmaları, doktorların hastalık ve semptomları konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları ve çoğu sağlık kuruluşunda spirometrenin bulunmaması hastalığın teşhisinde yetersizliğe neden olmaktadır (2).

Hastalık klinik olarak belirgin hale gelip, hasta bir sağlık kurumuna başvurana kadar teşhis edilemediğinden; elde edilen prevalans ve morbidite verileri hastalığın toplumdaki gerçek yaygınlığını ve önemini yansıtmamaktadır (5). Avrupa ülkelerinde bulunan KOAH'lı hastaların sadece %25'inin bir sağlık kuruluşunda KOAH tanısı aldığı bildirilmiştir (6).

Havayolu obstrüksiyonu tanımlarındaki farklılıklar, prevalans tahminlerinde büyük değişikliklere neden olmaktadır (7,8). Havayolu obstrüksiyonu tanımında, postbronkodilatör $FEV_1/FVC \leq \%70$ sabit oranının kullanılması genç erişkinlerde yanlış negatifliklere, 50 yaşın üzerindeki bireylerde yanlış pozitifliklere neden olabilmektedir (21-23). Bu durum, postbronkodilatör FEV_1/FVC değeri için sabit oran yerine normalin alt limiti kullanılması önerilerini getirmiştir (24,25). Ancak topluma dayalı çalışmalarla, daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (1).

DSÖ verilerine göre dünyada tüm yaş gruplarında KOAH prevalansı; erkeklerde binde 9.34, kadınlarda ise binde 7.33'tür (3). Hastalık erkekler arasında yaygındır ve yaşla birlikte artmaktadır. Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve mesleki toksik ajanlarla daha çok karşılaşmaları ile açıklanmaktadır. Genç kadınlar arasında sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaşması, gelecekte hastalık prevalansının bu cinsiyet grubunda da artacağını düşündürmektedir (2). Yapılan son çalışmalarda, kadınların sigara içiminin zararlı etkilerine karşı erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (26).

KOAH prevalansı, morbidite ve mortalitesi ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı gruplar arasında değişkenlik göstermektedir (1,9,10). ABD'de tanı konulan KOAH'lı hasta prevalansının yetişkin beyaz erkeklerde %4-6, beyaz kadınlarda ise %1-3 olduğu bildirilmiştir (27). Avrupa ülkelerinde KOAH prevalansının 40 yaş üstü erişkinlerde %4-6 olduğu tahmin edilmektedir (28). Son yıllarda KOAH'ın yaygınlığını değerlendirmede standart bir metodoloji geliştirmek amacıyla Akciğer Hastalığı Yüğü Girişimi (Burden of Lung Disease Initiative, BOLD) oluşturulmuştur. Güney Amerika'nın değerik ülkelerinde yapılan PLATINO çalışması ve BOLD grubunun Adana, Avusturya, İzlanda ve Polonya'da yaptığı çalışmalar daha önce sanılanın aksine KOAH prevalansının %10'ların üstünde olduğunu göstermektedir (10,12,29-31).

Ülkemizde KOAH ile ilgili epidemiyolojik veriler sınırlı sayıdadır. Meslek gruplarına yönelik prevalans verileri bulunmamaktadır. 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının %13.6 olduğu (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) bildirilmiştir (11). Mevcut veriler ülkemizde 2.5-3 milyon KOAH'lı hastanın bulunduğunu işaret etmektedir (Tablo 1). Aralık 2003-Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında; bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı, hastalık gelişimini etkileyen risk faktörleri ve hastalık yükü araştırılmıştır. Bu çalışmanın ilk sonuçları, Adana ilindeki 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %20 civarında olduğunu göstermektedir (12). Türkiyede KOAH gelişiminde sigara içimine ek olarak, ısınma ve yemek pişirme amacıyla tezek ya da odun sobası kullanımı, keten-kenevir işçililiği ve asbestle karşılaşmanın rolü konusunda çalışmalar sürmektedir (2).

Tablo-1: Türkiye’de durum nedir?

Tütün kullanımı yaygın: 18 yaş üzerinde; erkek, %50.8; kadın, %19.1
Biomass kullanımı yaygın
İşyeri sağlığı ile ilgili önlemler yeterli değil
Güvenilir epidemiyolojik veriler yok
Birinci basamakta spirometri kullanımı yok denecek kadar az
Kamuoyu, sağlık personeli ve yöneticiler arasında KOAH bilinci yetersiz

KOAH risk faktörlerine maruz kalma durumunun sürmesi ve dünyadaki yaş dağılımının değişmesi nedeniyle (yaşlı nüfusun artması), önümüzdeki dönemde KOAH prevalansının ve yükünün artacağı öngörülmektedir (1). KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmede sıklıkla DALY (hastalık nedeniyle oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı) parametresi kullanılmaktadır (3). DSÖ verilerine göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde 12. sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen 5. DALY olması beklenmektedir (Tablo 2).

Tablo-2: KOAH'ta 1990 yılında gerçekleşen ve 2020 yılı için öngörülen küresel yük

	1990	2020
Mortalite	6.ölüm nedeni	3.ölüm nedeni
Morbidite (DALY)	29.1x106 (12.neden)	57.6x106 (5.neden)

2.2.2. Mortalite

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2002 Dünya Sağlık Raporu'na göre KOAH dünyada 5. ölüm nedenidir; her yıl 2.7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir. Bugün tüm dünyada en sık rastlanan ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer alan KOAH'ın, 2020 yılında 3. ölüm nedeni haline gelmesi beklenmektedir (3). Mortalite artışı, çoğu ülkelerde popülasyonların daha uzun yaşaması gibi özellikler ve sigara içiminin artması ile ilişkilidir (2).

KOAH ve diğer havayolu hastalıkları ile ilgili mortalite hızları, ülkeler arasında büyük farklılık göstermektedir. Bunun maruz kalınan risk faktörlerindeki farklılıklar, ölüm kayıtları ve kodlamalardaki ülkeler arası yöntem farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (20). Avrupa ülkelerinde KOAH, astım ve pnömoniden oluşan hastalık grubu ölüm nedenleri içinde 3. sırayı alırken, ABD'de tek başına 4. ölüm nedeni olarak izlenmektedir (27). ABD'de 1966-1986 yılları arasında diğer tüm hastalıklardan (kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar dahil) kaynaklanan ölümlerde azalma görülürken, yaşa göre düzenlenmiş ölüm hızları KOAH'ta %71 artmıştır (32). Bu özellikleri ile KOAH, çoğu gelişmiş ülkede modern bir veba özelliği taşıırken, üçüncü dünya ülkelerinde de en hızlı artan hastalıklar arasında yer almaktadır (2).

2.2.3. Ekonomik yük

KOAH yüksek prevalansı ve ciddi klinik sonuçları nedeniyle ekonomik yükü oldukça fazla bir halk sağlığı sorunudur (33). Önemli oranda sakatlığa, üretim kaybına ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır (2). KOAH'a ikincil

doğrudan maliyet, hastaneye yatışlar ve uzun süreli oksijen tedavisi gibi pahalı tedavilere bağlı iken, dolaylı maliyet iş kapasitesindeki kaybı ve kötü yaşam kalitesini içermektedir (34,35). Bir KOAH hastasının neden olduğu doğrudan maliyet (hastane ve ilaç harcamaları), ülkeler arasında 522 US\$'dan 4119 US \$'a kadar farklılık göstermektedir (33).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Günümüzde üç risk faktörünün KOAH gelişimindeki rolü çok iyi bilinmektedir. Bunlar, sigara içimi, mesleki ve çevresel toz ve dumanlarla karşılaşma ve kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir. Bunlara ek olarak, bazı risk faktörlerinin de KOAH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Tablo 3). Tüm bu risk faktörlerinin bireysel genetik duyarlılık ve yaşanan/çalışılan çevrenin karşılıklı etkileşimi ile işlev gördüklerine inanılmaktadır (33,36).

Tablo-3: KOAH'ta risk faktörleri (5)

	Çevresel faktörler	Kişiyeye bağlı faktörler
Kesinliği bilinen faktörler	Sigara içimi Mesleki toz ve dumanlar	Genetik faktörler (α 1-antitripsin eksikliği)
Olası risk faktörleri	Hava kirliliği Sosyoekonomik faktörler Solunum yolu infeksiyonları Beslenme	Diğer genetik faktörler Aile öyküsü Cinsiyet, ırk Düşük doğum ağırlığı Havayolu aşırı duyarlılığı

2.3.1. Çevresel Faktörler

2.3.1.1. Sigara

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimidir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden %80-90 oranında sigara içimi sorumlu olup, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre KOAH gelişme riskinin 9.7-30 kat arttığı bilinmektedir. KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden, kadınlarda %69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu gösterilmiştir (2).

Sigara içicilerin %50'sinde kronik bronşit gelişirken, ancak %15-20'sinde KOAH gelişmektedir. Bu durum bazı sigara içicilerinin sigara dumanının zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olmasıyla ilişkili olabilir. Yapılan son çalışmalarda, kadınların sigara içiminin zararlı etkilerine karşı erkeklerden daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (26).

Sigaranın etkileri, sigara içme yoğunluğu [günde içilen sigara miktarı (paket) × sigara içme süresi (yıl)] ile ilişkili bulunmuştur. Sigara içenlerde solunum sistemi semptomları ve solunum fonksiyon testi anormallikleri daha sık, FEV₁'deki yıllık azalma daha hızlı, mortalite oranları daha yüksek saptanmıştır (37). Sigara içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, yıllık FEV₁ kaybında azalma ve solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir (2).

Pasif sigara içimi ile ilgili yapılan çalışmalarda anne-babaları sigara içen çocuklarda ve çevresel tütün dumanı ile karşılaşan yetişkinlerde, solunumsal semptomların ve solunum sistemi hastalıklarının daha sık görüldüğü ve akciğer fonksiyon testlerinde küçük fakat ölçülebilir düzeyde bozulma geliştiği bildirilmiştir (2).

2.3.1.2. Mesleki Karşılaşma

Mesleksi maruziyet KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yoğun ve uzun süreli karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığın, FEV₁ azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur. Bu etkenlere sigaranın zararlı etkisi de

eklenirse, KOAH gelişme riski belirgin olarak artar (5). Mesleki riskler arasında, kadmiyum, silika ve tozlarla karşılaşmanın KOAH gelişimine neden olduğu konusunda güvenilir kanıtlar bulunmaktadır. Madenlerde, fırınlarda, ulaşımda, odun/kağıt işlerinde, inşaat/beton işlerinde, tahıl ve pamuk işlerinde çalışanlarda ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir (2).

2.3.1.3. Hava Kirliliği

Ev içi ve dış ortam kirliliği KOAH morbiditesini artıran risk faktörleri arasındadır. Büyük kentlerdeki hava kirliliğinin yüksek düzeylerde olması kalp ve akciğer sağlığını olumsuz etkilemektedir. Ancak hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü, sigaraya göre oldukça azdır (1,5). Hangi spesifik ajanların zararlı olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte 10 µm'den küçük partiküllere yoğun maruz kalmanın KOAH gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (38). Havada nitrik oksit, karbonmonoksit, sülfürdioksit, duman ve radyoaktivite düzeyleri arttıkça atakla acil servislere başvurular artmaktadır. Sigara içiciliği ve hava kirliliği arasında da etkileşim olabilir (5).

Evlerde ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan bitkisel ve hayvansal yakıtlar (biomass) akciğerler için irritan özelliكتedir. Bu yakıtlar nitrik oksit, karbonmonoksit, kükürt dioksit, azot dioksit, polisiklik organik maddeler gibi maddelerin oluşumuna yol açarak KOAH gelişimine katkıda bulunabilirler (5).

2.3.1.4. Sosyoekonomik Durum

KOAH morbidite ve mortalitesinin eğitim ve gelir düzeyi düşük grupta daha yüksek olduğu ve bu kesimlerde KOAH tanısı ile hastaneye başvuruların 3 kat arttığı bildirilmiştir (39). Ayrıca bu gruptaki kadın ve erkeklerin akciğer fonksiyonlarının yüksek gelir grubundaki kadın ve erkeklerden daha düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir (37). Nedeni tam olarak belli olmasa da bu durum, dış ve iç ortam hava kirliliği, bedensel işlerde çalışma, sigara içimi, beslenme, çocukluk çağı enfeksiyonları gibi faktörlerle bağlantılı olarak düşünülmektedir. Kötü yaşam

koşulları sık tekrarlayan ataklara yol açarak morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (5).

2.3.1.5. Solunum Sistemi İnfeksiyonları

Solunum sistemi infeksiyonlarının, KOAH patogeneğinde ve hastalığın ilerlemesindeki rolü tartışmalıdır. Çocukluk döneminde özellikle de yaşamın ilk yıllarında geçirilen solunum yolu viral infeksiyonlarının (adenovirüs, RSV), erişkin dönemde kronik solunumsal semptomlar ve akciğer fonksiyonlarında anormallik gelişmesine neden olabileceği gösterilmiştir (2).

Son yıllarda latent viral infeksiyonların KOAH patogeneğindeki önemi tartışılmaktadır. Adenovirüs infeksiyonundan sonra latent adenoviral DNA'nın uzun yıllar akciğerde kalabileceği gösterilmiş ve bu durumun sigara içicilerde havayolu inflamasyonunu arttırabileceği ve hava akımı obstrüksiyonu gelişimine yol açabileceği ileri sürülmüştür (40).

2.3.1.6. Beslenme

Diyetle antioksidan özellikteki vitaminlerin (vit A,C,E) ve doymamış yağ asitlerinin yetersiz alımı ve tuzun fazla alınmasının KOAH gelişimi için olası birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Balıkyağından zengin diyetin KOAH gelişimini önlediğine dair kanıtlar bulunmaktadır (2). Diyetlerine α -tokoferol ve β -karoten eklenen KOAH'lı hastaların semptomlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı, fakat sebze ve meyvelerle alınan A ve E vitaminlerinin yararlı etkilere sahip olabileceği bildirilmiştir (41). Ancak, beslenmenin KOAH gelişiminde bir risk faktörü olarak rolünü belirlemede güçlük vardır. Çünkü, şimdi veya geçmişte alınan diyet ile ilgili gerçek ve kapsamlı bilgi edinmek oldukça güçtür. Diyetin yaşamın hangi döneminde önemli rol oynadığı da bilinmemektedir (2).

2.3.2. Konakçıya Bağlı Faktörler

2.3.2.1. Genetik Faktörler

2.3.2.1.1. α -1 Antitripsin (AAT) Eksikliği

Sigaranın, KOAH gelişmesinde major risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, yoğun sigara içicilerinin sadece %10-20'sinde KOAH gelişmesi, bazı genetik risk faktörlerinin de etkili olduğunu düşündürmektedir (5). Kesin olarak kanıtlanmış tek genetik risk faktörü α -1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Konjenital α -1 antitripsin eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30-40 yaşlarında amfizem gelişimi ile karakterize bir hastalıktır (42). Proteolitik enzimlerin major inhibitörü olan AAT, nötrofil elastazın akciğerler üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliğinde alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir (5).

Karaciğerde hepatositlerden sentezlenen AAT' nin eksikliği, 14. kromozom üzerinde bulunan pleomorfik bir gendeki mutasyona bağlıdır. Bu genin 75'ten fazla alleli bilinmektedir. Normal AAT alleli M tipi olup, toplumun %90-95'i homozigot PiMM özelliktedir. S alleli %2-3 oranında görülmekte olup, AAT düzeyinin hafifçe düşmesine neden olur. Sadece %1 oranında rastlanan PiZZ alleli amfizem gelişiminde halen, bilinen tek genetik risk faktörüdür. Ciddi AAT yetmezliği olan kişilerin %95'inden fazlası bu fenotipik özelliğe sahiptir. Bu kişilerin yarısından fazlası akciğer hastalığından kaybedilmektedir. AAT'nin koruyucu etki sağlaması için normal serum düzeyinin (150-350 mg/dL) en az %35'i kadar olması gerekir. PiZZ ve PiZ fenotipindeki kişilerde serum AAT düzeyi, normal değerlerin %15-16'sı kadardır (5).

Ağır AAT eksikliği, amfizem ile birlikte sıklıkla bronşite, nadiren de bronşektaziye yol açar. Amfizem panasiner tiptedir ve genellikle akciğerin alt loblarında görülür. AAT tanısı, AAT düzeyinin ölçülmesi ve Pi tiplendirmesi ile doğrulanır (20). AAT eksikliğini düşündüren ve bu testlerin yapılmasını gerektiren klinik durumlar Tablo-4'de verilmiştir (5).

Tablo-4: AAT eksikliğinin araştırılması gereken klinik durumlar

1. Sigara içmeyen bir kişide hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit
2. Risk faktörü olmaksızın bronşektazi
3. Elli yaşın altında başlayan KOAH
4. Bazal amfizem görünümü
5. Özellikle 50 yaş altında düzelmeyen astım
6. Ailede AAT yetmezliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü
7. Risk faktörü olmaksızın siroz

2.3.2.1.2. Ailevi ve Olası Genetik Risk Faktörleri

KOAH gelişiminde ailevi ve genetik faktörlerin rolü tartışmalıdır. Evlerde yemek pişirmede kullanılan doğalgaz, ısınmada kullanılan odun sobaları, yetersiz havalandırılan evler ve solunumsal infeksiyonların hastalığın ailevi birikimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ancak ailevi geçişin genetik mekanizmaları henüz bilinmemektedir (2).

KOAH'lı hastaların akrabalarında, kontrol grubuna göre KOAH ve kronik bronşit insidansının yüksek olması, akciğer fonksiyonları yönünden anne-babalarla çocukları ve kardeşler arasında anlamlı ilişki olması, genetik yakınlık azaldıkça hastalık prevalansı ve akciğer fonksiyonları arasındaki korelasyonun azalması, dizigot ikizlere göre monozigot ikizlerde hastalık ve akciğer fonksiyonları yönünden benzerlik olması, genetik duyarlılığın KOAH gelişiminde önemli risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Genetik bağlantı çalışmalarında KOAH patogeneğinde farklı birçok genin rolü olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, bu çalışmaların sonuçları genellikle tutarsızdır ve KOAH gelişmesi üzerinde etkili fonksiyonel genetik varyantlar (α -1 antitripsin eksikliği dışında) saptanamamıştır (43).

2.3.2.2. Cinsiyet, Irk

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar, erkeklerde KOAH prevalansı ve mortalitesinin kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu farklılığın,

cinsiyetler arasında hastalık gelişimi yönünden bir duyarlılık farkından mı, yoksa çevresel etkenlerle karşılaşmadaki farklılıktan mı kaynaklandığı çok iyi bilinmemektedir. Genç kadınlar arasında sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaşması, gelecekte hastalık prevalansının bu cinsiyet grubunda da artacağını düşündürmektedir (2). Zira gelişmiş ülkelerde son yapılan çalışmalar, prevalansın her iki cinsiyette eşitlenmekte olduğunu göstermektedir (5). Ayrıca sigara içiminin zararlı etkilerine karşı kadınların erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (26). KOAH'ta mortalite oranlarının beyaz ırkta, diğer ırklara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (5).

2.3.2.3. Düşük Doğum Ağırlığı

Akciğer gelişimi, gebelik süresince oluşan etkiler, doğum ağırlığı ve çocukluk çağındaki maruziyetlerle ilişkili bir süreçtir. Annelerin gebelikleri sırasında sigara içmesi fetus için önemli bir risk faktörü olup, intrauterin büyümeyi ve immün sistemin gelişimini olumsuz etkiler. Düşük doğum ağırlığına sahip çocukların, yetişkin dönemde düşük akciğer fonksiyonlarına sahip oldukları ve bu kişilerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (5).

2.3.2.4. Bronş Hiperreaktivitesi (BHR)

Atopi ve hava yolu aşırı duyarlılığının KOAH için risk faktörü olduğu görüşü halen tartışmalıdır. "Hollanda hipotezi" olarak ileri sürülen bu görüş kesinlik kazanmamıştır. Buna göre KOAH'ın bazı ailelerde daha sık görülmesinden, atopiyi belirleyen genler sorumlu olabilir ve sigara içimi gibi dış kaynaklı bir faktörün etkisiyle de kronik hava yolu obstrüksiyonu ortaya çıkmaktadır (5). Ancak sigara içimi, IgE, deri testleri ve BHR ile semptomlar arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır ve bu konuda henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır (2).

2.4. PATOLOJİ

KOAH ile ilgili patolojik değişiklikler, büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda gözlemlenmektedir (44). Bu patolojik değişiklikler arasında, akciğerin farklı bölgelerinde özgül inflamatuvar hücre tiplerinin görüldüğü kronik inflamasyon, tekrarlanan hasar ve onarımlara bağlı yapısal değişiklikler bulunmaktadır (1).

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet sonucu, yüzey epitelindeki mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış, epitel hücrelerinde atrofi, skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayı ve fonksiyonunda azalma, submukozal mukus salgılayan bezlerde artış ve genişleme, bronş duvarında kalınlaşma ve inflamasyon görülür (20).

Periferik hava yollarında ise (çapları 2 mm'den küçük bronş ve bronşiyoller) müköz tıkaçlar, goblet ve skuamöz hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve düz kas hipertrofisi görülür. Bu değişiklikler, hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olarak lümeni daraltmakta ve hava yolu obstrüksiyonu gelişimine katkıda bulunmaktadır. Normalde bronşiyollerin temel sekretuar hücresi olan Clara hücreleri, sigara içenlerde azalmakta ve goblet hücrelerinin sayısı artmaktadır. Bu durum, küçük hava yollarında mukus birikimine, antiproteaz savunmanın kaybına neden olmaktadır(20). Akciğer parankiminde görülen temel değişiklik amfizemdir. Amfizem, terminal bronşiyol distalindeki hava boşluklarında belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanır. Asinüs içinde etkiledikleri bölgeye göre iki farklı amfizem tipi tanımlanmıştır. Sentriasiner (sentrilobüler) amfizemde, asinüsün merkezinde ve respiratuvar bronşiyollerde sınırlı fokal destrüksiyon izlenir. Bu amfizem tipi sigara ile yakın ilişkilidir ve üst lob ve alt lobun üst bölgelerinde daha belirgindir. Panasiner (panlobüler) amfizemde ise terminal bronşiyollerin distalindeki tüm hava boşluklarında harabiyet vardır. Akciğerlerin daha çok alt loblarını tutar, AAT eksikliğinde erken yaşta görülen amfizem tipidir. Özel bir amfizem şekli olan büller ise, çapı 1 cm'den büyük, yerel genişleme gösteren subplevral amfizem alanlarıdır (20).

Akciğer damarlarındaki değişiklikler, hastalığın erken dönemlerinde damar duvarında kalınlaşma ile başlar. İntima tabakasında kalınlaşma, düz kas hiperplazisi ve damar duvarının inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu damar duvarında görülen yapısal değişikliklerdir (33). Bunlara ek olarak amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişmektedir (20).

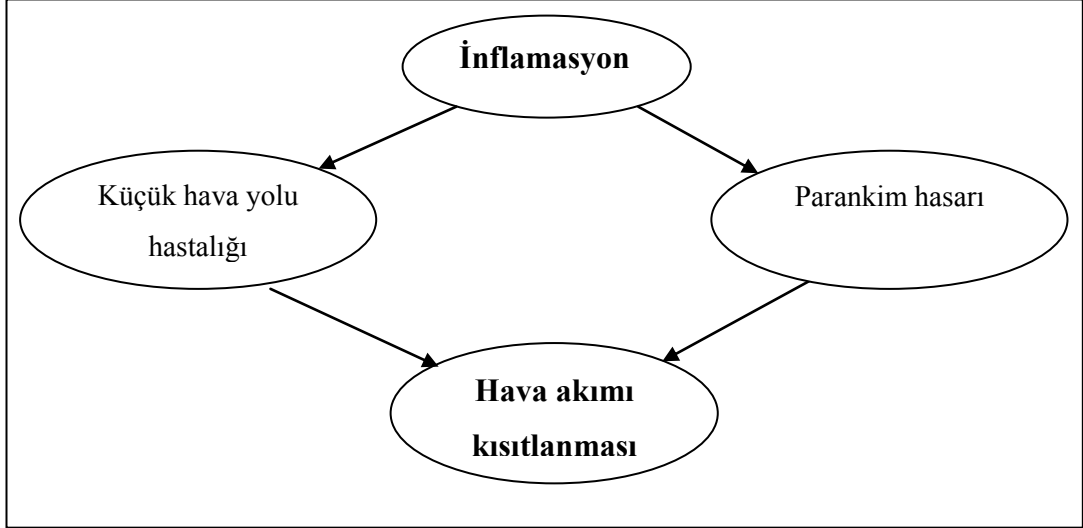
2.5. PATOGENEZ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı , zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkili, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. Kronik inflamasyon ile ilişkili patolojik değişiklikler, santral ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda bulunmaktadır (5).

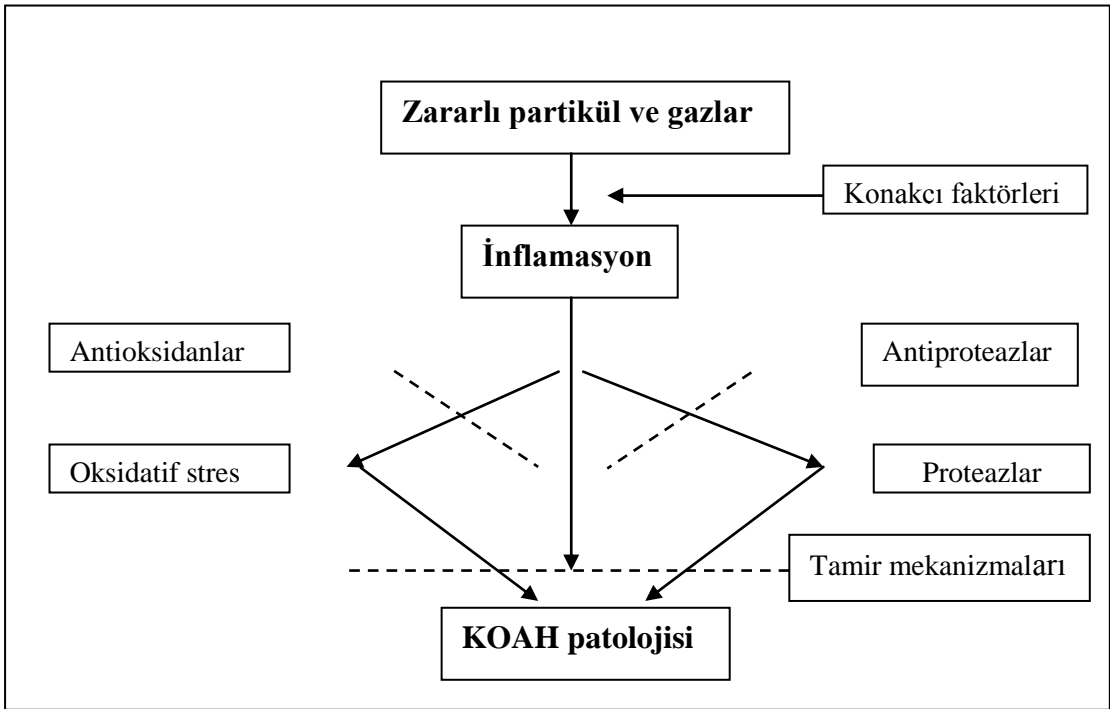
KOAH gelişimine neden olan, inhalasyon yolu ile alınan zararlı partiküller ve gazlar, akciğerde kronik inflamasyona ve doku hasarına yol açar, savunma ve onarım mekanizmalarını bozar. Sonuçta mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ile birlikte parankim destrüksiyonu ve damarsal değişiklikler ortaya çıkar. Bu patolojik değişiklikler, hava akımı kısıtlanmasına ve KOAH'ta gözlenen diğer fizyolojik değişikliklerin gelişimine yol açar. Şekil-1'de hava akımı kısıtlanması ile ilişkili mekanizmalar gösterilmiştir (5). Sigaraya maruz kalan bireylerin bronş duvarının histopatolojik incelemelerinde, duvar epitelinde destrüksiyon, periferik hava yollarında goblet hücrelerinin sayısında artış, epitelyal ve subepitelyal tabakada nötrofil, makrofaj, T-lenfosit birikimi izlenmektedir (45,46). Ayrıca bronş duvarında ödem (permeabilite artışına bağlı olarak) ve düz kas kitlesinde artış bulunmaktadır (5).

İnflamasyon dışında, akciğerlerde ortaya çıkan proteaz/antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stresin de KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Şekil-2'de bu mekanizmaların birbirleriyle olan ilişkileri gösterilmiştir (5).

KOAH'lı hastaların hava yolunda, farklı inflamatuvar hücrelerin sayısında artış bulunmaktadır. Ancak bu hücrelerden hangisinin hastalık patogenez ve progresyonuna ne ölçüde katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir (5).



Şekil-1: KOAH'ta hava akımı kısıtlanması ile ilişkili mekanizmalar



Şekil-2: KOAH patogenezi

2.5.1. İnflamatuvar Hücreler

KOAH, çeşitli inflamatuvar hücreler ile inflamatuvar mediatörlerin rol aldığı kompleks bir hastalıktır. KOAH'lı hastaların alveol ve küçük hava yollarında bulunan hücre profiline analizi ile, makrofaj, lenfosit ve nötrofilleri içeren inflamatuvar hücre tiplerinde artış olduğu ortaya koyulmaktadır. KOAH'daki inflamasyonun temel hücreleri; nötrofiller (lümende), makrofajlar ve T lenfositlerdir (submukozada, özellikle CD8+). Bu inflamatuvar hücreler, akciğer dokusunun farklı noktalarında artış göstermektedir. KOAH'da artmış inflamatuvar hücrelerin yerleşimleri tablo 5'de gösterilmiştir. Özellikle atak sırasında, eozinofillerin sayısında da artış saptanabilmektedir (5).

Tablo-5: KOAH'da artmış inflamatuvar hücrelerin yerleşimleri

Büyük hava yolları	T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller (sadece ciddi hastalıkta) Eozinofiller (bazı hastalarda)
Küçük hava yolları	Makrofajlar T-lenfositler (CD8+) Eozinofiller (bazı hastalarda)
Parankim	Makrofajlar T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller
Pulmoner arterler	T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller

2.5.1.1. Nötrofiller

KOAH gelişiminde nötrofillerin rolü tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen KOAH'lı olguların balgam ve bronkoalveoler lavaj sıvısında yüksek olarak saptanan nötrofil sayısının (47,48) neden bronş mukozası ve subepitelyal alanda bulunmadığı anlaşılammıştır (48-50). Bu durum nötrofillerin, akciğer parankimi ve havayolu

aracılığı ile daha hızlı bir geçiş yaptıklarını ya da histolojik örneklerde tanınmadıklarını düşündürmektedir (5).

Nötrofiller, nötrofil elastaz, nötrofil katepsin G, nötrofil proteaz-3 gibi serin proteazlar ile matriks metalloproteaz (MMP)-8 ve MMP-9 sekrete etmektedirler. Bu proteazlar, alveol hasarına yol açmaktadır. Ayrıca serin proteazlar, oldukça güçlü bir mukus stimulanı olarak, kronik mukus hipersekresyonuna katkıda bulunmaktadır (5).

Nötrofiller, aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salınan lökotrien-B4 (LTB4), interlökin-8 (IL-8) gibi nötrofil kemotaktik faktörlerin aracılığı ile solunum yollarına doğru hareket ederler. Nötrofillerin yaşam süresi, granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) ve granülosit-koloni stimulan faktör (G-CSF) gibi sitokinlerce arttırılabilir.

KOAH'lı hastaların bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki azalma hızı arasında korelasyon bulunmaktadır (51). Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronş inflamasyonunun paterni değişmekte ve nötrofillerin daha baskın olduğu bir görünüm kazanmaktadır (5).

2.5.1.2. Makrofajlar

Makrofajlar, normal akciğerlerde temel savunma hücreleridir. KOAH'ın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'lı hastalardan alınan çeşitli örneklerde büyük ve küçük hava yollarında ve akciğer parankiminde makrofaj sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Makrofajlar sigara içenlerde amfizematöz değişikliklerin ilk görüldüğü yer olan respiratuvar bronşiyollerde bulunmaktadır (5).

Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan tümör nekroz faktör (TNF)- α , IL-8 ve lökotrien-B4 (LTB4) gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri salınmaktadır. Ayrıca alveoler makrofajlardan MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimler de sekrete edilmektedir. Bu inflamatuvar proteinlerin büyük bir kısmının upregülasyonundan, KOAH'lı hastaların makrofajlarında aktive olan, transkripsiyon faktörü nükleer faktör-- κ B (NF- κ B) sorumludur. Sonuçta, makrofajlar KOAH'da nötrofilik

inflamasyonun oluşumunda yönetici rol oynamaktadırlar (52). Hava yolundaki makrofaj sayısı ile KOAH'ın ciddiyeti (amfizem ve küçük hava yolu obstrüksiyonu) arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (50). Hastalığın yavaş progresyonu ve kronik seyri de makrofajların kronik artışı ile paralellik göstermektedir .

2.5.1.3. T-lenfositler

KOAH'lı hastalardan alınan bronş biyopsi örneklerinde akciğer parankimi, santral ve periferik hava yollarında özellikle submukozada T-lenfositlerin (özellikle sitotoksik CD8+) sayısında artış bulunduğu gösterilmiştir (49,50,53). KOAH'lı hastalarda CD4+/CD8+ hücre oranı tersine dönmüştür. Ayrıca T hücre sayısı ile alveol destrüksiyonunun miktarı ve hava akımı obstrüksiyonunun derecesi arasında korelasyon bulunmaktadır (49).

T-lenfositlerin KOAH inflamasyonundaki rolleri tam olarak anlaşılamamış olsa da özellikle CD8+ T-lenfositlerin perforin, granzim-b, TNF- α salgılayarak alveoler epitel hücrelerinin sitolizisine ve apoptozisine neden olarak, hücre hasara katkıda buldukları ve inflamasyonun devamlılığında sorumlu oldukları düşünülmektedir (54).

2.5.1.4. Eozinofiller

KOAH gelişiminde eozinofillerin varlığı ve rolü ile ilgili bilgiler yetersizdir. Stabil KOAH'lı olguların balgam örneklerinde, artmış sayıda eozinofil gösterilemese de eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskopunda görülememeleri ile açıklanmıştır (55). Eozinofil degranülasyonundan, balgamda aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğu atak sırasında hava yolunda eozinofillerin arttığını göstermektedir (56). Ayrıca KOAH'lı hastalarda eozinofil varlığının, tedavide kortikosteroidlere yanıtın tahmin edilmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir (57).

2.5.1.5. Epitelyal Hücreler

Hava yolu epiteli, konak savunmasında rol alan kompleks, modülatuar bileşiklerden (sitokinler ve proteinazlar gibi) zengin bir bariyerdir. Hava yolunda silyalı kolumnar epitel hücreleri, goblet hücreleri temel olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. Epitel hücreleri, fiziksel ve kimyasal bariyer fonksiyonları dışında, sigara dumanı ile aktive olduklarında sentezledikleri ve sekrete ettikleri TNF- α , IL-1 β , GM-CSF ve IL-8 gibi çeşitli mediyatörler ile inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görev almaktadırlar. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler, lokal fibrozis gelişiminde etkili bir mediyatör olan “Transforming Growth Factor” (TGF)- β 'nın önemli bir kaynağıdır. Ayrıca bronş epitel hücrelerinin nitrik oksit, endotelin ve araşidonik asit gibi çeşitli proinflamatuvar mediyatörleri de sentez edebildiği gösterilmiştir (5).

2.5.1.6. Dendritik Hücreler

Hava yolları ve akciğerler zengin bir dendritik hücre ağına sahiptir. Makrofaj, nötrofil ve lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerce aktive edilen bu hücrelerin, immün yanıtın başlamasında temel rol oynadığı düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde daha fazla sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda dendritik hücre sayısında artış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, sigara dumanına pulmoner yanıtın belirlenmesinde dendritik hücrelerin önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (5).

2.5.2. İnflamatuvar Mediyatörler

KOAH'da aktive olmuş farklı inflamatuvar hücrelerden proteazlar, oksidanlar ve toksik peptidler gibi çeşitli mediyatörler sekrete olmaktadır. Bu mediyatörler arasında LTB₄, IL-8 ve TNF- α özellikle önemlidir. Çünkü bu mediyatörlerin akciğer yapılarına zarar verebilme ve/veya nötrofilik inflamasyonu devam ettirebilme yetenekleri bulunmaktadır (58,59).

2.5.2.1. Lökotrien B4

LTB₄, nötrofillerin akciğere toplanmasından sorumlu temel kemoatraktandır. Hastaların BAL ve balgam örneklerinde LTB₄'ün düzeyinde artış bulunmakta olup, LTB₄'ün büyük oranda alveoler makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir (58). Ortama çağrılan nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, α_1 -antitripsin eksikliğinde yetersiz şekilde inhibe olmaktadır. Elastaz, makrofajları daha fazla LTB₄ sekrete etmesi için stimüle etmekte, böylece akciğerlerde nötrofil aracılıklı hasarlanma artmaktadır (5).

2.5.2.2. İnterlökin 8

IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. Makrofajlardan, nötrofillerden ve hava yolu epitelinden sekrete edilebilmektedirler. Sigara içenlerin ve KOAH'lıların balgam ve BAL örneklerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur (59,60).

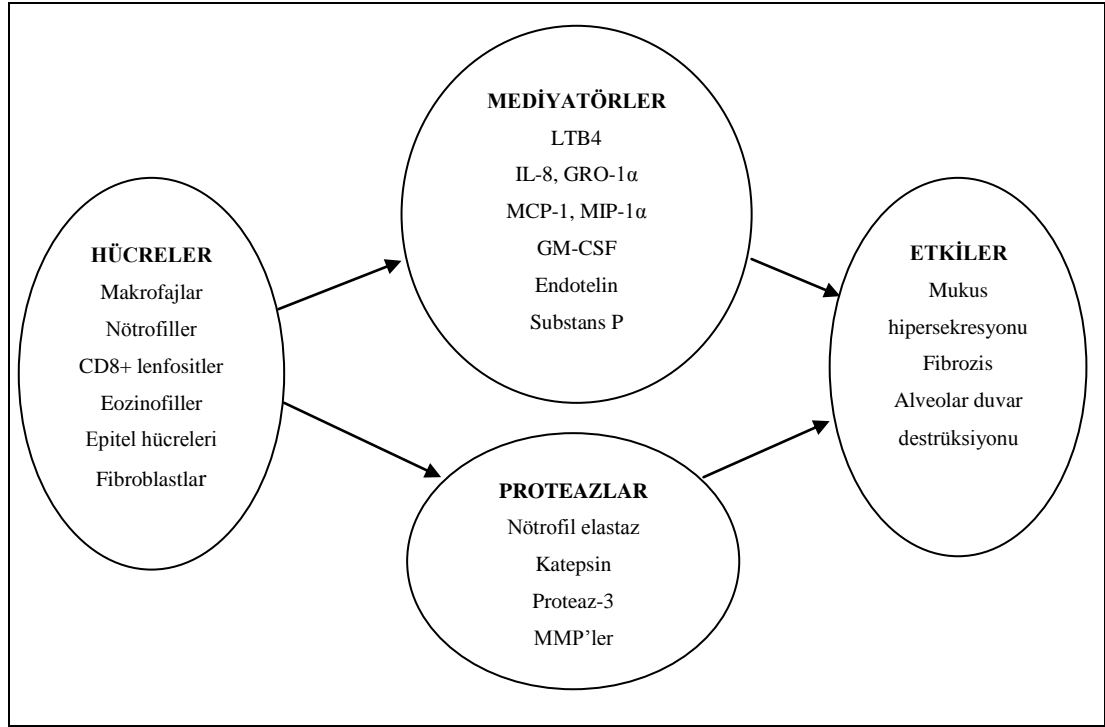
IL-8 aynı zamanda eozinofil aktivasyonunda da temel rol almakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin saptanmasında bir belirleyici olarak kullanılabilir (5).

2.5.2.3. Tümör Nekroz Faktör- α

TNF- α , transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'yi aktive ederek, epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir. KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde TNF- α yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (60). Özellikle kilo kaybı olan KOAH'lı hastalarda TNF- α 'nın hem serum düzeyinin hem de periferik monositlerde üretimini arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu ciddi KOAH'da gelişen kaşekside TNF- α 'nın önemli bir mediyatör olduğunu göstermiştir (61). Sigara dumanı, makrofajları ve epitelyal hücreleri TNF- α üretimi için aktive eder ve makrofajlardan IL-8 ve LTB₄ sekresyonuna neden olur (59).

Makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein (MIP) 1- α ve 1- β , GM-CSF, TGF- β , epidermal growth faktör (EGF), endotelin-1 (ET-1),

nöropeptidler ve komplemanlar da KOAH gelişiminde rol alan diğer mediyatörlerdir. Şekil 3’de KOAH patogenezinde rol oynayan inflamatuvar hücreler ve mediyatörler arasındaki ilişki gösterilmiştir (5).



Şekil-3: KOAH patogenezindeki inflamatuvar hücreler ve mediyatörler

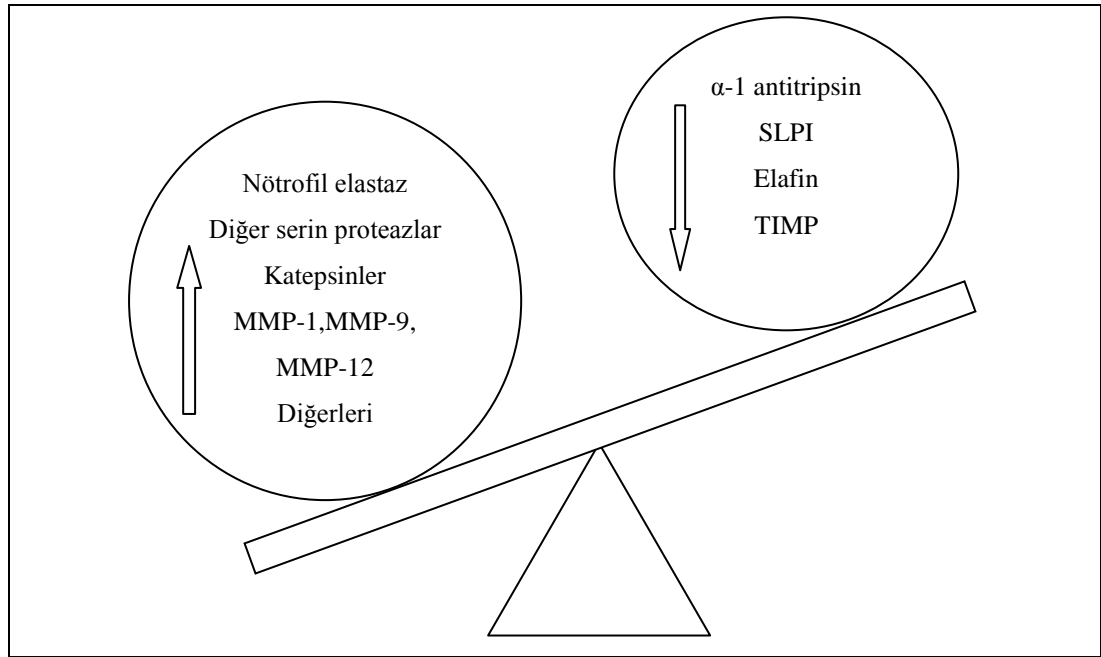
2.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesizliği

Proteaz/antiproteaz dengesizliğinde, proteazların üretiminin veya aktivitesinin artması ya da antiproteazların inaktive olmaları veya üretimlerinin azalması etkilidir. Bu dengesizlik, sıklıkla inhalasyonla alınan zararlı partikül ya da gazların başlattığı inflamasyonun bir sonucudur. KOAH patogenezinde rol aldığı düşünülen tüm hücreler (nötrofil, makrofaj, epitelyal hücreler) proteaz sekresyonu yapabilmektedir. Dengesizlik, özellikle sigara kaynaklı oksidatif stres tarafından ya da antiproteaz aktivitesinde gelişen bir azalmadan da meydana gelebilmektedir (5).

Nötrofil elastaz, AAT eksikliğinde, akciğer destrüksiyonundan sorumlu tutulan en önemli proteazdır. KOAH gelişiminde rol aldığı düşünülen diğer proteazlar

arasında katepsin G, nötrofil proteaz-3, makrofajlardan salınan katepsinler (katepsin B, K, L, S) ve çeşitli MMP'ler bulunmaktadır. Tüm bu proteazların başta elastin ve kollajen olmak üzere, alveol duvarının tüm ana komponentlerini yıkabilme özellikleri bulunmaktadır. Nötrofil elastaz, nötrofil proteaz-3 gibi bazı proteazlar mukus sekresyonunu indüklemekte, ayrıca nötrofil elastaz mukus bez hipertrofinine neden olmaktadır (5).

Artmış proteaz aktivitesine, endojen antiproteazlarca karşı konulmaktadır. Bu antiproteazlar arasında AAT, α -1 antikimotripsin, sekretuar lökoproteaz inhibitör (SLPI), MMP'ların doku inhibitörleri (TIMPs) ve sistatinler bulunmaktadır. KOAH'ta proteaz-antiproteaz dengesizliği şekil 4'de gösterilmiştir (33)



Şekil-4: KOAH'da proteaz-antiproteaz dengesizliği

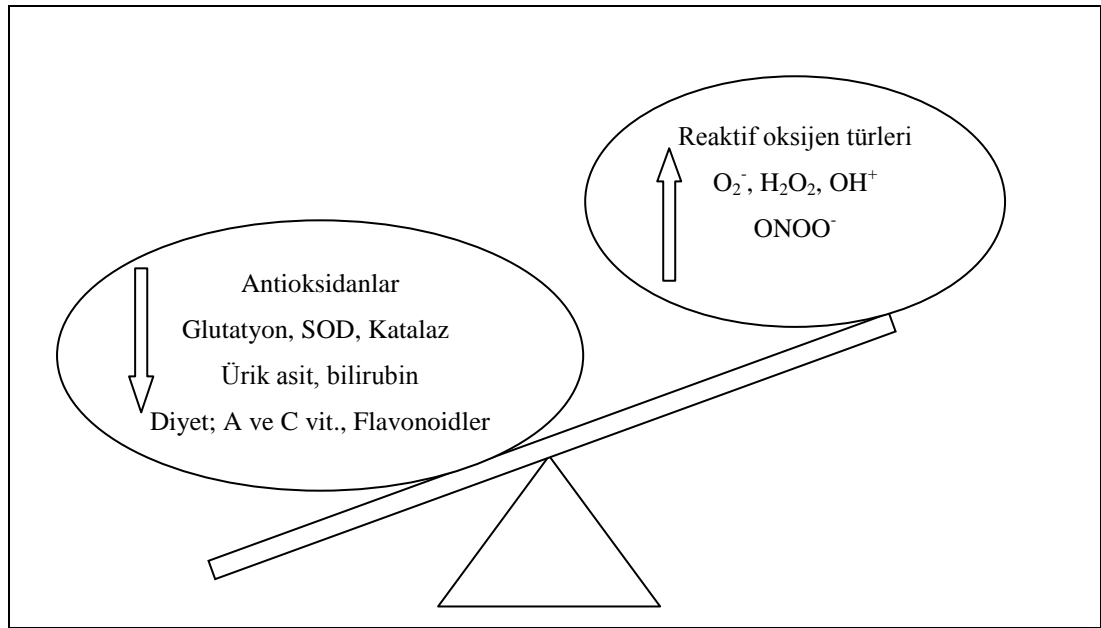
2.5.4. Oksidatif Stres

KOAH'lı hastalarda oksidatif stresin arttığına ve reaktif oksijen türlerinin KOAH patofizyolojisine katkıda bulunduğuna dair ciddi kanıtlar vardır (62,63). Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asit (özellikle deoksiribonükleik asit) gibi çeşitli

biyolojik moleküllerle reaksiyona girmektedirler. Bu şekilde hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açmaktadırlar. Oksidatif stres, akciğer dokusunda oluşturduğu direkt hasarın dışında, aynı zamanda MMP gibi proteazları aktive, AAT, SLPI gibi antiproteazları inaktive ederek, proteaz/antiproteaz dengesizliğine de neden olmaktadır. KOAH'da önemli olduğu düşünülen IL-8, TNF- α gibi inflamatuvar genlerin ekspresyonunu yöneten transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonu ile inflamasyonu da kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, oksidatif stres, reversibl hava yolu daralmasında da rol alabilmektedir. Hem H₂O₂'nin (hidrojen peroksit) hem de bir prostaglandin izomeri olan izoprostan F₂ α -III'ün hava yolu düz kasları üzerinde kontraksiyon oluşturuıcı etkileri bulunmaktadır (5).

Oksidatif strese ait belirleyicilerden H₂O₂ hem stabil hem de atak sırasındaki KOAH'lı bireylerin solunum havasında artarken, NO özellikle atak sırasında solunum havasında artmış olarak ölçülmektedir (5).

Serum kaynaklı albümin, laktoferin, transferin, sekretuvar kaynaklı musin, epitel hücre kaynaklı süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz antioksidanları oluşturmaktadır (2). Reaktif oksijen türleri normal olarak endojen (glutatyon, ürik asit, bilirubin) ve eksojen (vitamin C ve E) antioksidanlar ile dengelenmektedir. KOAH'da oksidan-antioksidan dengesizliği şekil 5'de gösterilmiştir (33).



Şekil-5: KOAH'da oksidan-antioksidan dengesizliği

2.6. FİZYOPATOLOJİ

KOAH'ı fizyopatolojik olarak tanımlamak istersek;

1- KOAH daha çok periferik solunum yollarında daralma, solunum yolu açıklığının korunmasında azalma ve elastik geri çekim basıncında (elastic recoil) azalmadan kaynaklanan ekspiratuvar itici basınçta azalma,

2- Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması sonucu aşırı havalanma, ekspirasyon sonu intrinsek pozitif basıncında (iPEEP) artma,

3- Çizgili kas performansındaki azalmalara bağlı olarak egzersiz performansında azalma,

4- İspiratuvar solunum kas yorgunluğu ve kas gücünde azalma,

5- Total akciğer kapasitesi ve difüzyonda azalma ile karakterize kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (64).

2.7. KLİNİK

2.7.1. Semptomlar

KOAH'lı hastaların başlıca yakınmaları; öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hırıltılı solunumdur. Hastaların çoğu erken dönemde asemptomatiktir. KOAH'ta semptomların şiddeti ile akciğer fonksiyonları arasında zayıf bir ilişki vardır. Hastaları hekime getiren en önemli nedenlerden biri hastalığın seyri sırasında görülen ataklardır (20).

KOAH hastalarının çoğu semptomların ortaya çıkmasından önce öyküsünde en az 20 paket/yıl sigara içim öyküsü olan kişilerdir. Genellikle hekime ilk kez 50 yaş civarında başvururlar (20). Hastalığın 50 yaşından önce ortaya çıkması ve ailevi olması α -1 antitripsin eksikliğini düşündürmelidir (2).

Hastalarda sıklıkla sabahları şiddetlenen, çoğu zaman prodüktif, kronik bir öksürük bulunmaktadır. Gece boyunca alt solunum yollarında biriken sekresyonlar sabah öksürükle atıldıktan sonra hasta kısmen rahatlar. Öksürük şiddeti hastalığın

ilerlemesiyle veya ataklarda artabilir (5). Kan gazlarının bozularak hiperkapninin geliştiği solunum yetmezliğinde ise santral sinir sistemi fonksiyonlarının bozulması ile öksürük de azalır.

Balgam çıkarma, sigara içicilerin çoğunda normal olarak kabul edilen bir semptomdur. Başlangıçta sadece sabahları söz konusu iken, zamanla günün diğer saatlerinde de görülmeye başlar. Balgam, atakların dışında beyaz renkli, mukoid karakterli ve az miktardadır. Günlük miktarı 40-50 ml kadardır. Balgam renginin sarı veya yeşile dönmesi, miktarının artması solunum yolu infeksiyonunun en güvenilir bulgusudur (20). Bununla beraber, eozinofil birikimi ve miyeloperoksidaz enzimi de balgamın sarı-yeşil renkli görünümüne neden olabilmektedir (2).

Hastaların çoğu dispne nedeniyle hekime başvurur ve dispne hastalık ile ilişkili en önemli sakatlık ve anksiyete nedenidir (5). KOAH'ta en önemli semptomlardan biri olan dispnenin özelliği ilerleyici olmasıdır. Başlangıçta eforla gelişen dispne giderek günlük aktiviteler sırasında ve istirahatte de olmaya başlar. Elli yaşın üzerinde belirginleşir. Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümü (FEV₁) %50-70'in altına düşünceye kadar hastalar nefes darlığının farkına varmayabilir (20). Dispne gelişiminden hava yollarında yaygın daralma, aşırı hiperinflasyon nedeniyle solunum pompasının etkinliğini kaybetmesi, pulmoner kapiller yatağın azalması ve psikolojik etkenler sorumludur (2).

Hırıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi özgül olmayan semptomlardır. Günler arasında veya aynı gün içinde değişiklik gösterebilir (5).

Hastalık ilerledikçe ataklar sıklaşır. İleri aşamalarda hipoksemi sonucu olarak siyanoz gelişir. Hipokseminin şiddetlenmesi ile birlikte hiperkapni de gelişir. Sabahları ortaya çıkan baş ağrısı, hiperkapniyi düşündürmelidir (5).

Nokturnal hipoksemi geliştiğinde geceleri uyku kalitesi bozulur ve uyku yüzeyelleşir. Bu semptomlara gece solunum uyarısının azalması ve solunum mekaniğinin bozulması sonucu meydana gelen hipoventilasyon neden olmaktadır. Bazen bu bulgular uyku apne sendromu bulguları ile birlikte karşımıza çıkar (65).

Hastalığın ileri döneminde iştahsızlık, anoreksi gelişir. Kilo kaybı; metabolizma artışı, hipoksemi, inflamasyonun sistemik etkileri ve yetersiz kalori alımına bağlı olabilir ancak kötü prognoz göstergesidir. Hastalık ilerledikçe gelişen aktivite

kısıtlaması, hareketsizlik, sosyal izolasyon psikolojik bozuklukların gelişmesinde etkindir. Özellikle depresyon sık görülmektedir (2).

2.7.2. Fizik Muayene Bulguları

KOAH'ta, semptomlarda olduğu gibi, fizik muayene bulgularının da hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti ile ilişkisi zayıftır. Bu nedenle muayenede bulgu saptanamaması KOAH tanısını reddettirmemelidir (20).

İnspeksiyon hafif-orta KOAH vakalarında tanıya pek yardımcı olmaz. Ağır KOAH vakalarında ise hastanın solunum sıkıntısı fark edilir, siyanoz görülebilir. KOAH hastalarının, çoğunlukla öne eğik otururken kollarını dışa açarak ve vücut ağırlığını avuçlarına yükleyerek nefes darlığını azaltacak pozisyon aldıkları görülür. Çoğu hasta dudaklarını büzerek ekspiryum yapar (büyük dudak solunumu). İnspiryumda supraklavikular çukurda, diyafragmanın göğüs duvarına yapışma düzeyinde alt interkostal aralıklarda içe çekilme (Hoover belirtisi-paradoksal hareket) görülebilir. Aşırı havalanmaya bağlı göğüs ön arka çapı artar (barrel chest-fiçi göğüs). Solunum yetersizliği geliştiğinde hiperkarbiye bağlı olarak ellerde kaba tremor (flapping tremor) görülebilir (5).

Erken dönemde göğüs muayenesinde ekspiryum uzunluğu ve zorlu ekspirasyonda hışıltılı solunum duyulabilir. Obstrüksiyon ilerledikçe istirahatte hışıltılı solunum ve zorlu ekspirasyon zamanında uzama saptanır. Diyafragma hareketleri sınırlanır. Palpasyonda vokal fremitusta azalma ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma olur. Perküsyonda sonorite artmış bulunur. Oskültasyonda amfizem komponenti belirgin olan hastalarda solunum sesleri derinden gelir, ekspiryum uzamıştır, ronküsler ve kaba raller duyulabilir. Kalp sesleri çoğu zaman derinden işitilir.

Yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması veya büyük dudak solunumu genellikle ileri derecede hava akımı obstrüksiyonunun varlığını gösterir. Bu dönemde hipoksemi ve santral siyanoz görülebilir. Kor pulmonale gelişmesi ile periferik ödem, jügüler venöz dolgunluk, karaciğerde büyüme ve hassasiyet bulguları ortaya çıkar (20).

2.8. TANI YÖNTEMLERİ

2.8.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

KOAH'ta solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılır (20).

KOAH'ta spirometrede saptayacağımız en önemli değişiklikler ekspiratuvar akımlardaki kısıtlanmadır (2). Ayırıcı tanıda akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesinin değerlendirilmesi de önem taşır.

2.8.1.1. Spirometrik Ölçümler

KOAH, ekspiratuvar akımların kısıtlandığı bir hastalıktır. Bu nedenle spirometre ile zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV_1) ve zorlu ekspiratuvar akım hızlarında (PEFR, FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{25-75} , FEF_{75}) azalmalar saptanır. Bu ölçümler içinde en sık kullanılan ve en güvenilir parametre FEV_1 'dir. Diğerleri büyük ölçüde değişken ve prediksyon sınırları geniş olduğundan FEV_1 'in yerini alamazlar (20).

KOAH'la ilgili en son yayınlanan uzlaşma raporu olan GOLD'a göre postbronkodilatör FEV_1 'in predikte değerin %80'inden küçük olması ve eşzamanlı olarak FEV_1/FVC oranının %70'den küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV_1 'in %80'den büyük olmasına karşın, FEV_1/FVC oranının %70'den küçük olmasının ise hava akımı kısıtlanmasının erken göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (2).

FEV_1 , obstrüksiyonu kanıtlanmış olgularda hastalığın ağırlığını en iyi gösteren parametredir (2). FEV_1 ölçümü, hastalık gelişiminin izlenmesini de sağlar. FEV_1 'in yılda 50 ml'den fazla azalması, akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir (20). Ulusal ve uluslararası çeşitli uzlaşma raporlarında KOAH'ın şiddetinin FEV_1 'e göre derecelendirilmesi Tablo 6'da gösterilmiştir (2).

Tablo-6: ERS, ATS, BTS, GOLD ve Toraks Derneği Ulusal Uzlaşma raporuna göre fonksiyonel yönden KOAH'ın sınıflandırılması

Evre	ATS* (1995) FEV ₁ %	ERS [¥] (1995) FEV ₁ %	BTS [§] (1997) FEV ₁ %	GOLD [¶] (2006) FEV ₁ %	Ulusal Uzlaşma Raporu (2000) FEV ₁ %
I (Hafif)	>50	70	60-80	>80	>70
II (Orta)	35-49	50-69	40-59	50-79	50-70
III (Ağır)	<35	<50	<40	30-49	35-50
IV (Çok ağır)				<30	<35

*American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği), ¥ European Respiratory Society (Avrupa Toraks Derneği), § British Thoracic Society (İngiliz Toraks Derneği)

2.8.1.2. Reversibilite Testi

KOAH'ta hava akımı obstrüksiyonu kısmen reversibldir. Bu nedenle reversibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmede, reversibilitenin derecesini belirlemede, hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görüp görmeyeceklerini tahmin etmekte ve prognoz tayininde kullanılabilir (20). GOLD'da KOAH'lı olgularda tanı sırasında olmak üzere yalnızca bir kez bronkodilatör yanıtın ölçümü önerilmektedir (2) .

Reversibilite testi, semptomimetik veya antikolinergik ilaçların inhalasyonundan sonra FEV₁'deki değişikliği saptar. Bu amaçla bazal FEV₁ ölçümünden sonra hastaya kısa etkili β_2 -agonist (400 μ g salbutamol) veya antikolinergik (160 μ g) ya da bu iki ilacın kombinasyonu inhale ettirilir. β_2 -agonist inhalasyonundan 15-20 dakika, kombinasyon inhalasyonundan 30-45 dk sonra FEV₁ 'de bazal değere göre %12 ve mutlak değerde 200 ml artış pozitif olarak kabul edilir (1). KOAH'lı hastaların %10-30'unda reversibilite testi pozitif bulunmaktadır (20). Bronkodilatör cevabı iyi olan bir hastanın uzun süreli bronkodilatör ve kortikosteroid tedavisinden yararlanımı daha fazladır (5).

2.8.1.3. Difüzyon Kapasitesi

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi testi (DLCO), karbonmonoksitin (CO) alveolokapiller membrandan bir birim zamanda belirli basınç farkı altında, yüksek basınçtan alçak basınca doğru geçişidir. Hemoglobine afinitesinin oksijenden 210 kat yüksek, kandaki solübilitesinin fazla olması, venöz kanda bulunmaması gibi nedenlerden dolayı indikatör gaz olarak karbonmonoksit tercih edilmektedir (5).

CO difüzyon kapasitesi (DLCO) alveolo-kapiller membran mesafesinin artışı ya da kapiller veya alveoler yüzeyde meydana gelen değişiklikler sonucunda azalabilir. Difüzyon, KOAH'ta özellikle de amfizemin ön planda olduğu olgularda azalmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıklarında DLCO azalırken, DLCO/VA (akciğer volümüne göre difüzyon kapasitesi) oranı genellikle normal bulunur. KOAH'lı olgularda ise DLCO ile birlikte DLCO/VA oranı da azalmaktadır. KOAH'ın ayırıcı tanısına giren en önemli hastalık olan astımda ise difüzyon normal ya da artmıştır (2).

2.8.1.4. Direnç ölçümü

KOAH'ta hava yolu direnci (R_{aw}) hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak artar. Klinik uygulamada direnç ölçümünün FEV₁ ölçümüne üstünlüğü yoktur (20).

2.8.1.5. Statik Akciğer Volümleri ve Kompliyans

KOAH hastalarında fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), rezidüel volüm (RV) ve rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı (RV/TLC) artmıştır. Ağır amfizemde TLC'de belirgin artış saptanır (20).

Statik akciğer kompliyansında artma ve akciğerin elastik geri çekilme basıncında azalma amfizemin karakteristik özellikleridir. Ancak klinik değerlendirmede bu testler yaygın olarak kullanılmamaktadır (20).

2.8.1.6. Solunum Kaslarının Değerlendirilmesi

KOAH'lı hastalarda aşırı havalanma ve artmış hava yolu rezistansı nedeniyle solunum kaslarında zamanla yorgunluk meydana gelir. Solunum kas gücünün indirekt olarak değerlendirilebileceği en kolay ve noninvazif testler, maksimum inspirasyon (PI_{max}) ve maksimum ekspirasyon (PE_{max}) basınç ölçümleridir (2). KOAH hastalarının çoğunda PI_{max} ve PE_{max} azalmıştır. KOAH'ta solunum kasları fonksiyonu ölçümleri, beslenme bozukluğu ve steroid miyopatisinden kuşkulandığında ya da FEV_1 ile nefes darlığı veya hiperkapni arasında uyumsuzluk olduğunda yapılmalıdır. (20)

2.8.2. Arter Kan Gazları (AKG)

Hafif KOAH'lı olgularda oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu (SaO_2) oksijenizasyon konusunda yeterli bilgi verir. Ancak, $SaO_2 < 92\%$ olduğunda AKG ölçümüne başvurulur. Orta ve ağır KOAH hastaları ile ataklarda gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi gerekir (20). Böylece hastada hipoksemi ve hiperkapninin yanı sıra pH ve bikarbonat düzeyleri ayrıntılı gözlenerek asit-baz dengesi değerlendirilebilir (5).

KOAH'ta başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette hipoksemi vardır. $FEV_1 < 50\%$ oluncaya kadar genellikle hipoksemi görülmez. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir ve hiperkapni gelişir. Her ne kadar AKG ile FEV_1 yakın ilişkili değilse de $FEV_1 < 1$ litre olan durumlarda hiperkapni sık görülür. Kan gazı anormalliği ataklarda, efor ve uyku sırasında daha da ağırlaşır (20).

2.8.3. Egzersiz testleri

Egzersiz testleri, genelde FEV_1 ile uyumsuz nefes darlığı varlığında egzersiz performansının değerlendirilmesi amacı ile yapılır. Bu amaçla kullanılan kardiyopulmoner egzersiz testleri, maksimum egzersiz kapasitesi ölçümü yanı sıra

egzersizi sınırlayan faktörlerin ortaya konmasına ve egzersiz sırasında gelişen semptomların değerlendirilmesine de olanak sağlar. KOAH'ta akciğer rehabilitasyonuna alınacak hastaların seçimi ve izlenmesinde, preoperatif değerlendirme ve iş görmezlik değerlendirmesinde bu testlere gerek vardır (20).

2.8.4. Radyoloji

2.8.4.1. Göğüs Radyografisi

Akciğer grafisinin KOAH' ta tanısal değeri düşüktür. Ancak, akciğer kanseri gibi birlikte olabilecek hastalıkların ve ataklarda pnömoni, pnömotoraks gibi komplikasyonların tanısında yararlıdır (20).

Amfizem anatomik bir tanım olduğu için tanıda radyolojik bulgular önemlidir. PA grafide diyafragmaların aşağı yer değiştirmiş ve düzleşmiş olması, kalp gölgesinin uzun ve dar olması, her iki akciğerde havalanma artışı ile birlikte vasküler gölgelerin azalması, özellikle apekslerde büllerin varlığı ve lateral grafide retrosternal havalı bölgenin artmış olması aşırı havalanma bulguları olup amfizeme özgüdür (20).

Kronik bronşitli hastalarda göğüs radyografisinin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Hastaların %21-50'sinde göğüs radyografisi normaldir. Kronik bronşite ait temel radyolojik bulgular; bronş duvarı kalınlaşmaları ve parankimde artmış lineer izler, bronkovasküler dallanmada artış (kirli akciğer) şeklindedir (2).

KOAH'da göğüs radyografileri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile ilgili bilgiler de verir. Pulmoner hipertansiyonun temel radyografik bulgusu santral pulmoner arterin genişlemesidir. Hiluslarda pulmoner arter gölgeleri genişlerken periferdeki damar gölgeleri azalır. Pulmoner arterin sağ inen dalının çapının 16 mm'den büyük olması pulmoner hipertansiyon açısından anlamlı kabul edilmektedir (2). Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur (20).

2.8.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), KOAH tanısında standart göğüs radyografisine oranla çok daha duyarlı ve özgüdür. Kronik bronşite özgü spesifik BT ve YÇBT bulgusu yoktur, bronş duvar kalınlaşması izlenebilmektedir. Amfizem de ise duyarlılık %91, özgüllük %100 olarak bildirilmiştir (66). BT’de akciğer dansitesinde azalma ve buna bağlı olarak düşük yoğunluklu alanlar görülmesi, amfizem bulgularıdır. Bu görüntüleme yöntemi ile amfizemin anatomik tipini (sentrasiner ve panasiner) belirlemek mümkündür. Ancak, bu bilgiler tedaviyi yönlendirmediği için KOAH hastalarının rutin değerlendirilmesinde BT önerilmemektedir. KOAH’ta BT, dev bülleri olan hastalarda akciğer rezeksiyonunun sağlayacağı yararın tahmini, volüm azaltıcı cerrahiye karar verilmesi ve bu hastalıkla birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasında da yararlıdır (20).

2.8.5. Diğer Laboratuvar İncelemeleri

2.8.5.1. Hemogram

KOAH’lı hastalarda arteriyel oksijen desatürasyonuna sekonder olarak, özellikle PaO₂ 55 mmHg’nin altındaki olgularda, sekonder eritrositoz gelişir. Hematokrit değeri kadınlarda %47, erkeklerde %52’nin üzerinde olduğunda ya da hemoglobin değeri kadınlarda 16 g/dl, erkeklerde 18 g/dl’nin üzerinde olduğunda polisitemi düşünülmelidir (67).

KOAH’lı hipoksemik hastalarda, trombosit aktivasyonundaki değişmelerin ve trombositlerden salınan faktörlerin hiperkoagülabilitate ve tromboembolik olayların gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (67,68).

2.8.5.2. Biyokimya

KOAH’lılarda sık görülen bir elektrolit bozukluğu hipokalemidir. Oral alımın bozulması, kusma veya diyare gibi gastrointestinal kayıplar ya da diüretik veya beta

agonist verilmesi gibi iyatrojenik nedenlerle gelişebilir. Ciddi kardiyak aritmiler ve solunum kaslarında güçsüzlüğe neden olabilir. KOAH'lı hastalarda, tuz ve su retansiyonu sonucunda hiponatremi gelişebilir. Hipomagnezemi ve hipokalsemi de solunum kas zayıflığına neden olabilir (67).

2.8.5.3. Elektrokardiyogram (EKG)

KOAH'a özgü EKG değişiklikleri yoktur. Sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ait EKG değişiklikleri bulunabilir. Aşırı havalanmanın neden olduğu düşük voltaj yanlılıkla miyokard enfarktüsü tanısına yol açabilir. EKG, KOAH'lı hastalarda iskemik kalp hastalığı, aritmiler gibi ek kardiyak bulguların değerlendirilmesine de yardımcı olur (20).

2.8.5.4. Balgam İncelemesi

Balgamın hücresel analizi KOAH'lı hastaların değerlendirilmesinde yardımcı bir yöntemdir. Stabil kronik bronşitte balgam mukoiddir ve hakim hücre makrofajlardır. Ataklarda balgamda nötrofillerin artması ile pürülan hale gelir. Balgamın Gram boyamasında genellikle birden fazla mikroorganizma saptanır. Ataklarda *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* en sık görülen patojenlerdir (20). İnüklenmiş balgam analizi hava yolu inflamasyonunun değerlendirmesi için sıklıkla uygulanır ancak KOAH'lı hastalar için rutin yapılan bir tetkik değildir (33).

2.8.5.5. Pulmoner Arter Basıncının Değerlendirilmesi

Ağır KOAH hastalarının tümünde pulmoner hipertansiyon (PHT) vardır. PHT derecesi hastalığın prognozu ile ilişkilidir. Pulmoner damar basıncını ölçmede en güvenilir yöntem sağ kalp kataterizasyonudur. Son yıllarda doppler ekokardiyografi gibi invazif olmayan başka yöntemler de geliştirilmiştir (20).

2.8.5.6. Uyku Çalışması

KOAH'ta uyku çalışması (polisomnografi) 'Uyku Apne Sendromu'ndan kuşku edildiğinde yapılmalıdır. Bunun dışında, hafif hava yolu obstrüksiyonu ile açıklanmayan polisitemi ve kor pulmonale bulgularının varlığında, uykuda oksijen tedavisi endikasyonunu belirlemede noktürnal oksijen saturasyonu ölçümleri yararlı olabilir. Hastaların rutin değerlendirilmeleri sırasında uyku çalışmasına gerek yoktur (20).

2.8.5.7. Yaşam Kalitesi Anketi

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, kişinin sağlık açısından, özgül fiziksel, psikolojik ve sosyal durumunu ifade eder. Yaşam kalitesi anketi, hastalığın günlük yaşam ve iyilik hali üzerindeki etkilerini kurallı ve standart bir şekilde ölçer. Bu amaçla geliştirilmiş birçok anket vardır. Ancak, bunlardan hiçbiri henüz klinik uygulama için kabul görmemiştir. KOAH'ta kullanılan en ayrıntılı ve standardizasyonu sağlanmış anket St. George Solunum Anketi'dir (20).

2.9. AYIRICI TANI

KOAH ayırıcı tanısında astım, konjestif kalp yetmezliği, bronşektazi, kistik fibroz gibi dispneye neden olan ve/veya hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden hastalıklar yer almaktadır. Bu hastalıkların başında astım gelmektedir (2). Bazı KOAH hastalarında obstrüksiyonun geridönüştü bölümlerinin belirgin olması ve bazı yaşlı astım hastalarında geridönüşsüz hava akımı obstrüksiyonu bulunması, bu iki hastalığın birbirinden ayırt edilmesini güçleştirebilmektedir. Bazı klinik ve fonksiyonel özellikler bu hastalıkların ayırımına yardımcı olmaktadır . Tablo 7'de KOAH ve astım arasındaki farklılıklar gösterilmiştir (20).

Tablo-7: KOAH ile astım arasındaki farklılıklar

Özellikler	KOAH	ASTİM
Klinik		
Genç yaşta başlama	(-)	(++)
Ani başlangıç	(-)	(++)
Sigara öyküsü (halen veya daha önce)	(+++)	(+)
Atopi	(+)	(++)
Eozinofili	(+)	(++)
Tekrarlayan nefes darlığı, hışıltılı solunum	(+)	(++)
Nazal semptomlar	(-)	(++)
Başlıca anormallikler		
Hava yolu hiperreaktivitesi	(++)	(+++)
Reversibilite	(+)	(++)
Parankim hasarı	(++)	(-)
Difüzyon kapasitesinde azalma	(++)	(-)

2.10. EVRELEME

KOAH'lı hastalar birbirlerinden farklı özellikler gösterirler. Bu nedenle hastaları standart bir şekilde sınıflandıracak bir evreleme sisteminin kullanılması, hastalığın izlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır. Hastalığın ağırlığını evrelendirmek üzere nefes darlığı, hava akımının sınırlanması ve gaz alışverişindeki anormallikler gibi faktörlerin birlikte değerlendirilmesi idealdir. Ancak bu hastalarda mortalite ve morbidite ile en yakın ilişkili parametre FEV₁ olduğu için, hastalığın ağırlığı hava yolu obstrüksiyonunun derecesine göre belirlenir (20).

Son olarak GOLD uzlaşısı raporunda, KOAH tanısının spirometrik testlerle bronkodilatörden sonra FEV₁/FVC'nin %70'in altında olması ile konulacağı belirtilmiş ve 4 evreden oluşan bir sınıflama önerilmiştir (Tablo 8).

Tablo-8: Şiddetine göre KOAH'ın sınıflaması

EVRE	ÖZELLİKLER
I: Hafif KOAH	<ul style="list-style-type: none">▪ $FEV_1/FVC < \%70$▪ $FEV_1 \geq \%80$▪ Kronik semptomlar var ya da yok
II: Orta KOAH	<ul style="list-style-type: none">▪ $FEV_1/FVC < \%70$▪ $\%50 \leq FEV_1 < \%80$▪ Kronik semptomlar var ya da yok
III: Ağır KOAH	<ul style="list-style-type: none">▪ $FEV_1/FVC < \%70$▪ $\%30 \leq FEV_1 < \%50$▪ Kronik semptomlar var ya da yok
IV: Çok ağır KOAH	<ul style="list-style-type: none">▪ $FEV_1/FVC < \%70$▪ $FEV_1 < \%30$, ya da $FEV_1 < \%50$ ile birlikte solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları

(FEV_1 : birinci saniye zorlu ekspirasyon hacmi, FVC: zorlu vital kapasite, kronik semptomlar: öksürük, balgam çıkarma)

2.11. TEDAVİ

KOAH kronik, büyük oranda geri dönüşsüz ve ilerleyici özellikte bir hastalıktır. KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli, tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye yönelik önlemler alınmalıdır (20).

Tedavinin amaçları; semptomların giderilmesi, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, egzersiz toleransının artırılması, sağlık durumunun iyileştirilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi, alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi, mortalitenin düşürülmesidir (1).

KOAH'ta etkili bir tedavi programı dört bölümden oluşmaktadır (1);

- Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi
- Risk faktörlerinin azaltılması
- Stabil KOAH tedavisi
- Alevlenmelerin tedavisi

2.11.1. Risk Faktörlerinin Azaltılması

Kişinin sigara dumanı, mesleki tozlar ve kimyasallar ve iç/dış ortam hava kirliliğine maruz kalma durumunu azaltmak, KOAH'ın ortaya çıkmasını ve ilerlemesini önlemede önemli bir hedeftir (1). KOAH gelişiminde ve yıllık FEV₁ düşüşünde etkisi kanıtlanmış tek faktör sigaradır (69,70). Sigaranın bırakılması KOAH gelişme riskini ve KOAH gelişmiş kişilerde hastalığın progresyonunu engelleyen en etkili ve en ekonomik tedavi yöntemidir (1).

Tüm sigara bırakma kılavuzlarında, hastanın sigara açısından sorgulanması, sigara ve sigarayı bırakma konusunda bilgilendirilmesi ve motive edilmesi, hasta bırakma kararını verdikten sonra farmakolojik tedavi uygulanması ve hastaların düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (71).

Günümüzde sigarayı bırakmada etkili birçok ilaç bulunmaktadır. Tedavi seçeneği olarak nikotin replasmanı ya da bupropion önerilmekte, her iki grubun etkinliğinin benzer olduğu belirtilmektedir (2). Dopamin ve noradrenalin nikotin bağımlılığının gelişmesinde anahtar rol oynar. Nikotin ise bu iki nörotransmitterin salınımını uyarır. Nikotin kesildiğinde oluşan noradrenalin eksikliği, yoksunluk semptomlarının gelişiminden sorumludur. Bupropion, yeni bir ilaç olmayıp dopaminerjik ve noradrenerjik etkili atipik bir antidepresandır. Dopamin ve noradrenalin sinaptik geri alımının zayıf olarak inhibisyonu yoluyla yoksunluk belirtilerini ortadan kaldırarak etki eder (72).

Sigara bırakma tedavisinde kombine ilaç kullanımı ilk seçenek olarak önerilmemekte, tek ilaçla başarısız olunan hastalarda nikotin replasman tedavisi-bupropion kombinasyonu önerilmektedir (2). Yapılan çalışmalarda, herhangi bir nikotin replasman tedavisi ile birlikte (nikotin sakız, inhaler, nazal sprey, transdermal yama, dilaltı yama veya pastil) bupropionun uzun süreli sigarayı bırakma oranlarını belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir (73,74).

Sigara bırakma konusunda son yıllarda üzerinde en çok durulan ilaçlardan biri varenicline'dir. Çalışmalar nikotin bağımlılığı ve yoksunluk semptomlarının gelişiminde $\alpha 4\beta 2$ nikotinic reseptörlerin kritik rolü olduğunu göstermektedir. Bu ajan $\alpha 4\beta 2$ nikotinic reseptörlerin parsiyel agonistidir. Varenicline, nucleus accumbenste nikotinic reseptörler üzerinden dopamin salınımını etkileyerek agonist etki gösterir,

ancak eş zamanlı nikotinin dopamin salınımını arttırmasını da engelleyerek antagonist etki yapar. Varenicline' in bu kombine etkisi (agonist ve antagonist) nikotin bağımlılığının azalmasına ve yoksunluk belirtilerinin hafiflemesine yol açar (75).

Bir başka risk faktörü olan çevresel ve mesleksi maruziyetin kontrolü de KOAH tedavi planı içinde yer almalıdır. Bu nedenle KOAH açısından risk taşıdığı bilinen mesleklerde çalışanların maske ve diğer yöntemlerle korunması çok önemlidir. Ayrıca, bu işyerlerinde çalışanların belli aralıklarla spirometrik ölçümleri yapılmalıdır (2).

2.11.2. Stabil KOAH Tedavisi

Stabil KOAH'ın tedavisinde hastalığın şiddetine göre basamaklı bir tedavinin uygulanması temel yaklaşımdır. Tedavi rejimleri hastaya özgü olmalı, semptomların ve hava yolu darlığının şiddetine, atakların sayısına ve ağırlığına, eşlik eden hastalıkların, komplikasyonların ve solunum yetmezliğinin varlığına göre düzenlenmelidir. Hastalığın uzun süreli tedavisinde farmakolojik tedavi yanında rehabilitasyon, uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve cerrahi yaklaşımlar yer almaktadır (2). Evrelere göre stabil KOAH tedavisi Tablo 9'da verilmiştir (1).

Tablo-9: KOAH'ın her evresinde tedavi

Evre	I: Hafif	II: Orta	III: Ağır	IV: Çok ağır
Özellik	FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ ≥ %80, Kronik semptomlar var ya da yok	FEV ₁ /FVC < %70 %50 ≤ FEV ₁ < %80 Kronik semptomlar var ya da yok	FEV ₁ /FVC < %70 %30 ≤ FEV ₁ < %50 Kronik semptomlar var ya da yok	FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ < %30 ya da FEV ₁ < %50 ile Birlikte solunum yetmezliği ya da Sağ kalp yetmezliği
	Risk faktörlerinden kaçınma, influenza aşısı Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatörler			
		Bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatörlerin düzenli uygulanması Rehabilitasyon		
			Tekrarlayan atakları varsa inhaler kortikosteroid uygulanması	
				Solunum yetmezliği varsa USOT Cerrahi tedavi

2.11.3. İlaçlar

İlaç tedavisinin amacı, semptomların önlenmesi ve kontrolü, atakların sıklığı ve şiddetinin azaltılması, sağlık durumunun ve egzersiz toleransının iyileştirilmesidir. Bu amaçla KOAH tedavisinde bronkodilatör ilaçlar, antiinflamatuvar ilaçlar, mukolitikler ve antibiyotikler kullanılmaktadır (5).

A-Bronkodilatörler

KOAH'ta semptomların kontrolünde temel ilaçlar bronkodilatörlerdir. Bu ilaçlar ya semptom giderici olarak gerektiğinde ya da semptom önleyici ve azaltıcı olarak düzenli şekilde kullanılabilir (2).

KOAH'ta hava akımı kısıtlanması; hava yolu çapının daralmasının yanı sıra parankim destrüksiyonu, artan negatif pleural basınç ve solunum kas yorgunluğu nedeniyle oluşan solunum yolu kollapsı ve solunum pompası bozukluğuna bağlıdır. Solunum yolu kollapsı ve remodeling bronkodilatörlerin etkisinin sınırlı olmasına neden olur (2).

Hastaların bronkodilatör tedaviye verdikleri yanıt FEV₁'de meydana gelen artışla izlenir. KOAH'lılarda bu yanıt 100-300 ml arasında değişir. Bütün bronkodilatör ilaçların, FEV₁'de belli bir düzelme olmasa da egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmiştir. Atak sayısı ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi gereken diğer önemli parametrelerdir (2). KOAH'da bronkodilatörlerin terapötik etkileri tablo 10'da gösterilmiştir (5).

Tablo-10: KOAH'da bronkodilatörlerin terapötik etkileri

Fizyolojik	Klinik
FEV ₁ ve FVC'de artış İstirahat ve egzersizde dinamik hiperinflasyonda azalma VO _{2max} 'ta artış Solunum kas fonksiyonunda artış	İstirahat ve egzersizde nefes darlığında azalma Egzersiz kapasitesinde artış Gece semptomlarında azalma (LABA) Yaşam kalitesinde artış • (LABA, LAIA, düzenli AC ve T) Atak sıklığında azalma • (LABA, LAIA ve AC)

(LABA: Uzun etkili β_2 -agonist, LAIA: Uzun etkili antikolinergik, AC: Kısa etkili antikolinergik, T: Teofilin)

β_2 -agonistler, antikolinergikler ve metilksantinler olmak üzere başlıca üç grup bronkodilatör ilaç bulunmaktadır. Bronkodilatör ilaçlar inhalasyonla, oral veya paranteral yolla verilebilir. İlaçların doğrudan hava yoluna verilmesi sonucu sistemik yan etkilerinin olmaması ya da çok az olması nedeniyle inhalasyon yolu tercih edilir. Bu amaçla ölçülü doz inhaler (ÖDİ), kuru toz inhaler (KTİ) ve nebulizatörler kullanılmaktadır (5).

Bronkodilatörlerin aditif, sinerjik etkilerinin yanı sıra hava yolunun farklı bölümlerini etkilemeleri, akciğere penetrasyonlarının ve etki sürelerinin farklı olması

nedeniyle kombine kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, bir ilacın dozunu arttırmak yerine birden fazla ilacın düşük dozda birlikte kullanılması daha az yan etki oluşumuna neden olmaktadır (2).

1- β_2 -agonistler:

β_2 -agonistler trakeadan terminal bronşiollelere kadar tüm seviyelerde hava yolu düz kasında bulunan β_2 - reseptörleri uyararak bronkodilatasyona neden olmaktadır. Moleküler mekanizmasına göz atıldığında; β_2 - reseptör aktivasyonunun adenil siklazı aktive etmek yoluyla intrasellüler siklik adenozin 3',5'-monofosfat (cAMP) düzeyini arttırdığı, cAMP'nin ise proteinkinaz-A aktivasyonu ile hücre içi bazı proteinlerin fosforilasyonuna neden olarak başta hücre içi Ca^{2+} iyon konsantrasyonunu azaltarak bronkodilatasyona neden olduğu görülmektedir (76). Uzun etkili β_2 -agonistler bronkodilatör etkileri yanı sıra düz kas proliferasyonunu inhibe ederek hava yollarındaki yeniden yapılanmayı engellemektedir. Hücresel düzeyde de nötrofilin vasküler endotele yapışmasını ve nötrofillerden mediyatör salınımını engelleyici ve mukosilyer aktiviteyi artırıcı etkileri de bildirilmiştir (77).

β_2 -agonistlerin kısa ve uzun etkili preparatları vardır. Başlıca inhalasyon yolu ile kullanılmakla birlikte, oral veya paranteral olarak da kullanılabilirler. Kısa etkili inhaler β_2 -agonistler dakikalar içinde etki gösterip 15-30 dakikada maksimum etkiye ulaşır. Etkileri 4-6 saat devam eder. Uzun etkili β_2 -agonistlerin etki başlama süreleri değişkenlik gösterir. Formoterol 1-2 dakikada etki gösterir ve bu etki 9-12 saat kadar devam eder. Salmeterol ise 20 dakikada etki gösterir ve bu etki 12 saatten uzun sürer (2). Kısa ve uzun etkili inhaler β_2 -agonistlerin günlük kullanım dozları Tablo 11'de gösterilmiştir (20).

Tablo-11: Stabil KOAH'ta kısa ve uzun etkili β_2 -agonistlerin günlük kullanım dozları

β_2 -agonist	ÖDİ	KTİ	Nebülizatör solüsyonu
Kısa etkili			
Terbutalin	250 μ g 4-6 s, 1-2 kere	500 μ g 4-6 s, 1 kere	(10 mg/ml solüs), 0.5 ml 4-6 s, 1 kere
Salbutamol	100 μ g 4-6 s, 1-2 kere	200 μ g 4-6 s, 1-2 kere	(2.5 mg/2.5 ml solüs), 2.5 ml 4-6 s, 1 kere
Uzun etkili			
Salmeterol	25 μ g, 12 s, 2-4 kere	50 μ g 12 s, 1-2 kere	
Formoterol	12 μ g 12 s, 1-2 kere	12 μ g, 9 μ g 12 s, 1-2 kere	

Semptomatik KOAH'lı olgularda salmeterol ile tedavi sonrasında dispne ve akciğer hiperinflasyonunda azalma, yaşam kalitesinde artış bildirilmiştir (78-80). Hafif ve orta KOAH'ta formeterol ve salmeterolün FEV₁'de ortalama %15'lik artışa neden oldukları ve yaşam kalitesini belirgin arttırdıkları gösterilmiştir (80). Uzun etkili β_2 -agonistler ile anlamlı klinik iyileşme ve atak sayılarında azalma saptanmıştır. Kısa etkili bronkodilatörlerle yapılan düzenli tedavi daha ucuz olmasına karşın uzun etkili bronkodilatörlerle yapılan tedavi kadar etkili değildir (1).

β_2 -agonistlerin yan etkileri sıklıkla oral veya paranteral kullanımla ortaya çıkmaktadır (5). Toksikite doza bağlıdır ve ekstrapulmoner β_2 reseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkar. Kas hücrelerindeki β_2 reseptörlerin uyarılması sonucu gelişen tremor en sık görülen yan etkidir. Taşikardi, çarpıntı, aritmi, kan basıncında ve periferik vasküler dirençte artış gibi kardiyovasküler sistem yan etkileri ise en ciddi yan etkilerdir. β_2 -agonistler pulmoner vazodilatasyonu ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu artırarak arteryel oksijen basıncında geçici ve az miktarda düşmeye neden olabilmektedir. Hiperglisemi, HDL kolesterol artışı ve

potasyumun hücre içine yer değiştirmesine bağlı olarak gelişen hipokalemi gibi metabolik yan etkileri de vardır (2).

2- Antikolinergikler

KOAH'lı hastalarda hava yolu obstrüksiyonunun reversibl komponentinin büyük kısmından kolinerjik tonus artışı sorumludur. Bu nedenle antikolinergikler diğer ilaçlara kıyasla daha etkili bronkodilatörlerdir (81).

Antikolinergikler etkilerini hava yolu düz kasındaki ve submukozal bez hücrelerinde bulunan muskarinik reseptörlerini bloke ederek gösterirler. Bu ilaçlar histamin, prostoglandin ve lökotrien gibi mediyatörler aracılığı ile oluşan bronkokonstrüksiyonu önlemede etkisizdir. Muskarinik reseptörlerin insan hava yolunda başlıca üç subtipi vardır. Bunlar M_1 , M_2 ve M_3 reseptörlerdir. M_1 reseptörler, hava yolundaki parasempatik gangliyonun içinde bulunurlar, kolinerjik iletiyi artırır ve kolinerjik tonusun devamından sorumludurlar. M_2 reseptörler, postgangliyonik kolinerjik sinir ucunda bulunurlar ve asetilkolinin salınımını inhibe ederek bronkokonstrüksiyonu önlerler. M_3 reseptörler, hava yolları düz kas hücreleri ve submukozal bezlerde bulunurlar, bronkokonstrüksiyona ve mukus sekresyonuna neden olurlar (81).

Atropin ve ipratropium bromür nonselektif muskarinik antagonistlerdir. Postgangliyonik muskarinik reseptörler için asetilkolin ile yarışarak etki gösterirler. M_1 ve M_3 reseptörleri bloke ettiği kadar M_2 reseptörleri de bloke ederler. Böylece kolinerjik aktiviteyi inhibe ederek hava yollarının genişlemesini sağlarlar. Tiotropium uzun etkili bir antikolinergiktir. Her 3 reseptör grubuna eşit olarak bağlanır, M_1 ve M_3 reseptörlerinden yavaş, M_2 'den hızlı ayrılır. M_1 ve M_3 reseptörlere M_2 'ye göre selektif olması etki süresinin uzun olması ile klinik avantaj sağlar (81).

Antikolinergikler ölçülü doz ve kuru toz inhaleler ile verilir. Antikolinergiklerin etkilerinin başlaması β_2 -agonistlerden daha yavaştır. Bu nedenle gerektiğinde kullanmak bakımından β_2 -agonistler kadar uygun değildirler. İpratropium bromürün etkisi, 5-30 dakikada başlar, 60-120 dakikada zirveye ulaşır, 4-8 saat sürer. ÖDİ'in her püskürtmesi 20 μ g ipratropium bromür içerir. Önerilen günlük doz 4x2 puff

şeklindedir (20). Tiotropium bromür, günde tek doz (18µg) kullanılır, etkisi 1.5-2 saatte zirveye ulaşır ve 24 saatten fazla sürer (82).

Antikolinerjiklerin, prostatizm, mesane boynu obstrüksiyonu, konstipasyon, sekresyonları kurutma ve glokomu presipite etme gibi sistemik yan etkileri bulunmaktadır. Antikolinerjik ilaçlar minimal olarak absorbe olduklarından sistemik etkileri nadiren klinik sorun oluşturur. Mukosiyer klirens, inhaler antikolinerjikler tarafından bozulmamaktadır. Nebülize formlarının kullanımında maske yüze iyi oturmadığında, göze doğrudan teması ile glokomu presipite etmesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır (83).

3- Metilksantinler

Metilksantinler, KOAH tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır, en yaygın olarak kullanılanı teofilindir (84).

Teofilin, hücre içi cAMP'ın yıkımından sorumlu olan fosfodiesteraz enzimini nonselektif olarak inhibe eder. Böylelikle hücre içinde cAMP konsantrasyonunu artırarak düz kası gevşetir ve bronkodilatasyon yapar. Teofilinin, nonselektif fosfodiesteraz enzim inhibisyonu yanında, adenosin reseptör antagonizması, katekolamin salınımının stimülasyonu, prostaglandinler ve TNF-α gibi mediyatörlerin inhibisyonu, intrasellüler kalsiyum salınımının inhibisyonu, nükleer translokasyonun inhibisyonu ve histon deasetilaz aktivitesinin artırılması gibi etkileri de bulunmaktadır (2). Ayrıca, histamin ve bazı mediyatörlerin salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etkisinin , insan T lenfositlerinden IL-2 sentezinin inhibisyonu ile hücre içi cAMP konsantrasyonu arttırarak immünomodülatör etkisinin olduğu gösterilmiştir (85,86).

Diyafram kontraktilesinin arttırılması, kas yorgunluğunu azaltılması, solunum merkezinin uyarılması, trombosit aktivasyonunun inhibe edilmesi, kardiyak performansın azaltılması ve diüretik etki, ekstrapulmoner etkileridir (2). Teofilinin solunum kas fonksiyonunu artırıcı ve solunum merkezini uyarıcı etkileri, KOAH nedeniyle aktiviteleri sınırlanmış hastalarda önem taşır. Ayrıca kalp debisini düzeltmesi, pulmoner direnci düşürmesi ve iskemik miyokard kasının perfüzyonunu

düzeltilmesi gibi etkileri nedeniyle kor pulmonale ve kalp hastalığı olan KOAH olgularının tedavisinde önem taşır (87,88).

Teofilin ve aminofilin oral ve intravenöz (i.v) yolla kullanılmaktadır. Teofilinin i.v. yolla uygulamasında önerilen doz; daha önce teofilin almıyorsa 5-6 mg/kg (20 dakikadan daha uzun sürede verilmesi şeklinde) yükleme dozunu takiben, 8-12 µg/ml serum konsantrasyonu elde edilecek şekilde idame dozudur. Bu doz yaklaşık 0.5 mg/kg/saat kadardır. Aminofilin dozu teofilin/0.8 olarak hesaplanır. Teofilinin terapötik kan düzeyi 8-12 µg/ml kabul edilir, 20 µg/ml'den yüksek kan düzeylerinde ise yan etkileri oluşur (20). Başlıca yan etkileri; baş ağrısı, bulantı, kusma, gastroözofageal reflü, dispeptik yakınmalar, diürez, konvülziyon ve kardiyak aritmilerdir (2).

Teofilin tedavi aralığının dar olması ve klirensinin kişiden kişiye farklılık göstermesi, klinik kullanımda zorluklara neden olur. Son yıllarda yavaş salımlı teofilinin kullanıma sunulması, ilacın bu olumsuzluklarını hafifletmiştir (20). Sigara, alkol, antikonvülzanlar, rifampisin, izoniazid, karbonhidrattan fakir ve proteinden zengin diyet teofilinin yarı ömrünü kısaltarak serumdaki düzeyini düşürürler. Bu durumlarda teofilinin dozunun arttırılması gereklidir. İleri yaş, karaciğer ve kalp yetersizliği, kor pulmonale, viral pnömoni, eritromisin, simetidin, siprofloksasin, oral kontraseptifler ve allopürinol gibi ilaçların kullanımı ise teofilin klirensini azaltarak serum seviyesinde yükselmeye neden olurlar. Bu durumlarda da ilacın dozunun azaltılması gereklidir (88). Metilksantin tedavisi sırasında ve doz veya preparat değişiminden sonra ilacın kan düzeyleri kontrol edilmelidir (83).

B-Kortikosteroidler

Stabil KOAH tedavisinde inhale kortikosteroidlerin (İKS) kısa ve uzun süreli kullanımı hala tartışmalıdır. KOAH hastalarında inhale kortikosteroidler ile düzenli tedavi FEV₁ düzeyinde uzun dönemli bir azalma sağlamamaktadır (89-91). GOLD rehberinde, düzenli tek ya da kombine bronkodilatör tedavi almakta olan ağır ve çok ağır KOAH olgularına (FEV₁<%50 ise ve son üç yılda 3 atak geçirmiş ise) İKS başlanması önerilmektedir (2). İKS'lerin KOAH üzerine etkisi konusunda yapılan uzun süreli dört büyük çalışmanın hiçbirinde FEV₁'deki yıllık düşüş

azaltılmamıştır. Ancak semptomların şiddetinde azalma, yaşam kalitesinde artış, atak şiddeti ve sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (89-91).

KOAH atak tedavisinde bronkodilatörlere ek olarak, oral ve intravenöz kortikosteroidlerin eklenmesi önerilmektedir. Sistemik steroidler atak sırasında iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonunu (FEV_1) ve hipoksemiye (PaO_2) düzeltir (92,93). 7-10 gün günde 30-40 mg prednizolon dozu önerilmektedir (94). Tedavi süresinin uzatılması, etkinliği arttırmazken obezite, miyopati, hipertansiyon, psikiyatrik sorunlar, diyabetes mellitus, osteoporoz, deride incelme ve ekimoz gibi yan etki riskini artırır. Bu nedenle atak tedavisi sonlandırılırken steroidlerin de kesilmesi gerekmektedir (2).

C-Mukolitik ilaçlar

Mukolitik ilaçlar, mukustaki mukoproteinleri parçalayan, böylece balgamın viskozitesini azaltarak sıvı haline getirebilen ilaçlardır. Başlıcaları, N-asetil sistein (NAC) ve S-karboksimetil sisteindir. Mukolitik tedaviden visküz balgamı olan az sayıda hasta yararlı olsa da genel yararın az olduğu düşünülmektedir ve günümüzde bu ilaçların yaygın kullanımı önerilmemektedir (1).

Asetilsistein bir glutasyon prekürsörü olup serbest radikalleri inhibe edici etkisinden yararlanılmaktadır (20). Bazı çalışmalarda antioksidanların özellikle N-asetil sistein tedavisinin alevlenme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (95-97). Ancak, randomize kontrollü bir çalışmada inhale kortikosteroid tedavisi uygulanmayan hastalar dışında, N-asetilsistein tedavisinin alevlenme sıklığı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (98).

D-Antibiyotikler

Birçok etken KOAH atağına yol açmakla birlikte, atakların yaklaşık olarak %80'inden infeksiyonlar sorumludur (%40-50 bakteriler, %30 viruslar ve %5-10 atipik bakteriler). Bakteriyel infeksiyonlara bağlı ataklarda en sık saptanan mikroorganizmalar, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'tir (20). Ataklarda; dispne şiddetinde, balgam miktarında ve

pürülansında artış semptomlarından en az ikisinin varlığında ampirik antibiyotik tedavisi düşünülebilir(99).

KOAH'ta profilaktik amaçla sürekli antibiyotik kullanılmasının alevlenmelerin sıklığı üzerine hiçbir etki yapmadığı gösterilmiştir (1). Günümüzde infeksiyöz KOAH alevlenmeleri dışında antibiyotik kullanımının yararlı olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır (100,101).

E-Aşılar

KOAH'ta atak oluşmasını önlemek veya atağın şiddetini azaltmak amacıyla influenza aşısı kullanılmaktadır. İnfluenza aşısı KOAH hastalarında ciddi hastalık ve ölüm riskini azaltmaktadır (102).Yılda bir kez sonbahar ayında parantral ölü ya da canlı inaktif influenza aşısı yapılmalıdır. Aşının en önemli kontrendikasyonu yumurta alerjisidir. Ciddi yan etkileri oldukça nadirdir (20).

65 yaşı üzerindeki KOAH hastalarına pnömokoksik polisakkarid aşısı önerilmektedir. Ayrıca bu aşının FEV₁ <%40 olan 65 yaşı altındaki KOAH hastalarında toplumdaki edinilmiş pnömoni insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (103).

2.11.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

- Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)
- Ventilasyon Desteği
- Rehabilitasyon
- Cerrahi

2.11.4.1.Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)

KOAH'ta ilerleyici hipoksemi söz konusudur. Hipoksemi hücre hasarına yol açar. Bu nedenle hipokseminin düzeltilmesi önemlidir (20). Oksijen tedavisinin hedefi; PaCO₂'i 10 mmHg'dan fazla arttırmadan, PaO₂ değerini 60 mmHg, SaO₂ değerini %90 seviyesinde tutarak dokulara yeterli oksijen erişimini sağlamaktır. USOT, hipoksemiye sekonder gelişen polisitemiyi düzeltir, vücut ağırlığını artırır,

pulmoner hipertansiyonu düşürür, kor pulmonaleye bağlı sağ kalp yetmezliğini düzeltir, kalp fonksiyonlarını güçlendirir. Ayrıca efor kapasitesini artırır ve günlük yaşam aktivitelerini olumlu etkileyerek yaşam kalitesini ve süresini uzatır . Tablo 12’de uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları gösterilmiştir (20).

Tablo-12: Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları

<p>Mutlak ölçütler:</p> <ul style="list-style-type: none">• $PaO_2 \leq 55$ mmHg veya $SaO_2 \leq 88$ (en az 3-4 haftalık stabil dönemde) <p>Kor pulmonale varlığında:</p> <ul style="list-style-type: none">• PaO_2 55-59 mmHg ve $SaO_2 \geq 89$ olması• EKG’de ‘p’ pulmonale bulunması, hematokritin > 55 olması, konjestif kalp yetmezliği <p>Sadece özel durumlarda:</p> <ul style="list-style-type: none">• $PaO_2 \geq 60$ mmHg veya $SaO_2 \geq 90$• Noktürnal desatürasyonun CPAP ile düzeltilemediği uyku apne olguları <p>Sadece efor ya da uyku sırasında desatürasyon geliyorsa, uyku ve efor sırasında da oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Uykuda gelişen desatürasyon varlığında BİPAP veya CPAP düşünülebilir.</p>
--

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, BİPAP: İki düzeyli pozitif hava yolu basıncı

2.11.4.2. Mekanik Ventilasyon Desteği

KOAH’ a bağlı solunum yetmezliğinde uzun süreli invazif olmayan pozitif basınçlı ventilasyon rutin tedavi olarak önerilmemektedir. Ancak belirgin hiperkapnisi olan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi ile birlikte invazif olmayan pozitif basınçlı ventilasyon uygulanması faydalıdır (104).

2.11.4.3. Rehabilitasyon

Akciğer rehabilitasyonu, hastaların yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla multidisipliner tedavi olanaklarının planlanıp uygulanmasıdır. Rehabilitasyon programı ile, KOAH'lı hastalarda semptomlar azalır, egzersiz toleransı artar, yürüme ve benzeri fiziksel etkinliklerde artış olur, günlük yaşam aktiviteleri artar, anksiyete ve depresyon azalır, yaşam kalitesi ile ilgili nesnel ölçütlerde artış meydana gelir (20).

2.11.4.3.Cerrahi

- Büllektomi
- Akciğer hacim azaltıcı cerrahi
- Akciğer transplantasyonu

2.11.5. KOAH'da Yeni Tedavi Yaklaşımları

KOAH, halen dünyada en önde gelen morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır ve önümüzdeki 20 yılda daha da ön sıralarda yer alacağı öngörülmektedir. KOAH'da tedavi yaklaşımları semptomların giderilmesine yöneliktir ve hiçbir tedavi rejiminin hastalığın bu ilerlemesini kontrol altına alamadığı bilinmektedir. KOAH patogeneğinde son yıllarda verilerin artmasına dayanılarak yeni farmakolojik ajanlara gereksinim duyulmaktadır. Son yıllarda hastalığın inflamatuvar karakteri belirlendikten sonra KOAH tedavisinde bazı gelişmeler meydana gelmiştir (5). KOAH tedavisi için geliştirilecek yeni ilaçların değişik hedefleri, hava yolları ve akciğer parankiminde oluşan oksidan, inflamatuvar, fibrotik, proteolitik ve rejeneratif süreçlerin anlaşılması temeline dayanmaktadır (33).

KOAH'ta yeni geliştirilmekte olan tedavi ajanları; semptomların giderilmesi ve yaşam kalitesini arttırmaya yönelik ajanlar ile doku hasarını ve hastalığın progresyonunu önleyici ajanlar olarak sınıflandırılabilir. Ancak çoğu ajan her iki şekilde de etki göstermektedir. Son yıllarda tedavi için geliştirilmeye çalışılan

ajanların büyük kısmı KOAH'taki inflamasyonu çeşitli aşamalarda durdurmaya yönelik preparatlardır (5).

2.11.5.1. Proteaz İnhibitörleri

KOAH'da proteolitik aktivite artışı doku hasarı ve amfizeme yol açan en önemli fizyopatolojik mekanizmadır. Dejeneratif ve rejeneratif süreç arasındaki dengede meydana gelen değişimler doku hasarının şiddetini belirlemektedir. Son yıllarda proteazların inhibisyonu ve antiproteazların artırılması konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu ilaçlardan beklenen en önemli etki, doku hasarının azaltılması ve dolayısıyla hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasıdır (5).

Amfizemde elastolitik aktivitede yer alan enzimlerin tanımlanmasında ve bu aktiviteye karşı etki gösteren endojen antiproteazların nitelendirilmesinde önemli gelişmeler olmuştur (33). Proteaz inhibitörleri; nötrofil elastaz inhibitörleri (en iyi bilineni AAT'dir), sekretuar lökosit proteaz inhibitörü ve elafin, matriks metalloproteaz inhibitörleri ve katepsin inhibitörleridir (5).

2.11.5.2. Yeni Antiinflamatuvar Tedaviler

Son yıllarda KOAH'da akciğer inflamasyonunu kontrol altına almaya yönelik ajanlar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bunlardan bazıları; fosfodiesteraz 4 inhibitörleri, adenosin A₂ α -reseptör agonistleri, tümör nekroz faktör (TNF)- α inhibitörleri, kemokin inhibitörleri, interlekin 10 agonistleri, lökotrien B₄ inhibitörleri, eikosanoid inhibitörleri, nükleer faktör- κ B inhibitörleri, indüklenebilen nitrik oksit sentetaz inhibitörleri, p38 mitojen aktive protein kinaz inhibitörleri ve fosfoinositid-3 kinaz inhibitörleridir (5).

2.11.5.3. Antioksidanlar

KOAH'da oksidan strese karşı antioksidan tedavinin de etkili olabileceği düşünülmektedir. NAC, antioksidan özelliklere sahip bir mukolitik ajandır. En

önemli endojen antioksidan olan glutatyon sentezinde bir substrat olarak görev alır. Çeşitli çalışmalarda uzun süreli NAC kullanımının atak sayısını azalttığı bildirilmiştir (95-97). Ancak KOAH tedavisindeki yeri tam olarak belirlenmemiştir (98).

2.11.5.4. Mukoaktif İlaçlar

Hava yollarında sekresyon artışı KOAH'ın bilinen bir özelliğidir. Mukus hipersekresyonu submukozal bez hipertrofisi ve goblet hücre hiperplazisine bağlıdır. Mukus klirensinin düzenlenmesi ile semptomların şiddetinin hafifletilmesi mümkün olmaktadır. Ancak çeşitli mukolitik ajanların KOAH'ın stabil dönemdeki etkinliğine dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Son yıllarda goblet hücre hiperplazisi ve musin sentezini inhibe edici ajanlar üzerinde çalışılmaktadır (5).

2.11.5.5. Mediyatör Antagonistleri

Nötrofilleri ve reaktif oksijen radikallerini aktive eden yeni mediyatörler dikkat çekmektedir. Bu sınıfta LTB4 antagonistleri, lipooksijenaz inhibitörleri, kemokin inhibitörleri ve TNF- α inhibitörleri bulunmaktadır (5).

2.11.5.6. Retinoidler

KOAH'da gelişen alveoler hasarın engellenmesinde retinoidlerin etkileri üzerine ilgi son zamanlarda artmıştır. Retinoidlerin primer etkisi doku hasarının tersine döndürülerek hastalık prograsyonunun engellenmesi ve solunum fonksiyonlarının düzeltilmesidir. Özellikle amfizem tedavisi yönünden etkili olabileceği düşünülmektedir (5).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Prospektif, topluma dayalı çalışmada, Kocaeli ili İzmit Belediyesi sınırları içerisindeki okullarda görev yapmakta olan öğretmenler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 1) Çalışmaya katılmayı kabul eden,
- 2) Solunum fonksiyon testine koopere olan olgular

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

- 1) Kabul edilebilir solunum testi manevrasını gerçekleştiremeyen,
- 2) Anket verilerinin sağlıklı olmadığı düşünülen olgular

3.2. Çalışma Planı

İl Milli Eğitim Müdürlüğü ve Kocaeli Valiliği yazılı onayı ile; Kocaeli ili, İzmit Belediyesi sınırları içerisindeki okullarda görev yapan öğretmenler, okul yönetimince belirlenen tarihlerde çalışmanın amacı ve yürütülmesi hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların solunum sistemine ait yakınmaları ve sigara alışkanlıkları anket ile sorgulanıp, fizik muayeneleri yapıldı. Portabl solunum fonksiyon testi cihazı ile solunum fonksiyon testi (SFT) uygulandı. SFT’de obstrüksiyon tespit edilen kişilere bronkodilatasyona yanıtı değerlendirmek için 4 puff kısa etkili B₂ agonist uygulanarak 15-20 dk sonra SFT tekrarlandı. Reversibilitesi olmayan olgular KOAH kabul edildi. KOAH olduğu belirlenen kişiler tedavileri düzenlenerek KOÜ Göğüs Hastalıkları Polikliniği’nce takibe alındı. Ayrıca, solunum sistemine ait semptom tanımlamasına rağmen SFT’de obstrüksiyon tespit edilmeyen bireylerin 2 yıl boyunca belli aralıklarla SFT takibine alınması planlandı.

Çalışma öncesinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (İAEK 9/5) alındı.

3.3. Çalışma Ölçümleri

Çalışmada, solunum fonksiyon testi, Koko Legend marka (Ferraris Med, Co, USA) portabl solunum fonksiyon testi cihazı ile “American Thoracic Society” kriterlerine göre uygulandı (105). Test öncesinde her katılımcıya testin yapılışı anlatıldı. 15 dk. dinlendirildikten sonra katılımcılara oturur pozisyonda en az 3 test yaptırıldı. Kabul edilebilir 3 manevranın (En iyi iki FVC ve FEV₁ ölçümü arasındaki farkın ≤ 200 mL olması) sağlanması için test en fazla 8 kez tekrarlandı. Buna rağmen geçerli manevra elde edilemediğinde ya da hasta yorulduğunda test sonlandırıldı.

Solunum fonksiyon testinde obstrüksiyon saptanan olgulara, spacer (Volumatic; GlaxoSmith-Kline) aracılığı ile 4 puff kısa etkili B₂ agonist (Ventolin inhaler; her dozda 100mcg salbutamol sülfat, GlaxoSmith-Kline) uygulanarak 15-20 dk sonra SFT tekrarlandı. FEV₁ değerinde bazal değere göre %12 ve mutlak değerde 200 ml artış olması reversibilite pozitif olarak kabul edildi (1,29,31).

Solunum fonksiyon testinde FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ parametreleri değerlendirildi.

Spirometri günlük olarak 3-L şırınga ile kalibre edildi.

3.4. KOAH tanımı

KOAH tanımı, klinik ve spirometrik olarak değerlendirildi. Klinik tanım; ardışık 2 yılda her yılın en az 3 ayında öksürük ve balgam çıkarma yakınmalarının varlığı (kronik bronşit) olarak belirlendi (114,115). Spirometrik tanımda; postbronkodilatör FEV₁/FVC oranının %70'den küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edildi (1).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 programında yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık açısından p değeri <0.05 olması anlamlı kabul edildi. Gruplar arası anlamlılığın karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. KOAH tanısı konulan bireylerin demografik özelliklerinin diğer bireylerle karşılaştırılmasında Man-Whitney U testi kullanıldı.

4. BULGULAR

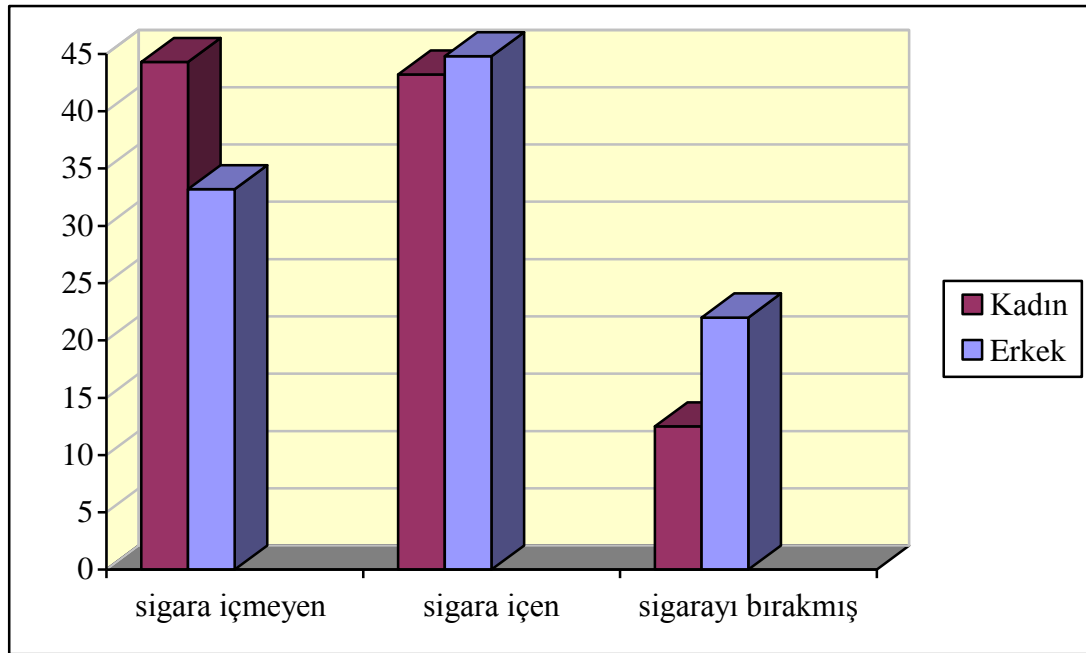
Kocaeli İli İzmit İlçesi'ndeki okullarda görev yapmakta olan 307'si kadın (%45), 378'i erkek (%55) olmak üzere yaşı ortalama 38.9 ± 8.9 yıl olan toplam 685 öğretmen çalışmaya alındı. Katılımcıların 296'sı (%43.2) ≥ 40 yaşında idi. Erkeklerde yaş ortalaması daha yüksek olup, cinsiyetler arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$). Katılımcıların demografik özellikleri tablo 13'de verilmiştir.

Tablo-13: Katılımcıların demografik özellikleri

	Kadın	Erkek	Toplam	P
n (%)	307 (%45)	378 (%55)	685	0.007
Yaş, ortalama	35.9 ± 7.9 (min:18, max:58)	41.3 ± 9 (min:20, max:70)	38.9 ± 8.9	0.001
≥ 40 yaş	92 (%30)	204 (%54)	296 (%43.2)	0.001
Vücut kitle indeksi, ortalama	21.8 ± 6.4	25.1 ± 6.6	23.7 ± 6.7	0.9

Katılımcıların sigara alışkanlıkları değerlendirildiğinde; 660 kişi arasında 291'inin (%44.1) sigara içen, 252'sinin (%38.2) sigara içmeyen ve 117'sinin (%17.7) sigarayı bırakmış olduğu saptandı. Kadınların %43.2'si, erkeklerin %44.8'i sigara içmekteydi. Aktif sigara içimi açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.6$). 161 kişide (%23.5) ≥ 10 yıl sigara kullanım öyküsü

mevcut olup (103 erkek, 58 kadın), 10 yıl ve üzeri sigara kullanım süresi açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ($p=0.001$). Günde içilen sigara adedi ortalaması 5.7 ± 8.9 olup (min:1, max:40 adet) cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi (erkeklerde 6.5 ± 9.9 , kadınlarda 4.7 ± 7.3 , $p=0.00$). Sigara içiciler arasında erkeklerin 76'sında (%21.3), kadınların 34'ünde (%11.5) günde ≥ 1 paket sigara kullanımı saptandı. Cinsiyete göre sigara kullanım özellikleri şekil-6 ve tablo-14'de gösterilmiştir.



Şekil-6: Cinsiyete göre sigara kullanım özellikleri (%)

Tablo-14: Cinsiyete göre sigara kullanım özellikleri

	Kadın	Erkek	Toplam
Sigara içen, n (%)	128 (%43.2)	163 (%44.8)	291(%44.1)
Sigara içmeyen, n (%)	131 (%44.3)	121 (%33.2)	252 (%38.2)
Sigarayı bırakmış, n (%)	37 (%12.5)	80 (%22)	117 (%17.7)
≥ 10 yıl sigara öyküsü, n (%)	58 (%20.8)	103 (%30)	161(%23.5)
Sigara adet/gün, ortalama	4.7 ± 7.3	6.5 ± 9.9	5.7 ± 8.9 (max:40)

Sigara içmeyen ve sigarayı bırakmış toplam 369 kişinin 317'sinde pasif sigara maruziyeti değerlendirildiğinde; olguların 266'sında (%83.9) pasif maruziyet olduğu ve 135'inde (%42.6) pasif maruziyet süresinin 10 yıl ve üzerinde olduğu saptandı. Cinsiyet ile istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Pasif maruziyetin en sık olarak işyerinde gerçekleştiği (%59.7), bunu kahvehane ve kafe gibi mekanların izlediği (%27.9) saptandı. Cinsiyete göre pasif sigara maruziyeti tablo-15'de gösterilmiştir.

Tablo-15: Cinsiyete göre pasif sigara maruziyeti

	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
Pasif maruziyet (+)	133 (% 84.7)	133 (% 83.1)	266 (83.9)
Pasif maruziyet (-)	24 (% 15.3)	27 (% 16.9)	51 (%16.1)
Pasif maruziyet süresi ≥10 yıl	69 (% 56.1)	66 (% 57.4)	135 (%42.6)

Klinik KOAH tanımı için, solunum sistemi yakınmaları sorgulamasında, kronik bronşit semptomları (ardışık 2 yılda, her yılın en az 3 ayında öksürük ve balgam çıkarma yakınmalarının varlığı) değerlendirildi. 613 katılımcının 23'ünde (%3.8) kronik bronşit saptandı. Kronik bronşitli olguların %73.9'unun sigara içtiği belirlendi ve kronik bronşitli olgularda, sigara içme oranları kronik bronşiti olmayan olgulara göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p=0.007).

685 katılımcının 651'i (%95) solunum fonksiyon testini tamamladı. Solunum fonksiyon testi verilerine bakıldığında cinsiyetler arasında FEV₁/FVC, % FEF₂₅₋₇₅ ve spirometri bulguları arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi (FEV₁/FVC için p=0.008, %FEF₂₅₋₇₅ ve spirometri bulguları için p=0.00). Olguların cinsiyete göre ortalama spirometri değerleri tablo-16'da gösterilmiştir.

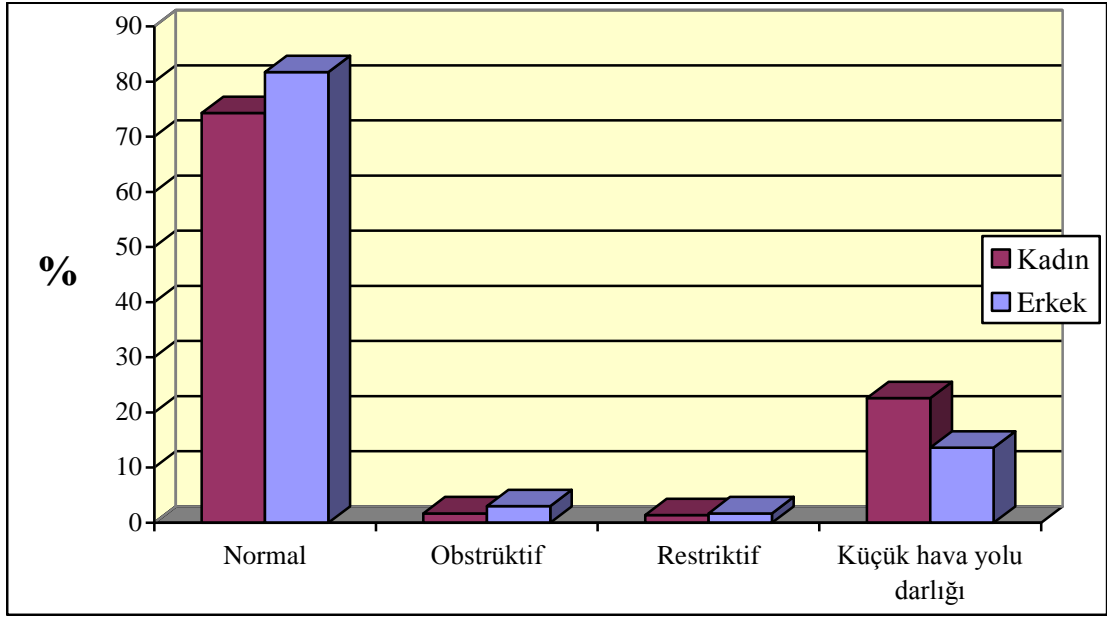
Tablo-16: Cinsiyete göre ortalama spirometri değerleri

	Kadın	Erkek	Toplam
FVC (L)	3.48 ± 0.6	4.66 ± 0.8	4.12 ± 0.9
FVC (%)	102.7 ± 13.5	102.1 ± 14.2	102.4 ± 13.9
FEV₁ (L)	2.90 ± 0.5	3.80 ± 0.7	3.4 ± 0.76
FEV₁ (%)	98.6 ± 13.3	100.9 ± 14.6	99.8 ± 14.1
FEV₁/FVC	100.5 ± 9.4	101.5 ± 11	101.4 ± 10.3
FEF₂₅₋₇₅ (L)	3.13 ± 0.8	4.04 ± 1.2	3.63 ± 1.1
FEF₂₅₋₇₅ (%)	83.6 ± 20.7	94.4 ± 25.9	89.6 ± 24.3

Spirometri bulgularına bakıldığında, katılımcıların 510'unun (%78.3) spirometri değerlerinin normal olduğu izlendi. Postbronkodilatör FEV₁/FVC < %70 oranı kullanılarak 16 kişide (%2.5) hava yolu obstrüksiyonu saptandı. Bu olguların 5'inde reversibl hava yolu obstrüksiyonu saptanarak çalışma dışında bırakıldı. SFT'de reversibilite testi negatif olan, 11 olgu KOAH olarak kabul edildi. KOAH'lı olguların 2'si (%18) kadın, 9'u (%82) erkek idi. Yaş dağılımına göre değerlendirildiğinde; KOAH kabul edilen 11 olgunun 6'sının ≥40 yaşında olduğu izlendi. Sigara içimine bağlı değişiklikleri yansıtan ve hava yolundaki obstrüksiyonu erken dönemde gösteren zorlu ekspirasyon ortası akım hızı (FEF₂₅₋₇₅) değerlendirildiğinde; 115 kişide (%17.7) küçük hava yolu darlığı saptandı. Tablo-17 ve şekil- 7'de cinsiyete göre solunum fonksiyon testi bulguları özetlenmiştir.

Tablo-17: Cinsiyete göre solunum fonksiyon testi bulguları

	Kadın n(%)	Erkek n(%)	Toplam n=651(%)
Normal	217 (74.3)	293 (81.7)	510 (78.3)
Obstrüksiyon	5 (1.7)	11 (3)	16 (2.5)
Restriksiyon	4 (1.4)	6 (1.7)	10 (1.5)
Küçük hava yolu darlığı	66 (22.6)	49 (13.6)	115 (17.7)



Şekil-7: Cinsiyete göre solunum fonksiyon testi bulguları

5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkili, tam olarak geri dönüşlü olmayan ve genellikle ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önemli bazı sistemik etkilerin hastalık şiddetine katkıda bulunabildiği, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan KOAH giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır (2). Sigara içme salgınının yaygınlaşması ve yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak, giderek ivme kazanan bir salgın haline gelmektedir (4). KOAH risk faktörlerine maruz kalma durumunun sürmesi ve dünyadaki yaş dağılımının değişmesi nedeniyle (yaşlı nüfusun artması), önümüzdeki dönemde KOAH prevalansının ve yükünün artacağı öngörülmektedir (1).

Günümüzde, KOAH'ın genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir. KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimidir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden %80-90 oranında sigara içimi sorumlu olup, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre KOAH gelişme riskinin 9.7-30 kat arttığı bilinmektedir (2). Sıklıkla ergenlik döneminde kazanılan bu alışkanlığın oluşmasında çevre etkisi önemlidir. Gençler, bu dönemde arkadaşlarından ve onlara örnek teşkil eden öğretmenlerinden etkilenmektedir (13). Ülkemizde farklı illerde öğretmenler arasında yapılan çalışmalarda sigara içme oranları %36.2 - %52.4 olarak bildirilmiştir (15-19). Çalışmamızda öğretmenlerde sigara içme prevalansı % 44.1 saptanmış olup, ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile benzerdir. Bu yüksek oranlarla ilişkili olarak öğretmenlerde KOAH prevalansının da artabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı, ilimiz İzmit Belediyesi sınırları içerisindeki okullarda görev yapmakta olan öğretmenlerde KOAH prevalansını saptamaktır.

KOAH tanımlarındaki farklılıklar, prevalans tahminlerinde büyük değişikliklere neden olmaktadır. Lindberg ve arkadaşları tarafından BTS, ERS, GOLD ve semptom, yaş, sigara alışkanlıkları ve doktor tanısını içeren klinik ve spirometrik ATS kriterlerine göre KOAH prevalansını karşılaştıran çalışmada, 20-69 yaşları

arasındaki 666 kişi değerlendirilmiş olup, KOAH prevalansı BTS'e göre %7.6, ERS'ye göre %14, GOLD'a göre %14.1, ATS'ye göre klinik %12.2, spirometrik %34.1 olarak saptanmıştır. KOAH prevalansı yaş, sigara içimi ve ailede KOAH öyküsü ile ilişkili bulunurken cinsiyetle ilişkili bulunmamıştır (106).

Finlandiya'da Kotaniemi ve arkadaşlarının KOAH prevalansı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla yaptığı çalışmada, 21-70 yaşları arasındaki 683 kişide klinik öykü, cilt testi ve spirometri değerlendirilmiştir. KOAH prevalansının BTS rehberine göre %5.4, GOLD rehberine göre %9.4 olduğu, sigara ile ilişkili KOAH riskinin cinsiyetler arasında farklılık göstermediği saptanmıştır (107).

Peña ve arkadaşları tarafından KOAH prevalansında coğrafik değişkenliklerin olup olmadığını araştırmak üzere İspanya'da 7 farklı bölgede yapılan çok merkezli IBERPOC çalışmasında, 40-69 yaşları arasındaki toplam 4035 kişiye solunum semptomlarını sorgulayan anket ve spirometri uygulanmış olup, ERS kriterlerine göre spirometride obstrüksiyonu olanlara (FEV_1/FVC değerinin prediktif değerin erkeklerde $< \%88$, kadınlarda $< \%89$ olması) postbronkodilatör test yapılmıştır. KOAH prevalansının %9.1 olduğu (erkeklerde %14.3, kadınlarda %3.9) ve coğrafi bölgeler arasında farklılık gösterdiği (%4.9-%18) saptanmıştır. KOAH prevalansının sigara içicilerde %15, sigarayı bırakanlarda %12.8, hiç sigara içmeyenlerde % 4.1 olduğu izlenmiştir (9).

Jaén Díaz ve arkadaşları tarafından ≥ 40 yaş sigara içen ve sigarayı bırakmış 444 kişide KOAH prevalansını ve risk faktörlerini değerlendiren çalışmada, katılımcıların yaş, cinsiyet ve sigara alışkanlıkları kaydedilmiş ve postbronkodilatör test sonrası FEV_1/FVC oranı $< \%70$ olan ve FEV_1 değeri prediktif değerin $< \%80$ 'i olan hastalar KOAH olarak kabul edilmiştir. KOAH prevalansının %16.4, sigara içicilerin oranının %55.9 olduğu ve yaş ve kümülatif tütün maruziyetinin majör risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (108).

Buist ve arkadaşları tarafından , KOAH prevalansının ülkeler arası yaş, cinsiyet ve sigara içimi ile ilişkili değişkenliğini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada, 12 bölgeden 9425 kişi solunum anketi ve spirometriyi tamamlamış olup, GOLD'a göre evre 2 ve üzeri KOAH prevalansının %10.1 (erkeklerde %11.8, kadınlarda %8.5) olduğu saptanmıştır. Yaş ve sigara içiminin KOAH'ın ana risk faktörleri

olmasına rağmen hastalık prevalansındaki değişkenliği tam olarak açıklayamadığı, diğer faktörlerin de önemli olabileceği belirtilmiştir (109).

Frank ve arkadaşları tarafından UK’de genel popülasyonda KOAH prevalansını tahmin etmeyi amaçlayan çalışmada, 2001 yılında solunum anketi yanıtlayan, sigara içim öyküsü veya obstrüktif hava yolu semptomları olan, 30 yaş üzeri 871 birey solunum fonksiyon testine alınmıştır. 825’inde bulgular kabul edilebilir olup, tüm popülasyonda tahmini evre 2 ve üzeri KOAH prevalansı GOLD’a göre %4.1 olarak saptanmıştır. Prevalans 40 yaş ve üzerinde %9.6 , 60-69 yaşta %14.7 olup yaşla birlikte arttığı izlenmiştir (110).

Menezes ve arkadaşları tarafından yapılan PLATINO çalışmasında, Brezilya’da >40 yaş bireylerde sigara içme prevalansı %35.4, GOLD’ a göre KOAH prevalansı %15.8 saptanmış olup, KOAH’ın sigara ve yaş ile pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir (10).

Johannessen ve arkadaşları tarafından pre ve post bronkodilatör sonrası KOAH prevalansını araştıran çalışmada, 26-82 yaşları arasındaki 2235 birey değerlendirildiğinde, GOLD rehberine göre KOAH prevalansı %7 olarak saptanmış olup, prebronkodilatör prevalans sonuçlarında %27 azalma izlenmiştir. KOAH prevalansının ≥ 20 paket-yıl sigara kullanım öyküsü olanlarda hiç sigara içmeyenlere göre 6 kat, erkeklerde kadınlara göre 3 kat arttığı gösterilmiştir. Erkek cinsiyet, düşük BMI ve düşük eğitim seviyesi risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Popülasyonda sigara içme prevalansı %33 olarak saptanmıştır (erkeklerde %35, kadınlarda %32) (111).

Halbert ve arkadaşları tarafından küresel KOAH yükünün sistematik metaanalizinde, 28 farklı ülke verilerinden 37 çalışmada KOAH prevalansının %7.6 olduğu, 26 spirometrik veride KOAH prevalansının %8.9 olduğu saptanmıştır (112).

Son yıllarda KOAH’ın yaygınlığını değerlendirmede standart bir metodoloji geliştirmek amacıyla Akciğer Hastalığı Yüğü Girişimi (Burden of Lung Disease Initiative, BOLD) oluşturulmuştur. Bu yöntemle çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Avusturya’da Schirnhofner ve arkadaşları tarafından yapılan BOLD çalışmasında, solunum semptomları, sigara alışkanlıkları ve KOAH risk faktörlerini sorgulayan BOLD anketi, pre ve postbronkodilatör solunum fonksiyon testini tamamlayan, ≥ 40 yaş 1258 katılımcı arasında KOAH prevalansı %26.1 olarak saptanmış ve cinsiyetler

arasında farklılık izlenmemiştir. Daha öncesinde KOAH için doktor tanısı katılımcıların %5.6'sında saptanmıştır. Popülasyonda sigara içme prevalansı %19.2 olup, aktif sigara içiminde cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır (29).

İzlanda'da Benediktsdóttir ve arkadaşlarının yaptığı BOLD çalışmasında, 40 yaş ve üzeri 938 katılımcıya solunum semptomlarını, yaşam tarzını ve olası risk faktörlerini sorgulayan anket ve bronkodilatörlü solunum fonksiyon testi uygulanmıştır. GOLD rehberine göre KOAH prevalansı %18 saptanmış olup, cinsiyetler arasında farklılık izlenmemiştir. KOAH prevalansı artan yaş ve sigara miktarı ile ilişkili bulunmuştur (30).

Polonya'da Mapolska bölgesinde Nizankowska-Mogilnicka ve arkadaşları tarafından yapılan BOLD çalışmasında, 526 katılımcı BOLD anketi ve pre ve postbronkodilatör solunum fonksiyon testini tamamlamıştır. KOAH prevalansı tüm popülasyonda %22.1 olup, erkeklerde KOAH prevalansının (%27.7) kadınlardan (%16.6) yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, sigara içme prevalansı %28 bulunmuştur (Erkeklerde %36.1, kadınlarda %21.9). KOAH'ın erkeklerde daha yaygın olduğu, prevalansın artan yaş ve sigara maruziyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31).

Çin'de Zhong ve arkadaşları tarafından yapılan BOLD çalışmasında, ≥ 40 yaş bireylere solunum anketi ve spirometri uygulanarak KOAH prevalansının %8.2 olduğu (erkeklerde %12.4, kadınlarda %5.1) saptanmıştır (113).

Çalışmamızda solunum semptomları ve sigara alışkanlıklarını sorgulayan anket, fizik muayene, solunum fonksiyon testi ve hava yolu obstrüksiyonu izlenen olgulara postbronkodilatör test uygulanmış olup, BOLD çalışmaları ile benzer olarak GOLD rehberine göre postbronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$ olması KOAH kabul edilmiştir. KOAH prevalansı %2 olup, BOLD çalışmalarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğe seçili grupta çalışılmasının neden olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda klinik KOAH tanımı, ardışık 2 yılda, her yılın en az 3 ayında öksürük ve balgam çıkarma yakınması varlığı olarak kabul edilmiştir. KOAH prevalansını kronik bronşit tanımına göre klinik ve GOLD rehberine göre spirometrik olarak tanımlayan 2 çalışma bulunmaktadır. Menezes ve arkadaşlarının semptom ve spirometriye göre KOAH prevalansını değerlendiren çalışmasında, anket verileri ile kronik bronşit sıklığı %7.8, GOLD'a göre KOAH prevalansı %15.2

olarak saptanmıştır. Spirometri verilerine göre KOAH'ın erkeklerde, yaşlılarda ve sigarayı bırakmış kişilerde daha yüksek olduğu izlenmiştir (114).

Caballero ve arkadaşları tarafından KOAH prevalansını 5 Kolombiya şehrinde farklı rakımlarda değerlendiren PREPOCOL çalışmasında, 40 yaş ve üzeri 5539 katılımcıya solunum anketi, pre ve postbronkodilatör solunum fonksiyon testi uygulanmıştır. KOAH tanımı klinik (kronik bronşit tanımı), medikal (önceki doktor tanısı) ve spirometrik (GOLD rehberine göre) olarak yapılmış olup, KOAH prevalansı klinik olarak %3.2, medikal olarak %2.8, spirometrik olarak %8.9 (% 6.2-13.5) olarak saptanmıştır. Tüm popülasyonda sigara içme prevalansı %18.3 olup, erkeklerde sigara içme prevalansının (%24.4) kadınlara göre (%15.3) daha yüksek olduğu izlenmiştir. Erkek cinsiyet, >60 yaş, ≥10 yıl sigara maruziyeti ve düşük eğitim seviyesi risk faktörleri olarak belirlenmiştir (115).

Çalışmamızda 613 katılımcının 23'ünde (%3.8) kronik bronşit saptanmış ve bu oran Caballero ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer bulunmuştur. Ancak sigara içme sıklığı çalışmamızda daha yüksek olup (%44.1), cinsiyetler arasında farklılık göstermemektedir. GOLD'a göre KOAH prevalansı %2 olup, diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur.

DSÖ verilerine göre dünyada tüm yaş gruplarında KOAH prevalansı; erkeklerde binde 9.34, kadınlarda ise binde 7.33'tür (3). Hastalık erkekler arasında yaygındır ve yaşla birlikte artmaktadır. Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve mesleki toksik ajanlarla daha çok karşılaşmaları ile açıklanmaktadır. Genç kadınlar arasında sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaşması, gelecekte hastalık prevalansının bu cinsiyet grubunda da artacağını düşündürmektedir (2).

Literatürdeki bazı çalışmalarda; KOAH prevalansı açısından cinsiyetler arasında farklılık izlenmezken (29,30,106,107); çalışmamızda, her iki cinsiyette sigara içimi bakımından istatistiksel anlamlı farklılık olmamakla birlikte, KOAH'lı hastaların %18'i kadın, %82'si erkek olup, diğer çalışmalara benzer olarak KOAH prevalansının erkek cinsiyette daha yüksek olduğu izlenmektedir (9, 31, 111, 113-115).

Ülkemizde KOAH ile ilgili epidemiyolojik veriler sınırlı sayıdadır. Meslek gruplarına yönelik prevalans verileri bulunmamaktadır. 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının %13.6

olduğu (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) bildirilmiştir (11). Mevcut veriler ülkemizde 2.5-3 milyon KOAH'lı hastanın bulunduğunu işaret etmektedir. Aralık 2003-Ocak 2004 döneminde Kocabaş ve arkadaşları tarafından Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında; bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı, hastalık gelişimini etkileyen risk faktörleri ve hastalık yükü araştırılmıştır. Bu çalışmanın ilk sonuçları, Adana ilindeki 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %20 civarında olduğunu göstermektedir (12).

rnek ve arkadaşları tarafından Zonguldak'ta yaşayan >18 yaş, 611 kişinin değerlendirildiği çalışmada, solunum anketi ve spirometri uygulanmış olup, spirometri verileri GOLD rehberine göre değerlendirildiğinde, KOAH prevalansı tüm popülasyonda %15.2, popülasyonun %73.1'ini oluşturan 40 yaş üzeri grupta %17.8 olarak saptanmıştır. Erkek KOAH hastalarının %96.4'nde, kadın KOAH hastalarının %54'nde sigara öyküsü saptanmıştır (116).

Gnen ve arkadaşları tarafından Malatya'da KOAH prevalansını araştıran çalışmada, randomize olarak seçilmiş 30 kırsal ve 30 kentsel alanda 18 yaş üzerindeki bireylere solunum sistemi semptomlarını sorgulayan anket, pre ve postbronkodilatör solunum fonksiyon testi uygulanmıştır. Çalışmayı tamamlayan 1160 kişi arasında KOAH prevalansı %6.9 olarak saptanmıştır (E/K: 4/1). Sigara içen 40 yaş ve üzeri grupta KOAH prevalansı %18.1 iken geçen sigara içicilerde %4.5 olarak bulunmuştur. Kırsal kesimde, özellikle kadınlarda biyomass maruziyetinin yaygın olduğu (%54.5) izlenmiştir. Sigara içme prevalansı erkeklerde %57.2, kadınlarda %25.5 olarak saptanmıştır (117).

Çalışmamızda lkemizde yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak KOAH prevalansı daha düşük bulunmuştur. Bu durumun çalışma popülasyonumuzun sadece bir meslek grubunu içermesi, bu grupta toz, buhar gibi maruziyetlerin olmaması, çalışma popülasyonunun yarısının 40 yaş altında olması ve toplumdaki farklı özellikleri yansıtmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer olarak erkek predominansı saptanmıştır. Sigara içme oranları her iki cinsiyette benzer bulunmuştur.

Sonuç olarak, küresel bir sağlık sorunu olan KOAH'ın, prevalansının giderek artmakta olduğu, prevalansın tanımlamalara göre değerliği, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olup, erken tanı ve tedavide spirometrinin önemli role sahip

olduğu düşünölmektedir. KOAH'ın yaygınlığını değerlendirmede standart bir metodoloji geliştirmek amacıyla geniş, yeni çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KOAH, dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Geçmişteki kesinlikten yoksun ve değişken KOAH tanımları prevalans, morbidite ve mortalitenin sayısal değerlendirmelerini güçleştirmiştir. Dünyada, KOAH prevalansı ile ilgili çalışmalar hız kazansa da ülkemizde epidemiyolojik veriler sınırlı sayıdadır. Meslek gruplarında KOAH prevalansını değerlendiren çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, ilimizde İzmit Belediyesi sınırlarındaki okullarda görev yapmakta olan öğretmenlerde sigara içme ve KOAH prevalansı değerlendirilmiştir. Öğretmenlerde sigara içme prevalansı yüksek olup (~%44), KOAH prevalansı %2 bulunmuştur. KOAH prevalansının benzer çalışmalara göre daha düşük saptanmasının çalışma popülasyonunun seçili grubu içermesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Sigara alışkanlıkları açısından cinsiyet farkı izlenmezken, KOAH prevalansı erkeklerde daha yüksek saptanmıştır. Spirometrinin KOAH tanı ve tedavinin belirlenmesinde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda KOAH'ın yaygınlığını değerlendirmede standart bir metodoloji geliştirmek amacıyla daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

7. ÖZET

AMAÇ: Kronik, ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ve inflamasyonu ile karakterize sistemik bir hastalık olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ülkemizde KOA ile ilgili epidemiyolojik veriler sınırlı sayıdadır. Çalışmamızın amacı, ilimizde İzmit Belediyesi'ne bağlı okullarda görev yapmakta olan öğretmenlerimizde sigara içme ve KOA prevalansını saptamaktır. **METOD:** Prospektif çalışmada, çalışma hakkında bilgilendirilen katılımcılara fizik muayene, solunum sistemine ait yakınmaları ve sigara alışkanlıklarını sorgulayan anket ve portabl solunum fonksiyon testi cihazı ile solunum fonksiyon testi (SFT) uygulandı. GOLD rehberine göre postbronkodilatör FEV₁/FVC <%70 olan ve reversibilitesi olmayan olgular KOA kabul edildi. **BULGULAR:** 307'si kadın (%45), 378'i erkek (%55) olmak üzere ortalama yaşı 38.9 ± 8.9 yıl olan toplam 685 öğretmen çalışmaya alındı. 660 kişinin sigara alışkanlıkları değerlendirildiğinde; 291'inin (%44.1) sigara içen, 252'sinin (%38.2) sigara içmeyen ve 117'sinin (%17.7) sigarayı bırakmış olduğu saptandı. Kadınların %43.2'si, erkeklerin %44.8'i sigara içmekteydi. Solunum fonksiyon testine koopere olan 651 kişinin verilerine bakıldığında 510'unun (%78.3) spirometri değerlerinin normal olduğu izlendi. 115 kişide (%17.7) küçük hava yolu darlığı saptandı. 16 kişide (%2.5) hava yolu obstrüksiyonu saptandı. Bu olguların 5'i reversibl hava yolu obstrüksiyonu saptanarak çalışma dışında bırakıldı. SFT'de reversibilite testi negatif olan 11 KOA'lı olgunun 2'si (%18) kadın, 9'u (%82) erkek idi. Yaş dağılımına göre değerlendirildiğinde; 6'sının ≥40 yaşında olduğu izlendi. **SONUÇ:** KOA, önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Etyolojide en önemli faktör olan sigaranın bırakılması koruyucu hekimlikte birinci sırada yer alır. Erken tanı ve tedavide spirometrinin önemli role sahip olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: KOA, prevalans, spirometri

8. ABSTRACT

AIM: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) which is a systemic disease characterized by chronic, progressive airflow limitation and airway inflammation is an important cause of morbidity and mortality in the world. The epidemiological data are limited in our country. The aim of this study was to evaluate smoking and COPD prevalence of teachers working in the schools of Kocaeli City İzmit City Hall.

METHOD: In this prospective study; a questionnaire including respiratory symptoms and smoking habits was applied, physical examination was done and pulmonary function test was performed with portable spirometer in all participants who were accepted to join the study. According to the GOLD report, subjects who have post-bronchodilator FEV₁/FVC <70% and negative reversibility test were accepted as COPD.

RESULTS: Totally 685 teachers were included while 307 of them were female (45%) and 378 of them were male (55%) and mean age was 38.9 ± 8.9 years. When smoking habits were evaluated in 660 subjects; it was found that 291 of them (44.1%) were smokers, 252 of them (38.2%) were non-smokers and 117 of them (17.7%) were ex-smokers. Pulmonary function test was available in 651 subjects and 510 of them (78.3%) were defined as normal spirometric analysis. Small airway obstruction was found in 115 of the cases (17.7%) in whom FEF₂₅₋₇₅ level was found to be lower than 70% predicted. FEV₁/FVC level was lower than 70% in 16 subjects (2.5%). Five subjects who had positive reversibility test were excluded from the study. Remaining 11 patients who were considered as COPD consisted of 2 (18%) female and 9 (82%) male subjects. It was found that six of these patients had an age over than 40 years.

CONCLUSION: COPD is a preventable and treatable disease. As cigarette is the first etiological agent in COPD, smoking cessation is the first goal in preventative medicine. Spirometry has an important role in early diagnosis and treatment of COPD.

Key words: COPD, prevalence, spirometry

9. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report, 2007.
2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Umut S, Yıldırım N. İstanbul, Turgut Yayıncılık, 2005.
3. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; **349**:1498-1504.
4. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lancet* 2004; **364**:613-620.
5. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Bartu Saryal S, Acıcan T. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003.
6. Viegi G. Epidemiology of COPD: a European perspective. *Eur Respir J* 2003; **22**:3-7.
7. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F et al. Prevalence of airway obstruction in a general population. European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000; **117**:Suppl.2, 339S-345S.
8. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, Aldington S, Muellerova H, Beasley R. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007; **30**:232-239.
9. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernandez-Fau L. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; **118**:981-989.
10. Menezes AM, Perezes-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; **366**:1875-1881.

11. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; **24**:3-18.
12. Kocabaş A ve ark. Adana BOLD çalışması
13. Coogan PF, Adams M, Geller AC et al. Factors associated with smoking among children and adolescents in Connecticut. *Am J Prev Med* 1998; **15**:17-24.
14. Murray M, Kiryluk S, Swan AV. School characteristics and adolescent smoking. Results from the MRC/Derbyshire Smoking Study. *J Epidemiol Community Health* 1984; **38**:167-172.
15. Marakoğlu K, Erdem D, Çivi S. Konya'da ilköğretim okullarındaki öğretmenler arasında sigara içme durumu. *Toraks Dergisi* 2007; **8(1)**:37-40.
16. Kocabaş A. Öğretmenlerde sigara içme alışkanlığı. *Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1998; **5**:51-61.
17. Yüksel GE, Uzaslan KE, Balkanlı H ve ark. Orta dereceli okul öğretmenlerinde uygulanan sigara anketi sonuçları. *Solunum Hastalıkları* 1999; **10**:55-60.
18. Danacı EA, Yorgancıoğlu A, Çelik P ve ark. Manisa ili lise öğretmenlerinin sigara içmeye karşı tutumları. *Toraks Dergisi* 2001; **1**:16-20.
19. Demirel Y, Toktamış A, Nur N, Sezer E. İlköğretim okullarındaki öğretmenlerde sigara içme durumu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004; **24**:492-494.
20. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1-25.
21. Hnizdo E, Glindemeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for COPD. *Journal of COPD* 2006; **3**:1-6.
22. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, et al. FEV₁/FVC ratio of %70 misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006; **130**:200-236.
23. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; **22(2)**:268-273.

24. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; **26**(5):948-968.
25. Hankinsons JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **159**:179-187.
26. Gold DR, Wang MPH, Wypij D, et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; **335**:931-937.
27. Vollmer WM. Epidemiology of COPD: overview and the US perspective. *Eur Respir J* 2003; **22**:Supp 43:1s-3s.
28. ERS: European Lung White Book. London, 2003;34-43.
29. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, Buist AS. COPD Prevalence in Salzburg, Austria: Results From the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; **131**:29-36.
30. Benediktsdóttir B, Gudmundsson G, Jörundsdóttir KB, Vollmer W, Gíslason T. Prevalence of COPD in Iceland (BOLD study). *Laeknabladid* 2007; **93**(6):471-477.
31. Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS, Vollmer WM, Skucha W, Harat R, Pajak A, Gasowski J, Frey J, Nastalek P, Twardowska M, Janicka J, Szczeklik A. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region – results from the BOLD Study in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* 2007; **117** (9):402-409.
32. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; **48**:1185-1191.
33. Hansel TT, Barnes PJ. An atlas of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). New York, Parthenon Publishing Group, 2004; 1-19.
34. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; **117**:5-9S.
35. Strassels SA. Economic consequences of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; **5**:100-104.
36. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; **6**:253-258.

37. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD. *Eur Respir J* 1997; **10(4)**: 822-827.
38. Rijcken B, Britton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp Monograph* 1998; **3**:41-72.
39. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: result from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;**13(5)**: 1109-1114.
40. Hogg J. Latent adenoviral infections in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 1997; **7**: 216-220.
41. Rautalahti M, Virtamo J, Haukka J, et al. The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on COPD symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**:1447-1452.
42. Wiederman HP, Stoller JK. Lung disease due to α -1 antitrypsin deficiency. *Curr Opin Pulm Med* 1996; **2**:155-160.
43. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, Drazen JM, Kwiatkowski DJ, Chapman HA, Campbell EJ, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002; **70**:1229-1239.
44. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; **364**:709-721.
45. Joos L, Pare PD, Standford AJ. Genetic risk factors. In: Voelkel NF, MacNee W (eds), *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc, 2002; 56-64.
46. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; **350**:630-633.
47. Peleman RA, Ryttila PH, Kips JC, Joss GF, Pauwels RA. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; **13**:839-843.

48. Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, Van Vyne T, Simony-Lafontaine J, Lequeu N, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; **92**:537-548.
49. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**:852-857.
50. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzo H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**:1666-1672.
51. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, rapid decline of FEV₁ in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; **51**:267-271.
52. Tetley TD. Macrophages and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; **121**: 156S-159S
53. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**: 822-826.
54. Majo J, Ghezzo H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001;**17**:946-953.
55. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**: 449-453.
56. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**150**:1646-1652.
57. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic

- obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; **356**:1480-1485.
58. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160(3)**: 893-898.
59. Pesci A, Balbi B, Majori M, Cacciani G, Bertacco S, Alciato P, Donner CF. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; **12(2)**: 380-386.
60. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153(2)**: 530-534.
61. De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153(2)**: 633-637.
62. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **156**:341-357.
63. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airway disease. *Eur J Pharmacol* 2001; **429**:195-207.
64. Stanescu DC, Pride NB. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (eds), *Respiratory Medicine*. Edinburgh, WB Saunders Company, 2003; 1155-1170.
65. Brown LK. Sleep-related disorders and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care Clin N Am* 1998 ; **4(3)**: 493-512.
66. Takasugi JE, Goldwin JD. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *The Radiol Clin North Am* 1998; **36(1)**: 29-55.
67. Donahoe M, Rogers RM. Laboratory evaluation of the patient with chronic obstructive pulmonary disease. In: Cherniack NS (ed). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1991; 373-386.

68. Yavuzer S, Karabıykoğlu G, Ocakçioğlu B, Akçakoca Ö. COPD, platelet functions and n-acetyl cysteine. *Journal of Ankara Medical School* 1997; **19**:121-125.
69. Anthonisen NR, Connet JE, Kiley JP, Altos MD, Bailey WC, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; **272**:1497-1505.
70. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease: The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**:381-390.
71. Barnes PJ. Therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2003 ; **97(1)**: 87-94.
72. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; **281**:72-76.
73. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; **55**: 987-999.
74. A US Public Health Service Report. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; **283**: 3244-3253.
75. Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory disease: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; **29**:390-417.
76. Barnes PJ. Airway Pharmacology. JF Murray, JA Nadel. Textbook of Respiratory Medicine. WB Saunders Philadelphia. Second edition. 1994; 285-91.
77. Jonhson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting B2 adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001; **120**:258-270.
78. Mahler DA, Donohue JF, Barbea RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, Yancey SW, Zakes BA, Richard KA, Anderson WH. Efficacy of salmeterol xinofoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;**115**:957-965.
79. Jones PW, Bosh YK, in association with an international study group. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**:1283-1289.

80. Cazzola M, Santangelo G, Piccol A, Salzillo A, Matera MG, D'Amto G, Rossi F. Effect of salmeterol and formeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmo Pharmacol* 1994; **7**:103-107.
81. Umut S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı seminer notları 3. İstanbul, Format matbaacılık, 2001.
82. Rennard SI. New therapeutic drugs in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002; **8(2)**: 106-111.
83. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Umut S, Erdinç E. (eds.) İstanbul, Turgut Yayıncılık, 2000.
84. Rees PJ. Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. İn:
85. Persson CGA. Xanthines as airway anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988; **81**:615-617.
86. Landells LJ, Szilagy CM, Jones NA, Banner K, Allen JM, Doherty A, et al. Identification and quantification of phosphodiesterase 4 subtypes in CD4 and CD8 lymphocytes from healthy and asthmatic subjects. *Br J Pharmacol* 2001; **133**:722-729.
87. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; **8**: 1398-1420.
88. ATS statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**: 78-83.
89. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; **340**:1948-1953.
90. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; **353**:1819-1823.

91. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ* 2000; **320**:1297-1303.
92. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:407-412.
93. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; **340**:1941-1947.
94. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, Dickinson G, Brison R, Rowe BH, Dreyer J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; **348**:2618-2625.
95. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; **40**:832-835.
96. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, Balslov S, Evald T, Maltbaek N, Gunnensen G, Garsdal P, Sander P, Pedersen JZ, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general wellbeing in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994; **88**:531-535.
97. Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, Isidori P, Tubaldi A, Sanguinetti CM. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999; **66(6)**: 491-492.
98. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herrwaarden C, Pellegrino R, van Schayck CP, Olivieri D, Del Donno M, De Backer W, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomised on NAC Cost-Utility Study, BRONCHUS): a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2005; **365**:1552-1560.

- 99.** Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; **106**:196-204.
- 100.** Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, editors. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: W.B. Saunders; 1994. 621-633.
- 101.** Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, editors. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield, UK: ERS Monograph; 1998. 264-277.
- 102.** Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; **125**:2011-2020.
- 103.** Alfageme I, Vazaque R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, Merino M, Perez J, Lima J. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; **61**:189-195.
- 104.** Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation consensus conference report. *Chest* 1996; **116**:521-534.
- 105.** American Thoracic Society Statement. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**:1107-1113.
- 106.** Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck B. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender and smoking habits. *Respiration* 2005; **72**(5):471-479.
- 107.** Kotaniemi J-T, Sovijärvi A, Lundbäck B. Chronic obstructive pulmonary disease in Finland: Prevalence and risk factors. *Journal of COPD* 2005; **2**(3):331-339.
- 108.** Jaén Díaz JI, de Castro Mesa C, Gontán García-Salamanca MJ, López de Castro F. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and risk

- factors in smokers and ex-smokers. *Cad Saude Publica* 2005; **21(5)**:1565-1573.
- 109.** Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E. Internal variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; **370(9589)**:741-750.
- 110.** Frank TL, Hazell ML, Linehan MF, Morris JA, Frank PI. The estimated prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general practice population. *Primary Care Respir J* 2007; **16(3)**:169-173.
- 111.** Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; **60**:842-847.
- 112.** Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; **28**:523-532.
- 113.** Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, Chen B, Wang C, Ni D, Zhou Y, Liu S, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, Ran P. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **176**:753-760.
- 114.** Menezes A, Macedo CS, Gigante DP, Costa JD, Olinto MT, Fiss E, Chatkin M, Hallal PC, Victora CG. Prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease according to symptoms and spirometry. *Journal of COPD* 2004; **1(2)**:173-179.
- 115.** Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, Orduz C, Guevara DP, Maldonado D. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008; **133(2)**:333-334.
- 116.** Ornek T, Tor MM, Kiran S, Kart L. Prevalence of COPD in Zonguldak province of Turkey . ERS congress, Munich 2006.

117. Günen H, Hacıevliyagil S, Yetkin O, Gülbaş G, Mutlu L, Pehlivan E.
Prevalence of COPD: First epidemiological study of a large region in Turkey.
Eur Respir J of Internal Med ;19(7):499-504.

