

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI'NDA (KOAİ)
MORTALİTE VE MORBİDİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr.Bülent YILMAZ
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2009

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI'NDA (KOAİ)
MORTALİTE VE MORBİDİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Bülent YILMAZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. İbrahim AKKURT

SİVAS
2009

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, tıpta uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN.....

ÜYE.....

ÜYE.....

ÜYE.....

ÜYE.....

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

DEKAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 10/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 4363 sayılı yazısı ile uygun görülen 'tez yazım klavuzuna, göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vi
TABLOLAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. 1.1 KRONİK OBSTRÜKTİFAKİĞER HASTALIĞI TANIM.....	3
2.1.2.KOAH Epidemiyoloji	3
2.1.3 Risk faktörleri.....	4
2.1.4 Patogenez.....	9
2.1.5 Fizyopatoloji.....	14
2.1.6.Klinik özellikler	15
2.1.7. Tanı ve evreleme.....	16
2.1.8. Tedavi.....	19
2.1.9. Doğal seyir ve prognoz.....	22
2.2. KOAH alevlenmesi.....	22
2.2.1. KOAH akut atakta klinik değerlendirme.....	24
2.2.2.KOAH akut atakta tedavi.....	29
2.2.3 KOAH akut atakta hastaneden taburcu etme.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1 Çalışmanın şekli.....	35
3.2 Olgu seçimi ve hastalar.....	35
3.3 Çalışmaya Alınma Kriterleri	35
3.4 Çalışmadan Dışlanma kriterleri.....	35
3.5 İstatistiksel Yöntem.....	36
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKLAR.....	70

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanma aőamasından baőlayarak sonuçlandırılmasına kadar geçen tüm evrelerinde yardımlarını esirgemeyen tez hocam Sayın Prof. Dr. İbrahim Akkurt'a, ayrıca Sayın Doç. Dr. Öznur Abadoğlu' na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sefa Levent Özşahin'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer Tamer Doğan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sulhattin Arslan'a ve ayrıca katkılarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ınar'a teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI'NDA (KOAİ) MORTALİTE VE MORBİDİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalıktır. Diğer hastalıkların mortalitesi düşerken, KOAİ' in mortalitesi gittikçe artmaktadır. Günümüzde KOAİ' da yaşam süresini uzattığı bilinen tek tedavi yöntemi uzun süreli oksijen tedavisidir (USOT). Ayrıca sigara içiminin bırakılması yıllık FEV1 kaybını azaltarak mortaliteyi olumlu etkilemektedir. KOAİ' lilerde mortalite ve morbidite üzerine etkili başka faktörlerin de olup olmadığını araştırmak için bu çalışma planlandı.

Kliniğimizde [1 Ocak - 31 Aralık 2002] tarihleri arasında KOAİ akut alevlenme tanısı ile yatan toplam 209 hastadan, 2008 yılında yani 6 yıl sonra yaşam bilgisine ulaşılan 178 hasta çalışmaya alındı. Grup I (yaşayan) ve Grup II (ölen) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup I' deki 64 hastanın yaş ortalaması 63,17±8.72 yıl ve Grup II' deki 114 hastanın yaş ortalaması 66,32±8,68 yıldır. Grup I' deki 64 hastanın 36 sı erkek (%56,3), 28'i (%43,8) kadın, Grup II' deki 114 hastanın 83'ü (%72,8) erkek, 31'i (%27,2) kadındır. Çalışmamızda Grup I' de 31 olgu (%60,8), Grup II' de 62 olgu (%68,9) aktif sigara içicisiydi. USOT kullanım süresi arttıkça yaşam süresi de artmaktaydı (p<0,05).

Grup II olguların Kaplan -Meier yaşam analizinde kadınların erkeklerden daha uzun süre yaşadığı görüldü (p<0,05). Bu analizlerde vücut kitle indeksi (VKİ) 20' nin altında, beyaz küre sayısı 10 bin/mm³' ün üzerinde, sigara içen, PaO₂ si 55 mmHg' in altında, PCO₂ si 45 mmHg' in üstünde, KOAİ evresi ileri olan olguların yaşam süresinin daha kısa olduğu saptandı.

Sonuç olarak KOAİ erkeklerde daha mortal seyretmektedir. KOAİ' da yaşam süresini uzatan kanıtlanmış tek tedavi yöntemi USOT' tur. Mortalite üzerine etkisi araştırılan diğer faktörler üzerinde, daha fazla çalışma yapılması gerektiği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: KOAİ, USOT, mortalite.

SUMMARY

THE FACTORS THAT EFFECT MORTALITY AND MORBIDITY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is an important disease that causes mortality and morbidity worldwide. While mortality of other diseases are decreasing, mortality of COPD is increasing progressively. Today only treatment known to increase life expectancy of COPD patient is Long Term Oxygen Therapy (LTOT). Additionally cease of smoking effects mortality positively by decreasing yearly loss of FEV1(Forced Expiratuar Volüme 1). This study planned to see if there is other factors effecting the mortality and morbidity of COPD patients.

209 patients who administered to our clinic between 1 January 2002 and 31 December 2002 for acute exacerbation of COPD, of those 178 patients whose information obtained contributed to our study and divided into two groups. Group I (Alive) Group II (Dead). Average age of 64 patients in Group I was $63,17 \pm 8.72$ years, in Group II average age of 114 patients was $66,32 \pm 8,68$. 36 of 64 patients in Group I was male (56.3 %), 28 was female (43.3%). 83 of 114 patients in Group II was male (72,8 %), 31 was female (27,2 %). 31 subjects in Group I (60.8 %) and 62 subjects in Group II (68.9 %) were smokers. LTOT usage duration increased lifetime increased as well.

In Kaplan-Meier life analysis of Group II, it's determined that women lives longer than men and this was statistically significant ($p < 0,05$). In these analyses, patients who have Body Mass Index' i (BMI) lower than 20, white blood cells over $10^3 / \text{mm}^3$, PaO2 lower than 55 mmHg, PCO2 higher than 45 mmHg ,who are smoking and have high grade COPD determined to have lower lifetime.

As a result, COPD is more mortal among men. Only treatment showed to improve lifetime is LTOT. We believe that further studies need to be done about other factors being researched that are affecting mortality.

Key Words: COPD, LTOT, mortality

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAT: alfa 1 antitripsin

AKG: Arteriyel kan gazı

ALB: Albumin

ALT: Alanin amino transferaz

AST: Aspartat amino transferaz

ATS: American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği)

BE: Base excess (baz fazlası)

BK: Beyaz küre

VKİ: Vücut kitle indeksi

BUN: Kan üre azotu

Ca: Kalsiyum

Cre: Creatinin

CRP: C-Reaktif proreïn

DM: Diyabetes mellitus

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

CO: Karbonmonoksit

CO₂: Karbondioksit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ERS: Europea Respiratory Society (Avrupa Solunum Derneği)

FEV₁: Forced Expiratuar Volüme 1 (1. Saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm)

FVC: Forced Vital Capacity (Zorlu vital kapasite)

FEV₁/FVC: Zorlu ekspirasyon 1. saniyedeki volümünün zorlu vital kapasiteye oranı

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite

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

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

IL: İnterlökin

K: Potasyum

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

LT: Lökotrien

LDH: Laktat dehidrogenaz

L/dk: Litre/dakika

JVP: Juguler venöz basınç

MRC: Medical Research Council

mmHg: Milimetre civa

MI: Miyokard infarktüsü

Na: Sodyum

NİMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon

PAP: Pulmoner arter basıncı

PHT: Pulmoner hipertansiyon

PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PLT: Platelet

PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

PM10:10 mm küçük inhale edilebilen partiküler madde

Sedim: Sedimentasyon

SFT: Solunum fonksiyon testi

SaO₂: Yüzde oksijen saturasyonu

TKŞ: Tokluk kan şekeri

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi

V/Q: Ventilasyon perfüzyon oranı

NF-KB :Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells

TABLOLAR

Tablo 2.1: KOAH'ta Risk faktörleri.....	4
Tablo 2.2: AAT Eksikliği Araştırma Kriterleri	7
Tablo 2.3: KOAH Tanısını düşündüren önemli faktörler	17
Tablo 2.4: KOAH'ta Fizik muayene bulguları	17
Tablo 2.5: GOLD 2006 KOAH'ın evrelendirilmesi.....	18
Tablo 2.6:USOT (Uzunsürelili O ₂ tedavisi) endikasyonları.....	21
Tablo 2.7: GOLD 2006 rehberine göre KOAH'da evrelere göre tedavi basamakları	21
Tablo 2.8: KOAH'ta yaşam süresini kısaltan faktörler	22
Tablo 2.9: KOAH'da Akut Alevlenme Nedenleri	24
Tablo 2.10: KOAH alevlenmesinde ev tedavisi	29
Tablo 2.11: KOAH alevlenmesinde hastane tedavisi.....	30
Tablo 2.12: NİMV Seçim Kriterleri	32
Tablo 2.13 : NİMV Dışlama Kriterleri	32
Tablo 2.14: İnvazif Mekanik Ventilasyon endikasyonları	33
Tablo 2.15: KOAH Alevlenmesinde hastaneden taburcu kriterleri	33
Tablo 3.1 : Olgu seçimi ve hastalar.....	35
Tablo 4.1 Hastaların Demografik Bilgilerine Göre dağılımları.....:	38
Tablo 4.2: Grup II Olguların Yaşam Sürelerine Göre(Ay) Kaplan –Meier Yaşam Tablosu	39
Tablo 4.3: Grup II Olguların VKİ' e Göre Kaplan –Meier Yaşam Tablosu.....	41
Tablo 4.4: Mesleğe Göre Grup I ve Grup II Olguların karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.5: Hastaların Sigara Öyküleri ve içme süresi, Maruziyet ve süresi, Ek Hastalık ve sürelerine Göre Dağılımı	44

Tablo 4.6: Grup I ve Grup II Olgularının Kullandığı İlaçlar Yönünden Karşılaştırılması	45
Tablo 4.7: Grup I ve Grup II Olgularının Hemogram Sedim ve CRP Değerlerinin Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.8: Grup I ve Grup II Olgularının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.9 Grup I ve Grup II Olguların Arter Kan gazları Değerlerinin Karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.10: Grup I ve Grup II Olguların SFT Değerlerinin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.11: Grup I ve Grup II Olguların KOAH Evresine göre Dağılımı.....	50
Tablo 4.12: Grup I ve Grup II Olguların USOT Alıp Almadığına Göre Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.13: Grup I ve Grup II Olguların BİPAP ve nebulizatör kullanma Durumuna Göre Karşılaştırılmaları.....	51
Tablo 4.14: Grup I ve Grup II Olguların KOAH süresi, Semptom süresi, USOT süresi, Nebulizatör Kullanma süresi, BİPAP kullanma süresine göre Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.15: Grup I ve Grup II Olguların 2002-2008 de hastanede yatılan gün sayısı bakımından karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.16: Grup I olguların 2002-2008 yılı atak sayılarının dağılımı.....	55
Tablo 4.17: Grup II olguların 2002-2008 yılı atak sayılarının dağılımı.....	55

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: KOAH'da inflamatuvar hücreler, ürünleri ve sonuçları.....	10
Şekil 4.1: Grup II Olguların Yaşam Sürelerine Göre (Ay) Kaplan –Meier Yaşam Grafiği.....	40
Şekil 4.2: Şekil 4.2 Grup II Olguların VKİ' e Göre Kaplan –Meier Yaşam Süresi Grafiği.....	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı kısıtlılığı ile karakterize genellikle ilerleyici; zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen inflamatuvar akciğer hastalığıdır. Tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalıktır (1,2). KOAH, dünyada 4. en sık ölüm nedenidir ve 2020'li yıllarda 3. sıklıktaki ölüm nedeni olacağı düşünülmektedir (3).

KOAH tedavisinde amaç semptomların azaltılması, atakların önlenmesi, yaşam süresinin uzatılması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (1,2). Bronkodilatatör ilaçlar semptomatik KOAH tedavisinin temelini oluşturmaktadır. KOAH'da β -2 agonistler, antikolinerjikler, teofilin ve kortikosteroidlerden oluşan ilaç tedavisi ile yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi iyileşmekle birlikte birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümdeki (FEV_1) azalma ve mortalite oranı etkilenmemektedir (1,2,4). Günümüzde sadece sigaranın bırakılması ve uzun süreli oksijen tedavisinin (USOT) KOAH'lı hastalarda mortaliteyi azalttığı kesin olarak gösterilmiştir (4,5).

KOAH'ın ilerleyici seyri sırasında hastalar yılda 1-4 kez alevlenme geçirebilir. Günlük aktivitelerin kısıtlanması, yaşam kalitesinin bozulması, alevlenmelerde oluşan solunum yetmezliği ve hastanın yoğun bakımda kalması, erken yaşta ölüm ya da iş gücü kaybı oluşturması nedeniyle sosyoekonomik yönden toplum için ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturur. Alevlenmelerin bir çoğu hafif düzeyde olup hastane dışında tedavi edilebilirken, bazı ataklar hastane, hatta yoğun bakım şartlarında tedavi gerektirir (1,2). KOAH alevlenmelerinin nedeninin %85-90'nın enfeksiyon olduğu gösterilmiştir (1). Enfeksiyonu kalp yetmezliği ve aritmiler, pnömotoraks, akciğer embolisi, uygunsuz oksijen kullanımı, solunum depresyonu yapan bazı ilaçlar, bazı metabolik hastalıklar, beslenme bozukluğu, son dönem solunum yetmezliği ve ilaçları kullanmama gibi sebepler izler (1).

USOT ve sigaranın bırakılmasının mortaliteyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca KOAH alevlenmede, nedeni ne olursa olsun hastalığın morbidite ve mortalitesini artırır. Biz de bu çalışmada, KOAH alevlenme nedeni ile yatan hastalarda 6 yıllık bir takipte mortalite ve morbiditeyi etkileyen başka faktörlerin de olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

2.1.1. TANIM

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAHA) tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize genellikle ilerleyici; zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar akciğer hastalığıdır (1). Genetik olarak duyarlı kişilerin bu risk faktörleri ile uzun süre ve yüksek dozda karşılaşmaları sonucu kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit ve/veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (6). KOAHA tanısı alan bir hastada altta yatan patolojiler;

- Kronik bronşit
- Amfizem'dir.

Kronik bronşit, başka bir nedene bağlı olmayan, en az ardışık iki yıl ve en az üç ayın çoğu gününde öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının olması şeklinde tanımlanır. Amfizem ise, patolojik bir tanımlamadır ve akciğerin gaz alış verişini yapan bölümlerinin distansiyonu ve yıkımı şeklinde tanımlanır (1). *European Respiratory Society (ERS)*'ye göre kronik bronşit, ekspektorasyona neden olan, bronşial sekresyonda, kronik veya rekürren artış olmasıyla tanımlanır. Bu sekresyonlar, diğer pulmoner ve kardiyak nedenlere bağlı olmaksızın, en azından 2 ardışık yıl için, yılın minimum 3 ayında çoğu günlerde vardır. Bu sekresyonlar, hava akımı sınırlanması olmadığında da meydana gelebilir (7). Tanı genellikle klinik özelliklere dayanılarak konulmaktadır. Amfizemin temel klinik özellikleri şiddetli hava akımı obstrüksiyonu ile birlikte ilerleyici dispne, hava tutulması ve difüzyon kapasitesindeki azalmadır (8). *American Thoracic Society (ATS)*'nin 1995 yılında yayınladığı Tanı ve Tedavi Rehberi'nde önerdiği tanımlamaya göre Amfizem; terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (9).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Günlük aktivite kısıtlaması ve sosyoekonomik yük oluşturması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzde KOAHA dünyada en sık görülen ölüm nedenleri içinde

dördüncü sırada yer almaktadır. Dünya üzerindeki 600 milyon KOAH'lı hastanın her yıl 2.5 milyonu ölmekte, önümüzdeki yıllarda bu rakamın daha da artması beklenmektedir (1). Türkiye'de 2.5-3 milyon KOAH'lı hastanın bulunduğu tahmin edilmektedir (10). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre de hastalık prevalansı tüm dünyada erkeklerde 9.3/ 1000, kadınlarda 7.3/ 1000 dir. (1,3,6). Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve mesleki toksik ajanlarla daha çok karşılaşmaları ile açıklanmaktadır. KOAH'ın, 2020 yılında 3. sıklıktaki ölüm nedeni olması beklenmektedir (1).

2.1.3.RISK FAKTÖRLERİ

KOAH'la ilişkili risk faktörleri Tablo 2.1 de görüldüğü gibi hem konakçı ile ilgili faktörleri hem de çevresel maruziyetleri içermektedir. Sigara, mesleki ve çevresel toz ve gazlara maruz kalma, herediter α -1 antitripsin eksikliği KOAH gelişiminde belirlenmiş olan risk faktörleridir. Muhtemel risk faktörleri arasında hava kirliliği, pasif sigara dumanına maruz kalma, solunum sistemi infeksiyonları, bronş aşırı duyarlılığı, genetik ve ırk sayılabilir (1,11). KOAH'ın gelişmesi ve progresyonunda sigaranın en belirgin faktör olduğu bilinmesine rağmen, sigara içenlerin % 25'inden azında KOAH gelişmesi, sigara içmeyenlerde de KOAH'a bağlı mortalitenin % 15'ten fazla olması, sigaradan başka faktörlerin de etiolojide önemli olduğunu desteklemektedir.

Tablo 2.1. KOAH'ta risk faktörleri	
Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Sigara İçimi	α -1 antitripsin eksikliği
Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu aşırı cevaplılığı
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb)
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	

2.1.3.1 SİGARA

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içiciliğidir. Gelişmiş ülkelerde sigara veya diğer tütün ürünleri KOAH gelişiminin % 80-90'ından sorumludur (1,6). ABD' de 1980'li yıllardaki KOAH' a bağlı mortalitenin, erkeklerde yaklaşık %85, kadınlarda yaklaşık %70 oranlarında sigarayla bağlantılı olduğu bulunmuştur.(6,12).

İçilen sigara miktarı ile FEV₁'deki yıllık azalmanın büyüklüğü arasında çok güçlü bir doz-cevap ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Çok sayıdaki çalışmalarda, sigaranın bırakılmasıyla FEV₁'de yıllık azalma hızının hiç sigara içmeyenlerin düzeyine indiği gösterilmiştir (13). Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile [Günde içilen sigara miktarı (Paket) x sigara içme süresi/yıl] yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü vardır. Sigaranın bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelmeye, FEV₁'deki yıllık azalmada küçülme, solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir (14).

Sigara içenlerin % 50'sinde kronik bronşit gelişirken ancak % 15-20'sinde klinik olarak anlamlı KOAH gelişmektedir. Bu durum, kişisel duyarlılıkların farklı olmasıyla açıklanmaktadır (6,14). Pasif sigara içiminin akciğer fonksiyon kaybına neden olduğu ve kronik bronşit riskini artırdığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, evde pasif sigara içiminde kronik bronşit için olabilirlik oranı 1.90 iken evde ve işyerinde yoğun (günde 8 saatten fazla) pasif sigara dumanına maruz kalanlarda bu oran 3.07 olarak bulunmuştur (15).

2.1.3.2 MESLEKSEL MARUZİYET

Meslek nedeniyle toz, duman ve gazlara maruz kalmanın, KOAH gelişiminde önemli rolü vardır. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir (16).

Meslek nedenli maruz kalma sonucu yıllık FEV₁'de azalmanın hızlanması, KOAH prevalansı ve mortalitesini artırmaktadır. Meslekleri nedeniyle zararlı maddeler soluyan kişiler ayrıca sigara da içiyorlarsa, KOAH gelişme riski daha da artmaktadır (16). Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yeterince yoğun ve uzun süre karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığında, FEV₁ azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur (17).

2.1.3.3 İÇ ve DIŞ ORTAM HAVA KİRLİLİĞİ

Dünyanın pek çok bölgesinde insanların çoğu tezek, odun, bitki artıkları gibi maddeleri kapsayan ve genel olarak *biomass* olarak adlandırılan katı yakıtları enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Bunların yanması ile nitrik oksit, karbonmonoksit, kükürt dioksit, azot dioksit, polisiklik organik maddeler, benzpiren, karbon ortaya çıkar. Bu katı yakıtların sürekli olarak yakılması, çocukluk çağından itibaren bunların solunmasıyla ve evlerdeki yetersiz havalandırma koşulları nedeniyle zamanla KOAH'a neden olmaktadır (18). Sigara içmeyen kadınlarda görülen KOAH'ın etyolojisinde *biomass*'ı düşünmek gerekir ve özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için önemlidir.

Meksika'da yapılan bir araştırmada *biomass* maruziyeti tespit edilen kadınlarda olabilirlik oranı kronik bronşit için 3.9, kronik bronşit ile birlikte kronik hava akımı obstrüksiyonu için 9.7 bulunmuştur (19). Kolombiya'da odun ateşine bağlı ev içi hava kirliliğinde obstrüktif hava yolu hastalığı için olabilirlik oranı 3.4 olarak bulunmuştur (20).

Dış ortam hava kirliliği solunum fonksiyon kaybına, kronik bronşite yol açabilir ve KOAH semptomlarını kötüleştirerek, atakları arttırabilir. Bir birim havada (m³) bulunan, 10mm'den küçük inhale edilebilen partiküler madde (PM₁₀) miktarında her 10mcg artmanın, KOAH prevalansında %2 artışa neden olduğu tahmin edilmektedir (21).

2.1.3.4 α -1 Antitripsin Eksikliği

KOAH patogenezinde farklı bir çok genin olduğu ileri sürülmüştür ancak gen çalışmalarının sonuçları genellikle tutarsızdır. KOAH'a yol açtığı bilinen kanıtlanmış tek genetik anormallik α -1 antitripsin eksikliği (AAT) dir (16,22). AAT karaciğerden ve alveoler makrofajlardan sentez edilen ve bilinen en az 75 alleli olan bir akut faz proteindir. Normal olanı M allelidir. Ağır AAT eksikliği S ve Z allellerinde, orta derecede AAT eksikliği MZ ve MS genotiplerinde görülür (23).

AAT, proteolitik enzimlerin majör inhibitörü olup, alt solunum yollarında kuvvetli bir doku yıkıcı proteaz olan nötrofil elastazın akciğer dokusunda yaratacağı yıkımı önler. Bu koruyucu mekanizma çalışmadığında alveol duvarları hasarlanır ve amfizem oluşur. Ağır AAT eksikliği, amfizem ile birlikte sıklıkla bronşite, nadiren de bronşektaziye yol açar. Gelişen amfizem panasiner özellikte olup genellikle akciğer bazallerinden başlar (16).

Seyrek görülen bu resesif geçişli hastalık en sık Kuzey Avrupa’da saptanmaktadır (1,24). Amerika Birleşik Devletleri’nde AAT eksikliğini, KOAH’ ılı hastaların % 1’inden daha küçük bir bölümünde hastalık gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir. (16).

Z varyantının homozigotluğu normal M allele göre çok önemli oranda AAT eksikliğini gösterdiği için, ZZ fenotipi olan insanlarda sigara içmeseler bile solunum fonksiyonlarında belirgin bir azalma saptanabilir (25). AAT eksikliğini araştırma kriterleri Tablo 2.2 de gösterilmiştir.

Tablo 2.2 AAT Eksikliğini Araştırma Kriterleri (16)

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

2.1.3.5 BRONŞ HİPERREAKTİVİTESİ

Bronşlardaki hiperreaktivitenin KOAH gelişiminde risk faktörü olabileceğini ilk kez “*Dutch hipotezi*” ile ortaya atılmıştır. Buna göre kronik hava yolu obstrüksiyonunun temelinde atopik hastalık, hava yolunda hiperreaktivite ve eozinofiliye yatkınlık bulunmakta, dış kaynaklı bir faktör, örneğin sigara içiminin etkisiyle de kronik hava yolu obstrüksiyonu ortaya çıkmaktadır (16). Ancak, daha sonra yapılan çalışmalarda, atopi, IgE ve hava yolu aşırı yanıtlılığı ile sigara içimi ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkiler çok net olarak ortaya konulamamıştır. Sigara içenlerde akciğer fonksiyon kaybının hava yolu aşırı duyarlılığına bağlı olabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Hava yolu aşırı duyarlılığı olan bir grup sigara

içende, normal sigara içicilere kıyasla akciğer fonksiyon kaybının daha hızlı olduğu saptanmıştır (26).

2.1.3.6 SOSYOEKONOMİK DURUM

Düşük sosyoekonomik koşulları olan kişiler arasında KOAH sıklığı daha fazladır. Kalabalık ortamda yaşama, enfeksiyonlar, sigara içimi ve biomass maruziyeti, düşük sosyoekonomik koşulların KOAH gelişimini etkileyen komponentleri olabilir (27). Bir populasyon çalışmasında KOAH tanısı almış hastaların, düşük sosyoekonomik sınıfta 3 kat daha fazla olduğunu saptamıştır (28). Düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayanlarda akciğer fonksiyonları daha düşük bulunmakta, hastalığın mortalite ve morbiditesini artırmaktadır (16).

2.1.3.7 DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞI

Akciğer gelişimi annenin gebelikteki ve laktasyon dönemindeki sağlığı, doğum ağırlığı ve çocukluk dönemindeki sağlığı ile ilişkilidir. Maksimum akciğer fonksiyonlarına kavuşamayan kişilerde KOAH gelişme riski artmıştır (29). Fetal dönemde ve doğduktan sonra akciğer gelişimi zayıf olan kişilerde sigara içimi akciğer fonksiyonlarının hızla bozulmasına yol açabilir

2.1.3.8 CİNSİYET

Geçmişte yapılan çalışmaların çoğunda KOAH prevalansı ve mortalitesinin kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (30). Son yıllarda gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar, hastalık prevalansının kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit olduğunu göstermektedir (31). Bazı çalışmalar kadınların tütünün etkilerine erkeklerden daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (1).

2.1.3.9 SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Çocukluk çağındaki solunum sistemi enfeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını bozarak erişkin yaşta KOAH gelişimine yol açar.

Özellikle viral enfeksiyonlar (respiratuvar sinsityal virüs) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki dönemlerinde solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir (32).

2.1.3.10 BESLENME

Malnütrisyon ve kilo kaybı solunum kaslarının gücünün ve kas kütlesinin azalmasına neden olur. Vücut kitle indeksi (VKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (33).

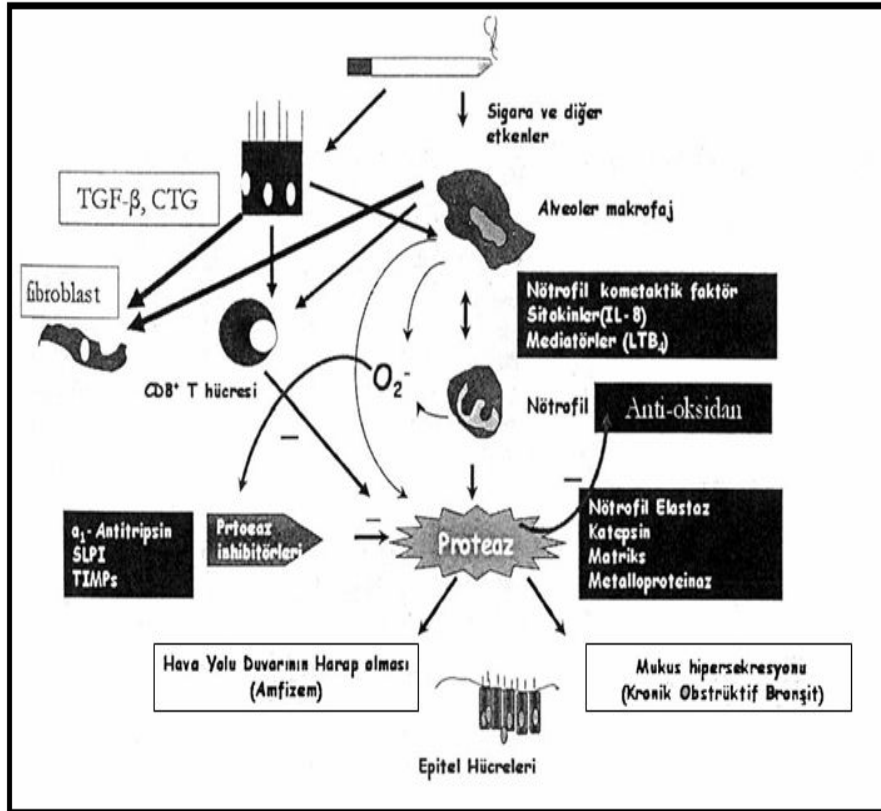
Diyetle alınan antioksidan özellikteki vitaminlerin (vitamin A, C, E) ve doymamış yağ asitlerinin azlığının yanı sıra fazla tuzlu diyetin de KOAH gelişimi için olası birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir (6).

Tabak ve arkadaşları vitamin C, beta-karoten ve sebzenin koruyucu etkisi olduğunu belirtmektedir (34). Sebze ve meyve ağırlıklı beslenmenin faydası olabileceği düşünülmüşse de bu konuda yeterli veri henüz yoktur.

2.1.4 PATOGENEZ

KOAH' a özgü patolojik değişiklikler akciğerlerin dört farklı bölümünde (büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi, akciğer damarları) gerçekleşmekte ve her hastada bu değişiklikler farklı boyutlarda olmaktadır (35). Şekil 2.1' de görüldüğü gibi başta sigara dumanı olmak üzere inhale edilen zararlı partikül ve gazlar, büyük hava yolları, küçük hava yolları, parankim ve vasküler yapılarda inflamasyona yol açar. Gelişen inflamasyonda makrofaj ve sitotoksik CD8(+) T lenfosit infiltrasyonu vardır. KOAH'daki enflamasyon astımdan farklı olarak nötrofil ağırlıklı ve persistandır, hastalık ilerledikçe şiddeti artar (36) . Sigara içen ve KOAH'ı olan hastalardan alınan cerrahi doku örneklerinde hava yolu "*remodelling*"ini destekleyen, küçük hava yollarında düz kas kitlesinde ve CD8+ T-lenfosit infiltrasyonunda artış olduğu gösterilmiştir (37).

KOAH gelişimine yol açan inhale edilen zararlı partiküller ve gazlar akciğerde kronik inflamasyonla birlikte, doku destrüksiyonunu indükler, normal koşullarda destrüksiyonun sınırlanmasını sağlayan savunma mekanizmalarına zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar (36).



Şekil 2.1 KOAH' da inflamatuvar hücreler, ürünleri ve sonuçları

Merkezi hava yollarında (trakea, bronşlar, iç çapları 2-4 mm'den büyük bronşoller) inflamatuvar hücreler yüzey epitelini infiltrate eder. Sigara dumanı ve diğer iritanlara maruz kalma, büyük hava yollarında submukozal bezlerin sayı ve büyüklüğünde ve yüzey epitelinde mukus salgılayan hücrelerin sayısında artışa yol açmaktadır. Ayrıca yerel skuamöz metaplazi ve siliyer hücrelerin sayısında azalma görülmektedir. Hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfosit ve makrofajların egemen olduğu bir inflamasyon mevcuttur (1,37).

Periferik hava yollarında (iç çapları 2 mm'den küçük bronş ve bronşoller) muköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi gözlenmektedir. Goblet hücrelerinde hiperplazi vardır. Tüm bu değişiklikler obstruksiyonu belirginleştirir.

Kronik inflamasyon tekrarlayan hasar-onarım döngüsüne neden olur. Onarım süreci, hava yolu duvarında kollajen içeriğinde artış ve skar dokusu oluşumu ile

karakterize yapısal değişikliklere (*remodelling*) yol açar. Bu durum hava yolu lümenini daraltır, kalıcı hava yolu obstrüksiyonu gelişimine neden olur (1,37)

KOAH'lı hastalarda akciğer parankiminin yıkımı tipik olarak sentrilobüler amfizem şeklinde gerçekleşir. Respiratuvar bronşiollerde dilatasyon ve yıkım vardır. Bu lezyonlar hafif olgularda akciğerin üst zonlarında daha sık görülürken, ilerlemiş olgularda tüm akciğer alanlarında yaygın olarak görülebilir ve akciğer kapiller yatağında da yıkıma neden olurlar (1,37).

KOAH' da akciğer damarlarındaki değişiklikler, damar duvar kalınlaşması ile karakterizedir. İntimadaki kalınlaşma ilk yapısal değişikliktir. Bunu düz kasta artış ve damar duvarının inflamatuvar hücrelerce infiltrasyonu izlemektedir. KOAH ilerledikçe düz kas, proteoglikanlar ve kollagen miktarının artmasıyla damar duvarı daha da kalınlaşır (37).

KOAH' da ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına neden olan inflamasyon, düz kas kontraksiyonu ve dinamik hiperinflasyon kısmen geri dönüşümlü olan ögelerdir. Geri dönüşümsüz ögeler ise, hava yollarında fibrozis ve daralma, akciğer elastikiyetinin azalması ve periferik hava yollarının açık kalmasını sağlayan alveolar desteğin kaybıdır (38).

Tüm bu patolojiler sistemik hastalık belirtilerinin de ortaya çıkmasına neden olmakta ve hastanın yatağa bağımlı hale gelerek sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin bozulması ile sonuçlanmaktadır. KOAH' da küçük hava yolu obstrüksiyonu hava yolu duvarı kalınlaşması ile birlikte. Bu kalınlaşma, doku tamirine bağlı yeniden yapılanma (*remodelling*) süreci ve doğal savunma mekanizması olan mukosilyer temizlenmenin bozulması sonucunda lümeninde inflamatuvar eksüdanın toplanmasına bağlıdır. Alt hava yollarında kolonizasyon ve infeksiyon, adaptif immun yanıt ile birlikte lenfositlerin artışına ve bu hücrelerin toplanarak ağır ve çok ağır KOAH' ılı hastalarda hava yollarında lenfoid folliküllerin oluşmasına neden olmaktadır (39).

Son yapılan çalışmalarda hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfosit ve makrofajların egemen olduğu bildirilmiştir. Sitotoksik T hücrelerinin TNF-alfa ve çeşitli sitokinler salgılayarak alveol duvarı hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sigara dumanı veya diğer iritanlar hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Aktive olan makrofajlar LTB4 veya IL-8 gibi sitokinleri ve diğer nötrofil kemotaktik faktörleri

salgılarları. Hastaların, bronkoalveolar lavaj ve balgamda makrofaj ve nötrofillerde artış saptanır. Ayrıca LTB₄, IL8, E-selektin ve TNF-alfa balgamda artmıştır. Hava yollarında sayıca çoğalan nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılarları ve parankim harabiyeti ile mukus hipersekresyonuna sebep olurlar. Normalde ortamdaki tüm proteazlar, proteaz inhibitörleri ile nötralize edilirler. Majör proteaz inhibitörleri alfa1-antitripsin ve epitel kökenli lökoproteaz inhibitörüdür. Diğer antiproteazlar doku kökenli matriks metalloproteinaz inhibitörleridir (36,40).

Solunum yollarındaki bu inflamatuvar olaylar sonucunda bronşiol ve bronş duvarı desteği ile alveol duvarı desteğinin zayıflaması ventilasyonu, özellikle ekspiryumda bozmaktadır. Solunum yollarının direncini artması sonucunda ventilasyon bozulur. Ventilasyon bozukluğunun yanında bu inflamatuvar olaylar sonucu pulmoner arter kapillerleri de zarar görür ve perfüzyon da bozulur (41).

Genel olarak KOAH' da en çok çalışılan inflamatuvar mediatör IL- 8 olup KOAH' da arttığı ve hastalığın şiddeti ile FEV₁' de azalma gösterdiği bulunmuştur (42).

KOAH' daki mukus normal bir bronş sekresyonuna göre daha koyu ve daha yapışkandır. Bronş duvarında inflamasyon hücrelerinin infiltrasyonu ve fibrozis vardır. Morfolojik olarak düz kas miktarında artma vardır. Hava yollarının submukoza ve adventisya dokusunda inflamasyon, ödem, proteoglikan ve kollajen birikmesiyle kalınlaşma olur. Erken evrede ödem ve proteoglikan artışı reversibldir. İnflamasyon kronikleştiğinde, progresif kollajen depolanması ve fibrozis ortaya çıkar ve bu değişiklikler irreversibldir (43).

KOAH' ın patogeneğinde diğer önemli bir nokta oksidan antioksidan dengesizliğidir. KOAH' da oksidanların lehine bir dengesizliğinin geliştiğine dair deliller artmaktadır. Oksidatif strese ait belirleyiciler, sigara içicilerin bronş epitelini döşeyen sıvıda, nefeslerinde ve idrarlarında gösterilmiştir. Oksidanlar, KOAH'da önemli olduğu düşünülen IL-8, TNF-alfa gibi multipl inflamatuvar genlerin ekspresyonunu yöneten transkripsiyon faktörü nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells (NF-KB) aktivasyonu ile inflamasyonu da kolaylaştırmaktadır. Ayrıca oksidatif stres, reversibl hava yolu daralmasında da rol alabilmektedir (36).

Patogenezde rolü olan tüm bu olayların sonucunda meydana gelen değişiklikler:

1. Santral hava yollarındaki değişiklikler:

- Submukozal mukus bezlerinde genişleme (hipertrofi) ve sayıca artma(hiperplazi),
- Düz kas hiperplazisi, bronşial duvarda kalınlaşma,
- Kartilaj atrofisi, inflamasyon,
- Epitel hücrelerinde atrofi,
- Goblet hücre sayısında artış,
- Fokal squamöz metaplazi,
- Silialı hücre sayısı ve ortalama sil uzunluğunda azalma

2. Periferik hava yollarındaki değişiklikler:

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

3. Akciğer parankimindeki değişiklikler:

- Alveol duvar destrüksiyonu ve amfizem

4. Pulmoner vasküler yapılarıdaki değişiklikler:

- İntimal kalınlaşma,
- Damar düz kas hücrelerinin çoğalması,
- Damar duvarının başta makrofaj ve CD8 lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu,
- Daha ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta harabiyet (36,44).

Bu patolojik olaylar sonucunda gelişen fizyolojik değişiklikler:

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

2.1.5 FİZYOPATOLOJİ

KOAH' da saptanan temel fizyopatolojik değişiklik, ekspiratuar hava akımı kısıtlılığıdır. Bu sonuçtan sorumlu iki temel patofizyolojik süreç bulunmaktadır. Bunlardan ilki proteolitik akciğer parankim hasarıdır. Bu hasar amfizem gelişimine ve akciğer esnekliğinde kayba neden olmaktadır. Akciğerlerin elastik geri çekilme (*recoil*) özelliğindeki kayıp, alveollerin hava yollarına uyguladıkları ışınsal çekişte azalmaya ve hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Bu durum hava yollarının ekspirasyonda erkenden kapanmasına ve akciğerde hava hapsine (statik hiperinflasyon) yol açar (16).

İkinci süreç ise küçük hava yolu hastalığıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşial fibrozis, bu hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Küçük hava yolu hastalığı ve amfizem, hem hava yolu direncinde artmaya hem de maksimum ekspiratuar hava akım hızında azalmaya neden olur. Ancak KOAH' da kronik hava yolu obstrüksiyonu gelişmesinde hangi mekanizmanın egemen rol oynadığı bilinmemektedir (16).

- KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava yolu obstrüksiyonu, ekspiratuar akım hızında azalmaya, ventilasyon dağılımı ve gaz değişiminde bozulmaya ve akciğerlerde aşırı havalanmaya neden olur. KOAH' da en önemli fizyolojik değişiklik, ekspiratuar hava akım obstrüksiyonudur. Ekspiratuar akım hızındaki azalma üç farklı mekanizma ile gelişmektedir. Bunlar;

- Proteolitik akciğer harabiyeti sonucu elastik geri çekilme özelliğindeki kayıp (amfizem),
- Hava yolu direncinde artma (küçük hava yolu hastalığı),
- Hava yollarının kollabe olma eğilimindeki artış mekanizmalarıyla gelişmektedir (16,45).

KOAH' da hava akımını etkileyen patolojik değişikliklerin çoğu akciğerde düzenli bir dağılım göstermez. Kronik bronşitte hava yolu darlığının yeri düzensiz dağılım gösterirken, amfizematöz lezyonların şiddeti de bölgelere göre farklılık gösterir. Bu durum ventilasyonun tüm akciğerlerde benzer bir dağılım göstermemesine ve bazı akciğer bölgelerinin diğerlerine göre daha az ventile olmasına yol açar. Daha şiddetli etkilenen bölgeler, belirli bir soluk süresince yeterince boşalamadıklarından bu bölgelerde hava tutulması (dinamik

hiperinflasyon) görülür ve bu bölgelerde ekspirasyon sonu pozitif basınç (intrensek PEEP) gelişir. Nitekim KOAH'ın tüm aşamalarında gaz değişimini bozan ve arteriyel hipoksemi gelişimine yol açan temel mekanizma ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir (16).

Kronik hava yolu obstrüksiyonunun en önemli sonuçlarından biri, akciğerlerde aşırı hava birikimidir. Bu durum, rezidüel volüm (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve bazen de total akciğer kapasitesinde (TLC) artışa neden olur (16). İlerlemiş KOAH'da periferik hava yolu obstrüksiyonu, parankimal yıkım ve pulmoner damar anormallikleri akciğerin gaz değişim kapasitesini azaltır, hipoksemiye, daha sonra da hiperkapniye yol açar. KOAH'ın geç dönemlerinde gelişen pulmoner hipertansiyon KOAH'ın en önemli kardiyovasküler komplikasyonudur ve kor pulmonale gelişimi ve kötü prognozla ilişkilidir (37).

2.1.6 KLİNİK ÖZELLİKLER

KOAH' da görülen en önemli semptomlar, öksürük, balgam çıkarma, hışıltılı solunum (*wheezing*) ve nefes darlığıdır. Öksürük, balgam çıkarma veya dispnesi bulunan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan hastalarda KOAH tanısı düşünülmelidir. Semptomlar belirgin hale geldiğinde genellikle ventilatuvar kapasitenin büyük kısmı kaybedilmiş olmaktadır. Hastalığın ileri döneminde dahi her hasta tüm semptomlardan yakınmayabilir. Hastalar genellikle FEV-1 değerleri beklenenin %50'nin altına düştüğünde hafif egzersizlerde nefes darlığı histemeye başlar. Hekime başvurduklarında FEV-1 değeri genellikle 1.5 litrenin altındadır (16,46).

KOAH' da genellikle ilk semptom sabahları daha şiddetli olan ve çoğu zaman prodüktif kronik öksürüktür. Öksürük şiddetinin fonksiyonel bozukluk ile ilişkisi yoktur. Başlangıçta aralıklı iken daha sonra her gün görülür. KOAH'lı hastalar öksürük ataklarını takiben genellikle az miktarda balgam çıkarırlar. Normal kişilerde hava yollarında 24 saatte yaklaşık 10 ml sekresyon oluşur. Bu sekresyon da yutulur. Bu nedenle fark edilmemektedir. KOAH'lı hastalarda bu miktar günde 20-30 ml kadardır, ancak 100 ml'ye kadar da artabilir. Sürekli, bol ve pürülan balgam bronşektaziye düşündürmelidir (16).

Hastalarda başlangıçta ağır eforlarda, daha sonraları günlük aktivitelerde ortaya çıkan nefes darlığı vardır. Eforla ortaya çıkan bu nefes darlığı genellikle 50 yaş üzerinde belirginleşir (16).

KOAH' da hışıltılı solunum görülür. Hışıltılı solunum ve nefes darlığının varlığı yanlışlıkla astım tanısı konulmasına neden olabilir. Hastalık ilerledikçe akut ataklar sıklaşır. Hastalığın ileri aşamalarında hipoksemi sonucu belirgin siyanoz gelişir. Hipokseminin daha da şiddetlenmesi ile birlikte hiperkapni de oluşur. Sabahları ortaya çıkan baş ağrısı hiperkapniyi düşündürmelidir.

Hipoksemik ve hiperkapnik hastalarda sağ kalp yetmezliği gelişmektedir. Kor pulmonale gelişmesi ile periferik ödem, jugüler venöz dolgunluk, karaciğerde büyüme ve hassasiyet bulguları ortaya çıkar. Hastalığın ileri dönemlerinde anoreksi ve kilo kaybı da önemli yakınmalar arasındadır (16,47,48).

KOAH' lı hastalarda psikiyatrik sorunlar da gelişebilir. Hipoksi ve nefes darlığı hafıza kaybı ve dikkatte azalmaya neden olur. Ayrıca hipoksemik hastalarda periferik nöropati bulgularına sık rastlanır (47).

FEV- 1 değeri % 30' un altına düşünce hastada en küçük bir çabada bile nefes darlığı oluşur. Tıbbi Araştırma Konseyinin (*Medical Research Council*) dispne ölçeği, sağlık durumuna ilişkin diğer ölçütlerle iyi bir uyum gösteren onaylanmış bir epidemiyolojik araçtır ve mortalitenin önceden tahmin edimesinde tek başına FEV- 1 den daha doğru bir şekilde yardımcı olabilir (49).

2.1.7 TANI ve EVRELEME

Tipik semptomlara ve hastalığa özgü risk faktörlerine (özellikle sigara içimi) maruz kalan herkeste KOAH tanısı düşünülmelidir. Tanı spirometri ile doğrulanmalıdır. KOAH' ı düşündüren faktörler Tablo 2.3' te gösterilmiştir. Bu göstergelerden herhangi birinin bulunduğu kişilerde KOAH üzerinde durulmalıdır. Bu göstergeler tek başına tanı koydurucu değildir; ancak birden çok önemli göstergenin varlığı KOAH tanı olasılığını arttırır.

Tablo 2.3 KOAH tanısını düşündürten faktörler (1,16)

Kronik öksürük	Aralıklı ya da her gün Sıklıkla gün boyu
Kronik balgam Çıkarma	Kronik balgam çıkarmanın her şekli KOAH varlığına işaret edebilir.
Akut bronşit	Tekrarlayan ataklar
Dispne	İlerleyicidir. (Zamanla kötüleşir) İnatçıdır (Her gün vardır.) Egzersizle kötüleşir. Hava açlığı ya da nefes almada zorlanma şeklindedir.
Risk faktörlerine maruz kalma	Sigara içimi Mesleki toz ve kimyasallar Evde yemek pişirme ve ısınma sırasında oluşan duman

KOAH' da fizik muayene bulgularının hava yolu obstruksiyonun şiddeti ile ilişkisi zayıftır. Bu nedenle muayenede bulgu saptanmaması KOAH tanısını reddettirmemelidir (16). KOAH' da Fizik Muayene (FM) bulguları Tablo 2.4' te görülmektedir.

Tablo 2.4 KOAH' da FM Bulguları (1,16)

Solunum sistemi	Sistemik
<ul style="list-style-type: none"> • Erken dönemde ekspiryum uzunluğu • Hışıltılı solunum • Ronküsler, kaba raller • Büzük dudak solunumu • Yardımcı solunum kası kullanımı • İspirasyondainterkostal aralıklarda çökme • Göğüs ekspansiyonunda azalma • Sonorite artışı • Kalp sesleri derinden duyulur. 	<ul style="list-style-type: none"> • Periferik ödem • Karaciğerde büyüme, hassasiyet • Polisitemi • Santral siyanoz • Juguler venöz dolgunluk • Kaşeksi • Depresyon

GOLD 2006 rehberi 400 µg β-2 agonist inhalasyonundan 10-15 dakika sonra veya 160 µg antikolinerjik veya ikisi birlikte verildikten 30-45 dakika sonra FEV₁'de bazale göre %12 ve 200 mL artışın olması halinde reverzibiliteden bahsetmektedir .

Evre I-Hafif KOAH: Hafif hava akımı kısıtlanması (FEV₁/FVC < %70 ve FEV₁ ≥ %80 beklenenin) ve şart olmamakla birlikte genellikle kronik öksürük ve balgam

çıkarma mevcudiyeti. Bu evrede kişi akciğer fonksiyonlarındaki anormalliğin farkında olmayabilir.

Evre II-Orta KOAH: İlerleyen hava akımı kısıtlanması ($50 \leq FEV_1 < 80$ beklenenin), ve genellikle eforla nefes darlığı ile birlikte semptomlarda progresyon olması.

Evre III-Ağır KOAH: İleri derecede hava akımı kısıtlanması ($30 \leq FEV_1 < 50$ beklenenin), artmış nefes darlığı, ve hastanın yaşam kalitesini etkileyecek tekrarlayan alevlenmeler. Hastanın yaşam kalitesini ve prognozunu etkileyecek semptom alevlenmeleri, özellikle FEV₁ beklenenin %50'sinden düşük hastalarda görülür.

Evre IV-Çok ağır KOAH: Ağır hava akımı kısıtlanması ($FEV_1 < 30$ beklenenin) ya da beklenenin %50'sinden düşük FEV₁ ve kronik solunum yetmezliği. Bu evrede, yaşam kalitesi çok bozulmuştur ve alevlenmeler yaşamı tehdit edici olabilir.

KOAH ile ilgili en son yayımlanan konsensus olan GOLD'a göre postbronkodilatör FEV₁'in predikte değerin % 80'inden küçük olması ve eş zamanlı olarak FEV₁/FVC oranının % 70'ten küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV₁'in % 80'den büyük olmasına karşın, FEV₁/FVC oranının % 70'ten küçük olmasının ise hava akımı kısıtlanmasının erken göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (1).

Tablo 2.5 GOLD 2006 rehberlerine göre KOAH'ın evrelendirilmesi

FEV₁/FVC < %70

Hafif KOAH (EVRE I)	FEV ₁ > %80 Kronik öksürük olsun / olmasın
Orta KOAH (EVRE II)	50 < FEV ₁ < 80 Kronik öksürük veya balgam olsun / olmasın
Ağır KOAH (EVRE III)	30 < FEV ₁ < 50 Kronik öksürük, balgam, nefes darlığı
Çok ağır KOAH (EVRE IV)	FEV ₁ < %30 veya FEV ₁ < %50 + solunum yetmezliği

2.1.8 TEDAVİ

KOAH büyük oranda geridönüşsüz 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 teşvik edilmelidir (16). Tablo 2.7' de KOAH'ın evrelerine göre tedavisi görülmektedir.

KOAH tedavisinin amaçları şunlardır(1,16)

- Hastalığın ilerlemesini önlemek
- Semptomları gidermek
- Egzersiz toleransını iyileştirmek
- Sağlık durumunu iyileştirmek
- Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek
- Alevlenmeleri önlemek ve tedavi etmek
- Mortaliteyi azaltmak
- Tedaviye bağlı yan etkileri önlemek veya azaltmak

Bu hedeflere dört aşamalı bir KOAH tedavi programı uygulanılarak ulaşılabilir (1):

1. Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi
2. Risk faktörlerinin azaltılması
3. Stabil KOAH'ın tedavisi
4. Alevlenmelerin tedavisi

Stabil KOAH tedavisi;

- Eğitim
- Farmakolojik tedavi
- Farmakolojik olmayan tedavi
- Cerrahi tedavi bölümlerinden oluşmaktadır(1).

Hasta eğitimi, KOAH'lı hastaların becerilerinin, hastalıkla başa çıkma yetilerinin ve sağlık durumlarının iyileşmesinde rol oynar. Eğitim sigaranın bırakılması gibi bazı hedeflere ulaşılmasında da etkilidir. Sigarayı bırakma konusundaki hasta eğitimi KOAH ta hastalığın doğal seyirini etkileyebilecek en önemli faktördür (1). Sigaranın bırakılması yıllık FEV 1 azalma hızını yavaşlatır ve hiç sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerdeki değerlere ulaşır. Bu nedenle sigaranın

birakılması hangi yaşta olursa olsun prognozu olumlu yönde etkiler. KOAH' da sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir (16).

Farmakolojik tedavi , semptomların önlenmesi ve kontrolü, alevlenmelerin sıklığının ve şiddetinin azaltılması, sağlık durumunun ve egzersiz toleransının iyileştirilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların mortaliteyi azalttığı ve hastalığın progresyonunu yavaşlattığı gösterilememiştir. Bronkodilatatör ilaçlar semptomatik KOAH tedavisinin temelini oluşturmaktadır. İnatçı ya da artan semptomları gidermek için gerektiğinde uygulanabileceği gibi, semptomları önlemek ya da azaltmak için düzenli olarak ta kullanılabilir (1).

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT); Kronik solunum yetmezliği olan hastalara uzun süreli oksijen verilmesinin (>15 saat/gün) sağ kalımı artırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca hemodinamikler, hematolojik özellikler, egzersiz kapasitesi, akciğer mekanikleri ve mental durum üzerinde de düzelme sağlar (51). USOT hipoksemiye ikincil polisitemiyi düzeltir, vücut ağırlığını artırır, pulmoner hipertansiyonu düşürür, kor pulmonaleye bağlı sağ kalp yetmezliğini düzeltir. Efor kapasitesini artırır ve günlük yaşam etkinliklerini olumlu etkileyerek yaşam kalitesini yükseltir ve süresini uzatır. Tablo 2.6 da USOT endikasyonları gösterilmiştir. Verilecek oksijen konsantrasyonu $PaO_2 >60$ mmHg veya $SaO_2 > \%90$ olacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu genellikle 2-4L/dk arasındadır. Gerekirse uyku ve egzersizde oksijen miktarı 1 L/dk artırılmalıdır. Hastalar bu tedaviyi günde en az 15-18 saat almalıdır (16).

Tablo 2.6 USOT Endikasyonları(16);

Kronik solunum yetmezliği ve hipoksemisi olan hastalarda evde USOT endikasyonları
<ul style="list-style-type: none"> • Akut hastalık tedavi edildikten sonra, en az 3-4 haftalık stabil dönemde PaO₂ ≤55 mmHg veya oksijen saturasyonu (SaO₂) ≤ %88
<ul style="list-style-type: none"> • PaO₂ 55-59 mmHg veya SaO₂ ≥ %89 olmasına rağmen uykuda PaO₂ <55 mmHg veya SaO₂ <%88; veya polisitemi (hematokrit >%55) veya kor pulmonalenin (EKG'de p dalgasının > 2mm; veya klinik veya ekokardiyografik bulgular) veya konjestif kalp yetmezliğinin eşlik etmesi
<ul style="list-style-type: none"> • PaO₂ ≥ 60 mmHg veya SaO₂ ≥ %90 olan, ancak egzersizde desatüre olan, tek başına CPAP ile uykuda desatürasyonları düzelmeyen ve şiddetli akciğer hastalığı olup oksijen tedavisine cevap verenler

Tablo 2.7 GOLD 2006 rehberine göre KOAH'da evrelere göre tedavi basamakları

EVRE I HAFİF	EVRE II ORTA	EVRE III AĞIR	EVRE IV ÇOK AĞIR
FEV₁ / FCV < %70			
FEV₁ > %80	%80 > FEV₁ > %50	%50 > FEV₁ > %30	FEV₁ < %30
			Kronik solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği
			Sürekli oksijen tedavisi, cerrahi değerlendirme
			Sık atakta inhaler kortikosteroid
		Düzenli bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatör, rehabilitasyon	
Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatör			
Risk faktörlerinden uzaklaşma, grip aşısı			

2.1.9 Doğal Seyir ve Prognoz

KOAH mortalite ve morbiditesinin en önemli belirleyicisi FEV-1 deki azalmadır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV 1 azalması ile değerlendirilir. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV 1 değeri, 35 yaşından sonra her yıl yaklaşık 25-30 ml kadar azalır. Bu azalma sigaranın zararlı etkilerine duyarlı kişilerde günlük sigara tüketimine paralel olarak daha hızlı olup, yılda 150 ml ye kadar ulaşabilir (16).

Hava yolu obstrüksiyonunu reversibilite özellik taşıması, prognoz açısından olumlu bir faktördür. Ağır hava yolu obstrüksiyonu varsa ve hiperkapni ile birlikte, prognoz kötüdür. Prognoz, özellikle FEV-1 değeri beklenenin %50 sinden daha az olan hastalarda kötüdür. FEV-1 değeri 1 litrenin altında olan hastalarda solunumsal sakatlık gelişir ve oluşan ciddi dispne nedeni ile günlük etkinlikler sürdürülemez. Bu hastalarda 1 yıl içinde mortalite yaklaşık % 50' dir. Ağır hava yolu obstrüksiyonuna rağmen bazı hastaların daha uzun süre yaşayabildikleri saptanmıştır. Bunun olası nedeni, KOAH' daki ölümlerin genellikle akut solunum yetmezliği, pnömoni, pnömotoraks, kardiyak aritmi veya akciğer embolisi gibi komplikasyonlar sonucu olmasıdır (16). Tablo 2.8' de KOAH' da yaşam süresini kısaltan faktörler görülmektedir.

Tablo 2.8 KOAH' da yaşam süresini kısaltan faktörler (16)

- İleri yaş
- Sigara içmeye devam edilmesi
- FEV 1 in < % 50 olması
- FEV 1 deki azalmanın hızlı olması
- Bronkodilatatörlere yanıtızsızlık
- Tedavi edilemeyen ileri derecede hipoksemi
- Kor pulmonale

2.2 KOAH ALEVLENMESİ

KOAH alevlenmesi; stabil KOAH' lı bir olguda nefes darlığında artış ve günlük aktivitede azalma ile kendini gösteren, klinik tabloya balgam miktarında artış, renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, ateş ve/veya mental fonksiyonlarda

bozulmanın da eklenebildiği akut ve epizodik bir kötüleşme dönemi şeklinde ifade edilebilir (16). Anthonisen kriterlerine göre ise nefes darlığı, balgam miktarı ve pürülansındaki artış, temel atak kriterleridir. KOAH alevlenmelerinin bakteriyel olup olmadığını ve patojenin türünü belirlemek her zaman mümkün olmayabilir. Anthonisen kriterlerine göre antibiyotik kullanılması faydalıdır (50) . *ATS/ERS* ise KOAH atağını hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin akut değişiklikler” olarak tanımlamıştır (51). KOAH hastalarında yılda yaklaşık 1-4 kez alevlenme görülebilir (1,16) KOAH alevlenmelerin takibi ve tedavisi; şiddetine ve ağırlığına göre evde, sağlık ocağında, acil serviste, hastane ve gerekirse yoğun bakım ünitelerinde yapılabilmektedir (16).

KOAH’ da hastaneye yatacak kadar ağır alevlenmelerde hastane mortalitesi ve bir yıllık mortalite sırasıyla % 8-11 ve % 22-43 kadardır (52,53).

Alevlenmenin temel semptomu nefes darlığında artmadır. Genellikle buna hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma, öksürük ve balgamın renginde ve/veya kıvamında değişiklik ve ateş eşlik eder. Akut atağın şiddetinin değerlendirilmesi, hastanın alevlenme öncesi tıbbi öyküsüne, semptomlarına, fizik muayenesine, akciğer fonksiyon testlerine, arteriyel kan gazı ölçümlerine ve diğer laboratuvar testlerine dayanır (1).

Alevlenmenin sınıflandırılması hastalığın şiddeti ile yakından ilişkilidir.

Hafif şiddette alevlenme: Hastanın artan tedavi ihtiyacını kendi alışık ortamında karşıladığı ataktır. Alevlenmelerin büyük bir kısmı bu şekildedir.

Orta şiddette alevlenme: Hastanın artan tedavi ihtiyacı için ayaktan tedavi ünitelerine baş vurduğu ataktır.

Ağır şiddette alevlenme: Hasta veya yakınının hastalığıdaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı fark ettiği, hastane ve gerekirse yoğun bakımda tedavisini gerektiren ataktır (54-56).

KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %80’i enfeksiyondan ileri gelmektedir. Bu enfeksiyonların %40-50’si bakteri, %30-40’ı virus ve %5-10’u atipik bakteriler nedeniyle olmaktadır. Olguların %10-20’sinde birden fazla mikroorganizma ile

enfeksiyon görülmektedir (57,58). Stabil bir KOAH' da akut atağı başlatan nedenler Tablo 2.9' da özetlenmiştir.

Tablo 2.9 KOAH' da Akut Atak Nedenleri (16)
<ul style="list-style-type: none"> • Trakeobronşiyal sistem enfeksiyonu • Hava kirliliği • Pnömoni • Sağ ve sol kalp yetmezliği veya aritmiler • Pulmoner emboli (immobilite, polisitemi, kor pulmonale varlığı) • Spontan pnömotoraks • Oksijenin uygunsuz kullanımı • İlaçlar (hipnotik, sedatif, diüretik,vb) • Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu,vb) • Beslenme bozukluğu • Son dönem solunum hastalığı (solunum kasları yorgunluğu, vb) • Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama, vb) • İlaçları kullanmama

2.2.1 KOAH Akut Atakta Klinik Değerlendirme

Akut KOAH atağında hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi 3 temele göre yapılır. Bunlar; hastanın (öyküsü önceki ataklarında hastanın durumu, semptomları) ve fizik muayene bulguları, laboratuvar incelemeleridir.

2.2.1.1 Öykü ve Fizik Muayene

Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde hastanın stabil dönemde günlük yaşam aktivitelerinin temel alınması önemlidir. Son zamanda aldığı tedaviler, uyku kalitesi ve yemek alışkanlığı sorgulanmalıdır. Daha önce alevlenme geçirip geçirmediği, evde uzun süreli oksijen tedavisi alıp almadığı, hastanın mevcut sosyal ve aile desteği, ek hastalık öyküsü de sorgulanmalıdır. Şikayetlerin süresi ve ilerleyişi, öksürük, balgam miktarı ve rengi, nefes darlığı ve aktivite kısıtlanması alevlenmenin ağırlığı hakkında faydalı olur. Nefes darlığı istirahatta olduğunda, hasta konuşurken cümle kuramıyor veya uyarılara karşı yeterli yanıt vermiyorsa ağır

alevlenme düşünölmelidir. Öksürük ve balgam akut atak infeksiyon orjinli olmadığı zaman değışmeyebilir (46,54,59).

KOAH hastaları, dispne ancak günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani FEV₁ genellikle % 50'lere indiğinde klinisyene başvururlar. İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV₁ genellikle % 30'un altındadır (56). Dispne hastaların çözüm aradıkları temel semptomdur ve yıllar içinde ilerleyerek hastanın yatağa bağımlı hale gelmesine yol açabilir. KOAH'da semptomların şiddeti ile akciğer fonksiyonları arasında zayıf bir ilişki vardır (60). Dispne tek semptom ise amfizem komponenti ön plandadır. Dispne derecesinde ani artışlar ataklara bağılı olabilir. Pulmoner emboli veya pnömotoraks da dispneyi artırabilir.

KOAH alevlenmesinde takipne, yardımcı solunum kasları kullanımı, paradoksal göğüs duvarı hareketi, siyanoz, hemodinamik bozukluk ve kor pulmonale bulguları alevlenmenin şiddetini gösteren bulgulardır. Oskültasyon ile amfizem derecesine bağılı olarak veziküler solunum sesleri belirgin derecede azalır. KOAH hastalarında zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır. Zorlu ekspirasyon zamanı KOAH' lıların çoğunda 6 saniyenin üzerindedir, ral ve ronküs duyulabilir. Oskültasyonda kalp sesleri derinden gelebilir, aritmi ve taşikardi saptanabilir (61).

Kor pulmonale gelişen olgularda kalp oskültasyonunda S2' de sertleşme ve S3 gallop, pulmoner ve triküspit yetmezliğe bağılı üfürümler duyulabilir. Üfürümler ciddi sağ ventrikül yetersizliği bulgusudur. Kor pulmonale gelişmesi ile birlikte juguler venöz dolgunluk ve hepatomegali görülebilir. Hepatojuguler reflü pozitif olabilir (16,61). Hemodinami ve şuur durumu bozukluğu, kalp ve solunum durması, yaşamı sınırlayıcı ağır atak anlamına gelmektedir. Bu hastaların yoğun bakım ünitesine alınması gereklidir. KOAH hastalarında sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. Amfizemli hastalarda hiperaerasyon nedeniyle kalp seslerinin şiddeti belirgin olarak azalmıştır. Özellikle fiçi göğüs bulgusu olan hastalarda kalp oskültasyonu ksifoid alt ucundan yapılmalıdır (61).

KOAH' da bazen akut alevlenme dönemlerinde hışıltılı solunum işitilebilir. Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkapni ise

kognitif bozukluklar meydana getirir. Hiperkapninin klinik bulguları güvenilir değildir. İleri derecede hiperkapnide flapping tremor olabilir. Hastaların bekletilmeden hastaneye ulaştırılması gerekir (16,62).

2.2.1.2 Laboratuvar Testleri

A. Solunum Fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT); KOAH' da genel olarak, hastalığın tanı ve şiddetinin belirlenmesi, hastalık seyrinin ve prognozunu değerlendirilmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır. KOAH' da en belirgin fonksiyonel bulgu diffüz hava yolu obstrüksiyonu ve buna bağlı olarak ekspiratuvar akım hızlarının azalmasıdır (16). Spirometrik incelemeler aracılığıyla ekspiratuvar akım hızları ayrıntılı olarak incelenebilir. Bu zorlu ekspirasyon testleri ile ortaya konulur. Hava yolları obstrüksiyonunu değerlendirmede en yaygın kullanılan ve uygulaması kolay olan parametre zorlu ekspirasyon 1.saniye volümüdür (FEV_1). Alevlenmede hastanın basit SFT'lerini (FEV_1 ve PEF) uygun şekilde yapması güç olabilir (54). Daha önceden kronik ciddi obstrüksiyonu olmayan hastalarda PEF < 100L/dk olması ya da FEV_1 < 1.00 L olması genellikle ağır şiddette alevlenmeyi gösterir (1). FEV_1 değeri PaO₂ ile korelasyon göstermez fakat pH ve PaCO₂ değeri ile korelasyon göstermektedir (63).

Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi ile ERS, predikte değerin erkekte % 88, kadında % 89'undan daha düşük bir FEV_1/FVC saptanmasını obstrüksiyon olarak değerlendirirken; GOLD, FEV_1/FVC oranının % 70'in altında olmasını kriter olarak almıştır. GOLD'a göre postbronkodilatör FEV_1 'in predikte değerin % 80'inden küçük olması ve eş zamanlı olarak FEV_1/FVC oranının % 70'ten küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV_1 'in % 80'den büyük olmasına karşın, FEV_1/FVC oranının % 70'ten küçük olmasının ise hava akımı kısıtlanmasının erken göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (1).

B. Arter kan gazları (AKG)

Hafif KOAH' da oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu (SaO₂) oksijenizasyon konusunda yeterli bilgi verir. Orta şiddette ve ağır KOAH alevlenmesinde gelişen solunum yetmezliğinde arteriyel kan gazı ölçümü zorunludur. (1,16). Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için örneklerin oda havası solunurken alınması gereklidir.

Oksijen alan hastalarda bu amaçla oksijen uygulamasının en az 30 dakika kesilmesi gereklidir. KOAH' lı hastalarda en belirgin özellik hipoksemi ve bazı olgularda buna eklenen hiperkapnidir. Kan gazı değişikliğinin en önemli fizyopatolojik nedeni ventilasyon / perfüzyon (V/P) oranındaki bozulma ve alveoler hipoventilasyondur (64). KOAH' da başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette bir hipoksemi vardır. FEV₁ < % 50 oluncaya kadar genellikle hipoksemi görülmez. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir ve hiperkapni gelişir. Her ne kadar AKG ile FEV-1 korele değilse de FEV-1 < 1 litre olan durumlarda hiperkapni sık görülür (16).

Arter kanındaki karbondioksit (CO₂) düzeyi direkt alveoler ventilasyonla ilgilidir. KOAH 'lı hastalarda; alveoler ventilasyon, metabolizma sonucu meydana gelen CO₂ üretimini karşılayamayacak şekilde azaldığı durumlarda ve V/P oranında bozulma sonucunda hiperkapni ve respiratuvar asidoz gelişir (54). KOAH' da kronik hiperkapni ve asidozun hastalığın prognozunu belirgin olarak etkilediği gösterilmiştir (52).

Prognozda önemli rol oynayan asidoz tedavide temel yaklaşımı oluşturur. Hasta oda havası solurken alınan PaO₂ < 60mmHg ve/veya SaO₂ < %90 ise solunum yetmezliğini gösterir. PaO₂ < 50 mmHg, PaCO₂ > 70 mmHg ve pH <7.30 ise hayatı tehdit eden alevlenme mevcuttur. Hastanın noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon desteği için yoğun bakıma alınması gereklidir (1,16).

C. Radyolojik yöntemler

PA (postero-anterior) akciğer grafisi KOAH tanısı için duyarlı değildir. Amfizem anatomik bir tanım olduğu için tanıda radyolojik bulgular önemlidir. PA grafide diyafragmaların aşağıda 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 (16).

Kronik bronşit hastalarının çoğunda akciğer grafisi normaldir. KOAH' da göğüs radyografileri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile ilgili bilgiler de verir. Pulmoner hipertansiyon hilus damar gölgelerinin belirginleşmesine yol açar. Sağ inen pulmoner arterin maksimum çapının 18 mm' den fazla olması pulmoner hipertansiyonun işareti kabul edilir. Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül

hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur (16). Hem tanı yönünden (kronik kalp yetmezliği, plevral sıvı) hem de KOAH'a bağlı pnömoni, pnömotoraks gibi komplikasyonların değerlendirilmesi için akciğer grafisi gereklidir.

KOAH tanısında özellikle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), standart göğüs radyografisine oranla çok daha duyarlı ve özgüdür. YRBT' de akciğer dansitesinde azalma ve buna bağlı düşük yoğunluklu alanlar görülmesi amfizem bulgularıdır ancak KOAH' lı hastalarının rutin değerlendirmesinde önerilmemektedir (16).

D. Tam kan sayımı

Tam kan sayımı polisitemiyi (hematokrit > %55) veya kanamayı gösterebilir. Beyaz küre sayımının alevlenmede kullanımı enfeksiyon ayırıcı tanısı için yardımcı değildir (1). KOAH' lı hastalarda enfeksiyon eklendiğinde ya da steroid kullanımına bağlı olarak lökositoz gözlenebilir. Pürülan balgam ve uygun yakınmaların varlığı antibiyotik tedavisi başlanması için yeterlidir (16,54).

E. . Biyokimyasal testler

Alevlenmenin nedeninin elektrolit bozukluğu (hiponatremi, hipokalemi vb.), diyabet krizi veya kötü beslenme (düşük protein) olup olmadığı, metabolik asit-baz bozukluğu teğhisinde yardımcı olabilir (14).

İleri derecede hipoksemi ve hiperkapni renal kan akımında azalmaya, tuz ve su retansiyonuna neden olur. KOAH' lılarda hipokalemi de sık görülmektedir. Oral alımın bozulması, kusma veya diyare gibi gastrointestinal kayıplar ya da tedavide diüretik veya beta-agonist verilmesi gibi iyatrojenik nedenlerle gelişebilir. Ciddi kardiyak aritmiler ve solunum kaslarında güçsüzlüğe neden olur (14).

F. Elektrokardiyografi (EKG)

KOAH' a özgü EKG değişiklikleri yoktur. Kor pulmonaleli olgularda sağ ventrikül hipertrofisi bulguları görülebilir. Aşırı havalanmanın EKG' de neden olduğu düşük voltaj yanlışıklıkla myokard infarktüsü tanısına yol açabilir (16).

G. Balgam incelemesi

Stabil dönemde balgam mukoid yapıdadır ve hakim hücre makrofajdır. Akut atakta balgam pürülan hale gelir. Bu dönemde nötrofiller artar. Gram boyama ile mikroorganizmalar gösterilebilir. KOAH akut ataklarından genellikle *Streptococcus*

pneumoniae, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* sorumludur. Rutin balgam kültürüne gerek yoktur. Antibiyotik tedavisi genellikle ampirik olarak başlanır (16,65).

2.2.2 KOAH Akut Atakta Tedavi

KOAH hastaları genellikle kış aylarında olmak üzere yılda 1-4 kez akut atak geçirirler. Alevlenme tespit edilen hastanın nasıl tedavi edileceğine karar verilirken, özellikle alevlenmenin ağırlık derecesinin belirlenmesi ilk basamaktır.

2.2.2.1 Evde Atak Tedavisi

Hafif atakların tedavisi evde mümkün olabilir. Evde tedavisine karar verilen hastalarda izlenmesi gereken tedavi Tablo 2.10' da görülmektedir.

Tablo 2.10 KOAH atağında ev tedavisi (16)

A) İlaç Tedavisi

1. Antibiyotik tedavisi: (nefes darlığı, balgam miktarı ve/ veya pürülansı artmışsa)

2. Bronkodilatör tedavi: bir bronkodilatör ilaçla(inhale β_2 agonist veya antikolinergik) tedaviye başlanır. Daha önce kullanıyorsa dozu ve sıklığı artırılır. Tedaviye yeterince yanıt alınmadığında iki ilaç kombine edilir.

3. Kortikosteroid: Hastada belirgin wheezing varsa veya tedaviye yeterince yanıt alınmadığında kısa süreli (1-2 hafta) 0.4 -0.6 mg/kg/gün prednizolon tedavisi önerilir.

4. Sedatif ve hipnotikler verilmez.

B) Destek Tedavisi

1. Hastalara balgam çıkarmaları önerilir. Bu amaçla etkin öksürmeye teşvik edilir. Yeterli sıvı almaları tavsiye edilir.

2. Yukarıda uygulanan tedaviden 48 saat sonunda yanıt alınmazsa veya bu süre içinde kötüleşirse hastanın bir hekime veya sağlık kuruluşuna başvurması gerekir.

3. Şikayet ve bulgular iyileşirse tedaviye aynen veya dozu azaltılarak devam edilir.

2.2.2.2 Hastanede Atak Tedavisi: Basamaklı tedavi yaklaşımı uygulanır. Tablo

2.11' de gösterildiği gibi orta-ağır atakların ve hayatı tehdit eden atakların tedavisi olmak üzere iki grupta değerlendirilir.

Tablo 2.11 KOAH atağında hastane tedavisi (16)

A. Orta-ağır alevlenmelerin hastane tedavisi

1. Semptomların şiddetini tayin et, kan gazları ve akciğer grafisini değerlendir.
2. Kontrollü oksijen tedavisi.
3. Bronkodilatör tedavi
 - Beta-2 agonist başlanır veya mevcut tedavinin dozu ve sıklığı artırılır. Tedaviye yanıt alınmazsa her 1.5-2 saatte bir doz tekrarlanır.
 - Ek olarak ipratropiyum bromür başlanır veya mevcut tedavinin dozu ve sıklığı artırılır. 3-4 saatte bir 6-8 püskürtme veya 4-8 saatte bir 0.5mg inhalasyon solüsyonu uygulanır.
 - Şiddetli vakalarda serum düzeyi 8-12µg/ml olmasını sağlayacak teofilin dozu İV yolla verilir.

Aminofilin dozajı;

- a. Daha önce teofilin kullanmayan veya klirensi etkileyecek herhangi bir durumu olmayanlarda başlangıçta 5-6 mg/kg yükleme dozu minimum 20 dakikada verilir. İdame dozu 0.5 mg/kg/saattir.
- b. Teofilin klirensi etkileyecek bir durum olduğunda yükleme dozu 2.5 mg/kg olarak toplam 300 mg'dır. İdame dozu ise hasta semptomatik olmadığı veya serum konsantrasyonu <10 mg/ml olmadığı sürece 400 mg/günü geçmemelidir.

4. Kortikosteroidler
 - Ağır bir atakta oral veya İV yolla 0.5-1 mg/kg/gün dozunda prednizon (veya eşdeğeri) uygulanır. Tedavi İV formda oral forma geçilerek uygun sürede (1-2 hafta) azaltılarak kesilir.
5. Antibiyotikler: Bakteriyel enfeksiyon bulguları varsa oral olarak, bazen de intravenöz yolla uygulanır.
6. Diğer önlemler
 - Balgam viskozitesi çok fazla ise fizyoterapiyi düşün ve /veya kendi kendine balgam temizliği
 - Sıvı dengesi ve beslenme kontrol edilir.
 - KOAH ile eş zamanlı hastalık varsa tedavi edilir.
 - Profilaktik heparin tedavisi düşünülebilir.
 - Hastanın yakın izlemi

KOAH alevlenmesinde genellikle şiddetli hipoksemi olduğu için tedavinin en önemli kısmını kontrollü oksijen tedavisi oluşturur. Tedavinin amacı PCO₂' yi 10 mmHg dan fazla arttırmadan ve pH <7.25 olmadan SaO₂ değerini %90, PaO₂ değerini 60 mmHg üzerine çıkarmaktır (16).

B. Hayatı tehdit eden atak tedavisi

1. Uygulanan tedaviye rağmen hasta iyileşmemişse, ancak koma, kardiyak veya solunumsal arrest yoksa (A) maddesinde belirtilen tedaviye ek olarak yüz veya burun maskesiyle CPAP veya BIPAP ile invazif olmayan mekanik ventilasyon (NIPPV) uygulanır.
- 2-Veya yukarıdaki (A) maddesine ilave olarak **Tablo 2.14** deki kriterlere göre invaziv mekanik ventilasyon uygulanır.

2.2.2.2.A KOAH Alevlenmesinde Nonİnvaziv Mekanik Ventilasyon

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV); solunum yetersizliği olan olgularda hipoksemi ve/veya hiperkapni medikal tedavi ile kontrol altına alınamadığında, alveoler ventilasyonun endotrakeal tüp ya da trakeostomi gibi invaziv yöntemler kullanmaksızın gerçekleşmesidir (66). İleri derecede hiperkapnisi bulunan solunum yetmezliğindeki ağır KOAH hastalarında hiperkapninin azaltılması, semptomların iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde NİMV yararlı olabilir (67) .

NİMV, endotraeal entübasyon gereksinimini, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azalttığını bildiren kaynaklar vardır. Bu nedenle, akut KOAH alevlenmelerinde gelişen hiperkapnik solunum yetmezliği tedavisinde uygun olgularda ilk aşama tedavi olarak NİMV düşünülebilir (16,67). NİMV için seçim kriterleri Tablo 2.12' de , dışlama kriterleri de Tablo 2.13' de verilmiştir (1).

Tablo 2.12 NİMV için Seçim Kriterleri

- Yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve paradoksal karın hareketleriyle birlikte orta ya da ağır nefes darlığı
- Orta-ağır asidoz (pH 7.30-7.35) ve/veya hiperkapni (PCO₂>45 mmHg)
- Solunum sayısı > 25/dk

Tablo 2.13 NİMV için Dışlama Kriterleri

- Solunum arresti
- Kardiyovasküler stabilitede bozukluk (hipotansiyon, aritmiler miyokard infarktüsü)
- Somnolans, mental durumda bozukluk, kooperasyon bozukluğu
- Yüksek aspirasyon riski, yapışkan ya da bol sekresyon
- Yakın zamanda geçirilmiş fasiyal ya da gastrointestinal cerrahi
- Aşırı şişmanlık
- Kranyofasiyal travma, yerleşik nazofaringeal anormallikler

2.2.2.2.B KOAH Atağında İnvaziv Mekanik Ventilasyon

NİMV' un yetersiz kaldığı veya uygulanamadığı durumlarda akut solunum yetmezliği gelişen olgularda hastaların entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyona bağlanması gerekebilir. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Tablo 2.14' te verilmiştir. Entübasyona bağlanan bu hastalarda pnömoni, sinüzit, barotravma ve bazı larengotrakeal komplikasyonlar gelişebilir (16).

Tablo 2.14 İnvazif Mekanik Ventilasyon endikasyonları (1)

- Yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve paradoksal karın hareketleriyle birlikte ağır nefes darlığı
- Solunum arresti
- Solunum sayısı > 35 /dk
- Yaşamı tehdit eden hipoksemi ($PaO_2 < 40\text{mmHg}$) yada $PaO_2/FiO_2 < 200\text{mmHg}$)
- Ağır asidoz ($pH < 7.25$) ve hiperkapni ($PaCO_2 > 60\text{mmHg}$)
- Somnolans, mental durumun bozulması
- Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetmezliği)
- Diğer komplikasyonlar (metabolik anormallikler, sepsis, pnömoni, pulmoner emboli, barotravma, masif plevral effüzyon)
- NİMV' nin başarısız olması

2.2.3 KOAH Atağında Hastaneden Taburcu Etme

KOAH alevlenmesinde hastane tedavisinin ne kadar süreceği konusunda yeterli klinik bilgi yoktur. Tablo 2.15' te taburculuk kriterleri verilmiştir.

Tablo 2.15 KOAH Atakta hastaneden taburcu kriterleri (1,16)

- İnhalasyonel β_2 -agonist tedaviye her 4 saatten daha sık ihtiyaç duyulmaz hale gelinmesi
- Alevlenme öncesi yürüeyebilen hastanın tedaviden sonra odanın bir başından öbür başına yürüeyebilmesi
- Yemek yiyebilmesi ve nefes darlığı nedeniyle uykudan sık sık uyanmaması
- Parenteral tedavi kesildikten sonra 12-24 saat içinde klinik stabil olması
- Arteriyel kan gazlarının son 12-24 saat içinde stabil olması
- Hastanın veya hastaya evinde bakacak kişilerin ilaçları hatasız olarak kullanmayı öğrenmiş olması
- Hastanın, ailesinin ve hekimin, hastanın evde başarıyla tedavi edilebileceğinden emin olması

KOAH' da sadece uzun süreli oksijen tedavisinin (USOT) ve sigaranın bırakılmasının hastalarda FEV1' i etkilediği ve mortaliteyi kesin olarak azalttığı kanıtlanmış olup, mortalitenin FEV1 ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (4,5,16).

Biz de çalışmamızda mortalite ve morbidite üzerine etkili başka faktörlerin de olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın şekli

Bu çalışma retrospektif, analitik bir araştırma olup geriye yönelik cohort tipi bir çalışmadır. Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2008-10/2 sayılı karar ile izin alınmıştır.

3.2.Olgu seçimi ve hastalar Tablo 3.1' de görüldüğü gibi 2002 yılında toplam 897 hastadan 209 hasta KOAH akut atakla hastaneye yatmıştır. Çalışmaya alınan hasta sayısı 178 dir.

Tablo 3.1.Olgu seçimi ve hastalar

2002 yılı toplam yatan hasta sayısı	897
2002 yılı toplam atak sayısı	256
2002 yılı toplam KOAH akut atakla yatan hasta sayısı	209
Çalışmaya alınan hasta sayısı	178

3.3 Çalışmaya alınma kriterleri:

1-Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine 2002 yılında KOAH akut atakla yatan hastalar

2-2002 yılındaki ataklarında, hastaneye yatışlarında exitus olmamış olması

3-2008 yılında yaşayıp yaşamadığının öğrenilmiş olması

3.4 Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1-2002 yılındaki akut ataklarında hastanede exitus olması

2-2008 yılında yaşayıp yaşamadığı öğrenilemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır

Çalışmaya 1 ocak- 31 Aralık 2002 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne KOAH akut atak tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 209 hastadan yaşayıp yaşamadığı öğrenilen 178 hasta alındı. Hastaların dosya

bilgilerine ulaşıldı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, boy ve kilosu, mesleki öyküleri, yaşadığı yer, sigara öyküsü, asbest ve biomass maruziyeti, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçları, tam kan sayımı, sedimentasyon, C-Reaktif protein (CRP), tokluk kanşekeri (TKŞ), kan üre azotu (BUN), kreatinin, Alanin amino transferaz (ALT), Aspartat amino transferaz (AST), Laktat Dehidrojenaz (LDH), elektrolitlerden sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), total protein (T.Prot), albumin, arter kan gazları (AKG), solunum fonksiyon testleri (SFT), EKO bulguları, evde uzun süreli oksijen tedavisi alıp almadığı (USOT), nebulizatör kullanıp kulanmadığı, 2002-2008 tarihleri arasındaki atak sayısı, her atakta hastanede yattığı süre ve 2008 yılına kadar hastanede toplam yatış süreleri kaydedildi. Bu hastalardan, dosya bilgilerinden yaşayıp yaşamadığı anlaşılamayanlar 2008 yılında telefonla aranarak yaşayıp yaşamadığı; eğer yaşamıyorsa öldüğü tarih öğrenildi. Telefonla ulaşılamayanlar, nüfus müdürlüğünden yaşayıp yaşamadığı, eğer yaşamıyorsa öldüğü tarih öğrenildi. Çalışmadaki olgular iki gruba ayrıldı.

Grup 1:2002 yılında KOAH akut atak tanısıyla hastanede yatıp 2008 yılında yaşadığı öğrenilen hastalar (n=64)

Grup 2. 2002 yılında KOAH akut atak tanısıyla hastanede yatıp 2008 yılında yaşamadığı öğrenilen hastalar (n=114)

3.5 İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızın verileri SPSS 14.0 (Statistical Package for Social Sciences) programına sayılabilir değerler direk yüklenerek; sayılamayan parametereler kodlanıp rakamlara dönüştürülerek yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde, bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Independent-Samples T -Testi) , Mann -Whitney U testi kullanılmıştır. Ölçümle elde edilmiş bir değişken yönünden bağımsız iki gruptan elde edilen ortalamalar karşılaştırılırken her iki gruptaki denek sayısı 30 ve otuzdan fazla ise bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi uygulanmıştır. Ölçümle elde edilmiş bir değişken yönünden bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken her bir gruptaki denek sayısı 30 dan az ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Sayımla elde edilmiş verilerde gruplar arası farklılık araştırılırken Ki-Kare testi kullanılmıştır. 2x2 düzendeki tablolarda beklenen frekanslarda herhangi birisi 5' ten küçükse Ki-kare testi yerine Fischer's Exact Ki- Kare testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda

aritmetik ortalama (\bar{x}), standart sapma (s), birey sayısı (n) ve yüzde (%) şeklinde belirtilip %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup, yanılma düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 4.1' de görüldüğü gibi çalışmaya alınan 178 hastanın 64' ünü (% 30.6) Grup I (yaşayan), 114' ünü (% 54.5) Grup II (ölen) hastalar oluşturuyordu.

Grup I'deki 64 hastanın 2002' deki yaş ortalaması $63,2 \pm 8,7$ yıl ve Grup II'deki 114 hastanın 2002' deki yaş ortalaması $66,3 \pm 8,7$ yıldır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Grup I'deki 64 hastanın 36' sı erkek (%56,3), 28' i (%43,8) kadın, Grup II' deki 114 hastanın 83'ü (%72,8) erkek, 31'i (%27,2) kadındır. Grup I ve Grup II arasındaki cinsiyet yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kadınlar daha fazla oranda yaşamışlardır ($p < 0,05$). Grup I' deki erkeklerin yaş ortalaması $63,2 \pm 8,2$ yıl, Grup II' deki erkeklerin yaş ortalaması $66,9 \pm 8,8$ yıl, Grup I'deki kadınların yaş ortalaması $63,2 \pm 9,5$ yıl, Grup II'deki kadınların yaş ortalaması $64,8 \pm 8,4$ yıldır ve Grup I ve Grup II arasındaki yaş ortalaması arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Grup I'deki 64 hastanın vücut kitle indeksi (VKİ) $26,68 \pm 5,18$ kg/m² ve Grup II'deki 114 hastanın VKİ $25,4 \pm 5,3$ kg/m² idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Tablo 4.1 Hastaların Demografik Bilgilerine Göre dağılımları

		Grup I (n=64)	Grup II (n=114)	p
Yaş(yıl) ($\bar{x} \pm s$)		$63,2 \pm 8,7$	$66,3 \pm 8,7$	$p=0,101$
BMI (kg/m ²) ($\bar{x} \pm s$)		$26,7 \pm 5,2$	$25,4 \pm 5,3$	$p=0,248$
Cinsiyet	E (sayı-%)	36 (%56,3)	83 (%72,8)	$p=0,024^*$
	K(sayı %)	28 (%43,8)	31 (%27,2)	

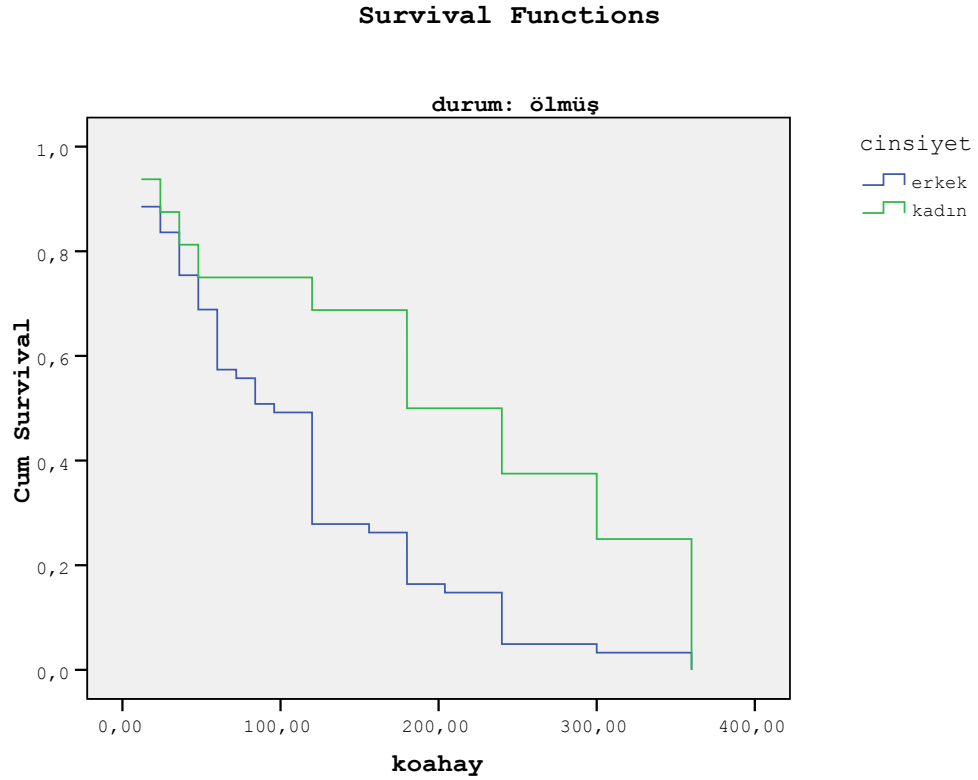
Tablo 4.2' de görüldüğü gibi Grup II olgularda ölüm tarihleri bilinenlerin 61' i (%79) erkek, 16' sı (%21) kadındı. KOAH tanısı konduktan öldüğü tarihe kadarki yaşadığı süre ay olarak hesaplandı. Buna göre erkeklerde KOAH ile yaşadığı süre $111,9 \pm 11,1$ ay, kadınlarda $206,5 \pm 32,2$ ay idi. Median yaşam süresi erkeklerde 96 ay, kadınlarda 180 aydı. Grup II olguların yaşam süreleri cinsiyet açısından karşılaştırıldığında yaşamaları istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Kadınlar daha uzun süre yaşamışlardır.

Tablo 4.2:Grup II Olguların Yaşam Sürelerine Göre (Ay) Kaplan –Meier Yaşam Tablosu

Cinsiyet	Yaşam süresi(ay) x±s	Median
E (n=61)	111,93±11,17	96,00
K (n=16)	206,50±32,20	180,00
Mantel-cox	$\chi^2 = 9,08$ * p = 0,003	

*P<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı

Şekil 4.1' de görüldüğü gibi, Grup II olguların Kaplan- Meier yaşam grafiğinde kadınların daha uzun süre yaşadıkları görülmektedir.



Şekil 4.1: Grup II Olguların Yaşam Sürelerine Göre (Ay) Kaplan – Meier Yaşam Grafiği

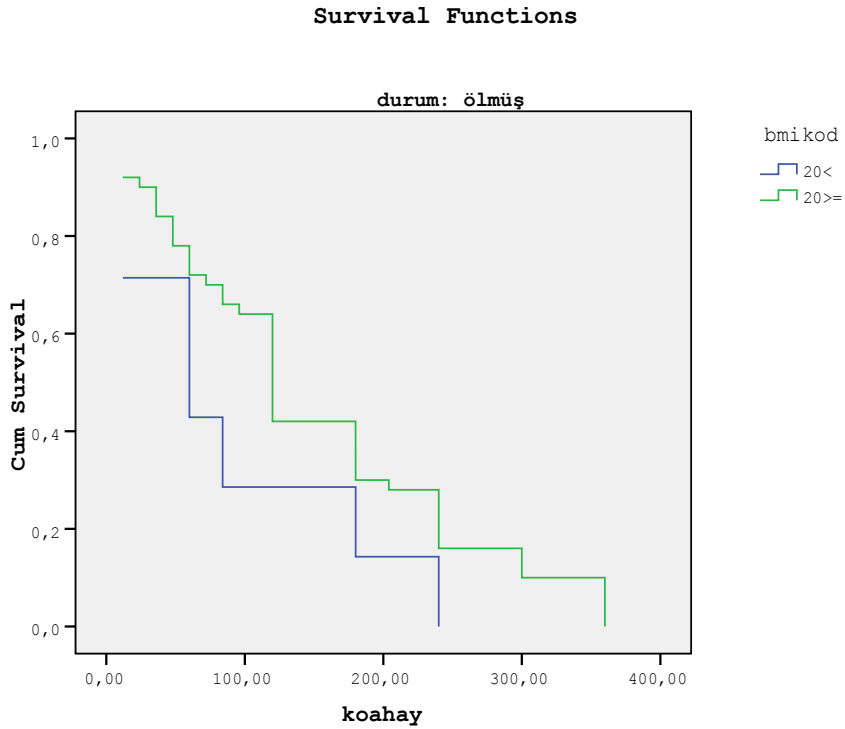
2002 yılı bilgilerinden VKİ hesaplanan Grup II olgular , VKİ 20' nin altı ve 20 üzeri olarak iki gruba ayrıldı. VKİ 20' nin altı onların yaşam süresi $92,57 \pm 32,57$ ay ve median süresi 60 ay, VKİ 20 ve üzeri olanların yaşam süresi $141,68 \pm 15,10$ ay ve median süresi 120 aydı. Grup II olgularda yaşam süreleri VKİ açısından incelendiğinde farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Ancak Tablo 4.3' te görüldüğü gibi BMI 20'nin üzerinde olanlar daha uzun süre yaşamışlardır.

Tablo 4.3: Grup II Olguların VKİ' e Göre (Ay) Kaplan –Meier Yaşam Tablosu

VKİ	$\bar{x} \pm s$	median
<20 n=7	92,57±32,57	60,00
≥20 n=50	141,68±15,10	120,00
Mantel- cox	$\chi^2=2,54$ p= 0,111	

VKİ :Vücut kitle indeksi (kg/m^2)

Şekil 4.2' de görüldüğü gibi Grup II olguların Kaplan-Meier yaşam grafiğinde VKİ 20' nin üzerinde olan olguların daha uzun süre yaşadığı görülmektedir.

**Şekil 4.2: Grup II Olguların VKİ' e Göre Kaplan –Meier Yaşam Süresi (ay) Grafiği**

Tablo 4.4' de görüldüğü üzere Grup I' deki hastaların 14'ü işçi (% 26.6), 1'i memur (%2), 4'ü serbest meslek sahibi (% 8.2), 12'si çiftçi (%24.5), 18'i (%36.7) ev hanımıydı. Grup II' de ise 21'i işçi (% 19.6), 5'i memur (%4.7), 14'ü serbest meslek sahibi (% 13.1), 26'sı çiftçi (%24.3), 2'si madenci (%1.9), 23'ü ev hanımı, (%21.5), bilinmeyen 16 (%15) idi. Grup I ve Grup II deki hastalar mesleğe göre dağılımları incelendiğinde istatistiksel farklılık önemli bulunmuştur. Ev hanımları daha fazla oranda yaşamışlar, çiftçiler daha fazla oranda ölmüşlerdir. ($p < 0.05$).

Tablo 4.4 Mesleğe Göre Grup I ve Grup II Olguları karşılaştırılması

	Grup I (n=64)	Grup II (n=114)	p
İşçi n (%) (n=35)	14 (%28,6)	21 (%19,6)	* p=0,033
Memur n(%) (n=6)	1 (%2)	5 (%4,7)	
Serbest n (%) (n=18)	4 (%8,2)	14 (%13,1)	
Çiftçi n(%) (n=38)	12 (%24.5)	26 (%24,3)	
Madenci n (%) (n=2)	-	2 (%1,9)	
Ev hanımı n(%) (n=41)	18 (%36,7)	23 (%21,5)	

* $p < 0.05$: İstatistiksel olarak anlamlı n =olgu sayısı

Tablo 4.5' te görüldüğü gibi sigara öyküsü bilinen 51 hastanın 31' i (% 60.8)i, Grup II de sigara öyküsü bilinen 90 hastanın 62'si (%68.9) sigara içmişti. Sigara içme yoğunluğu ise Grup I' de $37,77 \pm 2 8,94$ paket /yıl, Grup II' de $46,85 \pm 23,35$ paket /yıldı. Sigara içme ve sigara yoğunluğu yönünden gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Grup I' deki 53 hastanın 22' sinde (%41,5), Grup II' deki 103 hastanın 34' ünde (%33.3) hipertansiyon (HT) öyküsü vardı. Grup I' de kaç yıldır HT' u olduğu bilinen 13 hastanın HT süresi $10,46 \pm 9,50$ yıl ,Grup II' de ise $9,88 \pm 8,36$ yıl idi. HT olması ve HT süresi açısından gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık yoktu ($p > 0.05$). Grup I' deki 44 hastanın 24' ünde (%54,5) , Grup II' deki 84 hastanın 29' unda (%34,5) asbest maruziyeti vardı. Grup I' de maruziyet süresi bilinen 9 hastanın $33,55 \pm 17,57$ yıl, Grup II' de maruziyet süresi bilinen 13 hastanın $41,00 \pm 17,16$ yıl asbest maruziyeti vardı. Asbest maruziyeti yönünden Grup I ve Grup II arasındaki farklılık istatistiksel yönden anlamlı idi ($p < 0.05$). Yaşayanların asbest maruziyeti daha fazlaydı.

Biomass maruziyet durumu bilinen Grup I'deki 44 kişiden 26' sının (%59,1), Grup II' deki 84 kişiden 47' sinin (%56) biomass maruziyeti vardı. Biomass maruziyet süresi Grup I'deki 8 kişinin ortalama biomass maruziyet süresi $31,25 \pm 11,25$ yıl, Grup II' deki 21 kişinin $37,52 \pm 17,95$ yıldır. Grup I ve Grup II arasında biomass maruziyeti ve süresi bakımından istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p > 0.05$). Ancak tabloda görüldüğü gibi Grup II' de biomass maruziyet süresi daha uzundu.

Koroner arter hastalığı (KAH), Grup I' de 54 hastanın 5' inde (%9.3), Grup II' de 103 hastanın 12' sinde (%17.5) KAH vardı. Grup I ve Grup II arasında KAH yönünden istatistiksel açıdan fark yoktu ($p > 0.05$).

Grup I' deki 54 hastanın 5' inde (%9,3) Diyabetes mellitus (DM), Grup II' deki 103 hastanın 18' inde (%17.5) DM mevcut idi. Grup I ve Grup II arasında DM yönünden istatistiksel olarak farklılık yoktu($p > 0.05$).

DM ve KKY hastalık sürelerinde gruplardaki denek sayıları 3' ten az olduğu için karşılaştırma yapılamamıştır.

Grup I' de pulmoner arter basıncı (PAP) ölçülen 5 olgunun PAP'ı $50,00 \pm 7$ mmHg, Grup II' de PAP'ı ölçülen 21 olgunun PAP'ı 59 ± 18 mmHg idi. Grup I ve Grup II olgular arasında PAP açısından istatistiksel farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.5 Hastaların Sigara öyküleri ve içme süreleri, Maruziyet ve süresi, Ek Hastalık ve sürelerine Göre Dağılımı

	Grup I n=64	Grup II n=114	p
Sigara yoğunluk(paket/yıl)	37,77±28,94	46,85±23,35	p=0.107
Sigara içen sayı(%) n=93	31 (% 60.8)	62(%68.9)	$\chi^2=0,95$, P=0,329
Asbest Süre(yıl)	33,55±17,57	41,00±17,16	p=0.376
Asbest maruziyet sayı(%) (n=128)	24 (%54,5)	29 (%34,5)	$\chi^2= 4,77$ *p= 0,029
Biomass süre(yıl)	31,25±11,25	37,52±17,95	p=0.400
Biomass maruziyet sayı(%) (n=128)	26 (%59.1)	47 (%56)	p=0,733
Ht süre(yıl)	10,46±9,50	9,88±8,36	p=0.933
Ht sayı(%) n =156	22 (%41,5)	34 (%33,3)	p=0,733
KAH(süre)	1,66±0,57	2,75±1,70	p=0.354
KAHsayı(%) n=157	5 (%9.3)	12 (%17.5)	p=0,647
DM süre(yıl)	1,50±0,70	5,11±3,58	
DM sayı(%) n=157	5 (%9,3)	18 (%17.5)	p=0,167
KKY(süre) n=1	10,0±-	5,81±3,81	
KKY sayı (%) n=158	12 (%21.8)	29 (%28,2)	p=0,387

HT= hipertansiyon, KAH=Koroner arter hastalığı, DM= Diyabetes mellitus, KKY Konjestif kalp yetmezliği *p<0.05: İstatistiksel olarak anlamlı

Grup II olgularda sigara içme durumu bilinen 71 olgunun 49' u sigara içiyordu, 22' si sigara içmiyordu. Sigara içenlerin yaşam süresi $119,75 \pm 13,49$ ay, median yaşam süresi 120 ay, içmeyenlerin yaşam süresi $151,63 \pm 24,93$ ay, median yaşam süresi 110 ay idi. Grup II olguların sigara içme durumları karşılaştırıldığında sigara içme durumu önemsiz bulunmuştur. ($p > 0.05$).

Tablo 4.6 Grup I ve Grup II Olgularının Kullandığı İlaçlar Yönünden karşılaştırılması

Gruplar	Beta mimetik n=61	Antikolinergic n=61	Teofilin n=61	İKS * n=61
Grup I (n=64)	58 %95,1	56 %91,8	54 %88,5	25 %41,0
GrupII (n=114)	n=108	n=108	n=108	n=103
	97 %89,8	103 %95,4	102 %94,4	50 %48,5
	$\chi^2=1,42$ p=0,233	p=0,499	p=0,229	$\chi^2=0,88$ p=0,348

* İKS=İnhale kortikosteroid

Tablo 4.6' da görüldüğü gibi Grup I'deki 61 hastanın 58 i (%95,1) i, Grup II'deki 108 hastanın 97 si (%89,8) Beta Mimetik kullanıyordu. Grup I ve Grup II arasında beta mimetik kullanma açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$).

Grup I' de 61 hastanın 56' sı (%91,8), Grup II' de 108 hastanın 103' ü (%95,4) antikolinergic kullanıyordu. Grup I ve Grup II arasında antikolinergic ilaç kullanımını açısından istatistik olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Grup I' de 61 hastanın 54' ü (%88,5), Grup II' de 108 hastanın 102' si (%94,4) teofilin kullanıyordu. Teofilin kullanma açısından Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak farklılık anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Grup I' de 61 hastanın 25' i (% 41),

Grup II' de 103 hastanın 50'si (% 48.5) inhale kortikosteroid (İKS) kullanıyordu. İKS kullanma açısından Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.7 Grup I ve Grup II Olguların 2002' deki Hemogram Sedim ve CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

	n	Grup I (n=64) x±s	n	Grup II (n=114) x±s	p
Hb (gr/dl)	60	15,46±1,79	112	14,9±2,52	p=0,107
Htc(%)	60	47,50±5,44	112	46,63±8,26	p=0,386
Lökosit (/mm ³)	59	12469±5300	112	13561,19±9869,02	p=0,348
Trombosit(/mm ³) × bin	58	273,98±99,34	106	263,16±117,52	p=0,553
Sedim mm/saat	56	26,25±29,40	102	22,80±26,8	p=0,457
CRP	35	93,62±93,48	71	83,04±93,49	p=0,585

X=ortalama,s=standart sapma Hb= hemogloblin,Htc= hemotokrit, sedim=sedimentasyon,crp= c- reaktif protein

Tablo 4.7' de görüldüğü gibi Grup I'de Hb değerine ulaşılan 60 hastanın Hb değeri $15,46 \pm 1,79$ gr/dl, Grup II' de 114 hastanın 112' sinin Hb değerine ulaşıldı. Hb değeri $14,9 \pm 2,52$ gr/dl idi. Grup I ve Grup II arasında Hb değeri açısından istatistik olarak anlamlı farklılık yoktu ($p> 0.05$). Grup I'deki 60 hastanın Hematokrit (Htc) değeri $47,50\pm5,44$, Grup II'deki hastaların Htc değeri $46,63\pm8,26$ idi. Htc açısından Grup I ve Grup II arasında istatistik olarak farklılık anlamlı bulunmadı ($p> 0.05$).

Grup I' de 64 hastanın 59' unun, Grup II' de 114 hastanın 112' sinin lökosit değerleri bulundu. Grup I' de lökosit değeri $12469 \pm 5300/\text{mm}^3$, Grup II' de $13561,19 \pm 9869,02/\text{mm}^3$ idi. Grup I ve Grup II arasında lökosit değeri açısından farklılık istatistik olarak anlamlı bulunmadı ($p> 0.05$). Grup I' de trombosit değeri $273,98\pm99,34$, (bin/mm³), GrupII'de trombosit değeri $263,16\pm117,52$ (bin/mm³) idi. Grup I ve Grup II arasında trombosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p> 0.05$).

Grup I' de sedimentasyon değerine ulaşılan 56 hasta, Grup II' de 102 hasta vardı. Sedimentasyon değeri Grup I'de $26,25 \pm 29,40$ mm/saat, Grup II' de sedimentasyon değeri $22,80 \pm 26,8$ mm/saattı. Grup I ve Grup II arasında sedimentasyon değeri açısından istatistik olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Grup I'de 64 hastanın 56' sının Grup II' de 114 hastanın 71' inin C-Reaktif Protein (CRP) değerine ulaşıldı. CRP değeri Grup I' de $93,62 \pm 93,48$, Grup II' de $83,04 \pm 93,49$ idi. Grup I ve Grup II arasında CRP değeri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Grup II olguların lökosit değeri 10 bin/ mm³ ün altında olanların yaşam süresi $146,89 \pm 20,85$ ay, lökosit değeri 10 bin mm³ ün üzerinde olanların yaşam süresi $122,25 \pm 14,10$ aydı. Grup II olguların lökosit değeri yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$).

Tablo 4.8 Grup I ve Grup II'deki Olguların 2002' deki Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	n	Grup I (n=64) x±s	n	Grup II (n=114) x±s	Sonuç(p)
TKŞ(mg/dl)	60	144,75±74,64	111	128,31±52,62	p=0,133
Bun(mg/dl)	60	24,15±15,42	112	25,25±13,66	p=0,628
Cre(mg/dl)	60	1,30±0,38	112	1,32±0,38	p=0,766
Alt(IU/L)	59	28,38±44,80	111	41,81±146,86	p=0,494
Ast(IU/L)	58	29,24±37,90	111	42,09±139,73	p=0,493
LDH(IU/L)	57	404,78±146,50	107	437,17±212,67	p=0,306
Na(m.mol/L)	58	139,50±4,46	106	137,83±5,07	p=0,052
K(m.mol/L)	57	4,35±0,74	107	4,35±0,75	p=0,974
Ca(mg/dl)	57	8,60±0,61	104	8,45±0,72	p=0,213
T.prot(gr/dl)	39	6,32±0,82	77	6,26±0,72	p=0,661
Alb(gr/dl)	40	3,59±0,50	77	3,41±0,46	p=0,059

Bun= Kan üre azotu, Cre=Creatinin, Alt= Alanin aminotrasferaz, Ast=Aspartat amino transferaz, LDH=laktatdehidrogenaz, Na=sodyum; K=potasyum, Ca=Kalsiyum, T.prot=total protein, Alb albumin

Tablo 4.8’ de görüldüğü gibi Grup I ve Grup II arasında tokluk kan şekeri (TKŞ), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), sodyum (Na), potasyum(K), kalsiyum(Ca), total protein, albumin yönünden istatistiksel olarak farklılık anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo 4.9 Grup I ve Grup II Olguların 2002’ deki Arter Kan gazları Değerlerinin Karşılaştırılması

	n	Grup I (yaşayan) $\bar{x} \pm s$	n	Grup II (ölen) $\bar{x} \pm s$	Sonuç(p)
pH	44	7,42±0,06	95	7,41±0,07	p=0,137
pO2 (mmhg)	44	60±22,96	94	55,78±19,43	p=0,085
pCO2(mmhg)	44	42±11,57	95	45,87±15,13	p=0,137
HCO3 (mEq/L)	44	27,36±6,41	95	28,87±6,64	p=0,211
SO2(%)	44	86,71±8,25	94	84,48±10,99	p=0,227
BE	42	3,40±5,45	93	4,05±5,02	p=0,500

Tablo 4.9’ da görüldüğü üzere Grup I’ de 64 hastanın 44’ üne, Grup II’ de 114 hastanın 95’ inin kan pH sına ulaşıldı. Grup I’ de pH değeri 7,42 ± 0,06, Grup II’ de pH değeri 7,41±0,07 idi. Grup I ve Grup II arasında kan pH değeri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Grup I’ de 64 hastadan 44’ünün PO2 ve PCO2 değerine, Grup II’ de 114 hastadan 94’ ünün PO2 , 95’ inin PCO2 değerine ulaşıldı. Grup I’ de PO2 değeri 60 ± 22,96 mm Hg, Grup II’ de PO2 değeri 55,78 ± 19,43 mmHg idi. Grup I ve Grup II arasında PO2 değeri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak Tablo 4.9’ da görüldüğü gibi Grup I ‘deki hastaların PO2 değerleri daha yüksekti.

Grup I’ de PCO2 değeri 42 ± 11,57 mmHg, Grup II’ de PCO2 değeri 45,87 ± 15,13 mm Hg idi. Grup I ve Grup II arasında PCO2 değeri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Ancak Grup II’ deki olguların PCO2 si daha yüksekti.

Grup I' de HCO₃ 27,36 ± 6,41 mEq/l, Grup II' de 28,87±6,64,mEq/l, Grup I' de BE 3,40±5,45 Grup II' de 4,05 ± 5,02 idi. Grup I ve Grup II arasında HCO₃ ve BE açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p> 0.05).

Grup II olguların arter kan gazı (AKG) bilinen 41 olgunun PO₂'si 55 mmHg in altında, 29' unun PO₂' si 55 mmHg ve üzerinde idi. PO₂' si 55 in altında olan olguların yaşam süresi 122,34 ±15,88 ay, PO₂ 55'in üzerinde olan olguların yaşam süresi 136,96 ±19,95 aydı. Grup II olguların PO₂ değerine göre yaşam süreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p> 0.05).

Grup II olgulardan PCO₂ değeri bilinen 71 olgudan PCO₂ değeri 45 mmHg' nin üzerinde 28 olgu, 45 mmHg' in altında olan 43 olgu mevcut idi. PCO₂ değeri 45 mmHg nin üzerindeki olguların yaşam süresi 126,00 ± 19,59 ay, PCO₂ değeri 45 mmHg nin altındaki olguları yaşam süresi 126,00 ± 19,59 ay idi. Grup II olguların PCO₂ değerine göre karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (p> 0.05). Ancak PCO₂ değeri 45 mmHg in üzerinde olan olgular daha kısa süre yaşamışlardır.

Tablo 4.10 Grup I ve Grup II Olguların 2002' deki SFT Değerlerinin Karşılaştırılması

SFT=solunum fonksiyon testi

	n	Grup I (n=64)	n	Grup II (n=114)	Sonuç(p)
FEV1(litre)	29	1,07±0,39	54	1,02±0,39	p=0,527
FEV1(%)	29	45,62±16,51	54	38,53±13,52	p=0,038*
FVC(lt)	29	1,91±0,66	54	1,88±0,55	p=0,860
FVC(%)	29	64,37±18,20	54	57,51±15,32	p=0,079
FEV1/FVC	29	56,48±11,63	54	54,24±14,12	p=0,467
FEF25-75 (l/sn)	29	0,68±0,34	54	0,63±0,52	p=0,879
FEF2575(%)	29	21,96±11,72	54	21,35±	p=0,870

FEV 1= zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye, FVC Zorlu vital kapasite, FEF =zorlu ekspirasyon ortası akım

Tablo 4.10' da görüldüğü gibi Grup I' de 64 hastanın 29 hastanın solunum fonksiyon testine (SFT), Grup II' de 114 hastanın 54' ünün SFT' sine ulaşıldı .Grup I de Zorlu Ekspiratuar Volüm1.saniyesi (FEV1) değeri $1,07 \pm 0,39$ litre (L), Grup II de FEV1 değeri $1,02 \pm 0,39$ L idi. Grup I ve Grup II arasında FEV1 değeri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Grup I' de yüzde (%) FEV1 değeri $45,62 \pm 16,51$, Grup II' de $38,53 \pm 13,52$ idi. Grup I ve Grup II arasında % FEV1 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Grup I' de zorlu vital kapasite (FVC) $1,91 \pm 0,66$ L, Grup II' de $1,88 \pm 0,55$ L ,FVC % değeri Grup I' de $64,37 \pm 18,20$, Grup II' de $57,51 \pm 15,32$ idi. Grup I ve Grup II arasında FVC ve % FVC açısından farklılık istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0,05$).

Grup I ve Grup II arasında FEV1 /FVC değeri $56,48 \pm 11,63$, Grup II' de $54,24 \pm 14,12$ idi. Grup I ve Grup II arasında FEV1/FVC değeri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Grup I' de FEF25-75 değeri $0,68 \pm 0,34$ L/sn, Grup II de $0,63 \pm 0,52$ L/sn idi. Grup I ve Grup II arasında FEF 25-75 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Tablo 4.11: Grup I ve Grup II Olguların 2002'deki KOAH Evresine göre Dağılımı (KOAH evrelemesi GOLD' a göre yapılmıştır.)

KOAH evre	Grup I(n=64)	Grup II(n=114)	p
Evre- 2 (n=17)	9 (%34,6)	8 (%15,1)	p=0,140
Evre-3 (n=40)	11 (%42,3)	29 (54,7)	
Evre-4 (n=22)	6 (%23,1)	16(%30.2)	

Tablo 4.11' de görüldüğü gibi Grup I' de Evre I' de hasta yoktu. Grup I' de 9 hasta (%34,6) Evre 2' de ,11 hasta (% 42,3) Evre3' te, 6 hasta (% 23,1) Evre 4' te idi. Grup II' de , 8 hasta (% 15,1) Evre 2' de, 29 hasta (% 54,7) Evre 3' te, 16 hasta (% 30,2) Evre 4' te idi. Grup I ve Grup II olgular KOAH evresine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grup II olgularda Evre 2' de 8 hasta, Evre 3' te 29 hasta , Evre 4' te 16 hasta vardı. Evre 2' deki hastaların yaşam süresi $189,00 \pm 59,65$ ay, Evre 3' teki hastaların yaşam süresi $135,00 \pm 16,05$ ay, Evre 4' teki hastaların yaşam süresi $129,42 \pm 28,50$ ay idi. Grup II' deki olgular KOAH evresine göre Kaplan – Meier ile karşılaştırıldığında KOAH evresi açısından farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Tablo 4.12 Grup I ve Grup II Olguların USOT* Alıp Almadığına Göre Karşılaştırılması (*USOT Uzun süreli oksijen Tedavisi)

	Grup I(n=64)	GrupII (n=114)	p
USOT kullanan	27 (%51.9)	60 (%65.9)	p=0,099
USOT kullanmayan	25 (%48.1)	31 (%34.1)	
USOT bilgilerine ulaşılan toplam	52	91	

Tablo 4.12' de de görüldüğü gibi Grup I' de bulunan 64 hastanın 52'sinin oksijen kullanım bilgilerine ulaşılabildi. Bu hastalarda 27'sinin USOT kullandığı, 25' inin kullanmadığı öğrenildi. Grup II' de USOT kullanım bilgilerine ulaşılan 91 hastadan 60' ının USOT kullandığı 31'inin kullanmadığı öğrenildi. Grup I ve Grup II olgular USOT kullanma durumuna göre karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p < 0,05$).

Tablo 4.13: Grup I ve Grup II Olguların BİPAP ve nebulizatör kullanma Durumuna Göre Karşılaştırmaları

	Grup I(n=64)	Grup II(n=114)	p
BİPAP kullanan	2 (%3,8)	3 (%3.3)	p=1,00
BİPAP kullanmayan	50 (%96,2)	87(%96.7)	
Nebülizatör kullanan	10 (%19.2)	22 (%24.4)	p=0,51
Nebülizatör kullanmayan	42(%80.8)	68 (%75.6)	

*BİPAP= Bi-Level Positive Airway Pressure

Tablo 4.13' de görüldüğü üzere Grup I' de 64 hastadan BİPAP kullanıp kullanmadığı bilinen 52' sine, Grup II' de 114 hastadan 90' ına ulaşıldı. Grup I' de 2 hasta, Grup II' de 3 hasta BİPAP kullanıyordu. Grup I ve Grup II olguların evlerinde BİPAP kullanma durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Grup I' de 10 hasta , Grup II' de 22 hasta nebulizatör kullanıyordu. Grup I ve Grup II olguların nebulizatör kulanma durumuna göre karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 4.14 Grup I ve Grup II Olguların KOAH süresi, Semptom süresi, USOT süresi, Nebülizatör Kullanma süresi, BİPAP kullanma süresine göre Karşılaştırılması

	n	Grup I $\bar{x}\pm s$	n	Grup II $\bar{x}\pm s$	p
KOAH süre(yıl)	31	8,77 \pm 7,72	77	10,96 \pm 8,61	p=0,224
USOT süre(yıl)	13	6,15 \pm 0,89	33	1,30 \pm 0,76	*p=0,00
Nebül (yıl)	3	5,66 \pm 0,57	3	1,00 \pm 0,00	*p=0,034
BİPAP süre(yıl)	2	3,50 \pm 3,53	1	2,00 \pm -	p=1,00
Semptom süre(yıl)	50	10,68 \pm 8,28	98	11,54 \pm 8,28	p=0,564

* $p< 0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.14' de görüldüğü gibi Grup I' de 64 hastanın 31' inin, Grup II' de 114 hastanın 77 sinin kaç yıldır KOAH tanısıyla takip edildiği biliniyordu. Buna göre Grup I' de 8,77 \pm 7,72 yıl, Grup II' de 10,96 \pm 8,61 yıl KOAH mevcut idi. Grup I ve Grup II hastalar arasında KOAH süresi açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup I' de USOT bilgilerine ulaşılan 52 hastanın 27' si , Grup II' de 91 hastanın 60' ı uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) alıyordu. Grup I ve Grup II' deki hastalar USOT yönünden karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$).

Grup I' de 64 hastadan 13 hastanın, Grup II' de 114 hastadan 33 hastanın kaç yıldır USOT kullandığı biliniyordu. Buna göre Grup I' de $6,15 \pm 0,89$ yıl, Grup II' de $1,30 \pm 0,76$ yıl USOT kullanıyordu . Grup I ve Grup II arasında USOT süresi (yıl) açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Tablo 4.14' de görüldüğü gibi USOT kullanma süresi fazla olan Grup I hastaları yaşıyorlardı.

Grup I' de nebulizatör olup olmadığı bilinen 52 hastadan 10 hastada (%19,2), Grup II' de 90 hastadan 22 sinde (%24,4) nebulizatör mevcut idi. Grup I' de ve Grup II' de 3 hastanın kaç yıldır nebulizatör kullandığı biliniyordu. Grup I' de nebulizatör kullanma süresi $5,66 \pm 0,57$ yıl, Grup II' de $1,00 \pm 0,00$ yıl idi. Grup I ve Grup II arasında nebulizatör kullanma süresi yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p < 0,05$).

Grup I' de BİPAP olup olmadığı bilinen 52 hastadan 2'sinde, Grup II' de 90 hastadan 3' ünde BİPAP vardı. Kullanım süresi Grup I' de $3,50 \pm 3,53$ yıldır. Grup II' de 1 hastanın kullanım süresi biliniyordu ve bu $2,00 \pm$ - yıldır. Grup I ve Grup II arasında BİPAP olması ve BİPAP' ı kullanım süresi yönünden farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p < 0,05$).

Grup II olgularda USOT kullanan 60 kişi, kullanmayan 31 kişi vardı. USOT kullanan 60 kişiden ölüm tarihi öğrenilen 46 kişinin yaşam süresi $121,82 \pm 14,07$ ay, USOT kullanmayan 31 kişiden ölüm tarihi öğrenilen 25 kişinin yaşam süresi $146,40 \pm 23,12$ ay idi. Grup II olgularda USOT kullanımının Kaplan – Meier ile karşılaştırıldığında USOT kullanma açısından farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Grup II olgularda nebulizatör kullanıp kullanmadığı bilinen 90 olgunun 22'si nebulizatör kullanıyor, 68' i nebulizatör kullanmıyordu. Nebulizatör kullanan 22 olgudan ölüm tarihi bilinen 19 olgunun yaşam süresi $126,31 \pm 20,17$ ay, nebulizatör kullanmayan 68 olgudan ölüm tarihi öğrenilen 52 olgunun yaşam süresi $132,00 \pm 12,20$ ay idi. Grup II olguların nebulizatör kullanma durumuna göre karşılaştırıldığında farklılık istatistik olarak önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$).

Tablo 4.15' te görüldüğü gibi Grup I olgularda 2002 yılında hastanede yattığı gün sayısı bilinen 44 hastanın hastanede toplam yatış süresi $14,6 \pm 7,06$ gün, Grup

II' deki 84 olgunun $18,41 \pm 18,68$ gün idi. Grup I ve Grup II arasında hastanede yatılan gün sayısı açısından farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. ($p>0,05$). Ancak tabloda görüldüğü gibi Grup II olguların hastanede daha uzun süre yattığı görülmektedir.

2006 yılında Grup I' de 4 olgunun hastanede toplam yatış süresi $8,00 \pm 5,47$ gün, Grup II' de 8 olgunun hastanede toplam yatış süresi $16,75 \pm 7,10$ gün idi. 2006 yılında hastanede toplam yatış süresi açısından Grup I ve Grup II arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.15: Grup I ve Grup II olguların 2002-2008 de hastanede yatılan gün sayısı bakımından karşılaştırılması

Atak yılı	n	Grup I (n=64)	n	Grup II (n=114)	p
2002(gün)ort±s)	44	14,6±7,06	84	18,41±18,68	p=0,40
2003	8	20,12±12,13	22	28,68±17,28	p=0,279
2004	6	17,00±9,09	13	19,53±8,52	p=0,379
2005	8	12,00±5,58	10	24,20±22,85	p=0,211
2006	4	8,00±5,47	8	16,75±7,10	p=0,041*
2007	4	7,25±5,05	3	19,66±7,23	p=0,032*
2008	3	10,00±2,00	2	9,50±7,77	--
Toplam	77		142		

* $p<0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.16 ve Tablo 4.17' de görüldüğü gibi Grup I' de 2002 yılında 38 olgu 1 atak, 6 olgu 2 atak, 1 olgu 4 atak geçirmiştir. Grup II' de ise 2002 yılında 62 olgu 1 atak, 11 olgu 2 atak, 7 olgu 3 atak, 3 olgu 4 atak, 1 olgu 5 atak ve 1 olgu 6 atak geçirmiştir. Grup II' deki olguların fazla sayıda atak geçirdiği görülmektedir

5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) progresif seyirli bir hastalık olup; zamanla gelişen pulmoner hipertansiyon ve yatağa bağımlı olma ile kendini gösteren bir klinik durumdur (1,54). KOAİ günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sosyoekonomik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Sigara içiciliği KOAİ için en önemli risk faktörüdür. Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile [Günde içilen sigara miktarı (Paket) x sigara içme süresi (yıl)] yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü saptanır. Sigara içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelleme, FEV₁'deki yıllık azalmada küçülme solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir (14).

Her alevlenme hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilir. Geçirilen her alevlenme kişinin yaşam kalitesini bozar, sağ kalımını olumsuz yönde etkiler (1).

KOAİ orta ileri yaşta görülen uzun süreli bir hastalıktır. Literatürde KOAİ' lı olguların yaş ortalaması 45-70 yıl arasında değişmektedir (53,68). Bizim olgularımızda da literatürle uyumlu olarak yaş ortalaması 65,19± 8,80 yıl idi.

KOAİ sigara ile yakın ilişkili olması nedeniyle daha çok erkeklerde görülen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda erkek / kadın oranı 3/1 - 2/1 arasında gösterilmiştir (53). Son yıllarda gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, hastalık prevalansının kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit olduğunu göstermektedir (30).Bizim çalışmamızda da % 66' sı erkek idi.

Mortalite hızı tüm yaş grupları için erkeklerde 4.55/1000, kadınlarda ise 4.19/1000'dir. Erkek ve kadın cins arasında ve 55 yaş altında benzer mortalite oranları izlenirken, daha ileri yaşlarda erkeklerde ölüm oranları artmakta, 70'li yaşlarda kadınlardakinin iki katından fazla olmaktadır (6). Bizim çalışmamızda da ölüm oranı literatürle uyumlu olarak erkeklerde (%72.8) fazla idi ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha fazla sigara içmesine ve mesleki nedenlerle toz ve partiküllerle daha çok karşılaşması ile açıklanabilir.

KOAH' ın temel nedenlerinden biri olan sigara; alevlenmelerden de sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda KOAH alevlenmelerinin sık tekrarlama sebebi olarak sigara içmeye devam etme veya geçmişte sigara içme öyküsünün olması gösterilmiştir (54,69,70). Demir ve arkadaşlarının İzmir'de 40 yaş üstü 361 kişi üzerinde yaptığı çalışmada GOLD'a göre KOAH tanısı koyduğu olguların tümünde 10-100 paket/yıl (ortalama $25 \pm 27,01$ paket/yıl) sigara içme öyküsü saptanmıştır. (71). Jaen ve ark. tarafından İspanya'da yapılan bir çalışmada sigara içen veya bırakmış 40 yaş üstündeki 444 kişinin %16,4' üne KOAH tanısı konmuş, bu olgularda yaş ve toplam sigara tüketimi (paket/yıl) ile KOAH arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (72). KOAH'lı olguların %75-85 inde hastalık sebebi sigara olup, içenlerin yaklaşık %15-20' sinde hastalık ortaya çıkmaktadır (12,16). Sigaranın bırakılması KOAH gelişimini önlemenin en etkili yoludur. KOAH ortaya çıkan olgularda hastalığın ilerlemesi de ancak sigaranın bırakılması ile olur.(73,74). Lung Healt Study çalışmasında 3818 KOAH' lı olgu arasında sigarayı bırakanlarda bir yılda FEV 1 de ortalama 47 ml' lik bir artma saptandığı, içmeyi sürdürenlerde FEV 1 azaldığı gösterilmiştir (75). Solak ve ark. tarafından İzmir'de yapılan çalışmada sigarayı bırakan KOAH olgularında yıllık FEV1 düzeyinin 29 ml arttığını, içmeyi sürdürenlerde ise 25 ml azaldığı gösterilmiştir (76). Bizim olgularımızda Grup I' de %60,8, Grup II' de % 68.9 sigara içme oranı mevcut idi. Grup I' de $37,77 \pm 28,94$ Pk/yıl, Grup II' de $46,85 \pm 23,35$ pk/yıl sigara öyküsü vardı. Grup II' de sigara içiminin yoğunluğunun fazla olması nedeniyle KOAH' da sigara içiminin progresyonu hızlandırdığı düşünülmüştür.

KOAH' da sistemik inflamasyon ve oksidatif stres kilo kaybı, kas erimesi ve doku kaybına neden olur (77,78). Karin ve arkadaşları KOAH akut atakla 1 Ocak 1999 ile 1 Ocak 2000 tarihleri arasında hastaneye yatan 171 hasta üzerinde yaptığı populasyon çalışmasında VKİ'nin mortalite üzerinde etkili olmadığını göstermişlerdir (52). Gorecka ve arkadaşları ise USOT altındaki KOAH' lı hastalarda prognoza etkili faktörleri araştırdıkları çalışmada, en önemli iki prognostik faktörün, vücut kitle indeksindeki değişiklikler ve ilerleyici hava yolu kısıtlanması olduğunu bildirmişlerdir (79). Annemie ve arkadaşları Hollanda'da yaptıkları retrospektif bir çalışmada VKİ düşük olan olgularda mortalitenin açıkça arttığını göstermişlerdir (80). Charlotte ve arkadaşları Danimarka' da 1218 erkek ve 914 kadın KOAH' lı hasta üzerine yaptığı çalışmada VKİ düşüklüğünün olan kötü prognoz göstergesi olduğunu göstermişlerdir (81). Amfizem ile beslenme bozukluğu arasındaki ilişki bilinmekle

beraber tam olarak anlaşılmış değildir. Guerra ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada en düşük VKİ kategorisinde olan olgular, en üst VKİ kategorisindeki olgulara oranla üç kat fazla oranda KOAH tanısı almıştır (82). Laaban ve arkadaşları tarafından bir çalışmada VKİ 'nin FEV 1 ile ilişkili olduğu , mortalite ve morbiditeyi etkilediği gösterilmiştir.(83). Bizim çalışmamızda Grup I' de VKİ $26,68 \pm 5,18$ kg/m², Grup II' de $25,43 \pm 5,25$ kg/m² idi. Grup I ve Grup I arasında VKİ yönünden istatistiksel farklılık bulunamamıştı. Ancak Grup II de VKİ daha düşük olduğu görülmüştür. Grup II olguların Kaplan-Meier yaşam analizinde ise VKİ 20' nin altındaki olguların daha kısa süre yaşadığı görülmüştür. Bu bulgu literatür ile uyumlu idi, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Günümüzde dünyanın pek çok bölgesinde insanların çoğu tezek, odun, bitki artıkları gibi maddeleri kapsayan ve genel olarak biomass olarak adlandırılan katı yakıtları enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Dış ortam hava kirliliği solunum fonksiyon kaybına, kronik bronşite yol açabilir ve KOAH semptomlarını kötüleştirerek, atakları artırabilir (84).

Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yeterince yoğun ve uzun süre karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığında, FEV₁ azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur (17). Hava kirliliğinin, diğer risk faktörlerine göre KOAH mortalitesini 3 kat daha fazla artırdığı tespit edilmiştir (85).Bizim çalışmamızda da %24.3 ile çiftçilerde ölüm oranı daha fazla olmuştur. Ev hanımları %36.7 ile daha fazla oranda yaşamışlardı. Bulgularımız literatürle uyumlu idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). Bu farklılık çiftçilerin organik ve inorganik tozlara maruz kalması nedeniyle ile hastalığın progresyonuna bağlanmıştır.

Sigara içiminin sistemik etkileri sadece solunumsal anormallikler ve KOAH ile ilgili fonksiyonel bozukluklara değil beraberindeki kronik komorbiditelere de katkıda bulunurlar. KOAH' ın doğal seyri ve klinik belirtilerinden sorumlu olan komorbiditeler; kaşeksi, iskelet kası anormallikleri, hipertansiyon (HT), diyabet (DM), koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kanserdir. KOAH' da komorbiditeler hastalık seyrini belirgin şekilde etkiler. KOAH' lı hastaların çoğu kardiyovasküler hastalıklar, kanser (özellikle akciğer kanseri) ve diğer solunumsal olmayan hastalıklar nedeniyle ölürlür. Ağır KOAH' lı hastalarda ise solunum yetmezliği

ölümlerin çoğundan sorumludur (86). KOAH akut alevlenme nedeniyle yatırılan 135 hastayı kapsayan bir çalışmada, komorbiditelerin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirlenmiştir. Ölenlerde gözlenen en yaygın komorbidite kronik kalp yetmezliği idi (87). KOAH' da komorbiditelerin etkisini ve prognoza ilişkin rolünü gösteren en önemli çalışmalardan biri olan Antonelli-İncalzi ve arkadaşları tarafından yürütülen 270 KOAH hastası ile yapılan çalışmada en yaygın komorbid durumlar HT, DM ve iskemik kalp hastalığı olarak bulunmuştur. Çalışma süresince 228 hasta 5 yıllık izlemde ölmüştür. Ölüm nedenleri; FEV1 in düşük olması, yaş, sağ ventrikül hipertrofini gösteren EKG bulguları, kronik böbrek yetmezliği ve myokard iskemisini gösteren EKG bulguları olarak tespit edilmiştir (88). Zielinski ve arkadaşları tarafından yayımlanan KOAH' lı hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada kronik solunum yetmezliği olan ve uzun dönem oksijen tedavisini takiben ölen 215 ağır KOAH hastasının dörtte üçünün hastanede öldüğü bildirilmiştir. Aşırı derecede hasta olan bu grupta, solunum yetmezliği en önemli ölüm nedeni idi ancak ölümlerin üçte birini oluşturuyordu. Ölümlerin geri kalan üçte ikisinde neden ise kardiyovasküler nedenler, pulmoner enfeksiyonlar, pulmoner emboli ve kanserlerdi (87). Koroner arter hastalığı (KAH) nedeni ile hastanede yatarak tedavi görmüş 4284 hastanın 3 yıllık izleminde KOAH' ı olmayan hastalarda %9 mortalite oranına karşın KOAH tanısı alanlarda %21 lik mortalite oranı mevcut idi (87). Bizim çalışmamızda Grup I' de 22 (%41,5) olgunun, Grup II' de 34 olgunun (%33) HT' u vardı. Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Yine diğer komorbid hastalıklardan KAH, DM, KKY açısından Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

KOAH' da arteriyel oksijen desatürasyonuna sekonder olarak, özellikle PaO₂ 55 mmHg'nın altındaki olgularda, dokulara yetersiz oksijen verilimi nedeniyle eritrositozis gelişir (14). Cote ve arkadaşları 683 hastayı kapsayan çalışmasında Hemoglobin (Hb) seviyelerinin retrospektif analizinde, hastaların % 70 inde anemi, % 6 sında polisitemi vardı. Anemik hastalarda anemik olmayan hastalara kıyasla Medikal Araştırma Konseyi dispne skalasında belirgin yükseklik, egzersiz kapasitesinde düşüklük ve ortalama sağ kalımda kısalma vardı (89). Smilowski ve arkadaşları USOT alan 2424 KOAH' lı hasta üzerinde yaptığı çalışmada aneminin KOAH' da fonksiyonel kapasiteyi azaltan ve mortalite ve morbiditeyi arttıran

bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (90). Chambellan ve arkadaşları toplam 2524 KOAH' lı hasta üzerinde yaptığı çalışmada düşük hematokrit seviyesinin KOAH' lı ve USOT kullanan hastalarda nadir olmadığını ve bunun da mortalite ve morbiditeyi negatif yönde etkilediğini göstermişlerdir (91). Bizim çalışmamızda Grup I' de Hb düzeyi $15.46 \pm 1,79$ g/dl ve Grup I I' de $14,9 \pm 2,52$ g/dl idi. Grup I ve Grup II olguların Hb ortalaması anemik değerlerin üzerinde idi ve Hb açısından, Grup I ve Grup II arasında istatistiksel fark yoktu.

KOAH' lı hastalarda enfeksiyon eklendiğinde ya da steroid kullanımına bağlı olarak lökositöz gözlenebilir. KOAH' da lökosit yüksekliği ile mortalite üzerinde ilişki olduğunu öne süren çalışmalar vardır. Gan ve arkadaşlarının 7685 kişiyi kapayan populasyon çalışmasında, FEV 1 deki düşüş ile lökosit düzeyine artış arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (92). Naguera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral veya inhaler steroid kullanmayan stabil KOAH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre polimorfonükleer lökosit düzeyi yüksek bulunmuştur (93). Yeung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kağıt fabrikasında çalışan erkek işçiler ile alüminyum fabrikasında çalışan erkek işçiler arasında sigara içimi, lökosit ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişki sorgulanmıştır. Çalışmanın sonucunda mesleki maruziyetin değil de sigara içiminin lökosit düzeyinde anlamlı artışa neden olduğu ve lökosit düzeyindeki artış ile FEV 1 ve FVC' de düşüş arasında anlamlı ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır (94). Bizim çalışmamızda Grup I ve Grup II olgular arasında kan lökosit düzeyinde farklılık önemsiz çıkmıştı ancak Grup II olguların lökosit kan düzeyi ortalaması Grup I den fazla idi. Ayrıca Grup II olguların lökosit sayıları bakımından Kaplan -Meier yaşam analizinde kan lökosit seviyeleri 10 bin/mm³ üzeri olan olguların yaşam süresi 10 bin/mm³ olanlardan daha kısa idi. Bu sonuç literatürle uyumlu idi.

KOAH patogenezinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir

(95,96). KOAH akut atak ve stabil dönemde CRP düzeyindeki artış doğrudan KOAH' la ve KOAH' a eşlik eden sistemik inflamasyonla bağlantılı ve aynı zamanda sigara kullanımına sekonder gelişen bir durumdur (97). CRP, düşük FEV1'i olan ve sigara içen hastalarda yüksek bulunmuştur. KOAH' ın şiddeti arttıkça CRP düzeyleri de artış göstermektedir (92,98).

Mannino ve arkadaşlarının NHANES III (Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi) verilerini kullanarak yaptıkları çalışmalarında, sistemik CRP düzeyleri ve FEV1 arasında ters orantılı bir değişim olduğunu göstermişlerdir (99). Broekhuizen ve arkadaşları klinik açıdan stabil 102 KOAH' lı hastada yüksek CRP düzeyi ile akciğer fonksiyon bozukluğu, sistemik inflamasyon, vücut kitle indeksi, egzersiz kapasitesi arasında ilişki olup olmadığını araştırmışlar ve yüksek CRP düzeyine sahip hastalarda bronkodilatatör sonrası FEV1 değerlerini daha düşük bulmuşlardır. KOAH hastalarında ileri düzeyde sistemik inflamasyon bulunduğunu ve hava akımı obstruksiyonunun daha çok inflamasyondan kaynaklandığını göstermişlerdir (98). Pinto-Plata ve arkadaşları 88 orta- ağır KOAH' lı, 33 sigara içicisi kontrol ve 38 sigara içmeyen kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmalarında, KOAH' lı hasta grubunda CRP düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada FEV1 değeri ve KOAH' lı hastaların CRP düzeyi arasında ilişki görülmemiştir (97). Torres ve arkadaşları, 130 stabil KOAH' lı hasta ve 65 sağlıklı sigara içmeyen kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada CRP düzeyini stabil KOAH' lı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Stabil KOAH' lı hastalarda CRP düzeyleri ile FEV1, FEV1 %, FVC, FVC %, PaO2 arasında istatistiksel olarak anlamlı, ters orantılı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (100). Stockley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akut ataktaki KOAH hastalarında CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur ve bu sistemik etki olarak kabul edilmiştir (101). Gan ve arkadaşları stabil KOAH' lı hastalarda çeşitli inflamasyon belirteçlerini karşılaştırarak sistemik inflamasyon varlığının araştırıldığı 19 çalışmayı inceledikleri bir meta-analizde; azalmış akciğer fonksiyonunu CRP düzeyindeki artışla ilişkili bulmuşlardır (102). Sin ve arkadaşlarının 50 yaşından büyük 6629 olguyla yaptıkları çalışmada, CRP' nin KOAH hastalarındaki düzeyi ve bu durumun kalp hasarıyla ilişkisi sorgulanmıştır. KOAH' lı hastaların CRP düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

İleri evre KOAH' lılarda CRP belirgin yüksek olduğu ve kalp hastalıklarının daha sık görüldüğü gösterilmiştir (103). Yasuda ve arkadaşları ise KOAH' lılarda CRP ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (104). Bizim çalışmamızda da Pinto-Plata ve Yasuda ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, CRP düzeyi ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır. Grup I ve Grup II olgularda CRP değerlerindeki farklılık önemsiz bulunmuştur. Bunun nedeninin, Grup I ve Grup II olguların çoğunun sigara içiyor olması ve akut ataktaki CRP değerlerinin çalışmaya alınması olabileceği düşünüldü.

KOAH' ın progresif seyri sırasında pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir. Şiddetli KOAH' da pulmoner hipertansiyon, periferik ödem, artmış juguler venöz basınç ve hepatomegaliyi de kapsayan korpumonale bulguları gelişebilir (16). KOAH' da pulmoner hipertansiyonun kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmektedir (105). Ağır veya çok ağır KOAH' lı olgularda EKO' da pulmoner hipertansiyon tespit edilebilir (52,53). Cannors ve arkadaşları 1016 KOAH' lı hasta üzerinde yaptığı çalışmada korpulmonalenin prognozu kötü yönde etkilediğini göstermişlerdir (53). İncalzi ve arkadaşları 270 KOAH' lı olgu arasında yaptığı çalışmada korpulmonalenin mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir (88). KOAH alevlenme nedeniyle yatırılmış 590 hastayı kapsayan bir çalışmada kalp fonksiyon bozukluğu, KOAH' lı hastalarda artmış ölüm riskini gösteren önemli bir faktör olduğunu göstermiştir (106). Bizim çalışmamızda Grup I olguların pulmoner arter basıncı (PAP), Grup II olguların PAP değerinden yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni olgu PAP değeri bilinen olgu sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

KOAH' da bronkodilatör tedavi semptomatik tedavinin temelini oluşturur. Ancak bu ilaçların mortaliteyi azalttığı ve hastalığın progresyonunu yavaşlattığı gösterilememiştir. KOAH' da β -2 agonistler, antikolinerjikler, teofilin ve kortikosteroidlerden oluşan ilaç tedavisi ile yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi iyileşmekle birlikte birinci saniyede çıkarılan zorlu ekspiratuvar volümdeki (FEV_1) azalma ve mortalite oranı etkilenmemektedir (1,2,4). Ozol ve arkadaşları inhale kortikosteroidlerle uzun süre tedavinin inflamatuvar sitokin üretiminin sadece balgam örneklerinde değil aynı zamanda Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvı örneklerinde de baskılandığını göstermişlerdir (107). Macie ve arkadaşları 65 yaş

üzeri KOAH hastalarında hospitalizasyon sonrası inhale kortikosteroid tedavisi ile tüm nedenlere bağlı mortalitede %25 azalma olduğunu göstermiştir (108). Sin ve arkadaşları, KOAH hastalarında mortaliteyi azaltmada İKS'lerin yararlı etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, sağ kalımın ana nedeninin İKS tedavisine bağlı kardiyovasküler mortalitenin azalması olduğunu öne sürmüştür (109). Avrupa Solunum Derneği KOAH üzerine yaptığı çalışmasında 3 yıllık süre ile Budesonid ve plasebo alan hastaları karşılaştırdığında kardiyovasküler olay geçirme oranında % 40 azalma olduğunu saptamışlardır. KOAH grubunda İKS'lerin etkileri değerlendirildiğinde, plasebo ve inhale steroid alan KOAH hastalarının karşılaştırılmasında tüm nedenlere bağlı mortalitede % 27 azalma gösterilmiştir (110). Uzun etkili B2 agonist (LABA) etkili salmeterol ve formoterol'ün KOAH' lı olgularda yararlı bronkodilatatör oldukları bilinmektedir. LABA ilaçların İKS ' lerle kombinasyon şeklinde kullanılmasının tek tek kullanımlarına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kombinasyon tedavisi alan grupta, bu ilaçları tek tek alan gruba göre semptomların daha fazla azaldığı ,yaşam kalitesinin ise daha fazla arttığı gösterilmiştir (111). LABA'ların hava yolu obstruksiyonunu azaltma, semptomların kontrolü ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi gibi etkileri bulunmaktadır. Bunların dışında sitoprotektif etkisinin infektif atakları azalttığı düşünülmektedir (112,113). Uzun etkili inhale antikolinerjik ilaç tedavisi KOAH alevlenme sıklığını azaltmakta ve pulmoner rehabilitasyonun etkinliğini arttırmaktadır (1). Noord ve arkadaşları stabil KOAH' ı olan 95 olguda uzun etkili antikolinerjik ilaca (tiotropium) LABA eklenmesinin tek başına sadece tiotropiuma oranla, hava yolu daralması, dinlenme durumunda aşırı havalanması ve kurtarıcı amaçlı kısa etkili B2 kullanımında olumlu etkiler sağladığını göstermiştir (114). Bizim çalışmamızda Grup I ve Grup II olgularda ilaç kullanımı açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kullanılan ilacın türünün, mortalite üzerine etkili olmadığı düşünüldü. Ancak toplumumuzda sık görülen, ilaçların düzensiz kullanımı da sonuçları etkilemiş olabilirdi.

Hastane koşullarında KOAH alevlenmesinde gelişen solunum yetmezliğinde arteriyel kan gazı ölçümü zorunludur (1,16). KOAH' lı hastalarda en belirgin özellik hipoksemi ve bazı olgularda buna eklenen hiperkapnidir. Kronik solunum

yetersizliğine en sık sebep olan tablo KOAH' tır (41). KOAH'da kronik hiperkapni ve asidozun hastalığın prognozunu belirgin olarak etkilediği gösterilmiştir (52). Karin ve ark. tarafından 171 hasta üzerinde yapılan çalışmada yüksek PCO₂' nin mortalite ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca uzun süre oral kortikosteroid kullanımı ve ileri yaşın da mortaliteyi arttırdığı bulmuştur (52). Costello ve ark. tarafından yapılan akut alevlenme dönemindeki KOAH' lı olguları aldıkları çalışmada, 5 yıllık izlemde kronik hiperkapnisi olan olgularda daha yüksek mortalite oranı saptamışlardır (115). Saryal ve arkadaşları KOAH 'lı olguları normokapnik ve hiperkapnik olarak iki gruba ayırarak yaptığı çalışmada 10 yıllık izlemde gruplar arasında mortalite açısından fark göremedi (116). Tessa ve arkadaşları 47 hiperkapnik KOAH' lı olgularda yaptığı çalışmada, sigara kullanım düzeyi, komorbidite varlığı ve PaO₂ düzeyi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki buldular. KOAH' lı olgularda mortaliteyi etkilediği genel olarak bilinen BMI, yaş, FEV₁ gibi parametrelerin, hiperkapni geliştiği zaman sağ kalımı anlamlı düzeyde etkilemediğini göstermiştir (117). Bazı çalışmalarda kronik hiperkapninin mortaliteyi arttırdığı bildirilmişken (52,116), bazı çalışmalarda mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (117,118). Bizim çalışmamızda Grup I' de PO₂ ve SO₂ daha yüksek, Grup II' de ise PCO₂ daha yüksek idi. Grup II olgular arasında ise PO₂' si 55 mm Hg' in altında olan olguların ve PCO₂' si 45 mmHg nin üzerinde olan olguların yaşam süresi ve median yaşam süresi daha kısa idi. Bulgularımız literatürle uyumlu idi. Ancak istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Nedeninin, olgu sayısının nispeten az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

KOAH' lı olgularda kronik solunum yetmezliği geliştiği takdirde günde en az 15-16 saat uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) uygulamasının yaşam süresini uzattığı, pulmoner hipertansiyonu ve kalbin iş yükünü azalttığı, hipoksemi ve polisitemiyi düzettiği, efor kapasitesini artırdığı ve hastaların hastaneye yatış sıklığını azalttığı gösterilmiştir (1,16,118). Kurtar ve arkadaşlarının USOT endikasyonu konan 220 olguda yaptığı çalışmada en sık USOT endikasyonu KOAH idi. USOT önerilen olguların yalnızca %29.2 sinin yeterli kullandığı (≥ 15 saat/gün) belirlendi. USOT' ini yeterli kullanmama nedenleri incelendiğinde en sık nedeninin oksijen gereksinim duymama olduğu saptandı (118). Hipoksemik KOAH' lı hastalarda, USOT' nin yaşam süresini uzattığını gösteren çalışmalar vardır.

Bunlardan 1981' de yayınlanan Medical Research Council (MRC) çalışması, İngiltere'de yapılmış, günde 15 saat oksijen verilen hipoksemik hastaları, hiç oksijen verilmeyenlerle karşılaştırmıştır. Sonuçta, oksijen tedavisi uygulanan hastalarda mortalite ve morbiditenin anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Etkin kullanım süresinin ≥ 15 saat/gün olduğu belirlenmiştir (5). "NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial)" çalışmasında ise hastalar gece ve sürekli oksijen kullananlar olarak iki gruba ayrılmış ve sürekli oksijen alan (günlük ortalama 19 saat) gruptaki hastalarda, gece oksijen alanlara göre mortalite belirgin olarak az bulunmuştur (119). Piccioni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH'lı hastalarda mortalite üzerine etki eden faktörler incelenmiş ve USOT' a ihtiyacın olması, düşük FEV1 ve düşük PaO₂ değerleri, yüksek yaş, kor pulmonale varlığının mortaliteyi artırıcı faktörler olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada USOT endikasyonu konulduğunda tedaviye uyum gösterenlerin, göstermeyenlere göre, düzenli kullananların, kullanmayanlara göre daha uzun yaşadıkları tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada USOT'un yaşam süresi göstergeleri olan PaO₂ , FEV1 ve pulmoner arter basıncında olumlu düzelmeler yaptığı gözlemlenmiştir (120). Hem Veale hem de Gorecka ve arkadaşları USOT'un hafif ve orta dereceli hipoksemik hastalarda prognoza etkisini gösterememişlerdir (121,122). Ström ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonucunda USOT ile PaO₂' de anlamlı artışlar saptanmıştır (123). Kliniğimizde daha önceden Düzenli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada USOT' un kronik solunum yetmezliğine girmiş hastalarda yaşam süresini uzattığı ve hastanede yatış sıklığını azalttığı gösterilmiştir (124). Bizim çalışmamızda Grup I olgularda USOT kullanma süresi $6,15 \pm 0,89$ yıl, Grup II' de $1,30 \pm 0,76$ yıl idi . Grup I ve Grup II arasında USOT süresi (yıl) açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). USOT kullanma süresi fazla olan Grup I hastaları yaşıyorlardı. Bu bulgu literatürle uyumlu idi.

İleri derecede hiperkapnisi bulunan solunum yetmezliğindeki ağır KOAH hastalarında hiperkapninin azaltılması, semptomların iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesin, akciğer fonksiyonlarını stabil tutmak, tedavi maliyetini düşürmek noninvaziv mekanik ventilatörün (NİMV) amaçlarıdır ve NİMV bu konularda yararlı olabilir (67,125) . NİMV, endotrakeal entübasyon gereksinimini, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azalttığını bildiren kaynaklar vardır. Bu

nedenle, akut KOAH alevlenmelerinde gelişen hiperkapnik solunum yetmezliği tedavisinde uygun olgularda ilk aşama tedavi olarak NİMV düşünülebilir (16). Fransa'da yapılan bir araştırmada şiddetli KOAH'lı hastalarda NİMV'nun yaşam kalitesi ve akciğer fonksiyonlarına etkisi araştırılmış, günlük fiziksel aktivitelerde ve yaşam kalitesinde düzelme saptanmıştır (126). Clini ve arkadaşlarının İtalya' da yaptığı çalışmada KOAH' ta NİMV'ün yaşam süresini arttırmadığı görülmüştür (127). Ayrıca Casonova ve arkadaşları da KOAH' da NİMV'ün mortalite üzerine etkisi olmadığını çalışmasında göstermiştir (128). Simonds ve ark. NİMV+USOT'un sadece USOT'a göre sağ kalıma çok az katkısının olduğunu öne sürmüşlerdir (129). Sivasothy ve arkadaşları da NİMV'un yaşam süresine etkisi olmadığını göstermişlerdir (130). Kliniğimizde daha önceden yapılan bir çalışmada NİMV'nun hiperkapniyi azalttığı, oksijenizasyonu iyileştirdiği, ayrıca günlük aktiviteleri, semptomları ve egzersiz kapasitesini iyileştirip hastanede yatış sıklığını azaltarak yaşam kalitesinde olumlu etkiler yaptığı saptanmış olup, akciğer fonksiyonlarına (FEV₁) ve mortaliteye etkili olmadığı gösterilmiştir (131). Bizim çalışmamızda Grup I ve Grup II olgularda NİMV kullanımı açısından fark yoktu. Bu bulgu literatürle de uyumlu idi. Ancak çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan hastaların NİMV'ü kullanım süresi ve tedaviye uyumunu sorgulayamadığımızdan, mortalite üzerine etkisinden net bir şekilde söz edilemeyeceği düşüncesindeyiz.

KOAH morbidite, mortalite ve hava yolu obstruksiyonunun en önemli belirleyicisi FEV₁' deki azalmadır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV₁ azalması ile değerlendirilir (16). Sıfakas ve arkadaşları mortalitenin en önemli belirleyicisinin FEV₁ olduğunu ve sigaranın bırakılması ile FEV₁'de düşmenin azaldığını belirtmişlerdir (46). Agusti ve arkadaşları KOAH' da prognostik faktörlerin FEV₁, PaO₂ ve kilo kaybı olduğunu göstermişlerdir (132). Schünemann ve arkadaşları da Buffalo Health Study' de 554 erkek 641 kadınla yaptığı çalışmada FEV₁ in mortalite üzerine etkili bir faktör olduğunu göstermiştir (133). Celli ve arkadaşları BODE indeksinin (Vücut kitle indeksi, Hava yolu obstruksiyonu, Dispne, Egzersiz kapasitesi) prognozu tek başına FEV₁ den daha iyi yansıttığını belirtmiştir (134). Bizim çalışmamızda da Grup I olguların % FEV₁ değeri, Grup II olguların % FEV₁ değerinden daha fazla idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. GOLD' a göre KOAH evrelemesi yapıldığında Grup II olguların daha ileri evrelerde olduğu

görüldü. Ayrıca Grup II olguların KOAH evresi arttıkça yaşam süresinin kısaldığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatür ile uyumlu idi. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan, egzersiz kapasitesi ve dispne skorlaması yönünden değerlendirme yapılamadığı için BODE indeksi yönünden yapılan çalışmalarla kıyaslama yapılamadı.

6- SONUÇ VE ÖNERİLER

- KOAH alevlenme ile başvuran olguların % 66.8'i erkekti.
- Yaş ortalaması literatür ile uyumlu olarak $65,2 \pm 8,8$ yıl olarak bulundu.
- KOAH sigara ile yakın ilişkili olması nedeniyle daha çok erkeklerde ve ileri yaşlarda görülen bir hastalıktır. Olgularımızın çoğu sigara içen hastalardı ve sigara içme süresi 30-50 paket/yıl arasında idi. Dolayısıyla sigara içiminin önlenmesi ve sigara ile mücadele KOAH' ı ve buna bağlı mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltabilir.
- Yapılan çalışmalarda KOAH' da kronik solunum yetmezliğine girmiş olgularda yaşam süresini uzatan ve Dünya' da kabul görmüş tek tedavi yöntemi USOT' tur. Bizim çalışmamızda da USOT kullanan hastalar daha uzun süre yaşamışlardı.
- Klinik olarak solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliğini düşündüren hastalara, AKG analizi yapılmalı ve USOT endikasyonu konulacak hastalar erkenden tespit edilip, USOT tedavisine başlanmalıdır.
- KOAH'da semptomatik tedavide kullanılan bronkodilatatör ilaçların FEV1'e etkisinin olmadığı ve dolayısıyla mortaliteyi etkilemediği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da kullanılan ilaç mortalite üzerine etkili değildi.
- KOAH' lılarda kilo kaybı kötü prognoza işaret etmektedir. Uygun ve dengeli kalori replasmanı, kortikosteroid gibi katabolik hormonlarla tedaviden kaçınılması kilo kaybını engelleyip prognozu düzeltebileceği kanaatindeyiz.
- KOAH' da kötü prognoz kriterleri olarak bilinen FEV1 düşüklüğü, korpulmonale, PCO2 yüksekliği bizim çalışmamızda da uyumlu bulunmuştur. Korpulmonale gelişmesi hastalığın seyrini bozan klinik bir durumdur.

- Kronik solunum yetmezlikli hiperkapnik KOAH' lı hastalara hiperkapninin azaltılmasında, semptomların iyileştirilmesinde ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde NİMV yararlı olabileceğinden, NİMV önerilebilir. Ancak mortalite üzerine etkisinin olduğu gösterilememiştir.
- KOAH sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu için CRP'nin mortalite üzerine etkisi araştırılmış olup bazı çalışmalarda mortalite üzerinde etkisinin olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda CRP' nin mortalite üzerine etkisi yoktu.
- Çalışmamızın temelde retrospektif olması, kısmen sınırlı bir bölgede ve az sayıda olgu ile yapılması nedeniyle, KOAH' lılarda mortalite ve morbidite üzerine etkili faktörleri değerlendirecek daha çok sayıda hasta ile yapılacak prospektif, kontrollü, çok merkezli çalışmalara ihtiyaçta olduğu kanısındayız.

7-KAYNAKLAR

- 1- NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (2006)
- 2- Atasever A. Başoğlu ÖK. Bacakoğlu F. Stabil KOAH olgularında yaşam kalitesini etkileyen faktörler. Toraks Dergisi 2005 6(1):25-30
- 3- Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Türk Toraks Derneği VI. Kış Okulu, Ocak 2007; 6: 74-84
- 4- Erginel S. Stabil KOAH Tedavisi. Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Ed: Saryal SB, Acıcan T. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Aralık-2003;145-155
- 5- Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981; 1: 681-686
- 6- Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve Risk faktörleri. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Ed: Saryal SB, Acıcan T, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Aralık- 2003; 9–20
- 7- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, ve ark. ERS-Consensus Statement. Optimal Assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8 (8): 1398–1420.
- 8- Çelik G, Erdem F, Alper D. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. In: Numanoğlu N, ed. Solunum sistemi ve hastalıkları. 2. baskı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTİP AŞ Yayınları, Ankara, 2001:379-400.
- 9- American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Am J respir Crit Care Med 1995; 152: 77–120
- 10- Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim Ed: Umut S,Erdoğan E, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,Toraks Kitapları,Turgut Yayıncılık İstanbul Ekim 2000;2: 8-26
- 11- Buist AS. Risk factors for COPD. Eur Respir Rev 1996,(6)39, 253-258.
- 12- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med

- 1995; 152:77–121
- 13- Xu X, Weiss ST, Rijcken B ve ark. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV₁: new insight into gender defferences. *Eur Respir J* 1994; 7:1056-61
- 14- Saryal SB. KOAH’ da klinik bulgular ve tanı yöntemleri. Güncel akciğer hastalıkları serisi:12. KOAH tanı ve tedavi. Ed: Saryal SB, Acıcan T, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara-2005; 24-54
- 15- Radon K, Busching K, Heinrich J ve ark. Passive smoking exposure: a risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults? *Chest*. 2002; 122:1086-90.
- 16- Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi Ağustos 2000; 1 (2).
- 17- Senior RM, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, pathophysiology, and pathogenesis. “Fishman’s Pulmonary Disease and Disorders” (Ed. Fishman AP, Elias JA, Grip MA ve ark.)’da. Third Edition McGraw-Hill Company, USA. 1998:659-81
- 18- Gani H, Seyfkli Z, Çelik VK, Akkurt İ. Abadoğlu Ö. Kırsal alanlardaki kadınlarda biomass maruziyetinin lipid peroksidasyon ve antioksidan enzim aktivitelerine etkileri. *Toraks Dergisi* 2000; 1:13-18
- 19- Perez-Padilla R, Regalado J, Vedal S ve ark. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154(3 Pt 1):701-6.
- 20- Dennis RJ, Maldonado D, Norman S ve ark. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996; 109:115-9
- 21- Kunzli N, Kaiser R, Rapp R ve ark. Air pollution in Switzerland quantification of health effects using epidemiologic data. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997; 127:1361-70
- 22- Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70:1229-39
- 23- Sandford AJ, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000; 21:633-43.
- 24- Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M.

- Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alphas-1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006;27: 77–84.
- 25- Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 1985; 19:152-4.
- 26- Lange P, Parner J, Vestbo J ve ark. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med*. 1998; 339:1194-200.
- 27- Demir T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında epidemiyoloji ve etiyolojik faktörler. In: Umut S(ed). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Seminer Notları III*. Format Matbaacılık, İstanbul, 2001;9-11.
- 28- Prescott E, Lange P ,Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 1999;13:1109-14.
- 29- Tager IB, Segal MR, Speizer FE ve ark. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138:837-49
- 30- Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG ve ark. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:9-18
- 31- Yüksel Gürdal E. Sigara ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. “Sigara ve Sağlık” (Ed. Özyardımcı N.)’da. Bursa 2002;136-46
- 32- Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest*. 2000; 117: 286-91
- 33- Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest*. 2002; 121:370-6.
- 34- Tabak C, Smit HA, Rasanen L ve ark. Dietary factors and pulmonary function: a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Thorax*. 1999; 54:1021-6.
- 35- Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Toraks Derneği 4. Kış Okulu*. <http://www.toraks.org.tr>
- 36- Gülbay E, Acıcan T. Patogenez ve İnflamasyon. “Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı” (Ed. S. Saryal, T. Acıcan)’da. *Bilimsel Tıp Yayınevi*, Ankara. 2003; 21-33

- 37- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672–688.
- 38- Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996, 39(6):259-263
- 39- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-2653.
- 40- Ergan B, Çöplü L. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2001; 32: 100 – 105
- 41- Yıldırım N. KOAH:Fizyopatoloji Umut S ,Erdoğan E.Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı,Toraks Kitapları,Turgut Yayıncılık İstanbul Ekim 2000;45-56
- 42- Keatings VM ,Collins PD, Scott DM. Barnes PJ.Differences İnteleukin-8 and Tumor Necrosis Factor- α in İnduced sputum patients with Chronic Obstructive pulmonary disease or astma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530-4
- 43- Erk M. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Erk M. “Göğüs Hastalıkları” 2.Cilt (Ed. M. Erk)’de. Santay Limited Şirketi. İstanbul 2001;661-89
- 44- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1256– 1276.
- 45- Erk M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yapısal değişikliklerin akciğer fonksiyonları ile ilişkisi. *Toraks Dergisi* 2000;1(3):71-77.
- 46- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB. ve ark. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398–1420
- 47- Saryal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Klinik Özellikler. “Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı” (Ed. L. Çöplü). Güneş Kitapevi, Ankara 2002; 25-35

- 48- Çelik G, Erdem F, Alper D. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. “Solunum Sistemi ve Hastalıkları” 2. Baskı (Ed. N. Numanoğlu)’nda. Antıp A.Ş. Ankara 2001; 379-400
- 49- Viegi G, Pistelli F, Sherrill D.L, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Res J* 2007;30:993-1013
- 50- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Inter Med* 1987;106:196-204
- 51- Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
- 52- Karin HG, Annemie MS, Emiel FW, et al. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-467
- 53- Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes of acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-967
- 54- Kaya A, Kaya S, Saryal SB. KOAH Atağında Tedavi. Saryal SB (ed) Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2003; 191-216
- 55- Celli BR. Standards for the optimal management of COPD. *Chest* 1998; 113: 283–287.
- 56- ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77–120.
- 57- Soto, Francisco JV, Basil MD. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9: 117-124
- 58- Sethi S. Acute exacerbations of COPD ‘‘multiprolonged’’ approach; the use of antibiotics remains controversial. *J Respir Dis* 2002;23:217-225
- 59- Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Inter Med* 2001,134:595-599

- 60-Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1185-1189.
- 61-Hill NS. The cardiac exam in lung disease. *Clin Chest Med* 1987; 8: 273–285.
- 62-Van Ede L, Vzymans CJ, Brauwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999; 54: 688–692
- 63-Douglas C. McCrory MD, Cynthia B, et al. Management of Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2001;119:1190-1209
- 64-Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, ve ark. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1285–1291.
- 65-Peleman RA, Rytälä PH, Kips JC, ve ark. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 839– 843.
- 66-Baudouin S, Blumenthal S, Cooper S, Davidson C, Davison A, Elliot M, Kinneor W, Paton R, Sawicka E, Turner L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. BTS guideline. *Thorax* 2002; 57:192-211
- 67-Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Casanova C, Gay PC, Jones MJ, Goldstein RS. A metaanalysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD: *Chest* 2003; 124: 337-343
- 68-Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in sample from the general population. *N Engl J Med* 1987;317:1309-1314
- 69-Adams SG, Melo J, Luther M, et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1345-1352
- 70-Murata GH, Gorby MS, Kapsner CO, et al. A multivariate model for the prediction of relapse after outpatient treatment of decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992;152:73-77

- 71-Demir A., Büyükşirin M., Polat G. ve ark. .KOAHA çadırında ölçülen SFT sonuçları ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Toraks Dergisi 2006;71(1) 23-28
- 72-Jaen Diaz JI, de Castro Mesa C ,Gontan Garcia, Salamanca MJ. Prevalance and risk factors in smokers and ex-smokers.Arch Bronconeumol 2003;39:554-8
- 73-Wagena E J, Van der Meer RM, Ostelo RJ et al. The efficacy of smoking cessation strategies in people with COPD: Results from a systematic review. Respir Med 2004;98:805-15
- 74-Willemsse BW. Postma DS, Timmesn W, Hacken NH. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. Eur Respir J 2004;23:464-76
- 75-Scanlon PD, Connett JE, Waller A et al. Smoking cessation and lung function in mild- to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. Am Respir Crit Care Med 2001;161:381-90
- 76-Solak ZA., Başoğlu ÖK , Erdinç E. KOAH olgularında sigarayı bırakma başarısı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2006;54(1).43-50
- 77-Creutzberg E.C, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;22: suppl.46,76s-80s
- 78-Karadağ F, Karul AB, Çildağ O, et al. Determinants of BMI in patients with COPD. Respiriology 2004;9:70-75
- 79-Gorecka D, Czakowska –Malinowska M , Jedrzejzak M, Filipowska M, Sokolowska L, Sporna E, Evaluation of prognostic factors and progress of disease in patient with COPD treated with long term oxygen. Pneumonol Allergol Pol 1996;(9-10):544-53
- 80-Annemie W.N, Slangen J, Volovics L, Wouters FM. Weight loss is a reversible factor in prognosis of COPD .Am J Respir Crit Care Med 1998;157 :1791-97

- 81- Charlotte L, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal T. Prognostik value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61
- 82- Guerra S, Sherrill L.D, Bobadilla A , Martinez .FD. The relation of Body Mass Index to Astma ,Chronic bronchitis and Emphysema. *Chest* 2002 ;122:1256-63
- 83- Laaban J.B , Kouchakji B, Dore M.F .Nutritional status of patients with COPD and acute respiratory failure.*Chest* 1993;103: 1362-68
- 84- Wong TW, Tam WS, Yu TS et al. Associations between daily mortalities from respiratory and cardiovascular diseases and air pollution in Hong Kong, China. *Occup Environ Med.* 2002; 59:30-5
- 85- Schwartz J, Dockery DW. Increased mortality in Philadelphia with daily air pollution concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:600-4
- 86- Fabbri L.M, Luppi F, Beghe B., Rabe K.F .Complex Chronic Comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008;31:204-212
- 87- Sin D. D, Anthonisen N.R, Soriano J.B, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of Comorbidities. *Eur Respir J* 2006,28:1245-1257
- 88- Incalzi R.A.,Fuso L., Rosa M.D. et al. Comorbidity contributes to predict mortality of patients with COPD.*Eur Respir J.*1997;10:2794-2800
- 89- Cote C., Zilberberg MD, Modya SH, Dordelly L.J and Celi B.Haemoglobin level and and its clinical impact in a cohort of patient with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:929-29
- 90- Similovski T, Agusti A, MacNee W and Schonhofer B. The potential impact of anamia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006;27:390-396
- 91- Chambellan A, Chailleux E, Similovski T. Prognostik Value of the Hemotocrit in patient with severe COPD receiving Long term Oxygen Therapy *Chest* 2005 ;128:1201-1208

- 92- Gan Wen Qi MD , S.F. Paul Man MD, Don D. Sin , MD, The interactions Between Cigarette smoking and Reduced Lung Function on Systemic Inflammation Chest 2005;127:558-64
- 93- Noguera A, Busquets X, Salueda J, et al.Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in COPD. Am Respir Crit Care Med 1998;158:1664-8
- 94- Yeung MC, Buncio A D.Leucocyte count, smoking and Lung function. Am J Med 1984;76(1):31-37
- 95- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein a critical update. J Clin Invest 2003; 111: 1805–1812
- 96- Dinarello CA. The acute phase response. Cecil Textbook of medicine. 1992; 286: 1571–1573.
- 97- Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax 2006; 61: 23-28
- 98- Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC . Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. Thorax 2006; 61(1): 17–22
- 99- Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. Am J Med 2003; 114: 758–762
- 100- Torres de JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. Eur Respir J 2006; 27: 902–907.
- 101- Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum colour to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest 2001; 117: 1638-1645

- 102- Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
- 103- Sin Don D., Man SF ;Why are patients with COPD at Increased Risk of Cardiovascular disease? *Circulation* 2000;107:1514
- 104- Yasuda N, Gotoh K, Minatoguchi S et al. An increase of soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, associated with progression of COPD. *Respir Med* 1998;92:993-9
- 105- Anto JM, Vermeire P, Vestbo J., Sunyer J. Epidemiology of COPD. *Eur Respir J* 2001;17:982-94
- 106- Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated COPD. *Am J Med* 1995;98:272-77
- 107- Ozol D, Aysan T, Solak ZA, et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cell and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir Med* 2005;99:1494-1500
- 108- Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Chest* 2006 ;130:640-646
- 109- Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Thorax* 2005 ;60:992-997
- 110- Löfdahl C G, Postma D, Pride et al. Does inhaled budesonide protect against cardio-vascular event in mild-moderate COPD: a post-hoc evaluation of the EUROSOP study. *Eur Respir J suppl* 2005;26:2333
- 111- KOAH' da inhale kortikosteroid Tedavideki Güncel Yaklaşımlar. Atasever A., Erdiñç E. *Solunum Dergisi*.2004 Vol: 6 sayı:3:128-133
- 112- Mahler D, Donohue J, Barbee R et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957-65
- 113- Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long acting B 2

- adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001;120:258-270
- 114- Noord JA, MD, Auman JL. MD. Janssens E. MD et al. Effect of Tiotropium with and Without Formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2002;129:509-517
- 115- Costelo R., Deegan P., Fitzpatrick M. Et al. Reversible hypercapnia in COPD: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med* 1997;103:239-44
- 116- Saryal S, Celik G, Karabiyikoğlu G. Distinctive features and long term survival of reversible and chronic hypercapnic patients with COPD. *Monaldi Arc Chest Dis* 1999;54:212-16
- 117- Tessa A. C, Nizet M.D, Frank J.J V.E, Yvonne F.H. MD. et al. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity and hypoxemia. *Chest* 2005;127:1904-10
- 118- Kurtar N.P, Uçan E.S., Şahbaz S. ve ark. Uzun süreli oksijen tedavisinin etkinliği ve hasta uyumu. *Toraks Dergisi* 2007; 8(3):163-69
- 119- Nocturnal Oxygen Trial Therapy Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic COPD: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-98
- 120- Piccioni P. Caria E. Bignamini E., Forconi G., Nebiolo F., Arossa W. Bugiani M. Predictors of survival in a group of patients with chronic airflow obstruction. *J Clin Epidemiol* 1998; Jul;51(7):547-55
- 121- Veale D, Chailleux E, Taytard S. Characteristics and survival of patients prescribed long term oxygen therapy outside prescription guidelines. *Eur Respir J.* 1998;12:780-4
- 122- Gorecka C.B, Gorzelak K, Slivinski P et al. Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with COPD and moderate hypoxemia. *Thorax* 1997;52:674-9

- 123- Ström K, Boman G. The Swedish Society Of Chest medicine. Long term oxygen therapy in parenchymal lung disease.an anaysiz of survival Eur Respir J 1993;6:1264-70
- 124- Düzenli H, Doğan Ö.T, Berk S, Özşahin SL, Akkurt İ. Kronik solunum yetmezliği olan olgularda uzun süreli oksijen tedavisinin yaşam süresi üzerine etkisi.Tüberküloz ve Toraks dergisi 2008;56(2):179-186
- 125- Windisch W, Kostic S, Dreher M, Virchow JC, Sorichter S. Outcome of Patients with stable COPD receiving controlled Noninvasive Positive Pressure Ventilation Aimed at a Maximal Reduction of PaCO₂. Chest 2005;128;657-662
- 126- Perin C, El Far Y, Vandenbos F, Tamisier R, Duman MC, Lemoigne F, Maunoux J, Blaive B. Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. Eur Respir J 1997; 10: 2835-2839
- 127- Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner C.F, Ambrosino N . The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J 2002; 20: 529-538
- 128- Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, Santolaria F. Long term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. Chest 2000;118:1582-90
- 129- Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. Thorax 1995; 50:604-609
- 130- Sivastosy P, Smith IE, Sheenerson JM. Mask intermittent positive pressure ventilation in chronic hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1998; 11:34-40.
- 131- Demir Ş. KOAH' a bağlı kronik solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyonun etkileri. CÜTF Göğüs Hastalıkları AD. Uzmanlık

Tezi Sivas -2008

- 132- Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J. et al. Systemic effects of COPD. Eur Respir J 2003;21:347-360
- 133- Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, et al. Pulmonary Function is long term predictor of mortality in the general population. Chest 2000;118:656-64
- 134- Celli B, Cote C, Marin J. et al. The Body Mass index , airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in COPD. N Eng J Med 2004;350:1005-12