

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**EVDE OKSİJEN TEDAVİSİNİN
KOAH'LI HASTALARDA ENERJİ
METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZ

DR.NURCAN KIRICI BERBER

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ÖZKAN YETKİN**

MALATYA – 2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ÖNSÖZ.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KOAH.....	2
2. 1. 1. Tanım.....	2
2. 1. 2. Epidemiyoloji.....	4
2. 1.3. Morbidite ve prevalans.....	4
2. 1. 4 Ekonomik yük.....	6
2. 1. 5 Mortalite.....	7
2. 1. 6 Risk faktörleri.....	8
2. 1. 6. 1 Sigara içiciliği.....	10
2. 1. 6. 2 Mesleksel tozlar ve kimyasallar.....	12
2. 1. 6. 3 Genetik etkiler.....	12
2. 1. 6. 4 Pasif sigara içiciliği.....	15
2. 1. 6. 5 Çevresel kirlilik.....	16
2. 1. 6. 6 Cinsiyet.....	16
2. 1. 6. 7 Düşük doğum ağırlığı.....	17
2. 1. 6. 8 Sosyoekonomik durum.....	17
2. 1. 6. 9 Solunum sistemi enfeksiyonları.....	18
2. 1. 6. 10 Beslenme.....	18
2. 1. 7 Prognoz ve doğal seyir.....	19
2. 1. 8 İnflamasyon ve patogeneze.....	21
2. 1. 9 KOAH Fenotipleri.....	21
2. 1.10 Patolojik özellikler.....	22
2. 1.10. 1 Santral hava yolları.....	22

2. 1. 10. 2 Periferik hava yolları.....	23
2. 1. 10. 3 Akciğer parankimi.....	24
2. 1. 11 Fiziopatoloji.....	25
2. 1. 12 KOAH'ın sistemik etkileri ve KOAH'da komorbiditeler,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	25
2. 1. 13 Semptomlar.....	28
2. 1. 14 Fizik muayene.....	30
2. 1. 15 KOAH'ta tanı yöntemleri.....	31
2. 1. 15. 1 Solunum fonksiyon testleri.....	31
2. 1. 15. 2 Arter kan gazları.....	36
2. 1. 15. 3 Radyolojik bulgular.....	37
2. 1. 16 Ayırıcı Tanı.....	38
2. 1. 17 Evreleme.....	40
2. 1. 18 Tedavi.....	42
2. 1. 18.1 KOAH evrelemelerine göre farmakolojik tedavi.....	43
2. 1. 18.2 Farmakolojik tedavi.....	46
2. 1. 18.3 Farmakolojik olmayan tedavi.....	52
2.1.18. 4 KOAH alevlenmesi ve tedavisi.....	53
3. MATERYAL VE METOD.....	58
3.1 Kullanılan yöntemler.....	59
3.1.1 Solunum fonksiyon testi.....	59
3.1.2. Metabolik Holter Cihazı.....	60
4. İSTATİKSEL YÖNTEMLER.....	62
5. BULGULAR.....	63
6.TARTIŞMA.....	68
7.SONUÇ.....	71
8.ÖZET	72
9.SUMMARY.....	74
10.KAYNAKLAR.....	76

TABLolar

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri.	9
Tablo 2. AAT incelenmesi gereken durumlar.	13
Tablo 3. KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler.	20
Tablo 4. KOAH ayırıcı tanısı.	39
Tablo 5. GOLD raporuna göre KOAH evrelemesi.	40
Tablo 6. KOAH değerlendirme testi ve CAT skoru.	41
Tablo 7. KOAH'ın farmakolojik tedavisi.	43
Tablo 8. KOAH atak sınıflandırılması.	54
Tablo 9. KOAH atak nedenleri.	54
Tablo 10. KOAH ataklarının şiddetinin dikkat edilecek noktalar.	56
Tablo 11. Hastaların yaşa göre demografik özellikleri.	63
Tablo 12. Hastaların cinsiyetlerine göre demografik özellikleri.	63
Tablo 13. Hastaların günlük toplam enerji tüketimi.	64
Tablo 14. Hastaların günlük fiziksel aktivite miktarı.	65
Tablo 15. Hastaların günlük istirahat süresi.	66
Tablo 16. Hastaların günlük toplam uyku süresi.	67

ŞEKİLLER

Şekil 1 . Hastaların günlük toplam enerji tüketimi.	64
Şekil 2. Hastaların günlük fiziksel aktivite miktarı.	65
Şekil 3. Hastaların günlük istirahat süresi.	66
Şekil 4. Hastaların günlük toplam uyku süresi.	67

KISALTMALAR

- AB** : Avrupa Birliği
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
AAT : α -1 antitripsin
AF : Atriyal fibrilasyon
AKG : Arter kan gazı
ATS : American Thoracic Society
AVAC: Akciğer Volüm azaltıcı cerrahi
BKİ : Beden kitle indeksi
BNP : Beyin natriuretik peptid
BT : Bilgisayarlı tomografi
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DLCO: Karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EKG : Elektrokardiyografi
EKO : Ekokardiyografi
ERS : European Respiratory Society
FEV₁ : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FRC : Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC : Zorlu ekspiratuar volüm
Gaw : Havayolu iletimi
GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GÖR : Gastro özefajiyal reflü
HDAC: Histon deasetilaz
IC : İspiratuar kapasite
IL-8 : İnterlökin-8
IMV : İnvaziv mekanik ventilasyon
İPEEP:İntrinsik ekspirasyon sonrası pozitif havayolu basıncı
FEF_{%25-75} : Zorlu vital kapasitenin % 25 ile % 75'inin atıldığı periyottaki ortalama akım hızı

KAH : Kroner arter hastalığı
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KKY : Konjestif kalp yetmezliği
MEP :Maksimal ekspiratuar basınç
MIP : Maksimal inspiratuar basınç
MMP : Matriks metalloproteinaz
NFKB: Nükleer faktör kappa B
NIMV : Non-invaziv ventilasyon
TNF- α :Tümör nekroz faktör alfa
OUA :Obstrüktif uyku apne
PAB : Pulmoner arter basıncı
PaCO₂ :Arteryel kanda karbondioksit basıncı
PaO₂ : Arteryel kanda oksijen basıncı
PAH : Pulmoner arteryel hipertansiyon
PEF : Pik ekspiratuar akım
PHT :Pulmoner hipertansiyon
PI : Proteaz inhibitör
PTE : Pulmoner Tromboembolizm
Raw : Havayolu rezistans
RV : Sağ ventrikül
RVD : sağ ventrikül disfoksiyonu
SFT :Solunum fonksiyon testleri
SGaw :Spesifik havayolu iletimi
sr_{aw} :Spesifik havayolu rezistansı
TLC :Total akciğer kapasitesi
USG : Ultrasonografi
VA :Alveolar volüm
VC :Vital kapasite
V/Q : Ventilasyon/perfüzyon
YÇBT :Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek, gösterdiği yakın ilgi ve katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Özkan Yetkin'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bizlere büyük emekleri geçen, değerli bilgileriyle bizleri aydınlatan saygıdeğer hocalarım başta Göğüs hastalıkları AD başkanı olan Prof. Dr. Zeynep Ayfer Aytemur, Doç. Dr. Süleyman Savaş Hacıevliyagil, Yrd. Doç. Dr. Gazi Gülbaş, Yrd. Doç. Dr. Hilal Ermiş, Yrd Doç Dr Talat Kılıç'a;

Asistanlık hayatım sırasında kendilerinden istifade ettiğim ve görevine Süreyya Paşa E. A. H'de devam eden sayın hocam Prof. Dr. Hakan Günen'e;

Çok sevdiğim asistan arkadaşlarım Deniz Aydoğdu Tavlı, Ömer Kaya ve Ünal Akele'e;

Benden önce asistanlık sürelerini tamamlayan ve hizmetlerine uzman doktor olarak devam eden arkadaşlarım Kadir Yıldız ve Tuncay Yumrutepe, Sinan Türkkkan, Müge Otlu, Ayşegül Altıntop Geçgil'e;

Gerek tezimin hazırlanması sırasında gerekse tüm asistanlık hayatım boyunca kişisel yardımlarını esirgemeyen solunum fonksiyon testi, bronkoskopi ünitesi çalışanları ile serviste görev alan hemşire, sağlık memuru, sekreter, hasta bakıcı ve diğer tüm personel arkadaşlarıma;

Rotasyonlarım sırasında bilgilerini paylaşan, eğitimime katkıda bulunan ismini yazamadığım hocalarım ve asistan arkadaşlarıma;

Eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen anne, babama ve kardeşlerime; Manevi desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim sevgili eşim Dr. İlhami Berber'e Bize yüce Allah'ın(A. S) bahşettiği, canımdan çok sevdiğim oğlum Semih Berber sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Nurcan Kırıcı Berber

1. GİRİŞ VE AMAÇ

KOAH, son yıllarda diğer hastalıklar arasında oranı gittikçe artan morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Gelişmekte olan ülkelerde insidans ve prevalansı daha yüksek olan KOAH, bu ülkeler açısından önemli bir sosyoekonomik yük oluşturmaktadır. Hastalığı önleyici ve hastalıktan koruyucu çabalara rağmen, KOAH'ın mortalitesi ve görülme sıklığı önümüzdeki dekatlar boyunca da artacak görünmektedir.

Tam olarak geri dönüşümlü olmayan ve sıklıkla ilerleyici bir hava akımı kısıtlaması ile karakterize olan KOAH için sigara içimi çevresel risk faktörleri içinde başta gelen sebeplerden sayılsa da, sigara içenlerin sadece %15'inde hastalığın gelişmesi, hastalığın oluşumunda diğer başka etkenlerin olduğunu düşündürmektedir. Sigara içimi ve pulmoner fonksiyonlar arasında bir doz-cevap ilişkisi saptanmış olsa da oluşan hava akımı kısıtlılığının bireyler arasında farklılık göstermesi diğer risk faktörlerinin varlığını desteklemektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı alan ve daha önce evde oksijen tedavisi almayan hastalarda araştırma yaptık. Bu araştırmada ilk kez evde oksijen tedavisi planlanan hastalarda oksijen tedavisi öncesi ve oksijen tedavisi sonrası hastaların enerji metabolizması incelendi. Araştırma için hastalara sağ kola noninvaziv metabolik holter takılıp en az üç gün takip edildi. Noninvaziv metabolik holter cihazı cilt altı kapiller dolaşım değişikliklerini algılayarak, cihazdaki çipe aktarıp buradan hesaplanan enerji dataları elektronik ortamda bilgisayara kaydedildi. Takip sonrası datalar bilgisayar ortamına atılıp oksijen tedavisiz ve oksijen tedavili günler karşılaştırıldı. Uzun etkili oksijen tedavisinin metabolizma üzerinde etkileri araştırılıp oksijen tedavisinin faydası olup olmadığı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

2. 1. 1 Tanım

Kronik bronşit ardaşık iki yıldan az olmamak üzere en az üç ayın çoğu günlerinde aşırı mukus ekspektorasyonu öyküsüne dayanan bir klinik durum olarak tanımlanır. Tanıyı koymadan önce kronik öksürük ve balgam çıkarmaya neden olacak diğer tüm koşullar(akciğer tüberkülozu, akciğer absesi, bronşektazi gibi) dışlanmalıdır. (1, 2). Amfizem ise patolojik bir tanımdır. Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozisin eşlik etmediği duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (2, 4).

Bazı hastalarda kronik bronşit'i astım hastalığından ayırt etmek zor olabilir. Bu kriterlere sahip hastaları tanımlamak için astmatik bronşit terimi kullanılmaktadır.

KOAH, kronik, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalık durumu olup, hava akımı sınırlaması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Bronşektazi, Kistik fibrozis ve tüberküloza ikincil fibrozis gibi hastalıklarda da geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması görülebilir. Ancak bu hastalıklar KOAH tanımı içerisinde değerlendirilmezler.

KOAH başta sigara olmak üzere, zararlı partiküller, çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkar. Genetik olarak duyarlı kişilerin risk faktörleri ile uzun

süre yüksek dozda inhale edilen toplam partikül yüküyle maruziyet sonucu kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (1, 2).

Öksürük, balgam çıkarma veya dispne semptomları olan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan bir hastada KOAH varlığından kuşulanılır ve tanı spirometre ile doğrulanır. Post bronkodilatör FEV1/FVC < %70 bulunması, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanması varlığını işaret eder. KOAH tanısını kesinleştirmek için, standart bir spirometrik inceleme yapılması konusunda gereken çaba harcanmalıdır. Nefes darlığı ve zorlu ekspirasyon süresinin uzaması gibi klinik semptom ve bulguların varlığı tanıya yardımcı olabilir. Kronik öksürük ve balgam çıkarma genellikle hava akımı kısıtlanması gelişmeden yıllar önce başlar. Ancak kronik öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları bulunan kişilerin tümünde KOAH gelişmeyebilir.

KOAH önemli bazı sistemik etkiler ve komorbid hastalıklar ile birlikte olan bir hastalıktır(1, 2). Bu nedenle, KOAH bir taraftan akciğer hastalığı olarak ele alınır, diğer taraftan da klinik seyri ve prognozu etkilediği için sistemik etkiler ve eşlik eden hastalıklar da göz önüne alınır ve izlenir(3)

Hava akımı kısıtlanması ve ailelerinde KOAH soygeçmiş özelliği yer alan genç olgularda (20-40 yas civarı) alfa-1 antitripsin eksikliği araştırılmalıdır. Bazı hastalarda kronik bronşiti astımdan ayırt etmek zor olabilir bu kriterlere sahip hastaları tanımlamak için astmatik bronşit terimi kullanılmaktadır. Astım, gerek patogenezi gerekse tedaviye verdiği yanıt açısından KOAH'dan farklı bir hastalıktır. Fakat bazı astımlı olgularda remodeling sonucu geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması gelişebilmektedir. Bu hastaları KOAH'lı hastalardan ayırt etmek güçtür ve klinik pratikte astımlı hastalar gibi tedavi edilirler. Bazı olgularda ise astım ve KOAH bir arada bulunabilir. Bu olgular ciddi hava akımı kısıtlanmasına sahip olmalarına karşın bronkodilatör yanıtları üst seviyededir. Fakat FEV1 değerleri hiçbir zaman normal düzeylere erişemez ve progressif bir şekilde kötüleşme sergiler.

KOAH'lı hastalarda amfizem ve küçük havayolu hastalığı genellikle bir arada bulunur. Hangisinin daha fazla oranda bulunduğunu belirlemede genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (3, 4).

Kronik bronşit ve amfizemli hastalarda, kronik hava akımı kısıtlanması gelişmediği sürece KOAH varlığından söz edilemez.

2. 1. 2 Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünyada en sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Hastalığın oluşturduğu ekonomik ve sosyal yük, oldukça önemli boyutlardadır (2). Geçmişteki kesinlikten yoksun ve değişken KOAH tanımları prevalans, morbidite ve mortalitesinin sayısal değerlendirmelerini güçleştirmiştir. Ayrıca, KOAH'ın bilinmemesi ve yeterince tanı almaması, bildirimlerin gerçek durumun önemli ölçüde altında olmasına neden olmuştur (1).

2. 1. 3 Morbidite ve Prevalans

Morbidite ile ilgili veriler genelde polikliniğe, acile başvuran hastalar ve hastane yatışları olan hastalardan elde edilmekte. Geçmişteki KOAH tanımındaki belirsizlik KOAH'ın prevalans, morbidite ve mortalite rakamlarının değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca KOAH'a ait solunum semptomları ve fizik muayane bulguları ile hastalığın şiddeti arasında her zaman paralellik olmaması nedeniyle bazen hastalar tanı alamamaktadır (2).

KOAH sıklığının morbidite ve mortalitesinin son 30 yılda arttığı konusundan genel bir görüş birliği vardır. 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından bildirilen tüm yaşlarda en fazla ölüme neden olan hastalıklar arasında KOAH tüm ölümler içinde % 5.1 oranıyla 4. üncü sırada yer alır. İlk sıralarda da iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, alt solunum yolu infeksiyonları yer alır. (5). ABD'lerdeki ulusal verilere göre 1965-1998 yılları arasında kalp hastalığı %59 azalmış, buna karşın KOAH % 163 artmış.

Öyle ki SFT'leri ileri derecede bozuk olan hastalarda bile çok az solunum semptomu olabilir ya da solunum semptomu olmayabilir. Bu nedenle, hastalık tanısının güçleşmesi ve hastaların kayıt altına alınamamaları, semptom prevalansı ve morbidite verilerinin güvenilirliğini zayıflatmaktadır.

Bazen de KOAH'ın ve ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların yeterince bilinmemesi nedeniyle "kurtarıcı tanı" olarak KOAH kullanılabilir (4). Bu nedenle, hastalığın semptom prevalansı ve morbidite verilerinin güvenilirliği zayıflamaktadır.

KOAH tanısında spirometrinin gerekliliğini vurgulayan ve epidemiyolojik çalışmaları standardize eden GOLD rehberlerinin ve uluslararası rehberlerin yaygın kullanımı ile verilerin güvenilirliği artmasına rağmen, yapılan pek çok çalışmada, KOAH hastalarının sadece 1/4'ünün bir sağlık kuruluşu tarafından tanı aldığı gösterilmiştir. 1988-1994 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yapılan 25-75 yaş arası genel popülasyonu temsil eden geniş bir popülasyon NHANES III verilerinden elde edilen rakamlar da hafif KOAH prevalansı ($FEV_1/FVC < \%70$ ve FEV_1 beklenenin $\geq \%80$) %6.9, orta şiddette KOAH prevalansı ise ($FEV_1/FVC < \%70$ ve FEV_1 beklenenin $< \%80$) %6.6 olarak bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada, beyaz erkekler arasında KOAH prevalansı sigara içicilerde %14.2, sigarayı bırakanlarda %6.9 ve hiç içmeyenlerde ise %3.3 olarak bulunmuştur. Beyaz kadınlarda ise, bu oran sigara içenlerde %13.6, sigarayı bırakanlarda %6.8 ve hiç içmeyenlerde %3.1'dir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1990 yılı verilerine göre, hastalık prevalansı, tüm dünyada erkeklerde binde 9.34, kadınlarda binde 7.3'tür (2, 8). Bu çalışmada KOAH'ın yetersiz tanı aldığını desteklemektedir. Ayrıca 45 yaş üstü yetişkin popülasyon'un %10'undan fazlasında düşük solunum fonksiyon düzeyleri olmasına rağmen, bu olguların %63'ünde obstrüktif akciğer hastalığı tanısı yoktur. Yazarlar bu kadar yüksek tanı konulmamış ve potansiyel olarak tedavi edilebilir grupta yer alan olguların saptanabilmesi için spirometrenin yaygın olarak kullanılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır(8). Beş Latin Amerika şehrinde yapılan PLATINO çalışmasında, bronkodilatör sonrası $FEV_1/FVC < \%70$ olan KOAH'lı hastaların %88.7'nin önceden tanı almadığı tesbit edilmiştir. Daha önce KOAH tanısı almış olanların da yalnızca %36.3'ünde bronkodilatör sonrası FEV_1/FVC oranı $< \%70$ bulunmuştur. (7). Avusturya da yapılan BOLD çalışmasında, Evre I KOAH oranı kadın ve erkeklerde %26.1, Evre II-IV %10.7 iken, doktor tanılı KOAH oranı yalnızca %5.6 düzeyindedir. (9).

Yapılan çalışmalar, KOAH hastalarının sadece %25'inin bir sağlık kuruluşuna kayıtlı olduğunu göstermektedir. ABD'de 1996'da, 16 milyon KOAH hastasının bulunduğu bildirilmiştir. Ancak, gerçek sayının 22 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir. 1982-1997 yılları arasında KOAH hastalarında %41 artış olduğu bilinmektedir. Son

raporlara göre, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yetişkin bireylerdeki genel prevalansın % 4-10 arasında olduğu bildirilmiştir (5). 1990 yılında verilen bu düşük oranlar 2000'li yıllarda yapılan çalışmalarla artık önemini yitirmiştir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre, tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997'de yüzbinde 203'tür.(2,4). Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemekle beraber 2. 5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir (4). Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 1965-97 yılları arasında tüm hastanelerden kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla taburcu olan hasta oranı 3.1 kat, bu hastalıklardan ölüm oranı ise 5.1 kat artmıştır.(2,3,15). 2000 yılında 156354 hasta KOAH ve astım tanılarıyla hastanelerden taburcu edilmiştir (2, 3).

KOAH prevalansını araştırmaya yönelik ülkemiz de, ciddi çalışma sayısı oldukça azdır (25). Bu yöndeki ilk çalışma 1976 yılında Ankara Etimesgut bölgesinde yapılmış olup bu çalışmada KOAH prevalansı 40 yaş üstünde %13. 6 (erkeklerde %20. 1, kadınlarda %8. 2) bulunmuştur. Aralık 2003-Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında da bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı, hastalık gelişimini etkileyen risk faktörleri ve hastalık yükü araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları Adana ilindeki 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı, sabit oran ölçütü kullanıldığı zaman %19. 1 saptanmıştır (7).

Ülkemizde yapılan KOAH prevalansını gösteren güncel bir çalışmada, Günen ve arkadaşları Malatya ilinde KOAH sıklığını 18 yaş üzeri nüfusta % 6. 9, 40 yaş üzeri nüfusta ise % 9. 1 olarak saptamıştır. 1160 kişinin tarandığı bu çalışmada, KOAH hastalarının %80'i erkek, %20'si kadın olarak bulunmuştur. Ayrıca kırsal alanda yaşayan kadınlarda temel risk faktörünün biyomas yakıt dumanı olduğu bildirilmiş. (13)

Bu bilgiler ışığında ülkemizde 3, 5-4 milyon civarı KOAH hastası olduğu, bu hastaların da %10'undan azına teşhis konulduğu tahmin edilmektedir (10).

2. 1. 4 Ekonomik Yük

KOAH maliyeti yüksek bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde, KOAH alevlenmeleri sağlık sistemi üzerinde en büyük yükü oluşturmaktadır. ABD ve Avrupa Birliği(AB) ülkelerinde toplam doğrudan solunum sistemi hastalıkları maliyetinin, toplam sağlık

bütçesinin yaklaşık %6'sını oluşturduğu bildirilmiştir. (16). ABD'de 2002 yılında doğrudan KOAH maliyeti 18 milyar dolar, dolaylı maliyetler toplamı ise 14.1 milyar dolar olmuştur. Hasta başına maliyet ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Tahmin edileceği gibi KOAH'ın şiddeti ile bakım maliyeti arasında çarpıcı bir doğrudan ilişki vardır (1).

Bu konu ile ilgili Türkiye'de yapılmış bir çalışmada Hacıevliyagil ve arkadaşları KOAH'lıların hastane yatış maliyetlerini araştırmış ve 1336 TL olarak saptamışlardır (17). KOAH'ın yol açtığı bu ekonomik maliyetin özellikle az gelişmiş ülkelerde ve bizim gibi gelişmekte olan ülkelere önümüzdeki dönemde artış göstereceği tahmin edilmektedir (10). KOAH, tüm dünyada 1990 yılı verilerine göre, iş gücü kaybına yol açan hastalıklar açısından 12. sıradadır, 2020 yılında ise 5. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (1).

2.1.5 Mortalite

KOAH, tüm dünyada giderek artan bir mortalite nedenidir. 1998 yılındaki DSÖ verilerine göre tüm dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır ve her yıl KOAH nedeniyle 3 milyon kişi ölmektedir. Dünyadaki en önemli ölüm nedenleri arasında 4. sırayı almaktadır. 1965-98 yılları arasında ABD'de serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle oluşan ölüm oranları yaklaşık %60 kadar azalırken, aynı dönemde KOAH'dan ölümler %163 artmıştır (1, 2). Hastalık geçmişte erkeklerin hastalığı diye bilinirken 2000 yılında ABD'de kadınların KOAH nedeniyle ölüm oranları erkeklere yetişmiştir (18). 2004 yılında DSÖ tarafından bildirilen verilere göre tüm yaşlarda en fazla ölüme yol açan hastalıklar arasında KOAH %5.1 ile 4. sırada yer almaktadır (5). ABD ve Kanada verilerine göre KOAH nedeniyle ölüm oranları artmakta iken Avrupa ülkelerinde mortalitede azalmalar başlamıştır. KOAH'la ilişkili ölümlerdeki artışta sigara içme salgınındaki artış ve özellikle gelişmekte olan ülkelere toplumdaki değişimin büyük etkisi bulunmaktadır. Dünyadaki demografik yapıdaki değişim, sigara içme epidemisindeki değişimden daha hızlı seyretmekte ve KOAH'daki artışta daha belirleyici olmaktadır (7, 19). 1990'da dünyada önde gelen altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın, sigara içme bağımlılığının artmasına bağlı olarak 2020 yılında üçüncü ölüm nedeni olması beklenmektedir. DSÖ verilerine göre KOAH'da mortalite hızı erkeklerde binde 4.55, kadınlarda binde 4.19'dur. ABD'de son 20 yılda kadınlar arasında KOAH mortalitesi,

önceki değerlerin iki katını artmıştır (1,2).Ülkemizde Sağlık Bakanlığı ulusal hastalık yükü 2003 yılı verilerine göre, KOAH ölüm nedenleri arasında ,iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler olaydan sonra 3.sırada(%5.8) yer almaktadır (20)

2. 1. 6 Risk Faktörleri

KOAH ‘a yol açan risk faktörleri ile kişi yaşamının bir döneminde karşılaşabilir. Doğumdan önceki dönemde anneye ait risk faktörleri, bebeğin düşük akciğer fonksiyonları ile doğmasına neden olan risk faktörleri ve büyüme dönemindeki risk faktörlerinin birleşmesi ile kişinin maksimum akciğer fonksiyonlarına ulaşması engellenir. FEV1, normalde adolesan döneme kadar artmakta, 12-35 yaşları arasında stabil seyretmekte(plato dönemi), 35 yaşından sonra düşmeye başlamaktadır.

Bu bilgiler ışığında KOAH gelişimi için önemli sayılan risk faktörleri(6);

1)Çocukluk döneminde FEV1 artışındaki yetersizlik ve sonuçta adolesan döneme düşük FEV1 düzeyi ile girilmesi

2)Plato döneminin kısalarak FEV1 ‘deki azalmanın erken yaşta başlaması

3)Yetişkin döneminde FEV1’deki azalmanın hızlanmasıdır

Başta sigara içimi, mesleki veya çevresel toz ve dumanlarla karşılaşma ve kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliği gibi bu üç risk faktörünün günümüzde KOAH gelişiminde rolü vardır. (1, 4, 13). Tütün ürünlerinden özellikle en sık kullanılan sigaranın KOAH oluşmasındaki rolü %80-90’dır. Sigara kullananların yaklaşık yarısında öksürük ve balgam çıkarma ile karakterize kronik bronşit oluşur. KOAH, genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (7). Bu iki faktörün etkileşimi sonucu %15-20’sinde KOAH gelişmektedir. Bu oranın KOAH ‘da gelişiyor olması sigaraya başlama yaşı, zamanla içilen kümülatif doz ve içilen sigaranın özelliği gibi faktörlerin etkilediği göstermektedir (21). Sigara araştırılmış en iyi risk faktörü olmakla birlikte epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de KOAH gelişebileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (1, 22)

Annenin sigara içimi ve pasif sigara içimi de önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Meslek nedeniyle toz, duman ve gazlar gibi iritanlara maruz kalmak KOAH oluşmasında önemlidir. Silika, kömür ve kadmiyum gibi maden ve metal işçiliği,

ulaşım sekt6r6, odun /kağıt 6retimi, imento 6retimi, tahıl, pamuk ve y6n işiligi en 6nemli risk gruplarındandır. İ ve dış ortam hava kirliliğinin rol6 sigaraya g6re oldukça azdır. Kentlerdeki hava kirliliğinin akciğer ve kalp hastalıklarını olumsuz y6nde etkilediği g6sterilmiştir. Evlerde ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan odun, k6m6r gibi bitkisel ve tezek gibi hayvansal (biomas) yakıtlar karbonmonoksit ve nitrik oksitin açığa çıkmasına neden olup, havalanmanın yetersiz olduğu durumlarda ev içi ortam kirliliğine yol açarak KOAH gelişiminde rol oynayabilirler. Bu yakıtlardan ev içine yayılan karbonmonoksit, k6k6rt dioksit, azot oksit ve dioksit başta olmak 6zere birçok gazın veya partik6llerin akciğerlerde 6nemli hasar yaptığı bilinmektedir. En iyi bilinen genetik risk fakt6r6 ise kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir. Alfa-1 antitripsin eksikliği KOAH ile ilişkisi kesinleşmiş risk fakt6rlerindedir (1).

Tablo 1’de g6r6len bazı olası risk fakt6rlerinin de KOAH gelişiminde rol oynayabileceği d6ř6n6lmektedir (1). Bu risk fakt6rlerine kişi hayatının herhangi bir d6neminde maruz kalabilir.

Tablo 1. KOAH’da Risk fakt6rleri (5).

Çevresel fakt6rler	Konakçı ile ilgili fakt6rler
Sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Aktif sigara içimi	Genetik fakt6rler
Pasif sigara içimi	Aile 6yk6s6
Annenin sigara içimi	Etnik fakt6rler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu hiperreaktivitesi
Dış ortam	Atopi
İç ortam	D6ř6k doğum ağırlığı
Sosyoekonomik fakt6rler/yoksulluk	Semptomlar
Diyetle ilgili fakt6rler	
Y6ksek tuzlu diyet	
Diyetle antioksidan, vitaminlerin	
Azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin	
Azlığı	
Enfeksiyonlar	

2. 1. 6. 1 Sigara içiciliği

Sigara, puro, pipo, nargile gibi tütün ürünlerinin dumanı ile karşılaşmanın KOAH'a yol açtığı birçok kesitsel ve uzun süreli izlem çalışmaları ile ortaya konulmuştur.(23) Sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin 30 kata kadar arttığı, KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden, kadınlarda % 69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Sigara dumanının etkileri , sigara içiminin yoğunluğu ile (günde içilen sigara paket miktarı X yıl olarak içme süresi) yakından ilişkilidir. (13) Hastalarda genellikle 20 paket –yıldan fazla sigara öyküsü saptanır. (6) DSÖ verilerine göre dünyada toplam 1. 3 milyar kişi sigara içmektedir.Bu sayının büyük bölümü Çin, Hindistan ve Endonezya'da bulunmaktadır.Bu sayı yaklaşık olarak 15 yaş üstü nüfusun üçte birine denk gelmektedir. 2030 yılında dünya çapında sigara içenlerin sayısının 2 milyara ulaşacağı tahmin edilmektedir. DSÖ'nün elde edilebilen en son veriler ışığında 2002 yılında yaptığı tahminlerine göre ise gelişmiş ülkelerde erkeklerin %35'i, kadınların %22'si sigara içerken, gelişmekte olan ülkelerde erkeklerin %50'si, kadınların ise %9'u sigara içmektedir (25).

DSÖ verilerine göre gelişmiş olan ülkelerde tütün ürünü kullanımı oranı düşük düzeylerde iken geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde bu oran yüksektir. Buna karşın gelişmiş olan ülkelerde sigara içiciliği bakımından kadın/erkek oranları yakın olmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde bu açıdan erkeklerin oranının belirgin fazla olduğu dikkati çekmektedir (24). Batı ülkelerinde sigara vergi düzeyi yüksek tutulduğundan sigara kullanma düzeyi azalmaktadır,fakat düşük-gelir grubundaki ülkeler çok uluslu sigara şirketlerinin milyarlarca dolarlık yatırım olasılığının cazibesi ile karşı karşıyadır (14).

Ekonomik olarak gelişmekte olan ülkeler arasında bulunan ülkemiz Türkiye, dünyadaki sigara içenlerin üçte ikisini barındıran ilk on ülke arasına girmiştir (24).Türkiye 1993 yılında yapılan bir kamu araştırmasında sigara içme oranı 20 yaş üzerindeki erkeklerde %57. 8, kadınlarda %13. 5 ve ortalama %33. 6 olarak tespit edilmiştir. En yüksek sigara içme sıklığı %39 ile Trakya bölgesinde, en düşük sigara içme sıklığı ise %29 ile Güneydoğu Anadolu bölgesindedir. Aynı çalışmada sigara içme sıklığı köyde oturanlar arasında %29. 1, kentte oturanlar arasında ise %36. 9 olarak tespit edilmiştir (25)

Türkiyede yapılan 2003 ve 2006 yılları arasında yapılan diğer iki çalışmada, 18 yaş ve üzerinde yapılan sigara prevalans çalışmasının Türkiye’de sigara kullanımında bir azalmanın olduğu sonucu elde edilmiş. 2003 yılında yapılan Ulusal Hane Halkı Çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye’de 18 yaş ve üstünde sigara içme oranı %32.1’dir (24).

Sigara dumanına ergenlik döneminden itibaren maruz kalanlarda akciğer gelişimi olumsuz etkilenmekte ve KOAH bulgularının daha erken yaşlarda ortaya çıkma riskini artırmaktadır. (11)

Sigara içicilerinin %50’sinde kronik bronşit gelişirken, ancak %15-20’sinde KOAH gelişmektedir. Duyarlı sigara içicisi olarak adlandırılan bu kişilerde, duyarlılığın neden arttığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Hem genetik hem de diğer çevresel risk faktörlerinin etkisinin olabileceği düşünülmektedir (2, 7).

Risk faktörlerinde uzaklaşma ve sigaranın bırakılması akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızını azaltan en önemli yaklaşımdır. Sigarayı bırakan ve bırakmayan olgular 10 yıldan fazla izlendiklerinde düzelmelerin büyük oranda sigara bırakıldıktan sonraki ilk yıl içinde olduğu gözlenmiştir. Çalışmada kalıcı olarak sigarayı bırakanların FEV1 değerlerindeki azalma miktarı (31ml/yıl) sigara içmeye devam edenlerin (62 ml/yıl) yarısı kadar bulunmuştur (12). Sigarayı bırakıp yeniden başlayanlarda, akciğer fonksiyonlarının daha olumsuz etkilendiğini bildiren çalışmalar vardır. Bu durum muhtemelen aralıklarla meydana gelen duman maruziyetinin havayollarındaki inflamasyonu daha belirgin arttırması ile ilişkilidir (26)

Pasif sigara dumanı da KOAH ile ilişkilidir. İntrauterin dönemde annenin sigara kullanması akciğer gelişiminde gerileme ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğumuna yol açarken, çocukluk dönemindeki duman maruziyeti akciğer gelişiminin yavaşlamasına neden olmaktadır. Erişkin yaşlardaki aktif veya pasif tütün dumanı, tamir ve yıkım dengesini bozarak akciğer fonksiyonlarının daha hızlı azalması ile sonuçlanmaktadır. Son yıllarda geniş bir seride yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ,sigara kullanmayan kişilerin ,çocukluk ve erişkin yaş dönemlerindeki sigara dumanı ile karşılaştırma durumları değerlendirildiğinde, karşılaşma süresi ve yoğunluğu ile KOAH gelişme riski arasında anlamlı ilişki sağlanmıştır (27)

2. 1. 6. 2. Mesleksel tozlar ve kimyasallar

KOAH, sigara içmeyen kişiler arasında da yaygın bir hastalıktır. Mesleksel toz ve kimyasallar (buhar, iritan ve duman) yeterli yoğunluk ve süre karşılaşıldığında KOAH gelişimine neden olabilir. Bu karşılaşmalar hem sigara'dan bağımsız olarak KOAH'a neden olabilir, hem de sigara içen kişilerde bu riski artırabilir. Partiküller, iritanlar, organik tozlarla karşılaşmalar havayolu hiperreaktivitesine neden olabilir (28)

ATS tarafından yayınlanan bir bildiri KOAH ile uyumlu semptomların ya da fonksiyon bozukluklarının %10-20'sinden mesleki nedenlerle maruz kalınan toz ve kimyasalların sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır. (1, 39)

Gerçekten de sigara içicilerdeki KOAH'ın yaklaşık %20 gibi bir oranın mesleki toz-duman maruziyetinin neden olduğu (29) ve bu oranın sigara içmeyen riskli mesleklerde çalışan KOAH'lılarla birleştirildiğinde %30'ları bulduğu tahmin edilmektedir (1). Gaz ve partiküllerin yoğunluğu ve miktarı, karşılaşma süresi fonksiyonel etkilenme ile paralellik gösterir (30). 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 (1, 7).

2. 1. 6. 3 Genetik etkiler

KOAH'da sigara içen kişilerin sadece %15-20'sinde KOAH gelişmesi nedeniyle günümüzde genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde önemli bir rolü olduğu öngörülmektedir. Genetik –çevresel faktörlerin birlikteliği ile meydana geldiği düşünülen KOAH'da, kanıtlanmış bir genetik etiyojik faktör olan α -1 antitripsin (AAT) eksikliği dışında KOAH gelişimine etkisi olduğu düşünülen birçok aday gen olduğu ileri sürülmektedir (31, 32). KOAH gelişiminde sadece α -1 antitripsin (AAT) eksikliği kanıtlanmış bir genetik etiyojik faktördür.

Konjenital AAT enzim eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30–40 yaşlarında amfizem gelişme riski ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (31). AAT bir serin proteaz inhibitörüdür. Otozomal dominant geçişlidir. Ağır AAT eksikliğine bağlı akciğer ve karaciğer hastalıkları otozomal resesif kalıtlıdır (37, 38). En sık Kuzey Avrupa

kökenli kişilerde görülür. Kuzey Amerika ülkelerinde yapılan çalışmalarda AAT eksikliğinin, KOAH'lı hastaların %1'inden azında hastalık gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir(7)

Erken ve hızlanmış panlobüler amfizem gelişmesi ve akciğer işlevinde azalma hem ağır eksiklik bulunan sigara içicilerinde hemde içmeyenlerde oluşsa da sigara içme, riski önemli ölçüde artırır. Amfizemin boyutu ve ağırlığı ve akciğer işlevindeki azalma oranı açısından kişiler arasında önemli farklılıklar vardır. Gelişen amfizem panasiner özellikle olup genellikle akciğer tabanlarından başlar (3). Kromozom 14 üzerindeki bir tek gen tarafından kodlanır. AAT eksikliği dünya nüfusunun sadece küçük bir kısmını ilgilendirse de, genlerde çevresel maruz kalma arasındaki etkileşimin KOAH'a yol açtığını gösterir. Bu yolla diğer genetik risk faktörlerinin KOAH'a nasıl katkıda bulunduğuna ilişkin bir model sağlar. AAT geni için homozigot Z allel taşıyan hastalarda çok düşük AAT düzeyi gözlenir ve bu kişiler sigara içmeseler bile FEV1 düzeylerinde hızlı bir düşme vardır.

Normal AAT düzeyi 150–350 mg/dl ve normal alleli toplumun %90–95'inde bulunan homozigot PI MM allelidir (39). 90'ın üzerinde AAT fenotipi tanımlanmıştır. Sık kullanılan M, S ve Z gen varyantlarıdır. Toplumda %90 oranında M1, M2, M3 ve M4 tipleri bulunur. ZZ, SZ, MZ, SS ve MS genotipleri ortalama serum AAT düzeyine göre sırasıyla %16, 51, 83, 93 ve 97 oranına düşürmektedir(33)(34). Amfizem riski en çok ZZ homozigotlardadır (3). Ara grupları oluşturan PiSZ heterozigotlarda ise orta derecede risk söz konusudur (39).

AAT eksikliği tanısı AAT düzeyinin ölçülmesi ile konulur ve PI tiplendirmesiyle doğrulanır. Bu testlerin yapılmasını gerektiren durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir (3).

Tablo 2. AAT incelenmesi gereken durumlar (3).

1. Sigara içmeyen bir kişide hava akımı obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit
2. Risk faktörü olmaksızın bronşektazi
3. 50 yaş altında başlayan KOAH
4. Akciğer bazallerinde belirgin amfizem görünümü
5. Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım
6. Ailede AAT eksikliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü
7. Belirgin bir risk faktörünü olmaksızın siroz

KOAH'da önemli olduğu düşünölen ve üzerinde çalışılan genler; proteaz ve antiproteaz dengesini düzenleyen genler (örn. ATT, serpine2, Alfa1-antikimotripsin, Alfa2-makroglobulin, sekretuar lökosit proteinaz inhibitör, matriks metaloproteinaz, ADAM33 ve proteaz aktive edici reseptör-2), antioksidan genler (örn, Mikrozomal epoksid hidrolaz, glutatyon-S-transferaz, sitokrom P4501A1 ve ekstrasellöler süperoksid dismutaz), mukosiler klirensi düzenleyici genler (örn. Vitamin-D bağlayıcı protein, TNF-alfa, IL-1 1, IL-1 ailesi, IL-13, transforming growth faktör-beta1, immunglobulin yetersizliği, kan grubu antijenleri ve human lökosit antijen) sayılabilir (35). Alfa1-antikimotripsin pankreatik kimotripsin, katepsin-G ve mast hücresi kimazı reverzible şekilde inhibe etmektedir ve nötrofil süperoksid üretimini de baskılamaktadır. Hem hepatositler hem de alveolar makrofajlar tarafından sentez edilmektedir. Bu enzimdeki bir polimorfizmin KOAH ile ilişkisi bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (40, 41).

Alfa2-makroglobulin hepatositler, alveolar makrofajlar ve akciğer fibroblastlarınca sentezlenen alfa-2 makroglobulin, geniş spektrumlu bir antiproteazdır. Bu enzimin eksikliği çok nadirdir ve sebebi tam bilinmemektedir. Herediter alfa-2 makroglobulin eksikliği ile ilgili yapılmış iki çalışmada, vakalarda kronik solunumsal hastalık semptomları bulunmamış fakat bu çalışmalardaki vaka yaşları KOAH gelişebilecek kadar yaşlı değerlendirilmemiş. Bu enzim genindeki polimorfizmden kaynaklı serum enzim düzeyleri normalin %50 altına inen tek bir hastada çocukluktan başlayıp hızlıca progrese olan kronik pulmoner hastalık saptanmıştır (40, 41).

Havayolu hiperreaktivitesi KOAH ve astım hastalıkları klinik olarak farklı hastalıklar olsalar da obstrüktif havayolu hastalığı bulunan bir kısım hastalar bu iki hastalığın da fizyolojik ve patolojik özelliklerini sergileyebilirler. Bu durum hastalık astım ve KOAH'ın patogenezi ile ilgili bazı ortak mekanizmaları paylaştığını düşöndürmektedir. Dutch hipotezi astım ve KOAH'ın patogenezi çevresel ve kişiye ait faktörleri kapsayan tek bir antite olduğunu ileri sürmektedir. Buna göre genetik faktörler (havayolu hiperreaktivitesi ve atopi gibi), endojen faktörler (yaş ve cinsiyet gibi) ve eksojen faktörler (allerjenler, enfeksiyonlar ve sigara içiciliği gibi) kronik havayolu hastalıklarının patogeneziinde etkilidir ve bu faktörlerden hangisinin bulunduğu gelişecek hastalığın tipini belirlemektedir (42).

Havayolu hiperreaktivitesi kişinin atopi durumundan bağımsız şekilde FEV1'deki hızlı azalma ile astım ve KOAH gelişiminden sorumludur. Kromozom 20p'de lokalize olan ADAM 33 (A Disintegrin and Metalloproteinase 33) geninin astım ve hiperreaktivite ile ilişkisi gösterilmiştir. Genel bir popülasyonda yapılan bir çalışmada bu gendeki polimorfizmlerin KOAH gelişiminde ve yıllık akciğer fonksiyonu azalmasında etkin olduğu bulunmuştur (42, 43).

KOAH gelişiminde herhangi bir patogenetik mekanizma ile ilişkilendirilememesine rağmen KOAH gelişimine etki eden bir başka genetik yapı da SERPINE 2 genidir. Boston Erken Gelişmiş KOAH çalışmasının analizleri ile kromozom 2q ve KOAH arasında bir bağlantı bulunduğu ortaya konulmuştur. 2. Kromozom üzerindeki bu alan daha sonra aynı grup tarafından SERPINE 2 ismiyle potansiyel bir aday gen olarak tanımlanmıştır. Bu alan aynı zamanda, akciğere nötrofil kemotaksisinde önemli olan IL8'in reseptör genini de içermektedir. SERPINE 2'nin tripsin benzeri serin proteazların bir inhibitörü olduğu bilinmektedir ve proteaz-antiproteaz dengesine etki ettiği düşünülmektedir. Ancak asıl fonksiyonu koagülasyon ve fibrinolizis ile ilgilidir. Bir çalışmada KOAH'da artmış protrombotik belirteç düzeylerinin hızlı FEV1 azalmasıyla ilişkisi olduğu belirtilse de bu durumun daha geniş olarak araştırılması gerekmektedir. SERPINE 2'nin gen-sigara içimi ilişkisinden etkilenen bir KOAH yatkınlık geni olduğu ileri sürülmektedir (41, 42, 43, 44).

Şiddetli KOAH'luların sigara içen kardeşlerinde havayolu darlığı açısından belirgin bir ailesel riskin bulunması da genetik yatkınlığın sık olduğunu göstermektedir (34)

Ailelelerde FEV1 azalmasının araştırıldığı bir çalışmada, ebeveyn-çocuk arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, kardeşler arasında anlamlı ilişkinin saptanmış olması nedeniyle resesif bir kalıtım modelini akla getirmektedir(36). KOAH ile alfa1-antikimotripsin, mikrozomal epoksid hidrolaz, glutatyon-S-transferaz, TNF-alfa içeren değişik gen polimorfizmleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. (37)

2. 1. 6. 4 Pasif sigara içiciliği

Sigara içmeyenlerin sigara dumanı etkisinde kalmasını ifade eden "pasif sigara içiciliği" de, solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine neden olabilir. Özellikle de etkileri prenatal ve/veya postnatal dönemde görülür. İntrauterin dönemde annenin sigara

kullanması akciğer gelişiminde gerileme ve düşük doğum ağırlığına yol açarken, çocukluk döneminde duman maruziyeti akciğer gelişiminin gerilemesine yol açmaktadır (3, 6).

2. 1. 6. 5 Çevresel kirlilik

KOAH'da bir başka önemli risk faktörü de özellikle iyi havalandırılmayan kapalı ortamlarda yemek pişirmek ve/veya ısınmak amacıyla biyomas yakıtların kullanılmasına bağlı iç ortam hava kirliliğidir. Çin, Hindistan, Latin Amerika ve Orta Doğu yanı sıra, ülkemizde de ısınmak ve yemek pişirmek için katı yakıt sobaları ve benzeri yöntemleri kullandığı düşünülürse, dünya genelinde biyomas maruziyeti riskinin ne kadar geniş olduğu görülecektir. Bu durum özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve kadınlar arasında önemli görünmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da özellikle kırsal kesimlerde yaşayan kadınlar için bir risk faktörü olduğuna vurgu yapılmaktadır (1, 6, 13).

Büyük kentlerdeki yüksek düzeyde hava kirliliğinin, KOAH gelişimindeki rolü yeterince açık olmamakla birlikte (6) sigaraya göre oldukça az olduğu tahmin edilmektedir (39). Araç egzoz dumanına bağlı hava kirliliğinin yoğun olduğu büyük karayolları çevresinde yaşayan çocuklarda özellikle dizel motor egzozlarından çıkan nanopartiküllere maruziyet sonucu akciğer gelişimlerinin etkilendiğini belirten yazılar vardır (45). Ayrıca, hava kirliliğinin KOAH ataklarında önemli bir risk faktörü olduğu da bilinmektedir (46).

2. 1. 6. 6 Cinsiyet

Uzun yıllar KOAH erkeklerde görülen bir hastalık olmuş ve bu nedenle erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak ele alınmıştır. Ancak son yıllarda kadınlarda da sigara içme sıklığının artmasına paralel olarak mortalite verileri kadın ve erkeklerde eşitlenmiş, bazı çalışmalarda ise kadınların daha duyarlı olduğuna ilişkin görüşler ileri sürülmüştür. Adölesanlarda yapılan bir takip çalışmasında sigaranın akciğer fonksiyonlarına olan etkisi kadın cinsiyette daha belirgin bulunmuştur(11). Ancak bunun akciğer gelişim kalıplarının farklı olmasından mı kaynaklandığı, yoksa sigaraya duyarlılığın fazla olmasından mı kaynaklandığı tartışmalıdır.Yapılan bir çalışmada sigara içiminin akciğer fonksiyonlarına olan zararlı etkilerinin kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (47). Klinisyenler

KOAH hastası olan kadınların erkeklere göre daha fazla nefes darlığı şikayetinde bulunduğunu buna karşın daha az oranda öksürük ve balgam ifade ettiklerini ve de hastalığın kadınlardaki seyrinin (hastalığa karşı artmış duyarlılık, hızlanmış FEV1 düşüşü, daha fazla hastane yatışı, daha fazla dispne, KOAH nedeniyle artmış ölüm oranı) erkeklerden farklı olduğunu hatırlatmalıdır (48, 49).

2. 1. 6. 7 Düşük doğum ağırlığı

Annelerin, gebelikleri sırasında sigara içmesi, fetus için önemli bir risk faktörü olup, intrauterin büyümeyi ve immün sistemin gelişimini olumsuz etkiler. Düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen çocukların yaşamlarının sonraki dönemlerinde ulaşabilecekleri maksimum akciğer fonksiyonları normalden az olduğundan KOAH gelişme riski artmaktadır (6). Bebeklerde erken doğum nedeniyle oluşan bronkopulmoner displazide yetersiz akciğer gelişimi vardır. Bebekliklerinde bronkopulmoner displazi tanısıyla tedavi almış kişilerin erişkin dönemde spirometrik obstrüksiyon bulguları ve radyolojik amfizem bulguları taşıdığı gösterilmiştir (50). Ayrıca düşük doğum ağırlıklı bebeklerin RSV (respiratuvar sinsityal virüs) gibi solunum yolu enfeksiyonlarına, sigara dumanına ve hava yolu darlığının daha kolay geliştiğini göstermektedir (51).

2. 1. 6. 8 Sosyoekonomik durum

Düşük sosyoekonomik durum kişinin sağlık durumunu , maluliyeti, DDA ile yakından ilişkilidir. Beslenme, mesleki faktörler ve iç-dış ortam hava kirliliği gibi KOAH'ın diğer risk faktörleri bir arada olduğundan, izole olarak sosyoekonomik durumun KOAH'la ilişkisini araştıran çalışma sayısı azdır. KOAH gelişme riskinin sosyoekonomik durumla ters orantılı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda toplam gelirle ölçülen düşük sosyoekonomik durumun KOAH için bir risk faktörü olduğu ve bu gruptaki insanların akciğer fonksiyonlarının düşük olmaya meyilli olduğu gösterilmiştir (52).

2. 1. 6. 9 Solunum sistemi enfeksiyonları

Solunum sistemi enfeksiyonlarının KOAH etyolojisi, patogenezi ve KOAH'ın doğal seyrinde etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkiler:

I- Çocukluk dönemi enfeksiyonlarının akciğer gelişimini olumsuz olarak etkilemesi ve bunun sonucunda akciğerin yeterince gelişmemesi,

II- Bakteriyel patojenlerle solunum yolunun kolonizasyonu sonucunda oluşan kronik inflamatuvar yanıtla akciğer hasarının daha da artması ve böylelikle bakteri kolonizasyonu ve akciğer hasarı arasında bir kısır döngü oluşması,

III- Bakteriyel paojenlerle oluşan kronik enfeksiyonun sigaraya karşı oluşan yanıtı potansiyelize etmesi,

IV- Kronik bronşit gelişmiş kişilerde bakterilerin akut ataklara yol açarak KOAH mortalite ve morbiditesini artırması,

V- Alt hava yollarında bakteriyel antijenlerin havayolu aşırı duyarlılığına neden olması (53).

Ayrıca çocuklukta geçirilen enfeksiyonların (RSV, Adenovirüs, vs) yaşamın sonraki yıllarında solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalma ile ilişkili olduğu ve her yeni alt solunum yolu enfeksiyonunun KOAH'da solunum fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırdığı bilinmektedir (6).

2. 1. 6. 10 Beslenme

Son yıllarda beslenmede antioksidan vitaminlerin (Vitamin A, C, E) ve doymamış yağ asitlerinin, magnezyumun KOAH'a karşı koruyucu etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir. Bunun yanında fazla tuzlu diyetin de KOAH gelişimi için olası bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (39). NHANES I çalışması sonuçlarında düşük C vitamini alınması ile FEV1 düşüklüğü arasında doğrudan ilişki bulunmuştur.

Malnutrisyon ve kilo kaybı solunum kas gücü ve kas kitlesini azaltarak, egzersiz kapasitesinde azalmaya ve yüksek morbiditeye neden olur. Beden kitle indeksi (BKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (39).

2. 1. 7 Prognoz ve doğal seyir

KOAH'ın doğal seyri progresif fakat değişkindir, hastalar arasında benzerlik olmayabilir. Özellikle zararlı gaz ve partiküllerle teması süren hastalarda (örn. sigara içmeyi sürdürenlerde) progresiftir. KOAH hastalığının gelişmesi ve progresyonu bireyler arasında son derece değişkenlik gösterir. Solunum fonksiyonlarının anormal olması tanı için temel faktördür ve aynı zamanda prognozun tayininde anahtar faktörlerden biridir. Ancak solunum fonksiyonları KOAH 'ın morbitide ve mortalitesini tanımlamakta tek faktör değildir. Vücut kitle indeksi, egzersiz kapasitesi veya eşlik eden hastalıklar veya alevlenmeler gibi faktörler de prognozu etkilemektedir. (54, 55)

KOAH'lı hastaların çoğu yıllar içinde yavaş ancak kaçınılmaz bir kötüleşme ve solunum fonksiyonlarında progresif bozulma gösterirler. Bu bozulma nefes darlığına yol açtığı anda, ağır bozukluğa ilerlemenin 6 ile 10 yıl içinde gelişeceği tahmin edilebilir.

KOAH alevlenmeler semptomlarda bir miktar artış şeklinde olabildiği gibi , hastane yatışı gerektiren hatta ölümlerle sonuçlanabilen ağır klinik formda da olabilir. Solunum fonksiyonları düşük seviyede olan KOAH hastalarında daha sık alevlenmeler olmaktadır ve bu durum solunum fonksiyonlarında daha hızlı bir azalmaya neden olur. Sonuçta, KOAH'ın doğal seyrinin daha iyi anlamak için, spesifik KOAH fenotiplerini daha iyi tanımlamak uygun olur. Sigara içilmesi, KOAH'ın en önemli nedenidir. İçilen sigara miktarı ile birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon akımı (FEV1) arasında yakın bir ilişki vardır. sigaraya karşı kişilerin duyarlılığı farklıdır. Sigara içenlerin hemen yarısında hava akımı kısıtlaması oluşabilmekte , %15-20 sinde KOAH gelişebilmektedir (55). Sigara içen kişiler aynı zamanda akciğer kanseri ile iskemik kalp hastalığı ve periferik vasküler hastalık açısından da risk altındadırlar. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV₁ değeri, 35 yaşından sonra her yıl yaklaşık 25-30 ml kadar azalır. Sigara içenlerde ise FEV1 parametresinde 25-100 ml / yıl şeklinde bir fonksiyonel kayıp meydana gelmektedir. Bugüne kadar sigaranın bırakılması dışında KOAH'daki akciğer fonksiyon kayıp hızını azaltan herhangi bir yöntem gösterilememiştir (58). Bu nedenle sigaranın bırakılması, hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir (2).

KOAH ve komorbiditeler tedavi edilerek ortadan kaldırılamaz, sürekli bir bakım ve tedavi gerektirir. KOAH'ın tedavisi ile semptomlar azaltılabilir, yaşam kalitesi iyileştirilir ve alevlenmeler azaltılabilir. (56, 57)

İyi yönde bir seyrin belirleyicileri genç yaş, hastalık öncesi yaşam kalitesinin iyi olması, mental durum ve kan basıncının iyi olması, kalp hızının yüksek, kreatin, lökosit ve plazma glukozunun düşük olmasıdır. Düzenli beslenme durumu, sigaranın bırakılması, kapsamlı bir rehabilitasyon da prognozu olumlu etkiler. Hava yolu obstrüksiyonunun geri dönüşümlü olması iyi prognoz göstergesidir. Prognoz ayrıca KOAH'ın sağ ventriküle etkileri ile de yakın ilişkilidir. Pulmoner arter basıncı <20 mmHg olan hastalarda ortalama 5 yıllık yaşam %70 iken, bu değer >20 mmHg olanlarda %50'den az olmaktadır.

Ağır hava yolu obstrüksiyonu, hipoksi ve hiperkapni varlığı kötü prognoz göstergesidir. Ancak bu hastalarda uzun süreli oksijen tedavisine non-invaziv ventilasyon yararlı olabilir. FEV₁ değeri, beklenenin %50'sinin altında ise prognoz kötüdür. FEV₁ değeri, 1 litrenin altında olan hastalarda, önemli iş gücü kayıpları gelişir ve oluşan ciddi nefes darlığı nedeniyle hastalar günlük aktivitelerini güçlükle sürdürürler. Bu hastalarda 1 yıl içinde saptanan mortalite yaklaşık %50'dir (2, 39) KOAH tanısı ile hastaneye yatan hastaların uzun dönem mortalitelerinin araştırıldığı çalışmada, Günen ve arkadaşları 1, 2 ve 3 yıllık mortaliteyi sırasıyla %33, %39 ve %49 olarak bulmuşlardır. KOAH'da uzun dönem mortaliteyi etkileyen faktörlerin; PaO₂, albumin düzeyi, hastalık süresi ve ilk hastaneye yatış zamanı olduğu saptanmıştır (59).

Tablo 3. KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler (60).

1) FEV ₁	9) MMRC dispne ölçęęi
2) Alevlenme sayısı ve şiddeti	10) BODE indeksi ((FEV ₁ - BKİ- MMRC- 6DYT)
3) Hastane yatış sıklığı	11) Maksimal oksijen tüketimi
4) İleri yaş	12) Pulmoner hipertansiyon
5) Beden kitle indeksi (BKİ)	13) Yaşam kalitesi
6) Arteriyel kan gazlar	14) Oral kortikosteroid kullanımı
7) Uzun süreli oksijen tedavisi	15) Komorbiditeler
8) İspiratuvar kapasite/total akciğer kapasitesi	16) Egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme mesafesi, artan hızda mekik yürüme testi)

2. 1. 8 İnflamasyon ve Patogenez

KOAH hava yollarının, parankimin ve pulmoner damarların kronik inflamasyonu ile karakterizedir. Kronik inflamasyon başta sigara dumanı olmak üzere olmak üzere çeşitli zararlı partikül ve gazlara maruziyet sonucu meydana gelir. Makrofajlar, T lenfositler (özellikle CD8+) ve nötrofiller akciğerin çeşitli bölümlerinde artmıştır. (61, 62)

KOAH iki temel olayın sonucunda gelişir; biri havayollarını etkiler, fibrozis ve daralmayla sonuçlanır, diğeri parankimi etkiler amfizemle sonuçlanır. Amfizem akciğerin elastik ve kollajen yatağının enzimatik yıkımı sonucunda oluşur. Buradaki en önemli enzimin polimorfonükleer lökosit kaynaklı elastaz olmasına rağmen matriks metaloproteinazları (MMP'ler) ve diğeri proteolitik enzimlerin de rol aldığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. Sigara içenlerde elastaz ve kollejenaz aktivitesi olan pek çok MMP içeren alveolar ve interstisyel makrofajlar belirgin olarak artmıştır. Ayrıca MMP-12 geni kaldırılan farelerde sigara dumanına maruziyet sonrasında amfizem gelişmemektedir.

2. 1. 9 KOAH Fenotipleri

KOAH, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlaması ile karakterizedir ve tedavisi daha çok hava akımı kısıtlamasının derecesine göre planlanmaktadır. Diğeri taraftan KOAH birçok pulmoner ve ekstrapulmoner komorbiditeleri de beraberinde bulundurmaktadır. FEV1'in KOAH'ın kompleks bir hastalık olduğunu tek başına yeterince izah edemediği ve bu yüzden de FEV1'in hastalığın optimal tanı, değerlendirme ve tedavisi için izole olarak kullanılamayacağı görüşü yaygınlaşmaktadır (65).

KOAH fenotip tanımı ; KOAH'lı hastalar arasındaki klinik açıdan anlamlı sonuçlara (semptomlar, alevlenmeler, tedavi cevabı, hastalığın progresyon derecesi veya ölüm) etki edebilecek farklılıkları tanımlayan tek veya kombine bir hastalık etkisidir (65).

KOAH fenotiplemesinde kullanılacak parametreler (65):

-Klinik görünüm (yaş, cinsiyet, sigara hikayesi, etnik köken, anksiyete ve depresyonun eşlik edip etmemesi klinik görünümü etkileyebilir.)

-Fizyolojik parametreler (FEV1, FVC, havayolu hiperreaktivitesi, diffüzyon kapasitesi, hipoksi, hiperkapni, hayat kalitesi skorları)

-Radyolojik görünüm (amfizem, havayolu duvar kalınlaşması, bronşektazi bulunması ve bunların dağılımı)

-Alevlenmeler

-Sistemik inflamasyon şiddeti

-Komorbiditelerin varlığı

2. 1. 10 Patolojik özellikler

KOAH, hava yolları ve akciğer parankimasının kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. KOAH olgularında patolojik değişiklikler lokalizasyona göre üç gruba ayrılabilir. Bunlar, geniş (santral hava yolları), küçük (periferik) hava yolları ve akciğer parankimasına ait patolojik değişikliklerdir. İlerlemiş KOAH olgularında hava yolları ve akciğer parankiması harabiyetine sekonder olarak pulmoner vasküler sistemde, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler ortaya çıkar (64). Bu değişiklikler neticesinde hastalığın kronik bronşit, obstruktif bronşiyolit, amfizem ve pulmoner hipertansiyon gibi farklı klinik görünümleri ortaya çıkar. Akciğer yapısı dışında sistemik bir inflamasyonun da var olduğunu daha önce söylemiştik. Ağır KOAH'da tüm bu patolojiler beraber bulunabilir

2. 1. 10. 1 Santral hava yolları.

Trakea, bronşlar ve çapı 2-4 mm'den daha geniş bronşiyollerden oluşmaktadır (63). Makrofaj ve CD8 T hücrelerin yoğun bulunduğu bu alandaki patolojik değişiklikler klinik olarak daha çok kronik bronşit oluşmasını sağlar. Lümen yüzeyinde mukus artışı saptanabilir. Goblet hücre hiperplazisi görülür. Epitelyal atrofi, yerel skuamöz metaplazi ve siliyer anormallikler de gözlenir.

Trakeobronşial bezlerde hiperplazi siktir , bu da kronik bronşitte görülen mukus artışını kısmen açıklamaktadır. Trakeobronşial epitelde goblet ve bazal hücre hiperplazisi bazen displaziyle beraber olabilen skuamöz metaplazi odakları görülebilir. Diğer bronş

duvar anomalileri ise tüm duvar kalınlığında ve düz kasta artış, kronik inflamasyon, kıkırdak ve elastik dokuda azalmadır.

Kronik bronşitin major histopatolojik bulgusu olan submukozal bronşiyal glandlar büyümüştür Reid indeksi denilen submukozal mukus gland tabakasının epitel tabanından iç kıkırdak yüzeyi arasındaki havayolu duvarına göre göreceli kalınlığı artmıştır (normal indeks 0,3'tür). Klasik literatürde kronik bronşitte Reid indeksinin 0,5 veya daha fazla olacağı belirtilmektedir. Ancak son yıllarda yapılan bir çalışmada önemli bir grup hastada kronik bronşitte Reid indeksi 0,36 ile 0,55 arasında bulunmuştur (66). Ayrıca hava yollarının kartilaj yapısında bozulma, bağ doku ve düz kas miktarında artış vardır (63).

2.1.10.2 Periferik hava yolları

İç çapı 2 mm.'den küçük olan hava yolları, KOAH'lılarda hava akımına direnç artışının görüldüğü temel bölgelerdir (63). Hava akımı direncindeki bu artışın altında yatan temel histolojik anormallikler membranöz ve respiratuar bronşiolde görülür. Buradaki anormallik;

- a. Duvarların kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibröz dokuyla kalınlaşması
- b. Mukusla lümenin parsiyel yada tam tıkanmasıyla birlikte olan goblet hücre metaplazisidir.

Buradaki patolojik değişiklikler klinikte daha çok obstrüktif bronşiyolit şeklinde görülür. Hakim olan inflamatuvar hücreler makrofaj, CD8 T hücreler, B lenfositler, lenfoid foliküller ve fibroblastlardır. Lümen kollabe görünümündedir ve mukus artışı göze çarpmaktadır. Normalde bu alanda goblet hücreleri az ve submukozal bezler yokken, klara hücrelerinin goblet hücre metaplazisine uğradığı ve sonuçta periferik havayollarında mukus oluşumuna yol açtığı görülmüştür. Normal sürfaktan tabakasının yerine mukus gelmesi de ekspirasyon sırasında havayollarının erken kapanması ile sonuçlanır. Sigara ve zararlı gazların oluşturduğu inflamasyon çerçevesinde fibroblast ve miyofibroblastların sayısı ve ekstrasellüler matriks artar. İnflamasyona bağlı oluşan hasar-tamir süreci, kollajen içeriğindeki artış ve skar oluşumu ile birlikte havayolu duvarında yapısal değişikliklere yol açar ve bu durum lümeni daraltır, yerleşik hava yolu obstrüksiyonu gelişimine neden olur. Düz kas hipertrofisi vardır. Alveolar tutamak kaybı neticesinde de bronşiyolün parenkimal

desteği kaybolur ve elastik rekoil kaybı ile ekspirasyonda bronşiyollerin erken kapanmasına yol açar (63).

2. 1. 10. 3 Akciğer parankimi

Gaz değişiminin olduğu respiratuvar bronşiyoller, alveoller ve pulmoner kapiller sistemden oluşur (63). Akciğer parenkimindeki temel patolojik anormallikler alveol duvar harabiyeti ve genişlemiş hava boşluklarının oluşmasıdır (Amfizem). Alveolar duvar harabiyeti ile birlikte epitel ve endotel hücrelerinde apoptozis izlenir. Parenkimde makrofajlar, CD8 T lenfositlerden zengin bir inflamasyon gözlenir. Hastalığın asinüsteki lokalizasyonuna göre 4 morfolojik tipte amfizem tanımlanmıştır (66). Bunlar;

Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentrlobüler) amfizem: Sentrasiner amfizem asinüsün merkezi bölgesi ve respiratuvar bronşiyollerde sınırlı dilatasyon ve yıkımı içerir. Özellikle uzun süreli sigara içicilerde ve pnömokonyozda izlenen amfizem tipidir. Üst loblarda ve alt lobun üst bölgelerinde gelişir.

Panasiner Amfizem: Panasiner amfizem de asinüsteki tüm alveolar duktus, alveolar kese ve respiratuvar bronşiyollerin dilatasyon ve yıkımını içerir. Daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. Bu amfizem formu erken yaşta sigaraya bağlı amfizem gelişen hastalarda ve AAT eksikliğinde görülür.

Distal asiner amfizem (paraseptal, subplevral, veya Lokalize amfizem): Terminal respiratuvar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken periferik bölgelerde alveollerin duvarlarının hasarlanması sonucu subplevral alanlarda görülür. Distal asiner amfizem apikal böl oluşümüne sebep olabilir ve özellikle gençlerde bölün rüptürü sonucu spontan pnömotoraks gelişebilir.

Düzensiz amfizem: Daha önce herhangi bir nedenle hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir. Akciğer parankiminde bu tip amfizem dokusuna öncülük eden lezyon sıklıkla küçük nodüler nedbelerdir (örneğin, tüberküloz veya infark nedbesi). Bu tip amfizemin yaygınlığı öncülük eden nedbe alanlarının yaygınlığına bağlıdır.

Pulmoner damarlardaki değişiklikler; erken dönemde intimal kalınlaşma ile başlar, bunu düz kas hipertrofisi, CD8+ T lenfositler ve makrofajlar ile inflamatuvar infiltrasyon

oluşumu izler. Sigara dumanı ürünleri ve inflamatuvar infiltrasyon ile endotelial disfonksiyon oluşur (67). Hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Damarlardaki bu patolojik değişikliklere hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun da destek vermesiyle pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar (2)

KOAH'daki sistemik inflamasyon ve etkilerine de ilerleyen bölümlerde değineceğiz

2. 1. 11 Fizyopatoloji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler; aşırı mukus sekresyonu ve siliyer disfonksiyon, hava akım kısıtlanması, statik ve dinamik hiperinflasyon, gaz alışverişinde bozulma, solunum kas disfonksiyonları, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir .

2. 1. 12 KOAH'ın sistemik etkileri ve KOAH'da komorbiditeler

KOAH'da küçük hava yollarındaki ve alveollerdeki yapısal değişikliklere neden olan kronik enflamasyonun yanı sıra, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte düşük şiddetli sistemik bir enflamasyonun varlığı da kanıtlanmıştır. Özellikle alevlenmeler sırasında sistemik olarak artmış TNF- α , IL-6, IL-8 gibi sitokinler ve CRP ile hava akımı kısıtlanması arasındaki korelasyonun gösterildiği çalışmalar bu hipotezi destekler niteliktedir. (68, 69, 70)

Akciğerdeki ve sistemik dolaşımdaki inflamasyonun nedeni artmış oksidatif stres ile birlikte dolaşımda artmış olan inflamatuvar hücreler ve proinflamatuvar sitokinlerdir. Bu mediatörlerden bazıları TNF-a, TNF-a reseptörleri (TNFR-55, TNFR-75) TGF-B, LTB₄, IL-6, IL-8, CRP, LBP, Fas ve Fas ligandır. KOAH'da artan TNF-a ve TNF-a reseptörleri kaşeksi, iskelet kas güçsüzlüğü ve yorgunluk ile ilişkili bulunmuşken, TNF-a, IL-1B ve IL-6'nın tromboembolik olaylara yol açabilecek akut faz cevabından (CRP, fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörlerinin oluşması) sorumlu olduğu bilinmektedir. IL-10, IL-11, TGF-B gibi birtakım inhibitör sitokinler ise KOAH'da izlenen inflamatuvar cevabın baskılanmasında rol oynarlar (71).

KOAH'ın sistemik inflamasyon dışındaki diğer sistemik etkileri; nutrisyon anormallikleri, kas-iskelet disfonksiyonu, gastroözefagial reflü, kardiyovasküler, hematolojik, endokrin ve nörolojik bozukluklardır (71).

Pek çok kronik hastalığa eşlik eden zayıflama önemli bir sistemik bulgudur. Yağsız kas kitlesinde azalma ile karakterize kaşeksi ve iskelet kas güçsüzlüğü KOAH'ın sık karşılaşılan sistemik etkilerindendir. Hafif-orta düzeyde obstriksiyonu olanlarda %15 oranında açıklanamayan kilo kaybı görülürken solunum yetmezliği gelişenlerde bu oran 2-3 katına çıkmaktadır (71). Yapılan bir çalışmada KOAH'lıların %20-50'sinin kötü beslenme sınırları içerisinde yer aldığı belirtilmişse de (72), bu hastalarda kalori alım yetersizliğinin akut alevlenme periyodları dışında KOAH'daki kilo kaybını açıklamada tek başına yeterli olmadığı; kalori alımındaki, metabolizma hızındaki ve vücut kompozisyonundaki değişimin beraber etkimesiyle KOAH'da kilo kaybı geliştiği düşünülmektedir (73). Yine nefes darlığı nedeniyle oluşan egzersiz kısıtlaması ve sedanter yaşam, testosteron ve diğer anabolizan hormonlarda azalma, tedavide kullanılan B2 adrenerjik ilaçlar ve kortikosteroidlerin kaslardaki oksidatif stresi artırması, KOAH'daki sistemik inflamasyon ve oksidatif stres nedeniyle kas protein sentezinin azalması yanında proteoliz ve apoptozisin hızlanması gibi diğer nedenler bu hastalıktaki iskelet kası disfonksiyonu ve kaşeksiyi açıklayacak diğer mekanizmalardır (71). Kilo kaybı ve kaşeksi KOAH'da morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar KOAH'ta en sık görülen komorbid durumlardan biridir. Bunun bir nedeni sigara, ileri yaş ve sedanter yaşam gibi ortak risk faktörlerinin bulunmasıdır. Diğer nedeni de KOAH'daki havalanma artışı nedeniyle artmış intratorasik basınç artışı ve buna bağlı ventriküler disfonksiyon ile KOAH ile ilişkili pulmoner hipertansiyona bağlı kalp fonksiyonlarında bozulmanın gelişmesidir. KOAH'da FEV1'in kardiyak ölümler için serum kolesterol düzeyi gibi daha önce tanımlanan risk faktörlerinden daha güçlü bir prediktör olduğu belirtilmiştir. Yaklaşık 15 yıl süre ile takip edilen KOAH'lı hasta grubunda kardiyovasküler hastalıklar hastaneye yatışların ve ölümlerin en sık sebeplerinden biri olmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar içinde de koroner arter hastalığı ilk sırada yer almaktadır. Yaşlı KOAH'lılar arasında sol kalp yetmezliği ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu da sırasıyla %20 ve 50 oranlarında bulunmaktadır (71, 74).

KOAH'da malnutrisyon, sigara içimi, immobilité ve sedanter yaşam, ileri yaş ve tedavide kullanılan steroidler gibi bir dizi nedene bağlı olarak kemik mineral densitesinde değişme ve osteoporoz da sık görülmektedir. TNF-a, IL-1B ve IL-6'nın osteoklast oluşumunu artırarak buna aracılık ettiği düşünölmektedir (71). Osteoporoz prevalansı erkeklerde %10, kadınlarda %33 iken osteopeni prevalansı erkek ve kadında sırasıyla %60 ve 76 bulunmuştur (75). Bu hastalarda osteoporotik fraktür –özellikle de vertebra fraktürü- riski artacağı aşıkardır. Yapılan bir çalışmada BT'de ağır amfizem bulguları ve düşük BKİ bulunan hastalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak osteoporoz riskinin arttığı bulunmuştur (76). Bu nedenle ileri evre KOAH tanısı konan ve özellikle BKİ düşük saptanan hastalarda oluşabilecek komplikasyonları önlemek amacıyla kemik mineral dansitometrisi ölçümü mutlaka yapılmalı ve uygun tedavi planlanmalıdır (71).

KOAH'da tahmin edilenin aksine, özellikle ilerlemiş hastalıkta anemi prevalansı polisitemiye nazaran yüksektir. Polistemi oranı %5'lerdeyken anemi oranı %30'ları bulmaktadır. Anemi normokrom normositer olup sistemik inflamasyon, beslenme bozukluğu, ilaçlar, böbrek kan akımında azalma ve hipogonadizme bağlı olduğu düşünölmektedir. Tedavide eritropoeitin ve demir takviyesi sistemik oksidatif stresi artıracığından dolayı semptomatik hallerde kan transfüyonu önerilmektedir (71).

Dolaşımdaki artmış sitokin düzeyleri nedeniyle insülin resistansı, tip 2 DM yanında insülin rezistansı ve kardiyovasküler hastalıkların bir arada bulunduğu metabolik sendrom görölme riski KOAH'lılar arasında artmıştır (71).

Özellikle ilerlemiş KOAH'ı olan kişilerde dispne, efor kapasitesinde kısıtlanma, sosyal izolasyon ve depresif duygu durumuna yol açmaktadır. Kronik solunum yolu hastalıklarında anksiyete ve depresyon en sık görülen ruhsal hastalıklardır. KOAH'ın temel semptomlarından olan solunum güçlüğü de hastalarda panik atak, anksiyete ve ölüm korkusuna yol açmaktadır. Depresyon saptanan KOAH'lıların daha sık atak geçirdiği, daha sık hastaneye başvurduğu; bu bulguları olan hastalarda hastanede kalış süresinde uzama, yaşam kaltesinde azalma ve mortalitede artma olduğu saptanmıştır (71).

KOAH'lı kişilerde iştah regölasyonu, vücut ağırlığının kontrolü ve termogenezis gibi nöroendokrin fonksiyonlar üzerine etkisi olan leptinin normal sirkadiyen ritminde bozulma saptanmıştır. Ayrıca kronik hipoksi ve sigara içiciliği bu hastalarda periferik nöropatiye yol açmaktadır (77).

KOAH'lılarda sigara içen ancak solunum fonksiyonları normal olan kişilerle karşılaştırıldığında 3-4 kat fazla oranda akciğer kanseri gelişmektedir. Hatta hiç sigara içmeyen KOAH'lılarda bile bu oran artmış görünmektedir (74). Bunun nedeninin KOAH'daki proinflamatuvar sitokinlerin tümör anjiogenezisini uyarması ve hücre büyümesi ve metastastazı kolaylaştırması olduğu düşünülmektedir (76).

KOAH ile birlikteliği sık olan bir başka klinik durum da obstrüktif uyku apnesidir (OUA). OUA tanısı konulan hastaların yaklaşık %20'sinde KOAH saptanmıştır (71). Ayrıca gastroözefagial reflünün (GÖR) KOAH alevlenmelerini artırdığını ve KOAH ile GÖR'ün birlikteliğinin kontrollere göre daha sık olduğunu gösteren yayınlar vardır (76).

Sonuç olarak; KOAH'lı kişileri değerlendirirken hastaların yaşam kalitesini artırmak, hastalığın komplikasyon, morbidite ve mortalitesini azaltmak amacıyla yukarıda sayılan sistemik etkileri ve komorbiditeleri araştırmak ve gerekli önlemleri alıp buna göre tedavi planı yapmak gerekmektedir (71).

2. 1. 13 Semptomlar

KOAH'ın en önemli semptomları öksürük, balgam çıkarma ve efor dispnesidir. Risk faktörlerine maruz kalan –özellikle sigara içen birinde- bu semptomlar KOAH'ı düşündürmelidir. Klinikte hastalık genellikle bir alevlenme nedeniyle başvurduğunda tanı alır. Nefes darlığı hariç, diğer semptomların başlamasından KOAH teşhisinin konulduğu ana kadar -kişiden kişiye değişmekle beraber- çok uzun bir zaman aralığı bulunur. Bunun nedenlerinden biri, öksürük ve balgam çıkarma gibi ilk başlangıç semptomlarını hastaların sigara içmenin veya mesleki/çevresel toz-duman maruziyetinin bir sonucu olarak değerlendirip, önemsememeleridir (79).

KOAH hastalarında, öksürük genelde ilk başlayan ve uyarıcı olan semptomdur. Hastalığın hafif evrelerinden itibaren bulunan bu semptom yukarıda da belirttiğimiz gibi hastalar tarafından pek önemsenmediğinden hafif evrede tanı alan hasta sayısı azdır. Öksürük refleksi iritan gaz ve tozların akciğerlerde oluşturduğu inflamasyon ve yapısal değişiklikler nedeniyle oluşur. Bu yapısal değişikliklerden biri olan mukus bezlerinin artışı ve hiperplazisi öksürüğün fizyopatolojik nedenidir. Beyaz-gri mukoid özellikte ve günlük 40-50 ml kadar balgam oluşur. Balgam çıkarma başlangıçta sabahları oluşur, ancak hastalık

ilerledikçe gün içine yayılabilir. Balgam miktarının artması ve renginin sarı veya yeşile dönmesi havayollarında inflamatuvar mediyatörlerin artışı gösterir ve alevlenmenin bir bulgusu olarak değerlendirilir. Balgam çıkarma semptomları, kronik bronşit komponentinin ön planda olduğu KOAH'lılarda daha sık görülür. Öksürük semptomu başlamış olan kişilerin risk faktörlerinden uzaklaştığı takdirde zaman içinde tama yakınının düzelebileceği belirtilmiştir.

Dispne, solunum işinin anormal olarak bilinç düzeyine çıkmasıdır. Hastaların eforla oluşan dispne şikayeti doktora başvurmalarına neden olur (80). Hastalar, nefes darlığı başlamış olsa bile bu duruma yaşam şekillerini adapte ettiklerinden dolayı şikayetçi olmayabilirler. Nefes darlığı ile başvuran hastaların büyük çoğunluğu bu yüzden hafif evreyi geçmiş, FEV1 değeri beklenenin %50'sinden düşük olan ağır- çok ağır evrede tanı alırlar. Egzersizle başlayan dispne şikayeti progresifdir, hastalık ilerledikçe efor kapasitesi azalır, zamanla istirahatte de oluşur (79). İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV1 genellikle %30'un altındadır. Dispne tek semptom ise amfizem komponenti ön plandadır. Dispne derecesinde ani artışlar alevlenmelere bağlı olabilir. Obstrüksiyon derecesi arttıkça alevlenme sıklığı da artar.

Zaman zaman KOAH hastalarında hemoptizi ve göğüs ağrısı şikayeti olabilir. Hemoptizi genellikle inflamasyonlu hava yollarından kaynaklanır. Hemoptizi ortaya çıktığında ayırıcı tanıda bronşektazi, tümör, pnömoni veya kalp yetmezliği düşünülmelidir. Göğüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp pnömotoraks veya pulmoner emboli gibi komplikasyonlar sonucu ortaya çıkar (81).

KOAH'ta bazen akut alevlenme dönemlerinde hışıltılı solunum işitilebilir. Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir. Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı gelişir. Kilo kaybı metabolizma artışı, hipoksemi, inflamasyonun sistemik etkileri veya yetersiz kalori alınmasına bağlı olabilir. Kilo kaybı kötü prognoz göstergesidir (81).

Özellikle yaşlı ve kadın hastalarda anksiyete ve depresyon oldukça sıktır. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkarbi ise kognitif bozukluklar meydana getirir (71).

2. 1. 14 Fizik Muayene

Hastalığın erken evrelerinde genelde hava akım kısıtlamasının fizik muayene bulguları yoktur, saptansa bile bunların duyarlılığı ve özgülüğü düşüktür. Fakat hastalık ilerledikçe klasik bulgular görülmeye başlar. Özellikle ileri evredeki hastalarda inspeksiyonda santral siyanoz görülebilir. Hava hapsine bağlı olarak göğüsün anteriorposterior çapı artmıştır ki buna fiçı göğüs deformitesi denir. Solunumsal şikayetler arttıkça solunum hızı da artar ve ekspirasyonda büyük dudak solunumu gözlenir. Yardımcı solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Alt interkostal aralıklarda paradoksal içe çekilmeyi ifade eden Hoover Belirtisi görülür. Hastalar yardımcı solunum kaslarından daha fazla faydalanabilmek için oturarak ve öne doğru eğilerek solunum yapmaya çalışırlar. Yine ileri evre hastalarda kor pulmonalenin inspeksiyon bulgularından periferik ödem, juguler venöz dolgunluk görülebilir, palpasyonla karaciğerde büyüme ve hassasiyet fark edilebilir (3, 79, 81, 82).

Palpasyonda göğüs ekspansiyonunun kısıtlandığı görülür ve vokal fremitus azalmıştır. Göğüs perküsyonu ile hipersonorite fark edilebilir. Oskültasyon bulguları daha kıymetli veriler sağlayabilir. Amfizem derecesine bağlı olarak normal solunum sesi olarak tanımlanan veziküler solunum sesleri belirgin derecede azalır. Zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır, 5 saniyenin altında olması önemli bir havayolu kısıtlanması bulunmadığını gösterir ki KOAH'lıların çoğunda 6 zaman dilimi saniyenin üzerindedir. KOAH'lıların oskültasyonunda ral ve ronküs duyulabilir. KOAH hastaları için duyulan ronküslerin havayolu obstrüksiyonunun derecesiyle ve bronkodilatatörlere yanıt ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Ronküsler KOAH için spesifik değildir ve yokluğunda da önemli derecede obstrüksiyon bulunabilir. Raller sekresyonlara veya basınçların ani eşitlenmesi sırasında küçük havayollarının ani açılmasına bağlı olarak ortaya çıksa da sıklıkla KOAH'daki raller sekresyon artışıyla ilgilidir (79, 80, 81).

KOAH hastalarında kalp muayenesinde tamamen normal bulgular olabileceği gibi hiperaerasyon nedeniyle kalp seslerinin şiddeti belirgin olarak azalmış olarak da alınabilir. Bu hastalarda kalp oskültasyonu en iyi ksifoid alt ucundan yapılır. KOAH'lı bir kişide spirometrik parametreler değişmediği halde dispnede artış görülüyorsa, pulmoner hipertansiyon akla gelmelidir. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses

çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri kor pulmonale gelişmiş olgularda duyulabilir (81). Sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. KOAH'da aritmi multifaktöriyel nedenlerle gelişebilir, hipoksemi, asidoz, azalmış FEV1, kullanılan ilaçlar buna neden olabilir. KOAH olgularında multifokal atriyal taşikardi (MAT) sıktır ve özellikle de alevlenmelerde sıklığı daha da artmıştır. Bu durumun akılda tutulması KOAH ve MAT birlikteliği olan hastalarda yüksek mortalite oranları bildirilmesi nedeniyle önemlidir (83). Sağ kalp yetersizliğine bağlı periferik ödem, boyun ven dolgunluğu ve hepatomegali saptanabilir. Hepatojuguler reflü pozitif olabilir (81).

2. 1. 15 KOAH'ta tanı yöntemleri

Daha önce değinilen çeşitli risk faktörlerine maruz kalan, özellikle de sigara içimi(diğerleri tütün dumanı, mesleki toz ve kimyasal maddeler, evde pişirme ve ısınma amaçlı duman, genetik risk faktörleri) öyküsü olan orta-ileri yaşta kişilerde öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı gibi semptomların varlığında KOAH tanısı düşünülmeli ve hava akımı obstrüksiyonunu göstermek için solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Solunum fonksiyon testleri KOAH'ta hem tanının hem de hastalığın ağırlık derecesinin belirlenmesini sağlar. Ayrıca KOAH tanısı için radyolojik inceleme ve diğer tanı yöntemlerine de başvurulmalıdır (79).

2. 1. 15. 1 Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometrik ölçümler

Herhangi bir hastada, öksürük ve balgam çıkarma veya nefes darlığı semptomlarının varlığında veya hastalık için risk faktörlere maruziyet durumunda KOAH tanısı düşünülür. Kesin tanı için spirometri yapılmalıdır. KOAH'lı kişilerde FEV1 değeri yıllık 30-180 ml arasında düşüş gösterirken normal kişilerde bu değer 30 ml'nin altındadır. Bronkodilatatör sonrası yapılan testte FVC (zorlu vital kapasite), FEV1(birinci saniyedeki zorlu vital kapasite) ve FEV1/FVC parametrelerinin ölçülmesi gereklidir. FVC, maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmini, FEV1 de bu

manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmini ifade etmektedir. Spirometri ölçümlerinde yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleri kullanılmalıdır. KOAH hastalarında tipik olarak hem FEV1, hem de FVC azalmıştır. KOAH teşhisi için FEV1/FVC değeri, ister pre-bronkodilatör, isterse de post-bronkodilatör olsun 0,70'nin altında olmalıdır. Ayrıca diğer ekspiratuar akım hızları da (PEF, FEF25, FEF50, FEF25-75, FEF75) standart ölçümler sırasında hesaplanmaktadır ve FEV1 ile uyumlu olacak şekilde KOAH'lılarda düşük bulunur.

Solunum fonksiyon testleri, KOAH'ın tanısında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyri ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izleminde kullanılmaktadır. Bu ölçümler içinde FEV1 ölçümünün kolaylığı ve değişkenliğinin az olması nedeniyle hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir. Hastalığın evrelendirilmesinde klinik semptom ve bulguların yanı sıra FEV1 ve FEV1/FVC oranındaki azalma kriter olarak kullanılmaktadır. Hastalığın tanısında kullanılan FEV1/FVC için kabul gören 0,70 değeri ile hastalığı derecelendirirken FEV1 için kullanılan oranlar basit yaklaşım elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. FEV1/FVC için 0,70 sabit oranının kullanılması tanısal kolaylık sağlamakla birlikte 70 yaş üstü popülasyonda yanlış KOAH teşhisine yol açabilmektedir. FEV1/FVC değeri için prediksyon değeri olarak normalin alt sınırını göz önüne almak yanlış tanının önüne geçebilse de bu yöntem henüz kullanılmamaktadır. FEV1'in azalması hava yollarının obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Bu nedenle erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde FEV1 / FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Bronkodilatör sonrası FEV1 değeri normal olmakla birlikte FEV1 / FVC oranının %70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusudur ve hafif şiddetteki olguları tanımlamaktadır. Orta ve ileri olgularda ise FEV1 / FVC'nin %70'in altında olmasının yanı sıra postbronkodilatör FEV1 değerinde %80'den düşüktür. KOAH'da spirometrik incelemeler ilk değerlendirmenin yanı sıra fonksiyonlarda zaman içindeki değişimin izlenmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Genellikle KOAH'lı hastalarda yılda bir ya da iki kez spirometrik izlem yapılması önerilmektedir. Seri ölçümlerde FEV1'in yılda 50 ml'den fazla azalması akciğer

fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir. Bu kanıya varmak için en az 4 yıllık seri ölçümlere ihtiyaç vardır (3, 80, 81, 85).

Akım-volüm ve volüm-zaman eğrileri

Zorlu vital kapasite (FVC) manevrası sırasında spirometrik traseden elde edilir. Test sırasında hem akım-volüm hem de zaman-volüm grafiklerinin birlikte görsel olarak izlenmesi optimal kalite kontrolü için daha yararlıdır. Sayısal değerlerin yanında eğrinin şekli de akciğerin mekanik özelliklerini yansıtır. Akım-volüm halkasında maksimum ekspirasyon eğrisinde ekspirasyon akımlarının pik yaptığı noktaya (PEF) kadar akımı etkileyen faktörler; zorlu ekspirasyonda kasılan ekspirasyon kaslarının gücü, intratorasik büyük havayollarının çapı ve solunum merkezidir. Bu bölüm efora bağlıdır. Eğrinin ikinci bölümü ise efordan bağımsız olup, bu bölümde ekspiratuvar akımların pik yaptığı noktadan (PEF) itibaren akımı belirleyen güçler havayolu çapı (direnç) ve elastik geri çekim gücüdür. Eğrinin bu kısmı bize daha çok küçük hava yolları hakkında fikir vermektedir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında ilk bulgular eğrinin ikinci bölümünde hava akım hızlarındaki azalmaya bağlı olarak içe doğru bombeleşmedir. Bu bölgeyi sayısal değer olarak FEF 25-75 ile inceleyebiliriz. Amfizemli olgularda ise başlangıçtaki doruktan sonra –elastik liflerdeki kayıptan dolayı- akım hızlarında ani bir düşme meydana gelir. Buna kollaps tipi eğri denir. Halka zamanla rezidüel volümdeki artışa bağlı olarak sola kaymaktadır. Yine zamanla eğrinin iç bükeyliği artmakta, PEF değerleri azalmakta ve başlangıçta genelde normal kalan inspiratuvar akımlarda da azalma meydana gelmektedir (85, 86).

Bronkodilatör yanıt (Reverzibilite)

KOAH'daki hava akımı obstriksiyonu kısmen geri dönüşlüdür. Reverzibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmekte, reversibilitenin derecesini saptamakta, hastaların kortikosteroid tedaviden fayda görüp görmeyeceklerini tahmin etmekte ve prognoz tayinininde kullanılır (3). GOLD 400 mcg salbutamol, 1000 mcg terbutalin, 180 mcg ipratropiyum bromür ya da ikisinin kombinasyonunun inhalasyonu sonrası FEV1'de 200 ml mutlak ve prebronkodilatör FEV1'e göre %12'lik değişimi pozitif kabul ederken, astım

kriteri olarak 400 ml'nin üzerinde artışı kabul etmiştir (51, 85). KOAH'lı hastaların %10-30'unda reversibilite testi pozitifdir (81). Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda, bronkodilatatör dozu arttırılırsa KOAH hastalarının astım hastaları gibi iyi bronkodilatatör yanıtı verebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle astım ve KOAH'lı hastalar arasındaki ayrım bronkodilatörlere yanıtı bakılarak yapılamaz. Bu hastaların astım ve KOAH'ın bir kombinasyonuna sahip olmaları mümkündür, astmatik bronşit terimi bunları tanımlamak için kullanılır. Mekanizmadan bağımsız olarak bu durumlar arasında ayrım yapmak zor olabilir (87).

Bir tek testle bronkodilatatör yanıtın elde edilememiş olması, bronkodilatatör tedavinin yarar sağlamayacağı anlamına gelmediği gibi, FEV1'de önemli artış olmadan da semptomatik düzelme görülebilir (81). Bunun da KOAH'ın özelliği olan dinamik hiperinflasyonda bir azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (80). Bu parametre inspiratuar kapasitedeki artışla ölçülebilir ve maksimum akımdaki artıştan çok semptomların azalmasıyla daha yakın korelasyon gösterir (88). Stabil KOAH'da 2-4 haftalık oral (0.4-0.8 mg/kg prednizolon) veya 6-8 haftalık inhale (1000 mcg veya daha fazla) kortikosteroid tedaviden sonra FEV1'de bazale göre %12'lik ve mutlak değer olarak 200 ml'lik artış pozitif steroid yanıtı olarak kabul edilir. İn hale steroid deneme tedavisine pozitif yanıt, bu ilacın uzun süre kullanımı için endikasyon oluşturmaktadır (3).

Havayolu Direnci

Maksimal hava akım hızlarını etkileyen en önemli faktörlerden biri hava yolu direncidir. Havayolu rezistansı (Raw) havayolu çapını yansıtan bir parametredir. Raw havayollarında her bir birim akıma karşı oluşan basınç farkı olup, vücut pletismografi aracılığıyla alveol ve ağız içi basınçları arasındaki farklar hesaplanmak suretiyle ölçülmektedir. Bu basınç farkının nedeni iletilen hava yollarında gaz partiküllerinin yarattığı sürtünme etkisidir. Hava yolu rezistansının resiproku olan havayolu iletimi (Gaw) ise hava yollarında her bir birim basınç azalmasına karşılık gelen akımdır. KOAH'da hava yolu lümeninin sekresyonlarla, mukoza hiperplazisi, düz kas hipertrofisi veya konstrüksiyonu ya da amfizemde olduğu gibi elastik recoil azalması sonucu gelişen kollaps ile havayollarının daralması sonucunda Raw artar, Gaw azalır (81).

Normalde havayolu direncinin %80'i büyük havayolları tarafından oluşturulur. Küçük havayollarının katkısı %20'dir. Dolayısıyla KOAH'da ancak obstrüksiyonun belirgin olduğu olgularda rezistans artar

Raw ölçümü pletismograf gerektirmesi nedeniyle pahalıdır, ayrıca ölçümler büyük varyasyonlar gösterdiğinden deneyimli laboratuarlarda uygulanması gereklidir. Bu nedenle rutin fonksiyonel incelemede FEV1 ölçümüne üstünlüğü yoktur (84).

Akciğer volümleri

Akciğer volümlerinde erken evrelerdeki ilk değişiklik RV ve FRC'deki artıştır. Bu değişiklik asemptomatik genç sigara içenlerde gösterildiği gibi, akciğer tabanlarında hava yollarının erken kapanması ile ilişkilidir RV daha da arttıkça FRC, TLC ve RV/TLC oranı artar VC azalır. KOAH'da pulmoner hiperinflasyonun göstergesi olan bu değişikliklerin, hastaların egzersiz kapasiteleri ve hayat kaliteleri hakkında FEV1'e oranla daha anlamlı bilgi verdiği bulunmuştur (89).

Akciğer volümleri kapalı devre helyum dilüsyon, açık devre nitrojen washout yöntemi ve vücut pletismografisi aracılığı ile ölçülebilir. Normal kişilerde bu üç yöntemle birbirine yakın sonuçlar elde edilirken orta-ileri derecede obstrüksiyonu olanlarda gaz dilüsyon yöntemi ile gerçek değerinden düşük sonuçlar elde edilir. Bunun nedeni amfizem hücreleri ve erken kapanan hava yollarını distalinde hapsolmuş havanın bu yöntemle gösterilememesidir. Buna karşılık pletismograf ile akciğerlerde bulunan total gaz volümü ölçülebilir. Her iki yöntem arasındaki fark hava hapsi volümünü verir ki bu da obstrüksiyonun değerlendirilmesinde yararlı bir indeks olarak kullanılmıştır (89).

KOAH'da fizyopatogeneze anlatılan yapısal değişikliklerden dolayı hava yollarında erken kapanma olduğunu, bunun da RV ve FRC'de artışa neden olduğundan daha önce bahsedilmişti. Pulmoner hiperinflasyon, FRC'nin %120'nin üzerinde artışı olarak tanımlanır. Hiperinflasyon gelişen olgularda FRC'deki artma IC'deki azalmayla birlikte dir. Dolayısıyla pulmoner hiperinflasyon göstergesi olarak IC'nin ölçülmesi FRC'ye göre daha kolay ve ucuz bir teknik olarak son yıllarda önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda IC gibi hiperinflasyon göstergelerinin egzersiz toleransı ve dispne ile FEV1'e oranla daha korele olduğu, bronkodilatörlere fonksiyonel cevabın değerlendirilmesinde FEV1 yetersiz kalırken IC'nin daha duyarlı bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (84)

Yapılan çalışmalarda inspiratuvar kapasitenin klinik parametreler, egzersiz dispnesi ve mortalite üzerine etkili olduğunu gösteren sonuçlar alınmıştır (89).

Diffüzyon kapasitesi

Alveol ve pulmoner kapiller arasındaki gaz transferi pasif difüzyonla sağlanır. Alveole ulaşan oksijen molekülü sırasıyla alveol epitelini döşeyen sıvı tabaka, epitel, bazal membranlar, endotel, plazma ve eritrosit membranını geçerek hemoglobin ile birleşir (89). Diffüzyon kapasitesi (DLCO) karbon monoksit kullanılarak ölçülür. DLCO, sigara içen kişilerde aynı yaştaki içmeyenlere göre diğer solunum fonksiyon bozukluklarının olmadığı durumda dahi daha düşüktür. Bunun nedeni kan karboksihemoglobin düzeylerinin yükselmesine bağlıdır ve sigaranın bırakılmasından sonraki bir hafta içerisinde normale döner (92)

DLCO membran difüzyon kapasitesi ya da kapiller volümde meydana gelen değişiklikler neticesinde azalabilir. Obstrüktif hastalıklar içinde amfizemde azalır. Amfizemli olgularda alveolokapiller membranda harabiyet sonucunda difüzyon yapılan total alanın azalması, alveolokapiller membrana komşu kapillerlerde parçalanma sonucunda vasküler yatak kaybı, doku harabiyeti sonucu oluşan büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün alveol epiteline kadar katettiği mesafede genişleme ve ventilasyon-perfüzyon oranında bozulmaya bağlı olarak DLCO azalır. DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveolar volüme oranı olan transfer katsayısı (DLCO / VA)'nın da azalması obstriksiyon için, dolayısıyla amfizem için tipik bir bulgudur. Difüzyon kapasitesi amfizemli hastaları kronik bronşit ve astımlı hastalardan ayırt etmede yararlıdır, çünkü bu iki hastalıkta DLCO normaldir (89). Ayrıca eforla oksijen desatürasyonu gelişme olasılığı bulunan hastaların belirlenmesinde de yararlıdır. DLCO değeri %55 'in altında bulunan KOAH'lılarda eforla arteriyel desatürasyon geliştiği saptanmıştır. (90, 91)

2. 1. 15. 2 Arter kan gazları

Arter kan gazları ve oksimetre sensitif olmamakla beraber veya egzersizdeki hipoksemiye göstermek açısından yararlıdır. Ayrıca PaCO₂ ve pH ölçümü ile alveolar ventilasyon ve asit-baz dengesi hakkında bilgi edinilir. KOAH hastalarında arter kan gazı

ölçümü oda havası solunmaktayken yapılmalıdır. Orta dereceli KOAH'da saturasyon ölçümü yeterli olabilir. Şayet SaO₂ %94 ise arter kan gazı ölçülmelidir. (78)

KOAH'da başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette hipoksemi vardır. Bu vakalarda oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyonu yeterli bilgi verebilir. KOAH'da arter kan gazı basınçları sıklıkla bozuktur ve kural olarak hastalık ne kadar şiddetli ise hipoksemi ve hiperkapni de o kadar fazla görülür. Bu hastalarda FEV₁'in <%50 olduğu ve yine FEV₁'in 1. 2-1. 5 litre ve altında olduğu görülür. (93). Bu durumlarda oksimetre yeterli olmamaktadır; hipoksemi ve hiperkapni durumunu öğrenmek için arter kan gazı bakılmalıdır. KOAH'lıların uyku ve egzersizlerinde kan gazı anormallikleri daha bariz hale gelir. Hipokseminin en önemli fizyopatolojik nedenleri ventilasyon perfüzyon(V/Q) dengesizliği ve alveolar hipoventilasyondur (89). V/Q dengesizliği, oksijen alımını ve karbondioksit atılımının her ikisini de bozmasına rağmen beklenen PaCO₂ artışı iyi perfüze olan birimlerde alveolar ventilasyonun artması ile önlenir. Ancak ventilasyon artışı hipoksemiye, O₂ disosiyasyon eğrisinin nonlineer şekli nedeniyle düzeltilmez. KOAH daha şiddetlendiği zaman total alveol ventilasyonunun azalması sonucunda CO₂ retansiyonu meydana gelir; bu da yukarıda belirtildiği gibi FEV₁ yaklaşık 1. 2 litreden az olduğu durumlarda oluşur. FEV₁'i 1. 5 litreden fazla olan bir hastada hiperkapninin varlığı santral hipoventilasyon veya OUA olasılığını düşündürmelidir. KOAH'daki hipoksemi inspire edilen O₂ konsantrasyonunu arttırarak kolaylıkla düzeltililebilir ancak bu artış özellikle akut ventilatuar solunum yetmezliği atakları sırasında arteryel PaCO₂'de de değişken bir artışa neden olabilir.

Arter kan gazları alevlenme dönemindeki hastaların durumunu değerlendirmek, NIMV veya IMV ihtiyacı hakkında bilgi edinmek için de önemli bir parametredir (80). Özellikle kronik hiperkapnik hastaların alevlenmelerinde mutlaka bakılmalıdır

2. 1. 15. 3 Radyolojik bulgular

Akciğer Radyografisi

KOAH'da kronik bronşit ve amfizem genellikle birlikte dir. Kronik bronşit hastalarının yaklaşık %50'sinde göğüs radyografisi normaldir. Kronik bronşit patolojisinde de anlatıldığı üzere bu hastalıkta submukozal bezlerde hiperplazi ve hipertrofi, duvarda

hücre infiltrasyonu ve kaslarda da hipertrofi mevcuttur. Bu patolojiler perihiler bölgede duvarı kalınlaşmış bronşlara bağlı “tren rayı” görünümüne ve parankimde artmış lineer izlere -bronkovasküler dallanma artışı, kirli akciğer görünümü- yol açmaktadır (93).

Amfizemde radyografik bulgular; minimal derecedeki amfizemli vakalarda sensitif değildir. İleri derecedeki amfizemli vakalarda duyarlı olmakla birlikte bu olgularda dahi tanı koyduruculuk oranı 2/3’lerde kalmaktadır

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

KOAH hastalarının rutin değerlendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) önerilmemektedir. Ancak KOAH tanısında kuşku varsa yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca büllektomi ya da volüm azaltıcı cerrahi düşünülüyorsa ve KOAH ile birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasında BT yararlıdır (93). Bilgisayarlı tomografi ile amfizemde akciğer doku dansitesinde azalma ve buna bağlı olarak düşük yoğunluklu alanlar görülebilir. YÇBT’de amfizem duvarsız veya çok ince duvarlı düşük dansiteli alanlar şeklinde izlenir ve YÇBT ile amfizemin anatomik tipini belirlemek olasıdır (93). Pulmoner artere yakın fokal amfizem alanları olarak görülen sentrilobüler amfizem daha çok üst lobları ve dorsal akciğer alanlarını tutar. Panlobüler amfizemde lobülün tamamında harabiyet olduğu için geniş düşük dansiteli alanlar şeklinde görülür ve sıklıkla alt lobları tutar. Paraseptal amfizem ise daha çok subplevral yerleşim göstererek bül ve bleplerin oluşmasına neden olur

2. 1. 16. Ayırıcı Tanı

KOAH, astım başta olmak üzere diğer obstrüktif akciğer hastalıkları ve benzer klinik bulgulara sahip akciğer ve kardiyak hastalıklarla karışabilmektedir (63). Tablo 4’de KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar ve farklılıkları görülmektedir.

Tablo 4. KOAH Ayırıcı Tanısı (1).

Tanı	Özellikler
KOAH	Orta yaşlarda başlar, yavaş ilerleyen semptomlar, uzun süre sigara içme öyküsü, egzersiz sırasında dispne, büyük ölçüde geriye dönüşümsüz hava akımı kısıtlaması
Astım	Erken yaşlarda başlar, Gece veya günün ilk saatlerinde semptomlar gözlenir, alerji, rinit ve/veya ekzema varlığı Aile hikayesi, Çoğunlukla reversible hava akımı kısıtlaması
Konjestif kalp yetmezliği	Oskültasyon da bibaziler ince raller Akciğer grafisinde kardiyomegali, Pulmoner ödem Solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon
Bronşektazi	Çok miktarda pürülan balgam Çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonla beraber Oskültasyonda kaba raller Akciğer grafisi ve/veya tomografisinde -bronşiyal dilatasyon -bronşiyal duvar kalınlaşması
Tüberküloz	Her yaşta başlayabilir Göğüs radyografisinde akciğerde infiltrasyon Mikrobiyolojik doğrulama Prevalansı yüksek bölgelerde bulunma
Obliteratif Bronşiolit	Genç yaşlarda başlangıç ve sigara içmeyenlerde Romatoid artrit ve/veya duman maruziyet öyküsü Ekspirasyon Tomografisinde hipodens alanlar
Diffüz panbronşiolit	Çoğunlukla sigara içmeyen erkekleri etkiler Hemen daima kronik sinüzite sahiptirler Akciğer grafisi ve BT’de yaygın küçük Sentrlobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

2. 1. 17 Evreleme

KOAH'ın her evresi için karakteristik özellikler(alevlenmeler, hospitalizasyon ve mortalite riskleri) iyi bilinmektedir. Ancak KOAH evrelemesinde temel olarak alınan postbronkodilatör beklenen değere göre FEV1 oranı nefes darlığı, egzersiz kısıtlanması ve yaşam kalitesinin göstergesi olarak kabul edilemez. Dolayısıyla tek başına postbronkodilatör FEV1 değerine dayalı evreleme sistemi uygun değildir. Bu nedenle GOLD 2011 ile spirometrik anormalliklerin yanı sıra hastaların semptomlarının ölçümüne ve alevlenme temelli olarak gelecekle ilgili risklere dayalı yeni bir değerlendirme sistemi geliştirilmiş ve bu sisteme yönelik olarak hastaları gruplara ayıran yeni bir sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Tedavi algoritması da bu sınıflamaya yönelik olarak gruplandırılmıştır. Böylece KOAH tedavisi sadece semptomları azaltmaya yönelik girişimlerle sınırlı kalmayıp aynı zamanda gelecekte oluşabilecek riskleri önlemeye yönelik çabaları da içerecektir.

Yeni tedavi algoritmasının getirdiği önemli bir yenilik de tedavi seçeneklerinin hasta merkezli olarak hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanabilmesidir.

KOAH'ta semptomlar, spirometrik evreleme ve gelecekteki alevlenme risklerinin kullanıldığı gruplama sistemi

Tablo 5. GOLD rehberine göre KOAH evrelemesi(110)

KOAH'ın Kombine Değerlendirilmesi

Hasta	Karakter	Spirometrik Sınıflandırma	Alevlenme/ yıl	mMRC	CAT
A	Düşük Risk, Az Semptom	GOLD1-2	≤1	0-1	<10
B	Düşük Risk, Fazla Semptom	GOLD1-2	≤1	2+	≥10
C	Yüksek Risk, Az Semptom	GOLD3-4	2+	0-1	<10
D	Yüksek Risk, Fazla Semptom	GOLD3-4	2+	2+	≥10

Tablo 6. KOAH Değerlendirme Testi ve CAT skoru(110)

Medical Research Council (MRC)

- Evre 1: Ağır efor dışında solunum sıkıntısı yok
- Evre 2: Yokuş çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı olması
- Evre 3: Düz zeminde nefes darlığı nedeniyle kendi yaşlarına göre daha yavaş hareket etme veya düz zeminde normal hızla yürürken durmak zorunda kalmak
- Evre 4: Düz zeminde 100m veya birkaç dakika yürüdüktan sonra durmak zorunda kalmak
- Evre 5: Eve bağımlı olmak ve giyinmel gibi aktiviteler sırasında nefes darlığı olması

KOAH Değerlendirme Testi

		SKOR				
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum				
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu				
Göğümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğümde çok daralma var				
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor				
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum				
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum				
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum				
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum				

2.1.18 Tedavi

KOAH'daki patolojik değişikliklerin oluşumuna yol açan inflamatuvar süreç süregelen olduğundan, buna paralel olarak akciğer fonksiyonları da progresif olarak bozulmaktadır. Akciğer fonksiyonlarındaki bu ilerleyici kayıp ve semptomların kötüleşmesi zaman içinde tedavinin giderek artırılmasını gerekli kılmaktadır. Bugün için tedavide kullanılan ilaçlardan hiçbirisi akciğer fonksiyonlarındaki bu azalmayı önleyememektedir.

Tedavinin temel taşlarından bronkodilatörler FEV1'de çok hafif bir düzelme yapmaktadırlar. Buna karşın semptomlar da, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlamaktadırlar. Bu etkilerinin mekanizmasının, mevcut hiperinflasyonu azaltmak olduğu düşünülmektedir. (94, 97)

Stabil KOAH tedavisinde amaçlananlar;

1) Semptomatik yarar;

- Semptomları azaltmak
- Egzersiz toleransını artırmak
- Yaşam kalitesini düzeltmek

2) Riskleri azaltmak

- Hastalığın progresyonunu önlemek
- Alevlenmeleri önlemek ve tedavi etmek
- Mortaliteyi azaltmak

Asıl hedef hastalığın önlenmesi olmakla birlikte, KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli; tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir

Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi merkeze yerleştirilerek verilecek farmakolojik ve non farmakolojik tedavilerden oluşmaktadır. Her tedavi rejimi hastaya özgü olduğu için, hastanın tedaviyi kullanabilirliği ve tedaviden faydalanabilirliği ile tedavinin yan tesir ve komplikasyonları takiplerle değerlendirilmelidir (97).

Kişinin sigara dumanı, mesleki tozlar, kimyasallar, iç ve dış ortam hava kirliliğine toplam maruz kalma durumunu azaltmak, KOAH'ın ortaya çıkmasını ve ilerlemesini önlemede önemli bir hedeftir. Sigaranın bırakılması çoğu kişide KOAH gelişme riskini

önleyen ve KOAH'ın ilerlemesini durduran en etkili girişimdir. Kapsamlı tütün kontrol politikaları ve programları uygulanarak, erişim olanağı bulunan bütün kanallar yoluyla açık, tutarlı ve tekrarlanan sigara karşıtı mesajlar iletilmelidir (1).

KOAH'da sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV₁ kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine düşmektedir. KOAH'ta sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir (95).

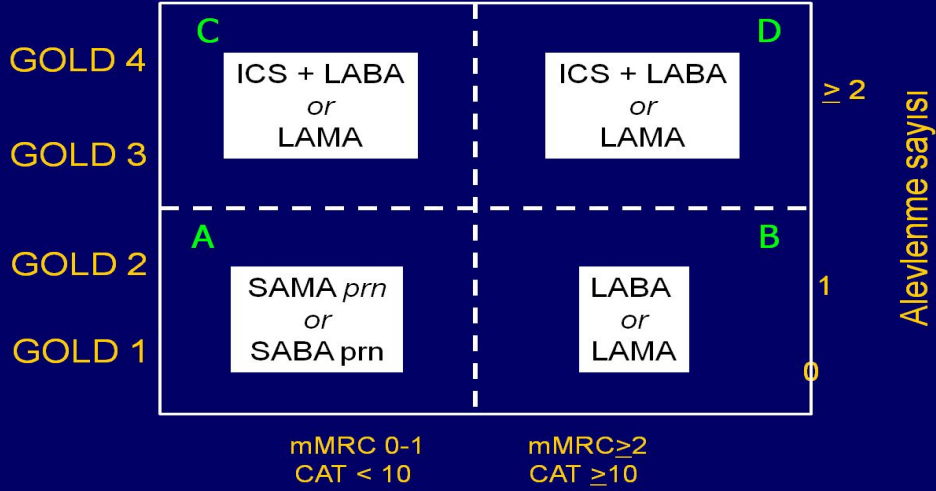
2. 1. 18.1. KOAH evrelemesine göre farmakolojik tedavi;

Tablo 7: KOAH'ın farmakolojik Tedavisi

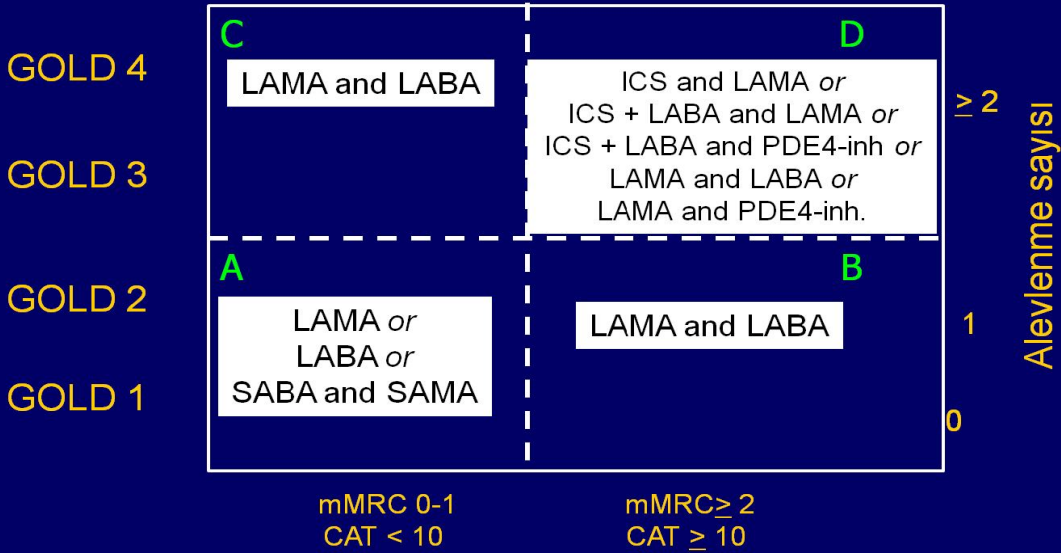
KOAH'ın Farmakolojik Tedavisi			
Group	İLK SEÇENEK	İKİNCİ SEÇENEK	ALTERNATİF
A	Kısa etkili antikolinergik LH veya Kısa etkili beta ₂ -agonist LH	Uzun etkili antikolinergik veya Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Kısa etkili antikolinergik + Kısa etkili beta ₂ -agonist	Teofilin
B	Uzun etkili antikolinergik veya Uzun etkili beta ₂ -agonist	Uzun etkili antikolinergik + Uzun etkili beta ₂ -agonist	Teofilin Kısa etkili beta ₂ -agonist +/veya Kısa etkili antikolinergik
C	Inhale steroid + Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Uzun etkili antikolinergik	Uzun etkili antikolinergik + Uzun etkili beta ₂ -agonist	Teofilin Kısa etkili beta ₂ -agonist +/veya Kısa etkili antikolinergik Fosfodiesterase4- inhibitörü düşünülebilir
D	Inhale steroid + Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Uzun etkili antikolinergik	Inhale steroid + Uzun etkili antikolinergik + Uzun etkili beta ₂ -agonist veya Inhale steroid + Uzun etkili beta ₂ -agonist + Fosfodiesterase4- inhibitörü veya Uzun etkili antikolinergik + Fosfodiesterase4- inhibitörü veya Inhale steroid +Uzun etkili antikolinergik veya Uzun etkili antikolinergik + Uzun etkili beta ₂ -agonist	Teofilin Kısa etkili beta ₂ -agonist +/veya Kısa etkili antikolinergik Carbocysteine



Stabil KOAH: ilk Seçenek



Stabil KOAH: ikinci Seçenek



İKS:İnhaler kortikosteroid, PDE4 inh:Fosfodiesteraz 4 inhibitörü LAAC:Uzun etkili antikolinerjik, LABA:Uzun etkili beta-2 agonist SAAC:Kısa etkili antikolinerjik,

SABA: Kısa etkili beta-2 agonist (*): İlaçlar diğer tedavi seçeneklerine eklenebilir veya tek kullanılabilir.

GOLD 2011 raporunda tedavide dikkat çekilen önemli başlıklar;

- 1) Sigara içmeye devam edenlerde sigaranın bırakılması için farmakoterapi ve nikotin replasman tedavisi gerekli olabilir.
- 2) Farmakolojik tedavi semptomlar ile alevlenme sıklığı ve şiddetini azaltır, yaşam kalitesini ve egzersiz toleransını artırır. Farmakoterapi uzun dönemde akciğer fonksiyonları kaybını yavaşlatmaz.
- 3) Her farmakolojik tedavi hastaya spesifik, şiddete yönelik ve hastanın yanıtına göre planlanmalıdır.
- 4) İnfluenza ve pnömoni aşuları her hastaya uygulanmalıdır. İnfluenza aşısı alt solunum sistemi enfeksiyonlarına bağlı hastaneye yatış gibi ciddi hastalıkları ve ölüm riskini azaltabilir. Aşular yaşlı, ağır evrede bulunan veya kardiyak komorbiditesi bulunan hastalarda çok daha etkilidir.
- 5) Uzun etkili beta-2 agonistler ve antikolinerjikler kısa etkili yerine tercih edilmelidir.
- 6) Yüksek alevlenme riski olan hastalarda uzun süreli İKS uzun etkili bronkodilatör ilaçlara eklenmelidir.
- 7) Fosfodiesteraz inhibitörü olan roflumilast FEV1<%50, kronik bronşitli ve sık alevlenmelerle seyreden hastalarda alevlenmeleri azaltmada yardımcı olabilir.
- 8) Enfekte alevlenmeler ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar haricinde antibiyotik tedavisi endike değildir.
- 9) Düz yolda yürürken nefes darlığı çeken tüm hastalarda pulmoner rehabilitasyon programı uygulanmalıdır. Rehabilitasyon ile egzersiz toleransı düzelir, semptomlar azalır ve yaşam kalitesi artar
- 10) Sistemik kortikosteroid tedavisi alevlenmelerin düzelme süresini ve hastanede kalış süresini kısaltır, akciğer fonksiyonlarını ve arteryal hipoksemiye düzeltir, erken relaps ve tedavi başarısızlığı risklerini azaltır.
- 11) KOAH alevlenmeleri genellikle önlenir. Sigaranın bırakılması, influenza aşısı, pnömoni aşısı, uygun inhaler tekniği ile inhalerlerin kullanılması, İKS ile birlikte olsun veya olmasın uzun etkili bronkodilatörlerin düzenli kullanımı alevlenmelerin ve hospitalizasyonların sayısını ve şiddetini azaltır.

12) Komorbiditelerin (Kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, anksiyete ve depresyon, akciğer kanseri, enfeksiyonlar, metabolik sendrom ve diyabet)

KOAH'ın herhangi bir evresinde görülebileceği ve hastalıktan bağımsız olarak mortalite ve hospitalizasyon riskini artırabileceği belirtilerek, komorbiditelerin aktif olarak araştırılması ve uygun şekilde tedavi edilmesinin önemi vurgulanmış

2. 1. 18. 2 Farmakolojik tedavi

İlaç tedavisinin amacı, bronkodilatasyonun sağlanması, inflamasyonun azaltılması ve sekresyonların atılımının kolaylaştırılmasıdır (1). KOAH tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardan hiçbirinin, bu hastalığın temel özelliği olan akciğer fonksiyonunda uzun dönemdeki hızlı azalmayı etkilediği gösterilmemiştir (1).

Bronkodilatatör ilaçlar, KOAH'ın semptomatik tedavisinin temel ilaçlarıdır. KOAH'da yaygın olarak kullanılan bronkodilatatör ilaçlar, β_2 -agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinlerdir (3). Bu ilaçların inhalasyon yolu ile verilmesi ilaçların etkinliğini artırır, yan etkilerinin az olmasını sağlar. İnhaler ilaç kullanan hastaya eğitim verilmesi tedavi başarısını artırır (98).

β_2 agonistler :

β_2 -agonistler, katekolamin türevli semptomimetik bronkodilatörlerdir. (96). β_2 Düz kas hücrelerinde β_2 -adrenerjik reseptörleri aktive eder. Bu siklik adenosin monofosfatı artırarak bronkodilatasyon sağlar. Terbutalin ve salbutamoldan dakikalar içinde yanıt alınırken, etkileri 4-6 saat sürer. Buna karşın uzun etkili formoterol ve salmetrolun etkisi 12 saat ve üzerindedir. Özellikle gece semptomu olan hastalarda önerilmektedirler.

Beta-2 agonistler bronkodilatasyon ile hiperinflasyonu azaltarak semptomlarda iyileşme ve egzersiz kapasitesinde artışa yol açarlar. Buna karşın KOAH'ın ilerleyici olan doğal seyrine etki edememektedirler. Bronkodilatör etkisine ilaveten antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkileri de gösterilmiştir (97).

Çarpıntı, aritmi, tremor, hipokalemi, baş ağrısı gibi yan etkileri yanında düzenli dozlarda kullanıldığında bronkoprotektif etkilerine karşı taşiflaksi gelişme riski vardır. İnhaler kortikosteroidlerle beraber kullanımı halinde bu riskin önlenilebileceği

belirtilmektedir. Beta-2 reseptör down regülasyonu nedeniyle oluşan bu taşiflaksinin, KOAH'lı kişilerdeki klinik öneminin astımlılardaki kadar fazla olmadığı düşünülmektedir (13).

Antikolinerjikler :

Akciğerlerin dominant inervasyonu kolinerjik sistem tarafından sağlanır. Bu sisteme ait muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ile havayolu düz kasında kasılma, mukus sekresyonunda artma, sil hareketinde hızlanma ve vazodilatasyon meydana gelir (97, 99).

M1, M2, M3 olmak üzere üç alt tipi bulunan muskarinik reseptörler daha çok büyük havayollarını etkilemektedirler. M1 reseptörler bronkokonstriksiyona, M3 reseptörler bronkokonstriksiyona ve hipersekresyona yol açarken M2 reseptörler ise asetil kolin salınımının feed-back inhibisyonu ile bronkokonstriksiyonu sınırlar (99).

Antikolinerjik ilaçlar muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlarlar. İpratropiyum kısa etkilidir ve günde dört kez kullanılırken, tiotropiyum ise uzun etkili bir ajan olup günde tek doz kullanımı yeterlidir. İpratropiyum bromür non-selektif bir antikolinerjik olduğundan M2 reseptör blokajı nedeniyle salıverilen asetilkolin miktarının artması ilacın etkinliğini azaltabilmektedir. Buna karşın tiotropiyum, M2 reseptörlerden hızlı ayrılması, M1 ve M3 reseptörlerden geç ayrılması nedeniyle ipratropiyumdan üstün görünmektedir (97, 99).

Tiotropiyumun etkilerini araştıran ve sonuçları yeni açıklanan UPLIFT çalışmasında; tiotropiyum grubunda placebo grubuna kıyasla FEV1'deki mutlak iyileşmeler çalışma sonuna kadar korunmakla birlikte, tiotropiyumun FEV1 kaybında önemli bir etkisi olmadığı, buna karşın yaşam kalitesinde artış ve ataklarda azalma sağladığı gösterilmiştir (97).

Uzun etkili β_2 -agonistlerle uzun etkili antikolinerjikler birlikte kullanıldıklarında, farklı etki mekanizması ve etki süreleri ile tek başına kullanımlarına göre daha iyi bir bronkodilatasyon sağlandığı belirtilmektedir (97).

Antikolinerjikler ağız kuruluğu yapmaktadırlar. Glokomu olanlarda göze direk temastan kaçınılmalıdır (99). Nadiren de olsa prostatizm semptomlarına neden olabilmektedir (1). Yapılan bir çalışmada erkek ve beraberinde bir B2 agonist kullananlarda daha fazla olmak üzere akut üriner retansiyonla ilişkilendirilmiştir (100).

Metil ksantinler :

Teofilin fosfodiesteraz, adenozin ve prostaglandin inhibisyonu yapıcı, katekolamin salınımını artırıcı, solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini artırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Ucuz oluşları nedeniyle obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmalarına rağmen bronkodilatör etkisi beta-2 mimetikler kadar, antiinflamatuvar etkisi de inhale kortikosteroidler kadar olmaması ve buna ilaveten teofilinlerin tedavi aralığı dar oluşu sebebiyle yan etkilerinin sık olması bu ilaçların KOAH tedavisinde daha geri sıralara düşmesine neden olmuştur. Bulantı, kusma, taşikardi, konvulsiyon gibi yan etkileri olabilir (97).

Kortikosteroidler:

KOAH'da sistemik kortikosteroidlerin stabil dönemde yararlı olmaması ve potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (60). KOAH'da sistemik steroidlerin yararlarının kısıtlı olmasının nedeninin HDA (histon deasetilaz) aktivitesinde azalmaya bağlı olduğunu daha önceki bölümlerde ifade etmiştik (101). Bu nedenle sadece KOAH atak döneminde kullanılması, ancak 2 haftadan uzun süre kullanılmaması önerilmektedir (3).

İnhale kortikosteroidlerin (İKS) KOAH'daki faydaları tartışmalı olmakla birlikte orta dereceli KOAH'dan itibaren uzun dönemde yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hafif-orta KOAH'lı hastalarla yapılan EUROSCOP çalışmasında İKS kullanımı ile FEV1 düşüşünde kısmi bir azalma sağlanmakla birlikte bunun uzun dönemde anlamlı olmadığı, alevlenmeler açısından anlamlı faydalar sağlamadığı, buna karşın yaşam kalitesine yönelik pozitif etkilerinin olduğu saptanmıştır. Orta-ciddi KOAH'lı hastalarla yapılan ISOLDE çalışmasında; alevlenme ve hastaneye yatış sayısında anlamlı azalma ile birlikte yaşam kalitesinde artış sağladığı, FEV1'deki düşmenin de ilk 3 ayda daha fazla olmak üzere kontrol grubuna göre daha az olduğu belirtilmiştir. FEV1 açısından heterojen bir grupta yapılan Lung Health Study çalışmasında da İKS kullanan hafif-orta KOAH grubunda FEV1 kaybında azalma saptanmamış, semptomlarda ve hastane başvurularında azalma sağlanmıştır. Buna karşın İKS nedeniyle üçüncü yılın sonunda kemik densitesinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Yukarıda belirtilen üç çalışmanın ortak sonuçlarından biri de

İKS'lerin FEV1'deki kaybı uzun dönemde önleyememiş olmasıdır. İKS'lerin KOAH'daki etkilerini inceleyen metaanalizlerde özellikle orta-ağır KOAH grubunda ve orta-yüksek doz İKS'nin etkilerinin belirgin olduğu, bu etkilerin de atak sayısında %20-30 oranında azalma, yaşam kalitesinde düzelme ve mortalitede yaklaşık %25 oranında azalma şeklinde olduğu saptanmıştır (101).

İnhale steroidlerin sistemik dolaşıma emildiği ve yüksek dozlarda kullanıldığında osteoporoz, adrenal süpresyon, katarakt ve glokom gibi önemli klinik yan etkilerinin geliştiği bilinmektedir (97). Ayrıca son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda İKS kullanan hastalarda pnömoni riskinde bir artma olabileceği öne sürülmektedir (60). Maliyet ile birlikte yukarıda belirtilen metaanaliz sonuçları ve yan etkileri de beraber değerlendirildiğinde, bugün için yüksek dozda İKS tedavi ağır ve çok ağır KOAH'lı ve aynı zamanda yılda iki ve daha sık atak geçiren semptomatik olan olgularda önerilmektedir (97)

Mukolitik İlaçlar:

KOAH'da düzenli mukolitik kullanılması bir dizi uzun dönemli çalışmada değerlendirilmiş ve birbiriyle çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bu ilaçların, atak dönemlerinde visköz balgamı olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (1).N-asetil sisteinin antioksidan etkileri de olduğu bilinmektedir. N asetil sisteinin ile yapılan çalışmalarda KOAH'da FEV1 kaybını etkilemediği bilirse de kortikosteroid kullanamayan grupta alevlenme sıklığında azalma ve fonksiyonel rezidüel kapasitede düzelme gözlemlenmiştir (102).

Antibiyotikler :

KOAH'ta profilaktik amaçlı sürekli antibiotik kullanılmasının alevlenmelerin sıklığı üzerinde hiçbir etki yapmadığı gösterilmiştir.Günümüzde enfeksiyöz KOAH alevlenmeleri ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar dışında antibiyotik kullanımının yararlı olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır (1).

Aşılar :

KOAH'da influenza ve pnömokok aşılarının kullanılması önerilmektedir. İnfluenza aşısı KOAH hastalarında ciddi hastalık ve ölüm riskini yaklaşık %50 oranında azaltabilmektedir (1). 65 yaş ve üstü hastalar için GOLD klavuzunda pnömokok aşılması da önerilmektedir. Pnömokok aşısının 65 yaş üstü ve FEV1 değeri $< \% 40$ (beklenenin) olan hastalarda toplumdan kazanılmış pnömoni insidansını düşürdüğü gösterilmiştir. Pnömokok aşısı için her hastayı klinik ve yaş olarak bireysel değerlendirip karar vermenin daha doğru olacağı belirtilmektedir (103).

Oksijen tedavisi:

Oksijen tedavisinde amaç; hipoksiyi düzeltmek, PaO₂'yi en az 60 mmHg'nin ve SaO₂'i en az %90'nın üzerinde tutmaktır. Kronik solunum yetersizliği bulunan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisinin (USOT) (günde 15 saatten fazla) sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir. Oksijen ne kadar uzun süre alınırsa yaşam süresi o denli uzamaktadır. Geceleri ve egzersiz durumunda oksijen akım hızı 0. 5-1 litre/dakika kadar artırılmalıdır. USOT kriterlerine uymasına rağmen sigara içmeye devam edenlerde oksijen tedavisi önerilmemektedir (1, 97).

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) genellikle şu özellikteki evre IV KOAH hastalarına uygulanmaktadır (97).

1. Hiperkapni olsun ya da olmasın PaO₂ ≤ 55 mmHg ya da saturasyon $\leq \%88$ ise
2. Pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündürecek periferik ödem ya da polisitemi (hematokrit $> \%55$) bulguları varsa, PaO₂ 55-60 mmHg ya da saturasyon $< \%89$ olursa.

Yeni ilaçlar:

KOAH'ın fizyopatolojik basamakları ve KOAH patogenezinin daha net anlaşılmasıyla birlikte bu yolları bloke edecek yeni tedavilerin araştırılması devam etmektedir.

Fosfodiesteraz (PDE) İnhibitörleri: CD8 T lenfositler, makrofajlar ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler fosfodiesteraz (PDE) eksprese ederler (çoğunlukla tip 4). PDE 4

inflamatuvar hücrelerdeki cAMP'yi hidrolize eder. PDE 4 inhibisyonu ile intraselüler cAMP konsantrasyonu artar, bu da inflamatuvar transkripsiyon faktörlerini inhibe eder, böylelikle inflamasyon baskılanmış olur. PDE 4 inhibitörü olan Cilomilast ile yapılan 24 haftalık bir çalışmada cilomilastın FEV1'de ve atak sıklığında anlamlı düzeltilmeler sağladığı gösterilmiştir. Roflumilast ise cilomilast ile karşılaştırıldığında daha potent bir PDE 4 inhibitörüdür. Roflumilast ile ciddi havayolu obstrüksiyonu bulunan KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında roflumilast kolunda FEV1'de 48 ml. kadar istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Yine roflumilast kullanan grupta orta ve ağır atakların anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. En sık görülen yan etkileri diyare ve karın ağrısı olan roflumilast bazı Avrupa ülkelerinde kullanılmaya başlanmış, ülkemizde de önümüzdeki kısa zaman içinde piyasaya çıkması beklenmektedir (104).

Yeni Uzun Etkili Beta-2 Agonistler: Yeni bir molekül olan indacaterol salmeterol ve formoterol ile karşılaştırıldığında onlarla benzer zamanda etkisi başlayan ancak daha uzun süren bir moleküldür. Etkinliği ortalama 24 saat kadar sürmektedir. Yapılan çalışmalarda FEV1'de tiotropiyum ile benzer ancak daha hızlı olan düzeltilmeler sağlamıştır. Halen geliştirilme safhasında olan birkaç tane daha uzun etkili beta-2 agonist bulunmaktadır (105, 106).

TNF-Alfa İnhibitörleri: Makrofaj ve nötrofillerin aktivasyon ve kemotaksisindeki rolleri ve KOAH'da artmış düzeyleri nedeniyle TNF-alfa ilgi çekici olmuştur. TNF-alfa monoklonal antikoru olan infliximabla orta-ağır KOAH'lı hasta grubunda yapılan bir çalışmada hastalıkla ilgili sağlık durumu ve ataklarda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Tedavi grubunda TNF-alfa antagonisti ile tedavi edilen daha fazla hastada solunum yolu enfeksiyonları ve malignitelerinin görülmesi, bu ajanların KOAH tedavisinde önerilmeleri için daha geniş çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur (104, 105).

2. 1. 18. 3 Farmakolojik olmayan tedavi

Rehabilitasyon:

Pulmoner rehabilitasyon programlarının primer amacı hastaların semptomlarını azaltmak, egzersiz toleransını artırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Pulmoner rehabilitasyon programları solunum kontrol teknikleri, göğüs fizyoterapisi, alt ve üst ekstremitte kas egzersizleri, solunum kas egzersizleri, meşguliyet tedavileri, eğitim, psikososyal destek ve beslenme desteği gibi çeşitli yaklaşımları içermektedir. Pulmoner rehabilitasyon programlarının yararlarının saptanmasında FEV1'den ziyade egzersiz testleri, dispne indeksleri ve yaşam kalitesi indeksleri daha kullanışlıdır (107).

Fizyoterapi:

Solunum egzersizleri, diyafram solunumu, büyük dudak solunumu gibi kontrollü solunum teknikleri; öksürük manevraları, perküsyon, postural drenaj teknikleri ve zorlu ekspirasyon manevraları ile balgam mobilizasyonu

KOAH tedavi planlanmasında yer almalıdır. Ayrıca egzersiz eğitimi ile dispne, fiziksel inaktivite, kas güçsüzlüğü ve yaşam kalitesinde azalma arasındaki kısır döngü kırılarak hastaların yaşam kalitelerinin artırılması planlanmalıdır (107).

Cerrahi Tedavi:

Büllektomi, akciğer volümünü azaltıcı cerrahi (AVAC) ve akciğer transplantasyonu KOAH'a yönelik cerrahi seçeneklerdir (97).

KOAH'lılarda bulunan büller çevresinde bulunan sağlam akciğeri komprese ederler. Bir hemitoraksın %30'undan fazlasını kaplayan büllerin çıkarılması semptomatik ve fonksiyonel yarar sağlamaktadır. Dispneye yol açmasa bile büyüyen, komplikasyona yol açan veya malignite şüphesi olan büllerin çıkarılması gerekmektedir. Büllektominin cerrahi mortalitesi %0-22. 5 aralığında değişmekte, buna karşın hastaların ancak %30-50'si cerrahinin sağladığı yararlı etkileri beş yıl boyunca koruyabilmektedir (97, 108).

AVAC işleminde de hiperinflasyonu azaltmak için amfizematöz alanlar çıkarılır; böylelikle solunum kaslarının etkinliği artar ve elastik recoil basıncı artar. AVAC, YÇBT'de baskın olarak üst loblarda amfizemin bulunduğu ve rehabilitasyon sonrası

egzersiz düşük seyreden hastalarda uygulanmaktadır. Bu cerrahinin hastalar üzerindeki olumlu sonuçları 1-2 yıl kadar sürmektedir (97, 104, 108).

Uygun şekilde seçilmiş bazı çok ileri KOAH hastalarında, akciğer transplantasyonunun yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir. Ancak donör sayısının azlığı ve buna uygun hasta sayısının az olması yanında perioperatif mortalite yüksekliği ve verilecek immünsüpresif tedavi nedeniyle post operatif dönemdeki morbidite ve komplikasyonlar nedeniyle yukarıda anlatılan cerrahi alternatifler son zamanlarda daha ön plana geçmiştir (97, 108).

Cerrahi dışı minimal invaziv yaklaşımlar:

AVAC tedavisi KOAH'lıların bir kısmı için fayda sağlayıcı bir yöntemdir, fakat bu tedavinin beraberinde getirdiği riskler nedeniyle uygun olan çoğu KOAH hastasına da yapılamamaktadır. Bu nedenle, endobronşiyal tıkaçıcılar, by-pass metodları, kapakçıklar ve yapıştırıcılar gibi cerrahi olmayan bir dizi endoskopik teknik denenmektedir (104).

2. 1. 18. 4 KOAH alevlenmesi ve tedavisi

Alevlenme-atak, günlük değişikliklerin ötesinde bazal dispne, öksürük ve/veya balgam çıkarma şikayetlerinde artış ile karakterize ve hastanın düzenli kullandığı tedavide değişiklik yapmayı gerektiren durum olarak tanımlanmıştır (111). Son yıllarda, Adana ilinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü erişkinlerde KOAH prevalansının %19. 2 (erkeklerde %29. 3, kadınlarda %9. 9) olduğu belirlenmiştir(19). Hastalarında hastalığın seyri boyunca gözlenen ataklar yaşam kalitesini düşüren, hastalığın ilerlemesini hızlandıran, hastalık maliyetini artıran ve komplikasyonlara neden olan önemli olaylardır (109, 111). Ortalama atak sayısı yılda 0. 8-4 arasında değişmekte ve KOAH şiddeti arttıkça atak sıklığı da artmaktadır.

Semptomların yoğunluğuna göre KOAH atağı şiddetli (tip 1), orta (tip2) ve hafif (tip 3) şeklinde guruplandırılabilir (109) (Tablo 7). Hastalarda KOAH atağı için risk faktörleri (111)- Ağır KOAH, FEV1<%50 olması, hipoksi ve hiperkarbi, yılda dörtten fazla atak geçirme, altta yatan başka hastalık varlığı, ileri yaş, kronik sistemik kortikosteroid

kullanımı, geçirilmiş pnömoni, yoğun bakıma yatış hikayesi, sigara içiminin devam etmesi, düşük BKİ, anksiyete-depresyonun olması, yetersiz/yanlış tedavi, tedavi uyumsuzluğu

Tablo 8. KOAH atak sınıflandırması (109).

Tip 3	3 kardinal semptom
Tip 2	2 kardinal semptom
Tip 1	1 kardinal semptom ve aşağıdakilerden biri -son 5 gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu -belirli bir nedene bağlanmayan yüksek ateş -‘wheezing’de artış -öksürükte artış -solunum sayısı veya kalp hızında artış bazale göre %20 artış

*Kardinal semptomlar:1. dispnede artış 2. balgam pürülansında artış 3. balgam miktarında artış.

Hafif ve orta KOAH'ta atak çoğu zaman nefes darlığı, öksürük ve balgamda artışla sınırlı kalır. Bu hastaların atak tedavileri hastane dışında da yapılabilir. Şiddetli KOAH olgularında ortaya çıkan ataklar ise acil veya yoğun bakım tedavisini gerektirecek kadar şiddette akut solunum yetmezliğine yol açabilir (1).

Hastaneye yatırılan KOAH atak hastalarında mortalite riski % 15 leri bulmaktadır (112), yoğun bakıma alınan hastalarda ise %24'e kadar çıkabilir. Özellikle yaşlı ve kardiyak disfonksiyonlu hastalarda mortalite riski çok daha yükselir ve %59'a kadar çıkabilir. Atak nedeniyle hospitalize edilen hastalarda taburcu olduktan sonraki 180. gün, 1. yıl ve 2. yılda mortalite oranları sırasıyla %13. 4, %22 ve %35. 6'dır (113).

KOAH alevlenmelerinde, %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10), %10 hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte %30'unda etiyoloji belirlenmemektedir. Hastaların %10-20 kadarında aynı anda birden fazla patojen enfeksiyondan sorumludur. En sık tespit edilen bakteriler S.pneumoniae, H. influenzae ve M. catarrhalis'dir. KOAH ataklarından sorumlu olan virüsler genellikle rhinoviruslar, influenza, parainfluenza ve coronavirüslerdir (60).

Özellikle viral patojenlerin neden olduğu ataklarda yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu ve bu hastalarda iyileşme sürecinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (113). Potansiyel olarak patojen bakteriler hafif alevlenmelerde, balgam kültürlerinde %30 oranında saptanırken, solunum desteği gereken alevlenmelerde %70 oranında saptanmaktadır (60). Şiddetli KOAH ataklarında gram negatif enterik bakteriler ve pseudomonaslarda infeksiyon etkeni olabilir (114).

Pulmoner emboli de diğer bir önemli atak nedeni olarak kabul edilir.KOAH atağı nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık %10'unda pulmoner emboli tespit edilmiştir (115).

Tablo 9. KOAH atak nedenleri (111).

Primer nedenler	Trakeobronşial infeksiyonlar Hava kirliliği
Sekonder nedenler	Pnömoni Pulmoner emboli Pnömotoraks Göğüs travması / kot fraktürleri Sedatifler, narkotikler ve beta-blokerlerin aşırı dozda kullanımı Sağ ve/veya sol kalp yetmezliği veya aritmiler Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu vs.) Beslenme bozukluğu Uygun olmayan oksijen tedavisi Düzensiz-yetersiz ilaç kullanımı Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama vs.) Solunum kas yorgunluğu (End stage hastalık)

Atak şiddetinin belirlenmesi : KOAH alevlenmesi nedeniyle müracaat eden hastayı aşağıdaki gibi dört basamakta değerlendirmek, hem atakta verilecek antibiyotik ve diğer tedavilerin seçiminde, hem hastanın ayakta, yatırılarak veya yoğun bakım şartlarında tedavi edilmesinin kararında hem de alevlenmeye neden olan ve/veya alevlenmeyle karşıabilecek diğer durumların ayırt edilmesinde klinisyenlere yol gösterici olacaktır (114).

Tablo 10. KOAH ataklarının şiddetinin belirlenmesinde dikkat edilecek noktalar (114).

Basamak KOAH alevlenme semptomları	Nefes darlığında artma Artmış balgam miktarı Balgam pürülansında artma
Basamak Hastanın klinik durumu	Hastalık şiddeti (FEV1 düzeyi) Semptom süresi (kötüleşen ya da yeni gelişen) Daha önceki atak / hastaneye yatış sayısı Eşlik eden hastalıklar (DM, kardiyovasküler, kas-iskelet) Kullandığı tedavi rejimi Sosyoekonomik durum
Basamak Fizim muayene bulguları	Hızlı ve yüzeysel solunum Yardımcı solunum kaslarının kullanımı Paradoksal göğüs duvarı hareketi Wheezing Solunum seslerinde azalma/kaybolma Perküsyonla hipersonorite Büzük dudak solunumu Taşikardi Sağ kalp yetmezliği bulguları Periferik ödem Hemodinamik instabilite Şuurun bozulması Santral siyanoz (yeni başlayan ya da kötüleşen)
Basamak Diğer klinik durumların araştırılması	Pnömoni Pnömotoraks Plevral efüzyon Akciğer kanseri Üst hava yolu obstrüksiyonu Kot fraktürü Pulmoner embolizm Sağ/sol kalp yetersizliği Sedatif/narkotik ilaç kullanımı

Hastanede Tedavi Endikasyonları

- Semptomlarda belirgin artış (ani gelişen istirahat dispnesi)
- Zeminde şiddetli KOAH varlığı
- Yeni gelişmiş siyanoz, periferik ödem gibi fizik muayene bulguları
- Acil gözlemlerde verilen tıbbi tedaviye yanıtızsızlık
- Eşlik eden komorbiditeler
- Yeni oluşan aritmiler
- Tanıda kuşku
- İleri yaş
- Yetersiz ev bakımı

Bu hastalara kontrollü oksijen tedavisi verilir. Bronkodilatör tedavi (beta-2 agonist-antikolinergik kombine edilir ve gerekirse intravenöz aminofilin tedaviye eklenir) dozu artırılabilir. Sistemik glukokortikoid tedavisi (tercihen 7 gün boyunca 30-40 mg prednizolon) hastalarda semptomlarda ve FEV1 düzeyinde daha hızlı iyileşme, tedavi başarısızlığında azalma, hastanede kalış süresinde kısalma ve hastalarda genel iyi durum hali oluşturabilir. Antibiyotik tedavisi PEFR'de anlamlı bir etki oluşturur, aynı zamanda alevlenmenin üç kardinal bulgusunda hızlı bir iyileşme ile beraber mortalite ve tedavi başarısızlığında düzelme sağlar (114). İleri KOAH ve alevlenme periyodunda hastalar immobil olduğundan gerekli hastalara alevlenme nedeniyle yatışları süresince subkutan heparin tedavisi başlanır (1).

Evde tedavi : KOAH ataklarının birçoğu yukarıda tarif edilen kriterleri taşımaz ve bu hastaların evde takip ve tedavileri yapılabilir. Evde tedavisine karar verilen hastalarda uygulanacak tedavi; nefes darlığının şiddetine göre bronkodilatör ilaç başlamak veya kullanıyorsa doz ve sıklığını arttırmak, bronkodilatörleri kombine etmek ve gerekiyorsa tedaviye oral antibiyotik ve kortikosteroid eklemektir (112).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Haziran 2010-Mart 2012 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Bu çalışmada evde uzun süre oksijen tedavisinin, KOAH'lı hastalarda enerji metabolizmasına olan etkilerinin araştırılması planladı.

HASTA SEÇİMİ VE PROTOKOL

Haziran 2010 –Mart 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, ayaktan veya yatarak takip edilen, evre 4 KOAH tanısı alan 19 hasta dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre seçilmiştir.

- Araştırmaya dahil olma kriterleri: KOAH tanısı olup evde oksijen tedavisi almayan 40 yaş üstü hastalar

- Araştırmadan çıkartılma kriterleri: Metabolik holteri kullanmaya fiziksel veya ruhsal engelli hastalar Çalışma öncesi, Malatya Klinik Araştırma Etik Kurul onayı alındı. Çalışmayla ilgili olarak aday katılımcı ön bilgilendirmesi yapıldı. Araştırma süresince WHO Helsinki Bildirgesi kurallarına uyuldu. Evde oksijen tedavisi almayan , ilk kez evde oksijen tedavisi planlanan hastalarda oksijen tedavisi öncesi ve oksijen tedavisi sonrası hastaların enerji metabolizması incelendi. Araştırma için hastalara sağ kola noninvaziv Metabolik Holter Cihazı (SenseWear Pro3 Armband, SWA) takılıp en az üç gün takip edildi. Günlük ortalama veriler kaydedildi. Noninvaziv metabolik holter cihazı cilt altı kapiller dolaşım değişikliklerini algılayarak, cihazdaki çipe aktarıp buradan hesaplanan

enerji dataları elektronik ortamda bilgisayara kaydedildi. Hastanın oksijen tedavisi öncesi ve oksijen tedavisi sonrası günler karşılaştırıldı. Çalışmaya Haziran 2010-Mart 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran Evre 4 KOAH tanısı olan , evde oksijen tedavisi almayan , ilk kez evde oksijen tedavisi planlanan KOAH , >40 yaş, Oksijen cihazı tedavisini yeni kullanmaya başlayan 16 erkek 3 kadın olgu dahil edildi.

KOAH tanısı olup evre 4 olan hastaları solunum fonksiyon testi ve arteriyel kan gazı sonucuna göre Oksijen cihazı endikasyonu olanların kayıtları alındı.

Çalışmaya alınan KOAH hastalarından çalışma amacıyla ek tetkik yapılmadı. Hastalar GOLD rehberine dayanılarak evrelendirildi. (110)

3.1. Kullanılan Yöntemler

- Solunum Fonksiyon Testleri
- SenseWear Pro3 Armband Cihaz ölçümü
- Oksijen cihazı

3.1.1. Solunum Fonksiyon Testleri

Olguların solunum fonksiyon testleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarında Vmax Sensor Medics 22C Save Ranch Parkway Yorba Linda. California made in USA spirometre ile görevli iki teknisyen tarafından yapıldı.

Basit spirometri: Her olguya oturur pozisyonda burun yumuşak bir mandalla kapalı iken spirometre ağızlığına yavaşça solunması söylendi, 3 defa normal nefes alıp verdikten (istirahat düzeyi) sonra bireyden derin bir nefes alması ve zorlu, derin ve hızlı bir ekspirasyonla tüm havayı dışarı boşaltması istendi. Bu esnada ekspirasyon ile atılan volüm y eksenine, zaman ise x eksenine yerleştirilerek volüm-zaman eğrisi elde edildi. Hastalardan 3 kabul edilebilir FVC manevrası yapmaları istendi ve en iyi değer kabul edildi. Bu işlemle FVC, FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri elde edildi. Reverzibilite testi: Basit spirometri ile hava akım hızları ölçüldükten sonra KOAH'lı olgulara 400 mcg kısa etkili beta 2 agonist olan

salbutamol (Ventolin inhaler 100 mcg, 1x4) inhale ettirildi, 20-30 dakika beklendikten sonra spirometri işlemi tekrarlandı. Evre-4 Koah olguları postbronkodilatör FEV₁ düzeyleri dikkate alındı. FEV₁/FVC<0. 7, FEV₁ <30 (beklenenin) yada FEV₁ <50 (beklenenin) + kronik solunum yetersizliği(Solunum Yetersizliği : Deniz seviyesinde nefes alırken PaO₂ < 60 mmHg ± PaCO₂ > 50 mmHg.). Ayrıca ;1. Hiperkapni olsun ya da olmasın PaO₂ ≤ 55 mmHg ya da saturasyon ≤ %88 ise 2. Pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündürecek periferik ödem ya da polisitemi (hematokrit > %55) bulguları varsa, PaO₂ 55-60 mmHg ya da saturasyon <%89 olan hastalara USOT medikal raporu yazıldı.

Evre-4 koah tanısı alan olguların oksijen tedavisi öncesi ve oksijen tedavisi sonrası günler karşılaştırıldı. Uzun etkili oksijen tedavisinin metabolizma üzerinde etkileri araştırılıp oksijen tedavisinin faydası olup olmadığı araştırıldı.

3. 1.2 Metabolik Holter Cihazı (SENSEWEAR PRO3 ARMBAND)

SenseWear Pro3 Armband (SWA, SenseWear®) kol bandı, iki haftaya kadar sürekli yaşam tarzı verisi toplayabilen, çok sensörlü bir vücut izleyicisidir. Sağ kolun trisepsine giyilerek, serbest yaşam ortamında enerji tüketimi ve metabolik fiziksel etkinliği hesaplamaktadır (116, 117). Enerji tüketimi ve fiziksel etkinlik, uyku süresi ve kalitesi objektif olarak değerlendirilebilmektedir (117, 118). Toplam enerji tüketimi, etkin enerji tüketimi, dinlenme halinde enerji tüketimi, Metabolik Denklik Birimi (MET, kCal/kg/saat), toplam adım sayısı, fiziksel etkinlik süresi, uyku süresi gibi vücudun fizyolojik değişkenleri ölçülmektedir. 4 sensörden (cilt sıcaklığı, ısı akışı, GSR ve iki eksenli ivmeölçerler) alınan fizyolojik vücut sinyalleri ‘‘tema tanıma’’ şablonlarıyla birleştirirler.

- Vücut yüzey sıcaklığını ölçer.
 - Galvanik Cilt Cevabı (GSR) cildin su içeriğini ve vasküler çeperin konstrüksiyon ve dilatasyonunu yansıtan cilt empedansını ölçer.
 - Isı Akışı sensörleri ısının vücuttan yayılma hızını ölçer
 - Isı akışı fazla ve hareket az ise, direnç ve izometrik temaları belirler.
- Hem ısı akışı hem de hareket fazla ise yoğun etkinlik ifadesidir
- Isı akışı az, hareket fazla ise, motorlu taşıt kullanma veya yolculuk temaları anlaşılır.

- Hem ısı akışı hem de hareket az ise sakin etkinlikler söz konusudur

- 2 Eksenli İvme Ölçer hareketi ölçer.

Bu algoritmalar, fizyolojik verilerin kol bandı ve metabolik taşıyıcılardan (altın standart) alınan verilerin karşılaştırılıp doğrulandığı binlerce deneyim sonucudur. Dinlenmede ve etkinlikte enerji tüketiminin doğrulanması çift etkilenmiş (double labelled water) suya (31) ve metabolik ölçüm sistemlerine (119, 120) göre yapılmıştır ve yüksek düzeyde uygunluk göstermektedir.

SenseWear® kol bandı, giyenin temasını tanımlamak için topladığı tüm fizyolojik vücut sinyallerini çapraz karşılaştırarak enerji tüketimini hassas olarak ölçer. Fiziksel aktivite seviyesi, sağlık ve mortalite arasındaki yakın ilişki nedeniyle, günlük yaşamda fiziksel aktivite miktarının ve şiddetinin doğru tespitinin çok önemli olduğu kabul edilmektedir. Bu yüzden, son yıllarda özellikle OSAS ve KOAH gibi sedanter popülasyonlarda, günlük yaşamdaki fiziksel aktivitenin belirlenmesine yönelik ilgi ortaya çıkmıştır (121). Metabolik holter cihazı, 27 hasta ile yapılan bir çalışmada uyku ve uyanıklığı orta ile yüksek arası hassasiyette ve netlikte tanımlamış (122). SenseWear® kol bandı ile KOAH'lı hastalarda yapılan bir araştırmada maksimum istemli ventilasyon (MVV) ile solunum kas gücü ve fiziksel aktivite arasında pozitif bir korrelasyon saptanmış. BODE indeksinin parametreleri arasında yer alan inspiratuar kapasite (IC), MVV ve FEV1 akciğer fonksiyonlarını yansıtan spirometrik değişkenlerdir. MVV'nin FEV1, vücut kitle indeksi (BMI), inspiratuar kapasite (IC) ve 6 dakika yürüme testine oranla KOAH' da kas gücü ve fonksiyonel enerji kapasitesini daha iyi tahmin ettiği saptanmış (123). MVV ile günlük toplam enerji harcaması (MET), orta ve dinç faaliyetlerde gün başına harcanan enerji ve saat başı adım sayısı arasında korrelasyon istatistiksel olarak anlamlı saptandı ancak IC ve FEV1 ile bu değişkenler arasındaki korrelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi (123). SenseWear® kol bandı ile yapılan başka bir çalışmada; KOAH'daki kardiyak otonomik disfonksiyonu değerlendiren kalp hızı değişkenliği (HRV) ile FEV1 ve BODE indeksi arasında korrelasyon saptanmamış. HRV ile fiziksel aktivite düzeyi, vücut kompozisyonu arasında ilişki olduğu görülmüş (124). KOAH'lı hastalarda günlük hayatta fiziksel aktivite sırasında daha yüksek, istirahatte ise daha düşük bir kalp hızı var. SenseWear® kol bandı kullanılarak yapılan bir çalışmada toplam enerji harcaması ile HRV arasında ilişki olduğu gösterilmiş (125).

SWA cihazı genç erişkinlerde dolaylı kalorimetreye ile karşılaştırılmış ve enerji harcaması hakkında doğru tahminler sağlamıştır (126). Kalp hastalarında yürüyüş ve koşu için SWA, genel olarak en iyi tahminleri gösterdi (Actigraph, Tritrac R3D'ye oranla) (127). SWA cihazı sağlıklı bireylerde istirahatte enerji tüketimini (128, 129, 130), obezlerde istirahatte enerji tüketimini (131), sağlıklı bireylerde egzersiz esnasındaki enerji tüketimini (126, 129, 131), KOAH' lılarda kalp hastalarında (132), diyabetik hastalarda (118) ve sağlıklı bireylerde (133) günlük enerji tüketimini doğru tahmin etmiştir. SWA ile yapılan bir çalışmada; yürüyüş bandındaki adım sayısı manuel sayım ile karşılaştırıldığında SWA ile hesaplanan adım sayısı manuel sayıma göre % 3–4 daha az olarak saptanmış (134).

4. İstatiksel Yöntemler

İstatiksel veri analizi için 'SPSS for Windows 17. 0' programı kullanıldı. Oksijen tedavisi öncesi ve sonrası parametreler için t-test" uygulandı. Bütün sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Değişkenler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. $P < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya 19 KOAH'lı (erkek/kadın oranı 16/3) alındı. Hastaların ortalama yaşı 70. 2±10 /yıl(40-84) idi Tablo 11

Tablo 11:Hastaların Yaşa Göre Demografik Özellikleri

N	Yaş	Minimum	Maksimum	Ortalama	S. Sapma
19	40-84	40, 00	84, 00	70, 2	10

Çalışmaya katılan hastaların 16'si (%84, 2) erkek 3'si (%15, 7) kadın cinsiyetteydi (Tablo 12)

Tablo 12 :Hastaların Cinsiyetlerine Göre Demografik Özellikleri

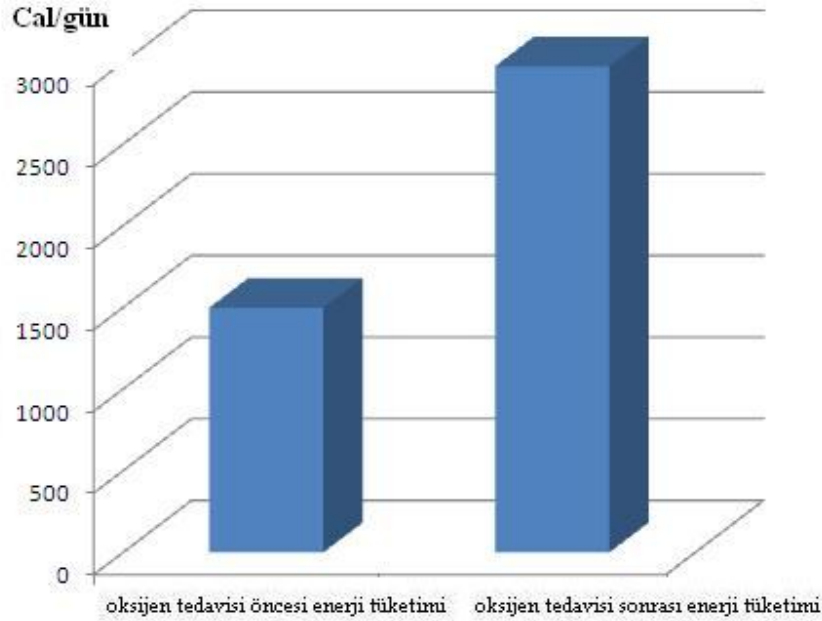
	N	Yüzde
Erkek	16	84, 2
Kadın	3	15, 7
Toplam	19	100, 0

HASTALARIN METABOLİK HOLTER CİHAZI KULLANIMI SONRASINDAKİ İSTATİSTİKSEL VERİLERİ

Hastaların günlük toplam enerji tüketimi, tedavi öncesi ve tedavi sonrası verileri ile karşılaştırıldığında (tedavi öncesinde 1497 ± 596 Cal/gün iken, tedavi sonrasında 2977 ± 5985 Cal/gün) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Tablo 13, Şekil 1)

Tablo 13. Hastaların Günlük Toplam Enerji Tüketimi (Cal/gün)

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Günlük Toplam Enerji Tüketimi Cal/gün	1497 ± 596	2977 ± 5985	$=0,044$

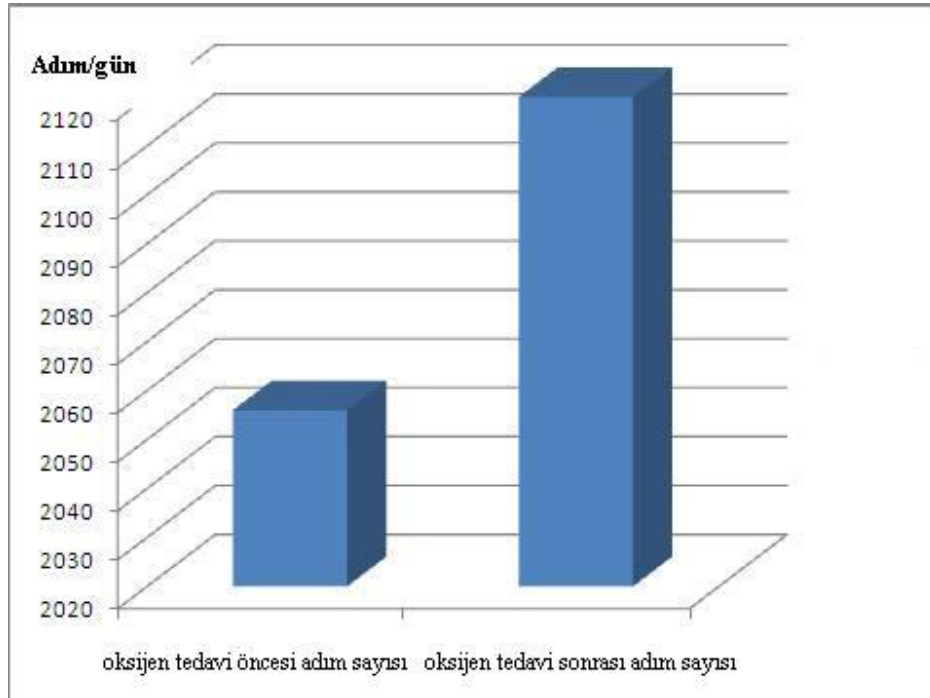


Şekil 1:Hastaların Günlük Toplam Enerji Tüketimi (Cal/gün)

-Hastaların günlük fiziksel aktivitesi (günlük yürüyüş mesafesi) tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerle karşılaştırıldığında (tedavi öncesinde 2056 ± 2569 /gün iken tedavi sonrasında 2120 ± 1958 istatistiksel olarak anlamlı saptandı(Tablo 14, Şekil 2)

Tablo 14: Hastaların Günlük Fiziksel Aktivite Miktarı (yürüme mesafesi/gün)

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Günlük Toplam Adım Sayısı (adım/gün)	2056±2569	2120±1958	=0.03

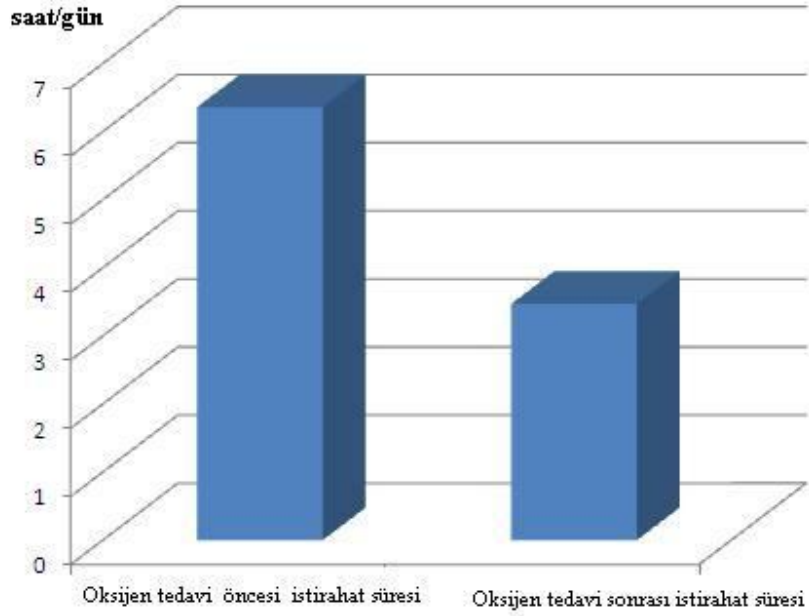


Şekil 2:Hastaların Günlük Fiziksel Aktivite Miktarı (adım/gün)

Hastaların günlük toplam istirahat süresi (immobilizasyon, uyku dahil toplam uzanma süresi) tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerle karşılaştırıldığında (tedavi öncesinde $6,36 \pm 3,31$ saat/gün iken, tedavi sonrasında $3,47 \pm 2,19$ saat/gün) istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 15, Şekil 3)

Tablo 15:Hastaların Günlük İstirahat Süresi (saat/gün)

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Günlük İstirahat süresi (saat/gün)	6,36 ± 3,31	3,47±2,19	<0,00

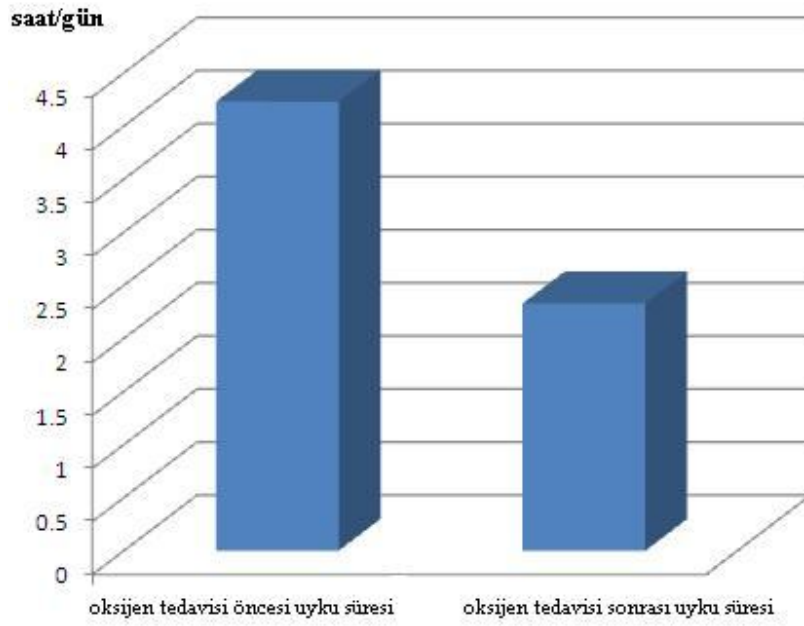


Şekil 3: Hastaların Günlük İstirahat Süresi (saat/gün)

Hastaların günlük toplam uyku süresi (saat/gün) tedavi öncesi ve tedavi sonrası verilerle karşılaştırıldığında (tedavi öncesinde 4,23 ± 2,13 saat/gün iken, tedavi sonrasında 2,33 ± 1,42 saat/gün) istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 16, Şekil 4)

Tablo 16 :Hastaların Günlük Toplam Uyku Süresi (saat/gün)

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Günlük Uyku Süresi (saat/gün)	4. 23 ± 2, 13	2, 33 ± 1, 42	<0, 00



Şekil 4 :Hastaların Günlük Toplam Uyku Süresi (saat/gün)

FEV1 ile günlük total enerji kullanımı arasında anlamlı korelasyon yoktur

($r=0.21$, $p>0.5$)

FEV1 ile günlük adım sayısı arasında anlamlı korelasyon yoktur

($r=0.42$, $p>0.5$)

FEV1 ile günlük uyku süresi arasında anlamlı korelasyon yoktur

($r= -0.13$, $p>0.5$)

FEV1 ile günlük uzanma süresi arasında anlamlı korelasyon yoktur

($r= -0.92$, $p>0.5$)

6. TARTIŞMA

KOAH en önemli mortalite ve morbitide nedenleri arasında önde gelen hastalıklardan biridir. KOAH'da ortaya çıkan oksijen sunum eksikliği tüm doku ve organlarda yetmezliğin önemli sebeplerindendir. Şu ana kadar yapılan iki önemli çalışmada KOAH'lı hastalarda uzun süreli oksijen tedavisinin mortalite ve fizyolojik fonksiyonlar üzerine etkileri araştırılmış. Bu çalışmalardan biri 1970 yılında yapılan Nokturnal Oksijen Terapi Deneme(NOTT)(135) diğeri de British Medical Research Council (MRC) evde uzun süreli oksijen tedavi denemesidir. (136)

Oksijen santral sinir sisteminde (SSS) enerji oluşumu için esansiyeldir.

Hipoksik şartlarda SSS bilişsel fonksiyonları tam olarak yapılamadığı için KOAH'lı hastalarda nörokognitif fonksiyonlarda azalma olur. (139, 104, 141)

Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hastaların daha çok depresyon ve anksiyete meyilli olduğu gösterilmiştir(137, 138, 142, 143). Depresyon ve anksiyetenin nedenleri arasında fiziksel yetersizlik, ilaca bağımlı olma , toplum içinde yaşatlarına göre fiziksel aktivite yönünden geri kalma , sosyal etkinliklerden semptomları artacağı endişesi ile uzaklaşma eğilimleri vardır. Tüm bu fiziksel aktivite kısıtlamasının nedeni oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengesizliktir. Yani enerji sunumu ve tüketimi arasındaki uyumsuzluk bu hastaların fiziksel aktivite kısıtlamasındaki esas nedendir.

Bizim çalışmamızda görüldüğü gibi oksijen tedavisi başladıktan sonraki dönemde oksijen tedavi öncesi döneme göre enerji tüketimi anlamlı olarak artmıştır. (Şekil 1)

Metabolik holterle ölçülen enerji tüketim farkları değerlendirildiğinde tek tedavi değişikliği oksijen tedavisidir. Bunun dışında verilen farmakolojik tedavilerde değişiklik yapılmamıştır. Tek değişiklik oksijen tedavisidir. Buradan sonuçla oksijen tedavisi ile enerji metabolizması artacak diğer bir değişle hastanın fiziksel aktivitesi artacak hastaların yataga bağımlılığı azalacak, böylece hasta sosyal aktivitelere daha kolay adapte olacaktır. Bunun sonucunda depresyon , anksiyete gibi klinik tablolar daha az görülecektir. Sonuç olarak oksijen yetmezliğine bağlı ortaya çıkan sosyoekonomik yük azalacaktır.

Vücutta enerji tüketen sistemlerden biride kas-iskelet sistemidir. Kasta depolanan glikojenin enerjiye dönüşümü için oksijene ihtiyaç vardır. KOAH'lı hastalarda oksijen sunumu yetersiz olduğu için yeterli enerji üretilemez. Dolayısıyla hastaların fiziksel aktivitesi kısıtlanır. Bu nefes darlığı, kas krampları gibi semptomlarla ortaya çıkar. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar gösterdiği uzun süreli oksijen kullanan KOAH'lı hastalarda enerji tüketimi artmış. Dolayısıyla enerji üretiminde artmış olduğu düşünülebilir.

KOAH'lı hastalarda önemli mortalite nedenlerinden biride kardiyak hastalıklardır. Bunlar arasında iskemi , hipoksemiye sekonder aritmiler, iskemik kardiyomyopatiler sıralanabilir. Kalp kasının çalışmasında aktif olarak enerji gerekmektedir. Enerji için oksijen gereklidir. Hastalara uzun süre oksijen verdiğimizde oluşabilecek kardiyak mortalite ve morbidite nedenlerinin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızdaki başka bir bulgu ise hastaların oksijen tedavisi sonrası günlük adım sayılarında anlamlı artışlar saptandı. Bu bulgu oksijenin enerji metabolizmasına pozitif katkısının göstergesidir. Hastalara oksijen vermekle enerji üretimi ve tüketimi artar. Bunun sonucunda hastaların fiziksel aktivitesi oksijen tedavisi sonrası belirgin olarak artmıştır. Bu artan adım sayısı oksijen tedavisi sonrası enerji tüketiminin arttığını gösteren başka bir bulgudur. Oksijen tedavisi hastalarda daha fazla hareketlilik sağlayarak immobilizasyonun önüne geçilecek dolayısıyla olası morbiditeler önlenecektir(Pulmoner tromboemboli, konstipasyon, osteoporoz, kas atrofisi, depresyon)

Çalışmamızda somut olarak gösterdiğimiz başka bir bulgu ise hastaların uyku dışında istirahat sürelerinin belirgin olarak azalmasıdır. Hastaların oksijen tedavisi öncesi ve oksijen tedavisi sonrası hareketsiz geçen süreler arasındaki fark anlamlı olup oksijen

tedavisi ile tedavi öncesi ortalama 6.36 saat hareketsiz süre oksijen tedavisi sonrası 3.47 saatte düşmüştür. Bu sonuçlar enerji tüketiminin arttığını destekleyen bulgulardan birisidir.

Hastalar daha az hareketsiz kalarak ortaya çıkabilecek pulmoner tromboemboli, konstipasyon, osteoporoz, kas atrofisi, depresyon gibi mortaliteler önlenmiş olacaktır.

Araştırmamızdaki diğer sonucu ise hastaların uyku süreleri oksijen tedavisi ile belirgin azalmıştır. Bu bir çelişki gibi görülmekte bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

Obstrüktif uyku apneli hastaların çok uzun sürelerini geçirirler ve uykuya eğilimlidirler ancak pozitif hava basıncı(PAP) ile tedavi edildiklerinde tedavi süreleri belirgin azalır. (144). PAP tedavisi ile fizyolojik düzeye gelir(144)

Bizim KOAH'lı hastalara oksijen tedavisi ile bozuk olan uyku kaliteleri fizyolojik düzeye geldiği ve daha kısa süre uykuda geçirdikleri düşünülebilir. Önemli olan çok uyumak değil efektif ve kaliteli uykudur. Bu nedenle oksijen tedavisi ile uykunun daha fizyolojik düzeye geldiğini söyleyebiliriz.

Özetle çalışmamızdaki bulgular göstermiştir ki farmakolojide herhangi bir değişiklik yapılmaksızın sadece uzun süreli oksijen tedavisi ilavesi ile hastaların fiziksel aktiviteleri belirgin artmış, enerji tüketiminde istatistiksel olarak anlamlı saptanmış, hareketsiz geçen süreler azalmıştır.

Buradan sonuçla KOAH'da önemli mortalite ve morbitide nedenleri olan tromboemboli, konstipasyon, osteoporoz, kas atrofisi ,depresyon gibi komplikasyonların önüne geçilecektir. (145,146) Diğer bir bulgunun ise hastaların daha az sürede daha efektif ve fizyolojik uyudukları sonucunu elde ettik. Hastaların oksijen tedavisi ile tüm vücutta oksijensizliğin neden olduğu iskemi, aritmi, organ yetmezlikleri, nörokognitif bozukluklar gibi klinik patolojilerin önüne geçilebileceği sonucuna vardık.

7. SONUÇ

Bu çalışma, ilk kez oksijen tedavisi başlanan solunum yetmezliği olan KOAH'lı hastalarda oksijen tedavisinin enerji metabolizma üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Oksijen tedavisi ile KOAH'da önemli mortalite ve morbitide nedenleri olan tromboemboli, konstipasyon, osteoporoz, kas atrofisi, depresyon gibi komplikasyonların oluşması engellenebilir. Ayrıca oksijen tedavisi ile solunum yetmezliği olan hastalarda oksijen tedavi öncesi döneme göre enerji tüketimi anlamlı olarak artmıştır.

Metabolik holterle ölçülen enerji tüketim farkları değerlendirdiğimizde tek farkın oksijen tedavisi, bunun dışında herhangi bir farmakolojik değişiklik yapılmadı. Oksijen tedavisi ile enerji metabolizmasının arttığı bu nedenle hastanın fiziksel aktivitesinin arttığı, yataga bağımlılığının azaldığı ayrıca bu hastaların sosyal aktivitelere uyumlarında arttığı gözlenip depresyon, anksiyete gibi psikolojik hastalıklarında az görüldüğü saptandı.

Bu çalışmamızdaki başka bir bulgu hastaların oksijen tedavisi sonrası adım sayılarında anlamlı artış gözledik. Bu da oksijenin enerji metabolizmasına olumlu katkısının göstergesidir. Oksijen tedavisi KOAH'lı hastalarda daha fazla hareketlilik sağlayarak immobilizasyonun neden olduğu çeşitli komplikasyonların önüne geçilerek bundan dolayı ortaya çıkacak çeşitli morbidite nedenleri azalacaktır.

Çalışmamızdaki diğer bir bulgu KOAH'lı hastaların uyku dışında istirahat süreleri belirgin olarak azalmış. Buda hastaların hareketsiz kalarak ortaya çıkabilecek çeşitli komplikasyonlar önlenir.

Sonuç olarak uzun süreli oksijen tedavisi ile KOAH hastalarının fiziksel aktiviteleri belirgin olarak artmış ve hareketsiz geçen süreler azalmış. Ayrıca enerji üretimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

8. ÖZET

EVDE OKSİJEN TEDAVİSİNİN KOAH'LI HASTALARDA ENERJİ METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç:

Kronik Obstrüktif Akciger Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH tanısı konularak poliklinik veya serviste yatarak takip ve tedavileri yapılan Evre 4 KOAH hastalarının uzun süreli oksijen tedavisinin metabolizma üzerinde etkileri araştırılıp oksijen tedavisinin faydası olup olmadığını araştırmayı planladık.

Materyal-Metod:

Çalışmaya KOAH tanılı ve ilk kez oksijen tedavisi başlanmış 19 hasta ((16/3) E/K) dahil edildi. Hastaya AKG ve SFT yapıldı. Hastalara tedavi öncesi ve sonrası en az 3 gün metabolik holter cihazı takıldı (SensWear). Holter verileri elektronik ortama aktarıldı. Günlük ortalama verileri hesaplandı.

Sonuç:

Hastaların oksijen tedavi öncesi ve sonrası enerji tüketiminde anlamlı artış saptandı. (Tedavi öncesi; 1497 ± 596 , tedavi sonrası; 2977 ± 5985 , $p=0.044$). Yine adım sayısı (Tedavi öncesi; 2056 ± 2569 tedavi sonrası; 2120 ± 1958 , $p=0.03$), istirahat süresi (Tedavi öncesi; 6.

36±3. 31 tedavi sonrası; 3. 47±2. 19, p<0. 03), uyku süresinde (Tedavi öncesi; 4. 23±2. 13 tedavi sonrası; 2. 33±1. 42, p<0. 00) anlamlı fark saptandı.

Tartışma:

Solunum yetmezlikli KOAH'lılarda günlük enerji tüketimi diğer bir ifade ile enerji tüketimi artmıştır. Buna ek olarak hastaların hareketsiz kalma süreleri azalmış, fizik aktivite süreleri artmıştır. Bunların yanında uykuda geçen süreler azalmış, bu bir çelişki gibi görülmekte hastaların kısa sürede efektif uyku uyudukları söylenebilir.

Sonuç olarak ileri dönem KOAH'lı hastalarda oksijen tedavisi erken başlanmalı, tedaviye uyum artırılmalı ve teşvik edilmelidir. Oksijen tedavisi ile hipoksiye bağlı mortalite ve morbiditenin önüne geçilip, immobilizasyona sekonder gelişen komplikasyonlarında önüne geçilecektir

Anahtar kelimeler: KOAH, enerji tüketimi, uzun süreli oksijen tedav

9. SUMMARY

IN HOME OXYGEN THERAPY EFFECTS ON ENERGY METABOLISM PATIENTS WITH COPD

Aim;

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), is not fully reversible characterized by airflow limitation, a preventable and treatable disease. We planned to investigate the effects of oxygen therapy on metabolism and if it is beneficial for patients have grade 4 COPD diagnosis and take therapy for this.

Materials and Methods;

COPD diagnosed and first time oxygen therapy will take 19 patients include in the study. Arterial blood gases were viewed and pulmonary function test was performed on patients. Metabolic Holter device (SensWear) was installed to patients before and after the oxygen therapy at least 3 days. Holter data digitized electronic system. The daily average calculated the data.

Results;

Before and after oxygen treatment showed a significant increase in energy consumption for patients in study. (Pre-treatment; 1497 ± 596 , after treatment, 2977 ± 5985 , $p = 0.044$). Again, the number of steps (pre-treatment; 2056 ± 2569 after treatment, 2120 ± 1958 , $p = 0.03$), at rest time (pre-treatment; $6:36 \pm 3.31$ after treatment; $3:47 \pm 2$).

19, $p < 0.03$), sleep time (pre-treatment; $4:23 \pm 2.13$ after treatment, $2:33 \pm 1.42$, $p < 0.00$) showed significant differences.

Discussion:

COPD patients with respiratory failure, the daily energy consumption in other words increase in energy consumption. In addition, the immobility of patients decreased, and physical activity duration increased. Besides the period of time spent asleep decreased, it seems like a contradiction but patients say they sleep effectively. As a result, next term oxygen therapy should begin early in patients with COPD, increased adherence to treatment and should be encouraged. Oxygen therapy will prevent morbidity and mortality due to hypoxia and also will be prevented complications secondary to immobilization.

Keywords:

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), energy consumption, long-term oxygen therapy

9. KAYNAKLAR

1. www. goldcopd. com. Global initiative for chronic obstructive lung disease.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease-2011
2. American Thoracic Society-European Respiratory Society position paper. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 1-222.
3. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1(2): 1-25.
4. Mirici A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Tanımlama ve Ayırıcı Tanı. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 1-9.
5. World Health Organization, Global Burden Disease. WHO
6. Polatlı M. KOAH: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 663-669.
7. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. In Bilgiç H, Karadağ M (eds) Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 10-22.
8. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000. MMWR 2002; 51: 1-16.
9. MacNee W. Update In Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2007. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177:820-9
10. Günen H, Yetkin Ö. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Sendrom Dergisi (2008); 20: 4-7.
11. American Thoracic Society. Cigarette smoking and Health. Position Paper. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:461-5.
12. Gold, DR, Wang, X. , Wypij, D. , Speizer, FE. , Ware, JH. , Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. N Eng J Med. 1996;355:931-7.

13. Günen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological data from a large region of Turkey. Accepted in European Journal of Internal Medicine (2008).
14. Hylkema MN, Sterk PJ, Boer WI, Postma DS. Tobacco use in relation to COPD and asthma. European respiratory journal 2007; 29: 438–445
15. Sağlık İstatistikleri 1964-94. Sağlık Bakanlığı APK Dairesi yayınları. Ankara 1995.
16. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007 ; 176: 532-55.
17. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Gülbaş G, Yetkin Ö, Günen H. Göğüs Hastalıkları Servisine Yatan Hastaların Hastane Yatış Maliyetlerinin Karşılaştırılması. Toraks Dergisi 2006; 7(1):11-16.
18. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. Respir Care. (2003); 48: 1185-91.
19. World Health Organization. Tobacco World Atlas (2003).
20. T. C Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ulusal hastalık yükü ve maliyet-etkinlik projesi. Hastalık yükü final raporu. Aralık 2004, Ankara.
21. 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: 1109-1114.
22. Sethi S. Infectious Etiology of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. Chest 2000; 117: 380-385.
23. Maesano IA. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eu. Respir. Mon. 2006; 38: 41-70.
24. Bilir N. Dünyada ve Türkiye’de Tütün Kullanımı Epidemiyolojisi. In Karadağ M, Bilgiç H (eds). Tütün ve Tütün Kontrolü. Toraks Kitapları (2010); 21-35.
25. Çan G. Sigara epidemiyolojisi. In: Demir T; (ed). Sigara ve sigara bırakma tedavileri. İstanbul: 2005; 5-16

26. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP et al. Smoking and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675-9.
27. Sherril DL, Enright P, Cline M, Burrows P, Lebowitz MD. Rates of decline in lung function among subjects who restart cigarette smoking. *Chest.* 1996; 109: 1001-5
28. Demir R. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Tanım, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi* (2003); 1: 1-6.
29. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS et al. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease-a sistemik overview of the evidence. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 38-48.
30. Purge PS. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1032-4.
31. Wiedemann HP, Stoller JK, Lung disease due to α -1 antitrypsin deficiency. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1996; 2: 155-160.
32. Sanford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease. Susceptibility factors for COPD, the genotype- environment interaction. *Thorax.* 2002; 57: 736-41.
35. Larsson C. Natural history and expectancy in severe alfa-1 antitripsin deficiency, PI Z. *Acta. Med. Scand.* 1978; 204: 345-351.
33. Gottlieb, DJ. , Wilk, Jb. , Harmon, M. , et al. Heritability of longitudinal change in lung function. The Framingham study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1655-9
34. Molino, NA, Genetic Of COPD. *Chest.* 2004;125:1929-40.
35. . Polatlı, M. Türk Toraks Derneği e-danışma. 2009
40. Tzortzaki ;EG. , Siafakas, NM, Genetic susceptibility to cronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:84-99.
36. Altose , MD. Approaches to slowing the progression of CORD. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9:125-30.
37. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z alpha-1 antitripsin accumulation in the liver. *Nature.* 1992; 357: 605-607.
38. Lomas DA, Parfrey H. Alfa-1 antitripsin deficiency. 4: moleculer patophysiology. *Thorax.* 2004; 59: 529-535.

39. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In Saryal SB, Acıcan T (eds). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara 2003; 9-20
40. Sanford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1380-1391.
41. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research.* 2006; 7: 130: 1-14.
42. Hizawa N. Genetic Backgrounds of Asthma and COPD. *Allergology International.* 2009; 58: 315-322.
43. Xiao J, Han J, Wang X, Hua D, Su D, Bao Y, Lv F. Association of ADAM33 gene with susceptibility to COPD in Tibetan population of China. *Mol Biol Rep.* 2010
44. Seifart C, Plagens A. Genetics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of COPD.* 2007; 2(4): 541–550
45. Sandström T, Brunekreef B. Traffic related pollution and lung development in children. *Lancet.* 2007; 369: 535-537.
46. Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in six European cities: Results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10: 1064-71.
47. Kocabaş A. KOAH'ta doğal gelişim. In Umut S, Yıldırım Y (eds). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul 2005; 10-27.
48. Ohar J, Fromer L, Donohue JF. Reconsidering sex-based stereotypes of COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20(4): 370-378
49. DunnGalvin A. Sex and gender differences in COPD: challenging the stereotypes. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20(4): 378-379
50. Wong PM, Lees AN, Louw J. et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 321.
51. Greenough A. Does low birth weight confer a lifelong respiratory disadvantage? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 107-108.
52. 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: 1109-1114.
53. Sanjay S. Bacterial infection and pathogenesis of COPD. *Chest.* 2000; 117: 286-291.

54. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Borge et al. Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis In Patient with chronic obstructive pulmonary disease from a Random Population Sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 79-83.
55. Mannino DM, Watt G, Hole D. et. al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 627-643.
56. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2006
57. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-946
58. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA. et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 381-390.
59. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Koşar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26 (2); 234-41.
60. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. 2010; 1-96.
61. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanism in COPD: inflammation, immunity and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008; 31:1334-1356
62. Saetta M, Distefano A, Maestrelli P et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:301-306
63. Gülmez İ. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Patogenez, Patoloji ve Patofizyoloji. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi* (2003); 1: 7-12.
64. Saetta, M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma, DS, Siafakas NM (eds). *Management of Chronic obstructive pulmonary disease, European Respiratory Monograph*, 1998: 92-101.
65. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes, The Future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598-604
66. Thurlbeck WM. Chronic airflow obstruction In; Thurlbeck WM, Churg AM (eds). *Pathology of the lung* 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; 1995: 129-136.

67. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
68. 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.
69. Rahman I. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD: Implications for therapy. *Treatments in Respiratory Med.* 2005; 4: 175-200
70. Rahman I. Oxidative stress. Barnes PJ (ed). *COPD: Cellular and molecular mechanisms.* Taylor&Francis, Boca Rator. 2005; 253-278.
71. Bozbaş ŞS, Ulubay G. Koah'ta Sistemik Bulgular. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi* (2010); 683-692.
72. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC et al. Prevelanca and characteristics of nutritional depletions in patients with stable eligible for pulmoner rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1993; 147: 1151-1156.
73. Erginel MS. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığında Sistemik Etkiler. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları* (2008); 73-82.
74. Yılmaz V. KOAH'ta Komorbiditeler. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği KOAH Bülteni.* 2009; 3: 2-6.
75. Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am. J. Med.* 2003; 114: 10-14.
76. Maclay JD, Robinovich RA, MacNee W. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 533-541.
77. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien Aet al. Decline in Nrf2 regulated antioxidants in COPD lung due to loss of its positive regulator DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 592-604
78. Gibson GJ, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease:investigations and assessment of severity. *Management of chronic obstructive pulmonary disease, ed:Postma DS, Siafakas NM, European Respiratory Monograph volumu 3 , monograph 7, 1998; 25-40.*

79. Ertürk E, Gürgün A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Klinik Tıp Solunum Aktüel Dergisi. 2010; 3: 16-31.
80. Hansel TT, Peter JB, eds. (Kocabaş A. (çeviri editörü)). An atlas of chronic obstructive pulmonary disease. London UK:2004; 69-115.
81. Altın R. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Klinik Özellikler. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi (2003); 1: 13-17.
82. Dilektaşlı AG, Ulubay G. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Klinik seyir, tanı ve ayırıcı tanı. Sendrom Dergisi (2008); 20: 21-25.
83. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 543-548
84. Saryal SB. KOAH'da klinik bulgular ve tanı yöntemleri. In: Saryal SB, Acıcan T; eds. KOAH Tanı ve Tedavi. Ankara 2005: 24-54
85. Demir T. KOAH'ta solunum fonksiyon testleri. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul 2005: 74-82
86. Yıldırım N. Akım-volüm halkası. In: Umut S, Yıldırım N. Akciğer Fonksiyon Testleri. İstanbul Üniversitesi Cerahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A. D Kitapları. İstanbul 2004:41-53.
87. Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. Eur Respir J 1997; 10: 543-549.
88. O'Donnell DE: Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: Is spirometry usseful?. Chest 2000; 117: 42-47.
89. Saryal SB. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Solunum Fonksiyon Testleri. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 93-106.
90. Cotes JE , Chiin DJ, Qunjer H et al. Standardization of the measurement of transfer favtor(diffüzing capacity). Eur Respir Dis 1993 ;6: 41-52
91. ATS statement. Single-breath carbon manoxide diffuzig capacity (transfer factor). AM J Respir Crit Care Med 1995 ;152:2185-2198
92. Sansores RH, Pare P, Abboud RT. Effect of smoking cessation on pulmonary carbon monoxide diffusing capacity and capillary blood volume. Am Rev Respir Dis. 1992; 146: 959-964.

93. Kart L. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda Tanı Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi (2003); 1: 18-24.
94. Erdinç E, Gürgün A. Stabil Dönem Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Tedavisine Genel Yaklaşım. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 112-122.
95. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000; 320: 1297-303.
96. Appleton S, Smith B, Veale A, Bara A. Long acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2 CD001 104.
97. Erdinç E, Gürgün A. Stabil Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Tedavi. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 701-717.
98. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120
99. Tuncay E. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda Antikolinergikler. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 137-140.
100. Stephansen A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershan AS, Austin PC, Fu L, Anderson GM, Rochon PA, Gill SS. Inhaled anticholinergic therapy and the risk of acute urinary retention in COPD. Arch. Intern. Med. 2011; 171: 914-920
101. Erdinç E, Gürgün A. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda İnhalasyon Kortikosteroidleri. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 168-176.
102. Uzaslan E. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda Antioksidan ve Mukolitikler. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 185-192.
103. Kıryan E. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda Ataktan Korunma. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 216-223.

104. Rafii R, Albertson TE, Louie S, Chan AL. Update on Pharmaceutical and Minimally Invasive Management Strategies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulmonary Medicine* 2011; Volume 2011: 1-11.
105. Larocca NE, Moreno D, Garmendia JV, De Sanctis JB. New Pharmacological Treatments for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biomed Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011; 155:43-50.
106. Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, Kramer B. Efficacy and safety of indacaterol 150 µg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulmonary Medicine* 2010; 10:11
107. Erk M. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda Rehabilitasyon. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları* (2008); 276-286.
108. Turhan K, Çağırıcı U. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda Cerrahi Tedavi. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları* (2008); 308-318.
109. Gülbaş G, Günen H. KOAH Alevlenmesi Tanımı ve Epidemiyolojisi. *Solunum Dergisi. Solunum* 2009; KOAH Alevlenmesi Ek Sayısı. 2009; 2-6.
110. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011
111. Umut S. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda Atak Tedavisi. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi* (2010); 719-723.
112. Kaya A. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda Atak ve Tedavisi. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları* (2008); 193-205.
113. Süerdem M. Koah'ta atak ve tedavisi. In: Umut S, Yıldırım N; eds. *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. İstanbul* 2005: 146-160
114. Roisin RR. COPD Exacerbations-5: Management. *Thorax.* 2006; 61: 535-544.
115. Öngen HG. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı ve Pulmoner Emboli. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları* (2008); 236-255

- 116- Malavolti M, Pietrobelli A, et al. A new device for measuring daily total energy expenditure (TEE) in free living individuals - *International Journal of Body Composition research* 2005; 3: 63.
- 117- Patel SA, Slivka WA, Sciurba FC, Validation of a Wearable Body Monitoring Device in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 30: 771.
118. Mignault D, St. Onge M, Karelis AD, Evaluation of the Portable HealthWear Armband, a device to measure total daily energy expenditure in free living type 2 diabetic individuals. *Diabetes Care* 2005; 28: 225–227.
119. Jakicic JM, Marcus M, et al. Evaluation of the SenseWear Pro Armband™ to Assess Energy Expenditure during Exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 897–904.
120. Malavolti M, Pietrobelli A, Dugoni M, et al. A new device for measuring resting energy expenditure (REE) in healthy subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:338–43.
121. Pitta F, Troosters T, et al. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 1040–1055.
122. Germain A, Buysse DJ, Kupfer DJ. Pittsburgh, PA, A. B. D. *Sleep* 2006;29: 1028.
123. Pitta F, Melina Y, Takaki, Nata'lia H, et al. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 1203–1207.
124. Carlos A et al. *Lung* 2008;186: 393–401.
125. Melo RC, Santos MD, et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 1331–1338.
126. Jakicic JM, Marcus M, Gallagher KI, Randall C, Thomas E, Goss FL, Robertson RJ. Evaluation of the SenseWear ProArmband to assess energy expenditure during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 897–904.
127. Cole PJ, LeMura LM, et al. Patients using the Body Media Armband versus indirect calorimetry. *J Sports Med Phys Fitness* 2004; 44: 262–271
128. Malavolti M, Pietrobelli A, Dugoni M, et al. A new device for measuring resting energy expenditure (REE) in healthy subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:338–43.

129. Fruin ML, Rankin JW. Validity of a multi-sensor armband in estimating rest and exercise energy expenditure. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36: 1063–9.
130. Papazoglou D, Augello G, Tagliaferri M, et al. Evaluation of a multisensor armband in estimating energy expenditure in obese individuals. *Obesity* 2006;14: 2217–23.
131. Patel SA, Benzo RP, Slivka WA, Sciurba FC. Activity monitoring and energy expenditure in COPD patients. *COPD* 2007;4: 107–112.
132. Cole PJ, LeMura LM, Klinger TA, Strohecker K, McConnell TR. Measuring energy expenditure in cardiac patients using the Body Media Armband versus indirect calorimetry. *J Sports Med Phys Fitness* 2004;44: 262–267.
133. St-Onge M, Mignault D, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults. *Am J Clin Nutr* 2007;85: 742–9.
134. Troosters T, Langer D, Vrijsen B, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009;33: 99–106.
135. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391–398.
136. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681–686.
137. Rie Lambaek Mikkelsen, Thomas Middelboe, Charlotta Pisinger, Kurt Bjerregaard Stage, anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Nordic Journal of Psychiatry* 2004; 58, : 65-70
138. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. Psychological effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983;143:1941–1947
139. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:913–922.
140. Thakur N, Blanc PD, Julian LJ, et al. COPD and cognitive impairment: The role of hypoxemia and oxygen therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:263–269.

141. Krop HD, Block AJ, Cohen E. Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1973;64:317–322.
142. Özcan S. Psikiyatrik tıp; Konsültasyon-Liyezon 1993;83-117
143. Geenberg GD. Ryan JJ. Bourlier PF. Psychological aspects of COPD- Psychosomatics 1985;26:29-33
144. Çiftçi B. Erişkinde Obstrüktif Uyku Apne Sendromu; Pozitif Havayolu- Basınç tedavisi. Uyku derneği. 1. Uyku Bozuklukları kursu 2007;147-154
145. Starescu DC. Pride NB. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. Gibson GJ, Geddes DM. Costabel U. Sterk PJ. Corrin B (eds). *Respiratory medicine*. WB Saunders, Edinburg, 2003 ;1155-70.
146. Celli BR. Cate CG. Morin JM. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2004;350(4);1005-12