

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
MALATYA



KOAH AKUT ALEVLENMESİYLE BAŞVURAN HASTALARIN
1 YILLIK SÜREDE DİREKT MALİYET ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ünal AKEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Süleyman Savaş HACIEVLYAGİL

Aralık 2016

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm bilgi ve deneyimlerini tüm içtenliğiyle bana aktaran, tez danışmanlığımı yapan sevgili hocam Prof. Dr. Süleyman Savaş Hacıevliyagil'e,

Asistanlık eğitimim boyunca hem zor, hem güzel günlerimde hep yanımda olan, mesleki ve sosyal hayatımda başım her dara düştüğünde kapısını çaldığım, bilgi ve tecrübelerini özveriyle benimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zeynep Ayfer Aytemur'a, bilgi, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocalarım Doç. Dr. Hilal Ermiş, Doç. Dr. Gazi Gülbaş, Doç. Dr. Talat Kılıç, Doç. Dr. Özkan Yetkin, Yrd. Doç. Dr. Murat Yalçınsoy'a ve tezimin hazırlanmasında istatistik konusunda katkıda bulunan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na,

Asistanlık yıllarımın büyük çoğunluğunun birlikte geçtiği, çok sevdiğim asistan arkadaşım Saltuk Buğra Kaya'ya ve aramıza yeni katılan asistan arkadaşlarım Burak Öztürk, Emine Güzey, Arzu Nakış Güven'e,

Asistanlık dönemimde kişisel yardımlarını esirgemeyen solunum fonksiyon testi, bronkoskopi ünitesi ve uyku merkezinde görevli tüm arkadaşlarıma, ayrıca kliniğimiz servisinde ve yoğun bakımında görev alan hemşire, sağlık memuru, sekreter ve tüm personel arkadaşlarıma,

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

Eğitim basamağındaki ilk hocalarımız ve hayatta başarılı olmam için sonsuz fedakârlıklarda bulunan anne ve babama,

En zor koşullarda hep yanımda olan, her konuda sevgi ve desteğini derinden hissettiğim sevgili eşim Nazan Akel'e

En sıkıntılı anlarımda masum bakışları ve tatlı gülüşleriyle bana hayat veren sevgili oğlum Atilla'ya ve biricik kızım Öykü'ye,

sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Ünal Akel

Aralık-2016/Malatya

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.2.1. Morbidite ve Prevalans	3
2.2.2. Ekonomik Yük	4
2.2.3. İş Gücü Kaybı	5
2.2.4. Mortalite	5
2.3. Risk Faktörleri	5
2.3.1. Sigara içiciliği	6
2.3.2. Pasif sigara içiciliği	8
2.3.3. Alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği	9
2.3.4. Mesleksi Maruziyet	9
2.3.5. Çevresel Kirlilik	9
2.3.6. Diğer risk faktörleri	10
2.4. Patoloji	10
2.4.1. Santral hava yolları	10
2.4.2. Periferik hava yolları	11
2.4.3. Akciğer parankimi	11
2.4.4. Pulmoner damarlardaki değişiklikler	12
2.5. Patogenez	12
2.5.1. Kronik İnflamasyon	12
2.5.2. Proteinaz-antiproteinaz dengesizliği	13
2.5.3. Oksidatif Stres	14
2.6. Fizyopatoloji	14
2.6.1. Mukus hipersekresyonu ve siliyer disfonksiyon	14

2.6.2. Hava yolu daralması ve hiperinflasyon	14
2.6.3. Gaz değişim anormallikleri.....	15
2.6.4. Pulmoner Hipertansiyon ve Kor Pulmonale	16
2.6.5. Sistemik bir hastalık olarak KOAH	16
2.7. Klinik Özellikler	16
2.7.1. Semptomlar	16
2.7.2. Öykü.....	17
2.7.3. Fizik Muayene	18
2.8. Tanı Yöntemleri.....	18
2.8.1. Solunum Fonksiyon Testleri.....	18
2.8.2. Akciğer Radyografisi.....	20
2.8.3. Arter Kan Gazları.....	20
2.8.4. Diğer Testler	20
2.8.5. Özel Testler.....	21
2.9. Ayırıcı Tanı.....	21
2.10. Hastaların Klinik Değerlendirilmesi.....	22
2.10.1. Evreleme	23
2.10.2. Semptomların Değerlendirilmesi.....	23
2.10.3. Birleşik KOAH Değerlendirilmesi	26
2.10.4. Fenotiplere göre KOAH değerlendirilmesi.....	27
2.10.5. Birleşik Belirteç Önerisi	28
2.10.6. Komorbiditeler.....	29
2.10.7. KOAH Alevlenmesi Tanımı	29
2.11. Tedavi	30
2.11.1. Risk faktörlerinin azaltılması.....	31
2.11.2. Stabil KOAH'ın tedavisi.....	31
2.11.3. Farmakolojik Tedavi.....	34
2.11.3.1. Bronkodilatör İlaçlar	34
2.11.3.1.1. β_2 Agonistler	34
2.11.3.1.2. Antikolinergikler.....	34
2.11.3.1.3. Metilksantinler	35
2.11.3.1.4. Fosfodiesteraz-4 (FDE-4) inhibitörleri	35
2.11.3.1.5. Kortikosteroidler	36
2.11.3.1.6. Mukolitik İlaçlar	36

1.11.3.1.7. Antibiyotikler.....	37
2.11.3.1.8. Aşılar.....	37
2.11.3.1.9. Diğer İlaçlar	37
2.11.4. Farmakolojik Olmayan Tedavi	38
2.11.4.1. Pulmoner Rehabilitasyon.....	38
2.11.4.2. Oksijen Tedavisi	38
2.11.4.3. Non-invaziv mekanik ventilasyon	39
2.11.4.4. Mekanik Ventilasyon.....	39
2.11.4.5. Cerrahi Tedavi	39
2.11.4.5.1. Büllektomi	39
2.11.4.5.2. Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi (AVAC).....	40
2.11.4.5.3. Akciğer Nakli.....	40
2.11.4.6. Bronkoskopik Volüm Azaltıcı Cerrahi Dışı Yaklaşımları.....	40
2.11.5. KOAH Alevlenmesi Tedavisi	40
3. MATERYAL ve METOD	41
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ.....	67
7. ÖZET	68
8. SUMMARY.....	69
9. KAYNAKLAR	70

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri.	6
Tablo 2. KOAH Ayırıcı Tanısı	22
Tablo 3. Bronkodilatör sonrası FEV ₁ 'e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi (Bronkodilatör sonrası FEV ₁ /FVC < %70 olan hastalarda)	23
Tablo 4. Nefes darlığının şiddetini değerlendiren mMRC nefes darlığı skalası.....	24
Tablo 5. KOAH Değerlendirme Testi (CAT).....	25
Tablo 6. GOLD rehberinde hasta gruplarına göre tedavi planlaması.	33
Tablo 7. Hastaların genel özellikleri.....	43
Tablo 8. Hastaların SFT, AKG ve EKO değerleri.....	43
Tablo 9. Çalışmaya alınan KOAH'lı hastaların ek hastalıkları sıklığı.	44
Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların semptom dağılımı.	44
Tablo 11. KOAH GOLD evrelerine göre hasta dağılımı.	45
Tablo 12. Hava akım kısıtlanmasına göre GOLD 1, 2, 3, 4 hastaların demografik bilgileri, yatış süreleri, AKG, SFT, mMRC ve CAT skorlaması ve diğer laboratuvar değerleri.....	47
Tablo 13. Birleşik değerlendirme sistemi göre GOLD A, B, C, D hastaların demografik bilgileri, yatış süreleri, AKG, SFT, mMRC ve CAT skorlaması ve diğer laboratuvar değerleri.....	49
Tablo 14. Hava akım kısıtlanmasına göre GOLD 1, 2, 3, 4 hastaların direkt maliyetlerinin (poliklinik muayene ücretleri, Konsültasyon ücretleri, radyolojik tetkik ücretleri, NIMV giderleri, bronkodilatör, kortikosteroid ve ek hastalıkları nedeniyle kullandığı ilaçların ayrı ayrı ücretleri, hastanemizde yatış dönemindeki ilaç, hizmet, tıbbi sarfiyat ücretleri) ortalamalarının karşılaştırılması.....	51
Tablo 15. Birleşik değerlendirme sistemi göre GOLD A, B, C, D hastaların direkt maliyetlerinin (poliklinik muayene ücretleri, konsültasyon ücretleri, radyolojik tetkik ücretleri, NIMV giderleri, bronkodilatör, kortikosteroid ve ek hastalıkları nedeniyle kullandığı ilaçların ayrı ayrı ücretleri, hastanemizde yatış dönemindeki ilaç, hizmet, tıbbi sarfiyat ücretleri) ortalamalarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 16. Hava akım kısıtlanmasına göre GOLD 1, 2, 3, 4 hastaların direkt maliyetlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.....	54

Tablo 17. Birleşik değerlendirme sistemi göre GOLD A, B, C, D hastaların direkt maliyetlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.....	55
Tablo 18. Hastaların FEV ₁ yüzdesinin <50 ve ≥ 50 olacak şekilde direkt maliyetleri karşılaştırılması.....	56
Tablo 19. Hastaların FEV ₁ yüzdesinin < 30 ve ≥ 30 olacak şekilde direkt maliyetlerikarşılaştırılması.	57



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sigara içme/bırakma durumunun solunum fonksiyon testlerindeki yıllık azalmaya etkisi.	7
Şekil 2. KOAH şiddetinin birleşik değerlendirme tablosu.	27
Şekil 3. GOLD rehberinde KOAH şiddetinin birleşik değerlendirme tablosuna göre tedavi planlaması.	32



KISALTMALAR

AAT	: α -1 antitripsin
6 DYT	: Altı dakika yürüme testi
AKG	: Arter kan gazı
AKOS	: Astım KOAH Overlap Sendromu
\$: Amerikan Doları
ATS	: American Thoracic Society
AVAC	: Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BOLD	: Burden of Obstructive Lung Disease (Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü grubu)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CAT	: COPD Assessment Test
COPD	: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	: Continous Positive Airway Pressure
CRQ	: Chronic Respiratory Questionnaire
DALY	: Disability Adjusted Life Years (Erken ölümlere bağılı kaybedilen yıllar)
DLCO	: Karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECLIPSE	: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End points
ECRHS	: European Community Respiratory Health Survey
EKO	: Ekokardiyografi
ERS	: European Respiratory Society
€	: Euro
FEF _{%25-75}	: Zorlu vital kapasitenin % 25 ile % 75'inin atıldığı periyottaki ortalama akım hızı
FEF ₅₀	: Zorlu vital kapasitenin %50'sinin atıldığı periyottaki ortalama akım hızı
FEF ₇₅	: Zorlu vital kapasitenin %75'inin atıldığı periyottaki ortalama akım hızı
FEV ₁	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FDE-4	: Fosfodiesteraz-4

FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu ekspiratuar volüm
Gaw	: Havayolu iletimi
GBD	: Global Burden of Disease Study (Küresel Hastalık Yüğü Çalışması)
GINA	: Global Initiative for Asthma
GM-CSF	: Granulosit makrofaj koloni stimüle faktör
GOLD	: Global Initiative for Obstructive Lung Disease
IC	: İspiratuar kapasite
IL-8	: İnterlökin-8
İKS	: İnhale glukokortikosteroid
£	: İngiliz Sterlini
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPET	: Kardiyopulmoner egzersiz testleri
LABA	: Uzun etkili β_2 agonistler
LAMA	: Uzun etkili antikolinergik
LTB ₄	: Lökotrien B 4
MEP	: Maksimal ekspiratuar basınç
MIP	: Maksimal inspiratuar basınç
mMRC	: Modified British Medical Research Council)
MV	: Mekanik ventilatör
NETT	: Ulusal Amfizem Tedavi çalışması
NF- κ B	: Nükleer Faktör-kappa B
NİMV	: Non-invaziv mekanik ventilasyon
NO	: Nitrik Oksit
SABA	: Kısa etkili β_2 agonistler
SAMA	: Kısa etkili antikolinergik
SGRQ	: Saint George's Respiratory Questionnaire)
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NHANES III	: The Third National Health and Nutrition Examination Survey
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
TÖTM	: Turgut Özal Tıp Merkezi
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PaCO ₂	: Arteryel kanda karbondioksit basıncı

PaO ₂	: Arteriyel kanda oksijen basıncı
PR	: Pulmoner rehabilitasyon
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
Raw	: Havayolu rezistans
RV	: Rezidüel volüm
SaO ₂	: Oksijen saturasyonu
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SLPI	: Sekretuar lökosit proteaz inhibitörü
RV	: Rezidüel volüm
TGF- β	: Transforming growth faktör- β
TL	: Türk Lirası
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
VA	: Alveoler volüm
VC	: Vital kapasite
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
V/Q	: Ventilasyon/Perfüzyon
YLD	: Years of healthy life lost due to disability (Sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) sık görülen, önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olup zararlı gazlara ve partiküllere karşı hava yolları ve akciğerlerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili olan kalıcı hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır (1). GOLD 2016 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) güncellemesinde, KOAH tanımında alevlenmelerin ve komorbiditelerin hastalığın seyrini olumsuz etkilediği vurgulanmıştır (1).

KOAH hastalarında alevlenme geçirme sayısının fazla olmasının yıllık sağlık maliyetinde artışına neden olacağı ve bu hastalarda ek hastalık sayısının artmasının bu maliyeti çok daha fazla artıracığı düşünülmüş ve çalışmamız yapıldı.

Bu çalışmada 1 yıllık sürede KOAH alevlenmesiyle hastaneye başvuran hastaların ayaktan ve yatarak tedavi aldığı döneme ait her türlü sağlık gideri göz önünde bulundurularak direkt maliyet analizinin yapılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur (1, 2).

Başta sigara olmak üzere, zararlı partiküller çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkar. Hava akımı kısıtlanması, çoğu olguda ilerleyicidir ve bronş hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir. Genetik olarak duyarlı kişilerin risk faktörleri ile uzun süre ve yüksek dozda karşılaşmaları sonucu kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (1, 2).

Kronik bronşit, klinik bir tanımdır. Akciğer tüberkülozu, bronşektazi, akciğer absesi gibi başka bir hastalığa bağlanmayan, birbirini izleyen en az iki yıl boyunca her yıl en az üç ay devam eden, öksürük ve balgam çıkarmadır (1, 2).

Amfizem ise patolojik bir tanımdır. Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozisin eşlik etmediği duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (1, 2).

Kronik bronşit ve amfizemli hastalarda, kronik hava akımı kısıtlanması gelişmediği sürece KOAH varlığından söz edilemez. KOAH'da, kronik hava akımı obstrüksiyonunun nedeni, akciğerlerde gelişen inflamasyonun yol açtığı parankim harabiyeti, küçük hava yollarındaki daralma ve peribronşiyal fibrozistir (1, 2).

2.2. Epidemiyoloji

KOAH'ta prevalans, morbidite ve mortalite ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı gruplar arasında değişkenlik gösterir; ancak genelde doğrudan tütün kullanımı prevalansı ile ilişkilidir. Öte yandan birçok ülkede odun ve diğer biyomas yakıt kullanımına bağlı hava kirliliğinin de KOAH için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. KOAH risk faktörlerine maruz kalma durumunun sürmesi ve dünyadaki yaş dağılımının değişmesi nedeniyle (yaşlı nüfusun artması), önümüzdeki dönemde KOAH prevalansının ve yükünün artacağı öngörülmektedir (1).

2.2.1. Morbidite ve Prevalans

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). KOAH'a ait solunum semptomları ve fizik muayane bulguları ile hastalığın şiddeti arasında her zaman paralellik olmayabilir. KOAH'ta, semptomlar ile hava akımı kısıtlanmasının şiddeti arasındaki ilişki zayıftır. Bu nedenle, KOAH prevalansı konusundaki bilgiler yetersizdir. Öyle ki, SFT'leri ileri derecede bozuk olan hastalarda bile çok az solunum semptomu olabilir yada solunum semptomu olmayabilir (3). KOAH'lı hastaların %60-85'i halen tanı almamış durumdadır. Tanı almamış bu hasta grubu genellikle hafif-orta şiddette KOAH'a sahiptirler. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 1996'da, 16 milyon KOAH hastasının bulunduğu bildirilmiştir. Ancak, gerçek sayının 30-35 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (1,4). ABD'de 25-75 yaş grubu genel popülasyonu temsil eden geniş bir örneklem grubunda 1988-1994 yılları arasında yapılan The Third National Health and Nutrition Examination Survey III(NHANES III) çalışmasında (5), 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. Yine 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) verilerine göre, hastalık prevalansı, tüm dünyada erkeklerde binde 9.34, kadınlarda binde 7.3'tür (1, 2).

İspanya'da yapılan bir çalışmada KOAH prevalansı %10 bulunurken, bu hastaların sadece %27'sinin daha önce KOAH tanısı aldıkları görülmüştür (6). Norveç'te yeni yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada, %70'i solunumsal semptomlara sahip olmalarına rağmen, KOAH'lı erkek hastaların sadece %20'sine, kadın hastaların ise ancak %30'una bir doktor tarafından KOAH tanısının konduğu gözlenmiştir (2, 7).

Ülkemizde 1976'da Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü erişkinlerde KOAH prevalansının %13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) olduğu bildirilmiştir (2, 3, 8). T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997'de yüzbinde 203'tür ve 2000 yılında 156354 hasta KOAH ve astım tanılarıyla hastanelerden taburcu edilmiştir (2,8). Ülkemizde

kesin rakamlar bilinmemekle beraber 2.5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir (2,9).İlimizde KOAH prevalansını gösteren bir çalışmada, Günen ve arkadaşları Malatya ilinde KOAH sıklığını 18 yaş üzeri nüfusta % 6.9, 40 yaş üzeri nüfusta ise % 9.1 olarak saptamıştır. 40 yaşın üzerinde sigara içenlerde ise KOAH sıklığı % 18.1 olarak saptanmıştır. 1160 kişinin tarandığı bu çalışmada, KOAH hastalarının %80'i erkek, %20'si kadın olarak bulunmuştur (10). Aralık 2003-Ocak 2004 döneminde Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü grubunun (Burden of Obstructive Lung Disease) [BOLD] Adana KOAH prevalans çalışmasında da bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı, hastalık gelişimini etkileyen risk faktörleri ve hastalık yüğü araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları Adana ilindeki 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %19,1 olduğu (erkeklerde %28.5, kadınlarda %10.3) saptanmıştır. Aynı çalışmada saptanan hastaların; sadece %8.4'üne daha önce bir doktor tarafından KOAH (kronik bronşit, amfizem, KOAH) tanısı konulduğu ve hastaların %5.8'ine spirometri yapıldığı görüldü, son bir yılda sadece %0.6'sına geçen spirometri yapıldığı saptanmıştır (11, 12).

T.C. Sağlık Bakanlığınca 2011 yılında yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışmasında, 15+ yaş grubunda, spirometriye dayalı KOAH prevalansı %5,3, doktor tanılı KOAH prevalansı ise %4 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, 40 yaş ve üzeri kişilerde spirometriye dayalı KOAH prevalansı, sabit oran ölçütü kullanıldığında %6.4 (erkeklerde %7.6, kadınlarda %5.3) bulunmuştur. (13).Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından yapılan Türkiye Sağlık Araştırması 2012 verilerine göre, 15+ yaş grubunda kendilerine bir doktor tarafından KOAH tanısı konulduğunu söyleyenlerin oranı ise %2.9 (kentlerde %2.4, kırsal bölgelerde %3.8) bulunmuştur (2).

2.2.2. Ekonomik Yüğü

KOAH maliyeti yüksek bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde, KOAH alevlenmeleri sağlık sistemi üzerinde en büyük yüğü oluşturmaktadır. Avrupa Birliği ülkelerinde toplam doğrudan solunum sistemi hastalıkları maliyetinin, toplam sağlık bütçesinin yaklaşık %6'sını oluşturduğu ve KOAH'ın solunum sistemi ile ilgili hastalıkların neden olduğu maliyetin %56'sından (38.6 milyar €) sorumlu olduğu hesaplanmıştır. ABD'de KOAH direkt maliyeti 29.5 milyar \$, indirekt maliyetler toplamı ise 20.4 milyar \$ olmuştur. Bu maliyetler sağlık hizmetinin nasıl sunulduğuna ve ödendiğine bağlı olduğu için, hasta başına maliyet ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Her koşulda

KOAH'ın oluşturduğu ekonomik ve sosyal yük, oldukça önemli boyutlardadır (1). KOAH'ın neden olduğu küresel ekonomik maliyet günümüzde 2.1 trilyon \$ düzeyindedir ve bu maliyetin 2030 yılına kadar 4.8 trilyon \$'a yükselmesi beklenmektedir (2).

2.2.3. İş Gücü Kaybı

DSÖ tarafından hastalık yükünü ve iş gücü kaybını değerlendirmede “sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar (Years of healthy life lost due to disability) [YLD]” ve “sakatlığa bağlı kaybedilen yıllar ve erken ölümlere bağlı kaybedilen yılların toplamı (Disability Adjusted Life Years [DALY] ” ölçütleri kullanılmaktadır. Küresel Hastalık Yükü Çalışması (Global Burden of Disease Study) [GBD] verilerine göre 2010 yılında YLD ve DALY yüküne en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında KOAH, 9. sırada yer almaktadır (1, 2).

2.2.4. Mortalite

2010 yılında kronik solunum hastalıkları yüzünden gerçekleşen 3.8 milyon ölümün 2.9 milyonunun nedeni KOAH'dır (1,2). Ölüm oranları sigara içiminin kümülatif etkisini gösterecek şekilde, 45 yaşın üzerindeki hastalarda artmaktadır. GBD çalışması'nda günümüzde tüm dünyada 3. ölüm nedeni haline gelen KOAH, tüm ölümlerin de %5.5'inden sorumludur. 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 aşmıştır (1, 2).

T.C. 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 (14). TÜİK verilerine bakıldığında, Türkiye'de 2010, 2011 ve 2012 yıllarında, solunum sistemi hastalıkları en sık görülen 3. ölüm nedenidir (2). 2012 yılında gerçekleşen toplam 320.967 ölümden 31.026'si solunum sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşmiştir ve bu ölümlerin de 19.087'si (%61.5) KOAH nedeniyledir (2).

2.3. Risk Faktörleri

KOAH için üç önemli risk faktörü vardır; sigara içimi, mesleki veya çevresel toz ve dumanlarla karşılaşma ve kalıtsal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Sigara, KOAH için en önemli ve en iyi araştırılmış ve bilenen risk faktörüdür. KOAH gelişiminde rol oynayan diğer faktörler Tablo 1'de görülmektedir (1, 2).

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri.

Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksiliği
Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu hiperreaktivitesi
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Semptomlar
Diyetle ilgilifaktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyetle antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

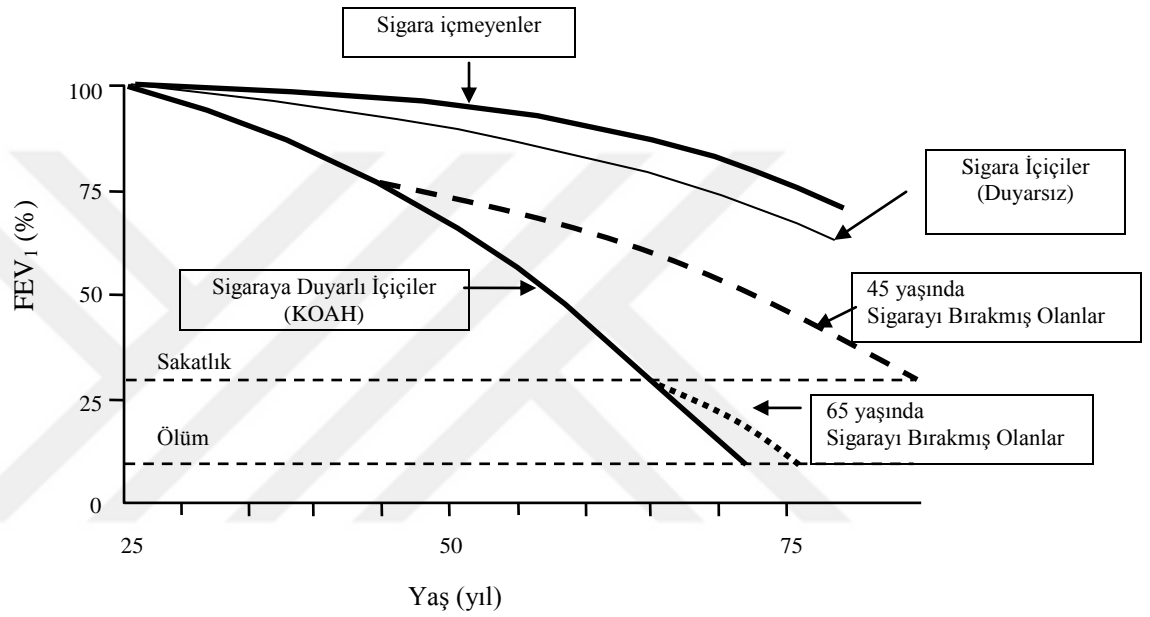
2.3.1. Sigara içiciliği

KOAH için en önemli risk faktörüdür. Gelişmiş ülkelerde, sigara veya diğer tütün ürünlerinin tümü, KOAH gelişim riskinin %80-90'ından sorumludur. KOAH'lı hastaların büyük bir kısmı sigara içicisi olmasına rağmen, sigara içicilerinin daha küçük bir kısmında (%10-20'inde) KOAH gelişmektedir. Duyarlı sigara içicisi olarak adlandırılan bu kişilerde, duyarlılığın neden arttığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinin etkisi olabilir (1, 2).

KOAH'lıların %80'i sigara içen hastalardır. Tütün ve KOAH arasında doza bağımlı ilişki vardır, fazla sigara içenlerde KOAH gelişme riski daha yüksektir. Hem sigara içme süresi hem de günlük içilen sigara miktarı önemli görülmüşse de, sigara içme süresinin KOAH gelişme riski açısından daha önemli olduğu saptanmıştır. Sigara içenlerin %20'sinde KOAH gelişmektedir. Tüm sigara içenlerde değil de, niçin sigara içenlerin sadece %20'sinde KOAH geliştiği tam bilinmemektedir, genetik başta olmak üzere diğer faktörlerinde burada etkili olabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan sigara içen kişilerin hangisinde KOAH gelişeceğini gösteren bir ön test veya belirteç bulunmamaktadır (1, 2, 15, 16). Yaşamları boyunca sigara içenlerin %40'ında, hatta daha fazlasında kronik bronşit semptomları gelişmektedir (8). Kronik bronşit solunum fonksiyonlarında hızla azalmayla ilişkili olup KOAH gelişme riskini ve mortalitesini artırmaktadır (17, 18). Genel nüfus örneklem verileri hem kadınlar hem de erkekler

arasında solunum semptomlarının sigara içenlerde sigara bırakanlara ve sigara içmeyenlere göre daha sık görüldüğünü göstermiştir. Kronik öksürük erkek ve kadınlarda sigara içme durumuna göre sırasıyla, sigara içenlerde %24-%30.6, sigarayı bırakanlarda %4.7-%6.5 ve sigara içmeyenlerde %4-%5 oranında saptanmıştır.

Fletcher ve Peto'nun 1977 yılında yayınlanan çalışması, sigarayı içme veya bırakma durumunun birinci saniye zorlu ekspiratuvar hacmindeki (FEV_1) yıllık azalmaya etkileri konusunda önemli bilgiler sağlamıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Sigara içme/bırakma durumunun solunum fonksiyon testlerindeki yıllık azalmaya etkisi.

Normalde 35 yaşından sonra sigara içmeyenlerin FEV_1 değerlerinde 18-30 ml azalma gözlenir. Sigara içenlerin FEV_1 değerlerinde azalma miktarı sigara içmeyenlerin iki katıdır. Sigara içenlerin %15-20'sinde (sigaraya duyarlı içiciler) yıllık FEV_1 azalması 120-150 ml'e çıkmaktadır. Kişi sigarayı bırakırsa mevcut solunum fonksiyonlarında bozulma düzelmemekle birlikte, yıllık FEV_1 azalma hızları düşmektedir. Bu sonuçlar, daha sonra yapılan Akciğer Sağlığı Çalışmasıyla da doğrulanmıştır (1, 19, 21). FEV_1 değerlerinde hızla azalmanın mortaliteyle ilişkili olduğu gösteren önemli çalışmalar vardır. Tütün, erken erişkin dönemde FEV_1 'deki azalmanın başlangıç yaşını öne çeker, orta ve ileri yaşlarda gözlenen FEV_1 azalmasını

daha da hızlandırır. İçilen sigara miktarı ile FEV₁ azalma hızı arasında doz ilişkisi vardır (21, 24).

Finlandiya’da yapılan 30 yıllık izlem çalışmasında, KOAH’ın kümülatif insidansı halen sigara içenler, sigarayı bırakanlar ve sigara içmeyenlerde sırasıyla %32, %14 ve %12 oranında olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, sigara içen ve kronik bronşiti olan kişilerin yarısında, sigara içmeyen kronik bronşiti olan kişilerin ise beşte birinin azında daha ileriki yıllarda KOAH geliştiği saptanmıştır (23, 25). İsveç izlem çalışmasında, orta ve ileri yaş gruplarında KOAH insidansı sigara içenlerde (%10.6-%18.8), sigara içmeyenlere (%1.6-%7.6) göre 6 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (26). Norveç izlem çalışmasında KOAH tanısı erkeklerde %8.6, kadınlarda %3.6 oranında bulunmuştur. Dokuz yıl süresince izlenen kişilerde, 20 paket-yıldan fazla sigara içenlerde KOAH görülme sıklığı %22.7 olarak saptanırken, sigara içmeyenlerde ise KOAH görülme sıklığı sadece %1.8 olarak bulunmuştur (26). Normal solunum fonksiyonlarına sahip 30-60 yaşlarında 8045 bireyin 25 yıl süresince izlendiği Kopenhag ili kalp çalışmasında, sigara içenlerin %25’inde orta ve daha yüksek evrelerde KOAH geliştiği saptanmıştır. Bu süre boyunca erken dönemde sigara bırakanlarda ağır KOAH’ın saptanmadığı gözlenmiştir (17). Avrupa Toplum Akciğer ve Kalp Survey (ECRHS) çalışmasının verilerine göre, 20-44 yaşlarında genç erişkinlerde KOAH insidansı %2.8, fazla sigara içenlerde KOAH insidansı % 5.7 olarak bulunmuştur (16, 27).

Tütünün KOAH’ın gelişmesine neden olan zararlı etkilerine kadınların daha duyarlı oldukları son çalışmalarda gösterilmiştir. KOAH tanılı kadınlarda yıllık FEV₁ azalması KOAH tanılı erkeklere göre daha hızlı olmaktadır (28). Paket-yıl başına kaybedilen tahmini FEV₁ değerinin kadın sigara içicilerde 7.4 mL, erkek sigara içicilerde 6.3 mL olduğu bildirilmiştir (22). Kırk yaşından büyük 169871 Çinli erişkinin 8.3 yıldır takip edildiği çalışmada, sigara içme prevalansı ve topluma atfedilen riskin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna rağmen, tütüne bağlı ölüm riskinin kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu, kadınlarda KOAH’ın tütünle ilişkili görülen en sık hastalık olduğu gösterilmiştir (29).

2.3.2. Pasif sigara içiciliği

Sigara içmeyenlerin sigara dumanı etkisinde kalmasını ifade eden “pasif sigara içiciliği” de, solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine neden olabilir. Sigara içen ebeveynlerin çocuklarında solunum semptomları ve solunum yolu hastalıklarının

prevalansı yüksektir. Bu çocukların solunum fonksiyon testlerinde (SFT), sigara içmeyen ailelerin çocuklarına göre küçük ama ölçülebilir farklar görülmüştür (1, 2). Pasif sigara maruziyeti olan kadınlarda pasif sigara maruziyeti olmayanlara göre ortalama FEV₁ değerlerinin 90-130 ml daha düşük olduğu saptanmıştır. Oniki yıllık mortalite karşılaştırma çalışmasında sigara içmeyen kadınlarda pasif sigara maruziyeti KOAH'dan ölüm riskini 5.7 kat artırdığı gösterilmiştir (30).

2.3.3. Alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği

KOAH'ta en iyi bilinen genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir ve hastaların %1-2'sinde görülür. Sigara içiminin eşlik etmesi durumunda, AAT eksikliği panlobuler amfizem gelişme riskini artırır (1, 2).

2.3.4. Mesleksi Maruziyet

Meslekleri nedeniyle zararlı maddeler soluyan kişiler ayrıca sigara da içiyorlarsa, KOAH gelişme riski daha da artmaktadır. Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yeterince yoğun ve uzun süre karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığında, birinci saniyede zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur. 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, 2, 31).

2.3.5. Çevresel Kirlilik

Ev içi ve ev dışı ortamdaki kirli hava, KOAH morbiditesini arttırmaktadır. Büyük kentlerdeki yüksek düzeyde hava kirliliği, kalp ve akciğer hastalıklarını için önemli risk faktörleridir. Ancak hava kirliliğinin, KOAH gelişimindeki rolünün, sigaraya göre oldukça az olduğu tahmin edilmektedir (1, 2, 31). Ayrıca, hava kirliliği, KOAH ataklarında önemli bir risk faktörüdür (32).

Evlerde ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan çeşitli bitkisel ve hayvansal yakıtlar (biomass) karbonmonoksit ve iritan özellikteki NO (Nitrik Oksit) kaynakları olup, havalandırmanın yetersiz olduğu durumlarda iç ortam kirliliğine yol açarak, KOAH gelişmesinde rol oynayabilir. Kırsal bölgelerde, kadınlarda görülen önemli bir KOAH nedenidir (1, 2, 31).

2.3.6. Diğer risk faktörler

KOAH prevalans ve mortalitesi, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu fark genellikle sigara ve çevresel faktörlere bağlıdır. Özellikle son yıllarda kadınlardaki sigara içme oranının artmasına bağlı olarak bu fark azalmaktadır. Kadınların erkeklere göre sigaranın etkisi ve ciddi KOAH gelişimine daha duyarlı oldukları da bilinmektedir (31).

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, yetişkinlik dönemlerinde akciğer fonksiyonlarında azalma olduğu gibi KOAH risklerinin de arttığı bildirilmektedir (1, 2, 31).

Düşük sosyoekonomik koşullar ev içi ve ev dışı hava kirliliği, kötü beslenme ve diğer düşük sosyoekonomik koşulların yol açtığı faktörler, KOAH riskini artırmaktadır (1).

Çocukluk çağında özellikle de yenidoğan döneminde, geçirilen solunum yolu enfeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk oluşturur (32).

Malnutrisyon ve kilo kaybı solunum kas gücü ve kas kütlesini azaltarak, egzersiz kapasitesinde azalmaya ve yüksek KOAH morbiditesine neden olur.

2.4. Patoloji

KOAH, hava yolları ve akciğer parankimasının kronik enflamatuar 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 (1, 2, 33).

2.4.1. Santral hava yolları

Sigara dumanı ve diğer iritanlara kronik olarak maruz kalma, submukozal bez hücrelerinin sayısı ve büyüklüğünde artışa yol açmaktadır. Kronik bronşitte santral bronşlarda mukozada epitel değişiklikleri öncelikle goblet hücre hiperplazisidir. Diğer bronş duvar anomalileri, tüm duvar kalınlığında ve düz kasta artış, kronik inflamasyon, kıvrımdak ve elastik dokuda azalmadır. Epitelyal hücrelerde atrofi, skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma görülür (1, 2, 34, 35).

Kronik bronşitte artan bronş duvarı kalınlığı objektif olarak değerlendirilmeye çalışılmış, ortaya Reid indeksi çıkmıştır. Bu indeks bronşiyal duvar kalınlığına seröz-müköz bezlerin kalınlığının oranlanması ile elde edilir. Reid indeksi normalde 0,4 ya da daha küçük değerdedir. 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 (35).

2.4.2. Periferik hava yolları

İç çapı 2 mm'den küçük olan periferik hava yolları, KOAH'lı hastaların akciğerlerinde hava akımına direnç artışının görüldüğü temel bölgelerdir. Hava akımı direncindeki bu artışın altında yatan temel histolojik anormallikler membranöz ve respiratuar bronşiollerde görülür. Periferik hava yollarında, muköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve düz kas hipertrofisi görülür. Havayolu lümeninde ve komşu alveolar hava boşluklarında alveolar makrofaj artışı sıktır. Havayollarının yapısal desteğini sağlayan çevresel alveol duvarındaki bozulma da belirgin olabilir (1, 2, 34, 35).

2.4.3. Akciğer parankimi

Akciğer parankimindeki temel patolojik anormallikler alveol duvar harabiyeti ve genişlemiş hava boşluklarının oluşması, yani amfizemdir. Hastalığın asinüsteki lokalizasyonuna göre morfolojik tipte amfizem tanımlanmıştır (1, 2, 35). Bunlar; **Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentrlobüler) amfizem:** Sentrasiner amfizem asinüsün merkezi bölgesi ve respiratuar bronşiyollerde sınırlı fokal bir dilatasyon ve destrüksiyon alanıdır. Özellikle uzun süreli sigara içicilerde ve pnömokonyozda izlenen amfizem tipidir. Üst loblarda ve alt lobun üst bölgelerinde gelişir.

Panasiner (panlobüler) amfizem: Panasiner amfizemde, terminal bronşiyol distalindeki tüm hava boşlukları, yani asinüslerin tamamı etkilenmiştir. Alt loblarını tutar ve AAT eksikliğinde görülür.

Distal asiner (paraseptal, subplevral veya lokalize) amfizem: Terminal respiratuar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken periferik bölgelerde alveollerin duvarlarının hasarlanması sonucu plevra altlarında görülür. Distal asiner amfizem apikal bölge oluşumuna sebep olabilir ve özellikle gençlerde bülün rüptürü sonucu spontan pnömotoraks gelişebilir.

Düzensiz amfizem: Daha önce herhangi bir nedenle (örneğin, tüberküloz veya infarkt nedbesi) hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir.

2.4.4. Pulmoner damarlardaki değişiklikler

Damar duvarında kalınlaşma ve endotelial disfonksiyon temel değişikliklerdir. Bunu, damar düz kas artışı, CD8+ T lenfositler ve makrofajların damar duvarına infiltrasyonu izler (36). Hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar (1,2).

Pulmoner hipertansiyonda saptanabilecek histopatolojik bulgular küçük ve orta çaplı pulmoner arter duvarlarında media tabakasında hyalinizasyon ve fibrozis gelişmesi sonucu vasküler sklerozdur (35).

2.5. Patogenez

KOAH'ta gelişen akciğer inflamasyonu, proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak hava yollarında ve akciğer parankiminde hasar gelişimine neden olmaktadır (1, 2, 37).

2.5.1. Kronik İnflamasyon

Kronik inflamasyon ve sonuçları akciğerin tüm dokularında (periferik ve santral solunum yolları duvar ve lümeninde, akciğer parankiminde, pulmoner damarların duvarı) yer aldığı gibi aynı zamanda sistemik (çizgili kaslar, sistemik damarlar, periferik damarlar) bulgular oluşturmaktadır (37).

KOAH'da sigaranın etkisi ile inflamasyon periferik solunum yollarında başlamakta ve santral solunum yollarının katılımı ile sürmektedir. Sigara dumanı solunum yolu lümeninde önce epitel ve makrofajları etkiler. Respiratuar bronşiollelerin duvarında gözlenen erken lezyon mononükleer hücrelerin ve özellikle makrofajların artışıdır. Akım kısıtlanmasının ortaya çıktığı KOAH olgularında solunum yollarının duvarında makrofaj ve lenfositler, lümeninde ise nötrofiller vardır (37).

KOAH hastalarının balgam, indükte balgam ve BAL örneklerinde, aktif nötrofil sayısında artış tespit edilmiştir (38, 39, 40, 41). Sigara içenlerde FEV₁ değerindeki hızlı düşüş, balgamdaki artmış nötrofil düzeyi ile ilişkilidir (42). Sigarayı bırakanlarda, hava yollarındaki inflamasyonun devam etmesi, sigara maruziyetinin kalkmasına rağmen inflamasyonun devam ettiğini gösterir (43, 44). Hava yollarındaki nötrofiller için diğer güçlü kemoatraktan özellikteki sitokin LTB₄ olup, balgamda yüksek

düzeylede saptanmaktadır. Nötrofiller, nötrofil elastaz, katepsin G ve proteinaz 3'ün dahil olduğu serin proteinazlar ve MMP-8 ve MMP-9 sekrete ederler. Bu enzimler, alveolar destrüksiyona ve kronik mukus hipersekresyonuna neden olurlar (1). Hava yollarına nötrofil birikimi, vasküler adhezyonu gerektirir ve bronşial endotelyum üzerine E selektin ile düzenlenir (45). KOAH'da akciğerin farklı bölümlerinde nötrofiller, makrofajlar ve CD8 (+) lenfositlerde artış tipiktir (1). Özellikle KOAH alevlenmelerinde eozinofillerde artış mevcuttur (46).

KOAH'lı hastaların bronşiyal biyopsisi, BAL ve indükte balgamlarında yapılan çalışmalarda, büyük ve küçük hava yolları ile akciğer parankiminde makrofajların arttığı saptanmıştır (47,48). Makrofajlar, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), IL-8, LTB4 gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını kontrol eder (1,2). KOAH'lı hastalarda, CD8+ lenfositler granzyme-B, perforin ve TNF- α salgılayarak hücre yıkımına neden olur ve alveolar epitelyal hücrelerde apoptoza yol açarlar (49).

Sigara duman ile aktive olan epitelyal hücrelerden sentez ve sekrete edilen TNF- α , interlökin 1 β (IL-1 β), granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi çeşitli mediyatörler, inflamatuvar hücre farklılaşması, kemotaksisi ve aktivasyonunda görev almaktadır. Özellikle transforme edici büyüme faktör- β (TGF- β) küçük hava yollarındaki epitelyal hücrelerde lokal fibrozis oluşturur. Ayrıca nitrik oksit (NO), endotelin, araşidonik asit ve sitokin gibi çeşitli proinflamatuvar mediatörleri de sentez edebildiğini göstermiştir. Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) reseptörlerinin, ratlarda bloklanması alveolar hücrelerin apoptozisini artırır ve amfizem benzeri patolojiye neden olur (1, 37). Dentritik hücrelerin immün yanıtın başlamasında temel rol oynadıklarına inanılır. Makrofaj, lenfosit ve nötrofil gibi inflamatuvar hücreleri aktive edebilmektedir (50).

2.5.2. Proteinaz-antiproteinaz dengesizliği

KOAH, proteinazların aşırı üretimi ve aktivasyonu veya antiproteinazların üretiminin azalması ve inaktivasyonuna bağlı da ortaya çıkabilir. Sigara dumanı ve diğer risk faktörleri, inflamatuvar hücrelerden proteinaz kombinasyonu salınımına yol açarak oksidatif stres oluşumuna yol açabilir, diğer taraftan oksidasyon ile çeşitli antiproteinazların aktivitesinin azalmasına yol açabilir. KOAH patogenezinde rol alan önemli proteinazlar; nötrofiller tarafından üretilen elastaz, katepsin-G, proteinaz-3 makrofajlar tarafından üretilen katepsin B, L, S ve çeşitli MMP'lardır. Proteinazlar, başta elastin ve kollajen olmak üzere, alveol duvarını yıkabilirler. KOAH patogenezinde

yer alan önemli antiproteinazlar α 1-antitripsin, sekretuar lökoproteinazlar ve MMP doku inhibitörleridir. Nötrofil elastazlar parankim yıkımı yanısıra, muköz bez hiperplazisi ve mukus sekresyonu yaparlar (51, 52, 53, 54).

2.5.3. Oksidatif Stres

KOAH'da oksidanların artışına bağlı olarak oksidan-antioksidan dengesizliği gelişmektedir. H_2O_2 ve NO sigara dumanı ile oluşturulan ya da inflamatuvar hücrelerden serbestleşen ve direkt ölçülebilen oksidanlardır.

H_2O_2 hem stabil hem de alevlenme dönemlerinde KOAH'lının nefesinde artarken, nitrik oksit özellikle alevlenme döneminde artmış olarak ölçülmektedir (52, 53).

Oksidatif stres, çeşitli yollarla KOAH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asit gibi biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek, ekstrasellüler matriks hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümlerine yol açmaktadırlar. Oksidatif stres aynı zamanda proteinazları aktive ederek ve AAT, sekretuar lökosit proteaz inhibitörü (SLPI) gibi antiproteinazları inaktive ederek proteinaz-antiproteinaz dengesizliğine de yol açmaktadır. Oksidanlar; IL-8, TNF- α gibi inflamatuvar genlerin ekspresyonunu yöneten transkripsiyon faktörü Nükleer Faktör-kappa B'nin (NF- κ B) aktivasyonu ile inflamasyonu artırmaktadır. Oksidatif stres ayrıca reversibl havayolu daralmasında da rol alabilmektedir (1, 37).

2.6. Fizyopatoloji

KOAH'da fizyolojik anormallikler, mukus hipersekresyonu, siliyer disfonksiyonu, havayolu obstruksiyonu ve aşırı havalanma bulguları, gaz değişim anormallikleri, PHT ve sistemik etkilerdir (1).

2.6.1. Mukus hipersekresyonu ve siliyer disfonksiyon

KOAH'da inflamatuvar mediyatörlerin etkisiyle mukus sekrete eden hücrelerde hipertrofi ve sayılarında artış mukus hipersekresyonuna yol açar. Bu değişiklikler KOAH'daki ilk fizyolojik bulgulardır. İleri dönemlerde silyalı epitel hücrelerde skuamöz metaplazi gelişebilir (1).

2.6.2. Hava yolu daralması ve hiperinflasyon

KOAH'da saptanan temel fizyopatolojik değişiklik ekspiratuvar hava akımı obstruksiyonudur. Bu sonuçtan sorumlu iki temel patofizyolojik süreç bulunmaktadır.

Bunlardan birinci mekanizma, proteolitik akciğer parankim hasarıdır. Bu hasar, amfizem gelişimine ve akciğer esnekliğinde kayba neden olmaktadır. Akciğerlerin elastik geri çekilme (recoil) özelliğindeki kayıp, hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Bu durum, hava yollarının ekspirasyonda erkenden kapanmasına ve akciğerde hava hapsine yol açar. İkinci mekanizma ise küçük hava yolu hastalığıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis, bu hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Küçük hava yolu hastalığı ve amfizem, hem hava yolu direncinde artmaya hem de maksimum ekspiratuar hava akım hızında azalmaya neden olur. Hava yolu duvarındaki kalınlaşma hava yolu daralmasında artışa ve alveolar desteğin kaybına yol açar (1, 2).

Hava akımını etkileyen patolojik değişikliklerin farklı dağılım göstermesi ventilasyon-perfüzyon dengesizliğiyle sonuçlanır. Kronik hava yolu obstrüksiyonunun en önemli sonuçlarından biri, akciğerlerde aşırı hava birikmesidir. Bu durum, rezidüel volüm (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve bazen de total akciğer kapasitesi (TLC)'nde artışa neden olur. Akciğerin aşırı havalanması, inspiratuar kasların istirahatteki uzunluğunu kısaltır ve sonuçta bu kasların kontraksiyonda oluşturacakları kuvvetin azalmasına yol açar (1, 2).

2.6.3. Gaz değişim anormallikleri

Bazı akciğer alanlarında ventilasyona nazaran perfüzyonun düşük seyretmesi (yüksek V/Q oranları) ve ölü boşluk ventilasyonunun oluşması, diğer akciğer alanlarında ise perfüzyona nazaran ventilasyonun düşük seyretmesi (düşük V/Q oranları) ve hipokseminin gelişmesidir. Amfizemde elastik geri çekilmenin azalmasına bağlı olarak ventilasyon azalır, bu durumda hipoksiyi artırır. Yüksek ventilasyon-perfüzyon alanları ise ölü boşluk oluşturur. İlerleyen olgularda periferik hava yollarında obstrüksiyon, parankimal hasar, pulmoner damar anormallikleri akciğer gaz değişim kapasitesini azaltarak, önce hipoksi daha sonra hiperkapni gelişimine neden olur. Ventilasyon-perfüzyon dengesizliği anormal gaz değişiminin en önemli sebebidir. Pulmoner arteriyollerde hipoksik vazokonstrüksiyon da perfüzyonu azaltır,

alveolar hipoventilasyon ve solunum kaslarında aşırı çalışma hipoksemi, hiperkapni ve solunumsal asidoza yol açar (1, 2).

2.6.4. Pulmoner Hipertansiyon ve Kor Pulmonale

KOAH ileri evresinde görülen en önemli kardiyovasküler komplikasyon ve kötü prognoz göstergesidir. KOAH'da PHT, vazokonstriksiyon, pulmoner arterlerde yeniden yapılanma, damar duvarlarında kalınlaşma, pulmoner kapiller yatakta destrüksiyona bağlı olmaktadır. PHT, kor pulmonale gelişimi ile ilişkilidir. Sağ ventrikülde hipertrofiye yol açar (1, 2).

2.6.5. Sistemik bir hastalık olarak KOAH

KOAH son yıllarda sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. KOAH hastalarında tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 8 (IL-8) gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerinde artış olduğu tespit edilmiştir (48, 56). Kronik metabolik durumdan sorumlu tutulan bu ve diğer mediyatörler sonuç olarak kilo kaybı, kas erimesi ve periferik kas metabolizmasında yaşanan değişikliklere (yapısal değişimler, mekanik etkiler, kas uzunluğunda olan değişimler) yol açmaktadır (57,58). Ayrıca bazı KOAH hastalarında testesteron gibi bazı anabolik hormonların düzeyi de düşüş göstermektedir (1, 2).

KOAH'ta kilo kaybı sıktır. Düşük vücut kitle indeksi KOAH'ta bağımsız bir mortalite belirteçidir. Hastaların önemli bir kısmında periferik iskelet kas erimesi ve kas güçsüzlüğü gelişmektedir (59). KOAH hastalarının %20-40'ında yağsız kitle düzeyinde düşüş saptanmaktadır. Yağsız kitle düzeyinin kaybı ile kendini gösteren beslenme eksikliği egzeriz toleransında, kas gücünde ve yaşam kalitesinde yaşanan düşüşlerle bağlantılıdır (60, 61, 62).

İlerlemiş KOAH'larda sık olarak karşılaşılan hipoksinin kas protein sentezini engellediği ve hiperkapniye bağlı olarak gelişen asidozun ise proteolize yol açtığı saptanmıştır. Genellikle KOAH ataklarının tedavisinde ve bazende uygunsuz olarak kronik idame tedavisinde kullanılan sistemik kortikosteroidler erken dönemde proteolizde artışa yol açabilir. Sedanter yaşamda KOAH'ta görülen kas disfonksiyonuna katkıda bulunan faktörlerdendir (1, 2, 37).

2.7. Klinik Özellikler

2.7.1. Semptomlar

Hastaların başlıca semptomları; öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hışıltılı solunumdur. Hastalığın erken döneminde hastaların çoğunda hiçbir semptom

bulunmaz veya hastalar semptomlarını önemsemezler. Semptomların şiddeti ile akciğer fonksiyonları arasında zayıf ilişki vardır.

Öksürük, KOAH gelişiminde çoğunlukla ilk semptomdur. Başlangıçta sabahları aralıklı olur. Öksürük sıklıkla produktiftir ve hastalar tarafından sigaraya bağlanır, çoğunlukla önemsenmez.

Balgam başlangıçta sabahları, daha sonraları tüm gün boyunca olmaktadır. Genellikle yapışkan, mukoid ve küçük miktarlardadır. Balgam renginde ve miktarında değişiklik enfeksiyöz alevlenme olarak değerlendirilir.

Dispne, başlangıçta eforla ortaya çıkar. Ancak hastalığın ilerlemesi, nefes darlığını hafif egzersiz veya istirahatta bile ortaya çıkarır. Eforla ortaya çıkan nefes darlığı genellikle 50 yaşından sonra belirginleşir. Bu sırada hastalarda orta şiddette veya ileri derecede hava akımı kısıtlanması ile uyumlu fonksiyon bozukluğu vardır.

Hastalık ilerledikçe ataklar sıklaşır. İleri aşamalarda hipokseminin sonucu olarak siyanoz gelişir. Hipokseminin daha da belirginleşmesi ile hiperkapni de oluşur. Sabahları oluşan baş ağrısı hiperkapniyi düşündürmelidir. Hipoksemik ve hiperkapnik hastalarda sağ kalp yetmezliği ve ödem gelişmektedir.

KOAH'ın ileri aşamalarında anoreksi ve kilo kaybı görülür. Kilo kaybı akciğer fonksiyonlarının daha da kötüleşmesine neden olduğu gibi, akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşme de kilo kaybına yol açabilmektedir (1, 2, 63, 64).

2.7.2. Öykü

Her hastada detaylı anemnez alınmalıdır. Sigara öyküsü ayrıntılı sorulmalıdır. Hastanın sigaraya ne zaman başladığı, günde kaç adet içtiği, kaç yıldır içtiği sorgulanmalıdır. Sigarayı bırakmış ise ne zaman, hala içiyorsa arada hiç bırakıp bırakmadığı sorulmalıdır. Mesleksi, çevresel maruziyet ve hastanın hobileri sorulmalıdır. Hastanın astım, allerji, tüberküloz, çocukluk çağında ve sonrasında başka bir enfeksiyon veya hastalık geçirip geçirmediği özgeçmişte sorulmalıdır.

Soygeçmişte ailede KOAH veya başka bir solunum hastalığı olan kişilerin olup olmadığı sorulmalıdır. Hastanın daha önce KOAH atağı geçirip geçirmediği, varsa acil başvuruları ve hastane yatışları sorgulanmalıdır.

Hastaların kalp, nörolojik hastalıklar gibi ek hastalıkları, depresyon, anksiyete semptomlarının olup olmadığı, daha önceki ve şu an kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Ayrıca hastanın günlük aktivitesi, iş gücü ve ekonomik kayıpları incelenmelidir (1, 2, 63, 64).

2.7.3. Fizik Muayene

KOAH'da semptomlarının olduğu gibi fizik muayene bulgularının da hava yolu obstrüksiyonunun derecesiyle ilişkisi zayıftır. Bu nedenle fizik muayenenin normal olması KOAH tanısından uzaklaştırmaz. Ayrıca, KOAH'ın erken evresinde fizik muayene normaldir.

Solunumsal fizik muayenede inspeksiyonda, fiçi göğüs, büyük dudak solunumu, yardımcı solunum kaslarının kullanımı olabilir. Palpasyonda göğüs ekspansiyonunda azalma olur. Perküsyonda, hiperinflasyon veya olası büle bağılı olarak vokal fremitus artabilir. Oskültasyonda, ekspiryum uzaması, ronküs, kaba ral duyulabilir veya solunum sesleri azalmış olabilir. Kalp oskültasyonunda ikinci seste çiftleşme, pulmoner veya triküspit yetmezliği üfürümü gibi kor pulmonale bulguları tespit edilebilir (1, 2, 63, 64).

Sistemik fizik muayenede boyun venöz dolgunluğu, karaciğer büyümesi, periferik ödem olabilir. Kas kitle kaybı veya periferik kas zayıflığı malnütrisyonu düşündürebilir. Mukozal membranların mavimsi renk alması (siyanoz) hipokseminin göstergesi olabilir (1, 2, 63, 64).

2.8. Tanı Yöntemleri

2.8.1. Solunum Fonksiyon Testleri

SFT, KOAH'lı olgularda tanının konulmasında, hastalık şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve tedaviye yanıtın izlenmesinde, prognozun değerlendirilmesinde önemlidir.

Spirometri ölçümlerinde yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleri kullanılmalıdır. Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV1) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV1/FVC) hesaplanmalıdır.

Zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan FEV1 havayolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve en güvenilir parametredir. KOAH'ta ilk etkilenen alan periferik havayollarıdır. Zorlu ekspirasyon ortasındaki akım hızı (FEF25-75), küçük havayolları obstrüksiyonu hakkında bilgi veren hassas bir testtir. FEF50 ve FEF75 gibi akım hızlarında küçük havayolları obstrüksiyonunda azalır. KOAH hastalarında tipik olarak hem FVC, hem de FEV1 azalmıştır. Hava akımı kısıtlamasının varlığı bronkodilatör sonrası $FEV1/FVC < 0.70$ şeklinde tanımlanır (1, 2,

65). KOAH'lı hastalarda akım-volüm halkasında, ekspiratuvar akımlarda kısıtlanma konkav ve kollaps tipinde saptanır (1, 2, 66).

Reversibilite testinde, FEV1'de bazal değere göre bronkodilatör uygulaması sonrasında %12'lik veya 200 ml artış olması havayolu obstrüksiyonunun reversibl olduğunu gösterir. KOAH'ta reversibl komponent görülebilmekle birlikte astım kadar belirgin değildir, bu nedenle astım ile KOAH'ın ayırıcı tanısında önemlidir. Ayrıca KOAH'ın en önemli prognoz göstergelerinden birisi bronkodilatör ile ortaya çıkan FEV1 değişmesidir. Bronkodilatör testinin KOAH'ın stabil evresinde yapılması önerilmektedir (1, 2).

Statik Akciğer Volümleri: Akciğer volümlerinde ilk değişiklik RV'deki artıştır. KOAH hastalarında FRC, RV ve RV/TLC artmıştır. RV artışına bağlı olarak VC azalmış olabilir. Ağır amfizemde TLC'de belirgin artış saptanır (1, 16). Hiperinflasyon gelişen olgularda FRC'deki artma, IC'deki (İnspiratuvar kapasite) azalmayla birlikte. 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 (65). İnspiratuvar fraksiyon (IC/TLC) hiperinflasyonun derecesi gösterir ve mortaliteyle ilişkili bir parametredir (1, 2, 66).

Difüzyon Kapasitesi: Amfizemde alveoler-kapiller yatak kaybına bağlı difüzyon kapasitesi azalmıştır. Difüzyon kapasitesi ölçümü (DLCO), amfizemi astımdan ayırmada klinik önem taşır. DLCO amfizemde azalırken, astımda normal hatta yüksek bulunur. DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveolar volüme oranı olan transfer katsayısı (DLCO/VA)'nın da azalması amfizem için tipik bir bulgudur (1, 2, 66).

Havayolu Direnç Ölçümü: Havayolu rezistansı (Raw) havayollarında her bir birim akıma karşı oluşan basınç farkı olup, vücut pletismografi aracılığıyla alveol ve ağız içi basınçları arasındaki farklar hesaplanmak suretiyle ölçülmektedir. Raw doğrudan havayolu çapını yansıtan bir parametredir. KOAH'ta, hava yolunda sekresyon artışı, mukoza hiperplazisi, düz kas hipertrofisi/konstrüksiyonu veya amfizemde olduğu gibi elastik recoil azalması sonucunda gelişen kollaps ile havayolları daralır ve Raw artar, hava yolu iletimi (Gaw) azalır (1, 2, 65, 66).

Solunum Kas Fonksiyonu: KOAH'ta maksimum inspiratuvar basınçlar pulmoner hiperinflasyon sonucu inspiratuvar kasların aşırı yüke karşı çalışarak yorulması

sonucunda azalır. Maksimum ekspiratuar basınçlar ise genellikle hastalığın ileri evrelerine kadar normaldir. Maksimal inspiratuar basınç (MİP, Pmax) kapalı hava yoluna karşı inspirasyon esnasında elde edilen en yüksek subatmosferik basınçtır. Diyafragma, interkostal ve aksesuar solunum kaslarının fonksiyonlarını yansıtır. KOAH'lı hastalarda belirgin düşme gösterir. Maksimal ekspiratuar basınç (MEP, Pmax) ise kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu ekspirasyon sırasında elde edilen en yüksek basınçtır. Ekspiratuar kasların fonksiyonlarının yanı sıra akciğer ve toraksın elastik recoil özelliklerini yansıtır. KOAH'ta solunum kas fonksiyon ölçümleri; beslenme bozukluğu ve steroid miyopatisinden kuşkulandığında ya da FEV1 ile nefes darlığı arasında uyumsuzluk olduğunda yapılmalıdır (1, 2, 65, 66).

2.8.2. Akciğer Radyografisi

Arka-ön ve yan akciğer grafisi tüm hastalarda çekilmelidir. Grafi bulguları, KOAH tanısı için duyarlı değildir. Amfizem, aşırı havalanma bulguları, diyafragmaların aşağıda ve düzleşmiş olması, bronkovasküler gölgelerin azalması, yan grafide göğüs ön arka çapında ve retrosternal havalı bölgede artış olabilir. Aynı zamanda akciğer grafisi, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile ilgili bilgilerde verir. Pnömoni, bronşektazi, akciğer kanseri, plevral effüzyon ve pnömotoraks gibi hastalıkların ayırıcı tanısında da önemlidir. Lateral grafide diyafragram ile sternum arasındaki açı genişlemiş, toraks ön-arka çapı artmıştır (1, 2, 67).

2.8.3. Arter Kan Gazları

Oksijen saturasyonu (SaO₂) ≤ %92 olduğunda arteriyel kan gazları (AKG) ölçümüne başvurulur. AKG orta şiddette ve ağır KOAH hastalarının değerlendirilmesinde gereklidir. FEV₁ < %50 oluncaya kadar genellikle hipoksemi görülmez. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir (2).

2.8.4. Diğer Testler

Elektrokardiyografi ve ekokardiyografi sekonder pulmoner hipertansiyon (kor pulmonale) bulgularının değerlendirilmesinde önemlidir. Ekokardiyografi'de pulmoner arter basıncını (PAB) ölçümü sağ kalp yetmezliği (kor pulmonale) için gereklidir (2).

KOAH alevlenmesinde enfeksiyon kliniği olan hastalarda, balgam gram boyaması ve balgam kültürü yapılmalıdır (2).

Hipoksemisi olan KOAH hastalarında savunma mekanizması olarak eritropoetin salgılanmasının artması, eritrosit sayısında artışa (sekonder polisitemi) neden olur. Bunun en önemli bulgusu hematokrit yüksekliğidir (1, 2).

Bilgisayarlı Tomografi: KOAH hastalarının rutin değerlendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) önerilmemektedir. Dev büllere sahip hastalarda akciğer rezeksiyonunun sağlayacağı yararın tahmini, volüm azaltıcı cerrahiye karar verilmesi veya bronşektazi, pulmoner emboli, akciğer kanserinden şüphelenildiğinde BT istenmelidir (2).

2.8.5. Özel Testler

Egzersiz testleri kapsamında, altı dakika yürüme testi (6DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) bu amaçla kullanılabilir. Bu testler nefes darlığı şiddetinin ve egzersiz kapasitesinin saptanmasında, mortalite riskinin belirlenmesinde ve akciğer rezeksiyon cerrahisi öncesi değerlendirmede yararlıdır. Günlük fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi prognozu öngörmeye egzersiz kapasitesinin ölçümünden daha yararlı olabilir ve bu amaçla akselerometreler kullanılabilir (2, 68).

Hastanın günlük aktivitesinde oluşan kayıpları tespit etmede yardımcı olan yaşam kalitesi anketleri kullanılır. Ancak hastalığın birden fazla semptomu neden olması ve sağlık durumuna, yaşam kalitesine etkileri nedeniyle hastalığa spesifik yaşam kalitesi anketleri veya sağlık durumu anketleri geliştirildi. Bunlardan Saint George's Solunum Anketi (SGRQ-Saint George's Respiratory Questionnaire) (69) veya kronik solunum anketi (CRQ-Chronic Respiratory Questionnaire) (70) uzun olmaları nedeniyle rutin kullanım için uygun değildirler (2).

Sigara içmeyen, erken yaşta KOAH gelişen ve aile öyküsü olan hastalarda AAT düzeyi ölçülmelidir (2).

Uyku Çalışması (Polisomnografi), özellikle uyku apne sendromundan kuşku edildiğinde noktürnal oksijen desatürasyonu olanlarda gerekebilir (2).

2.9. Ayırıcı Tanı

KOAH, astım başta olmak üzere diğer obstrüktif akciğer hastalıkları ve benzer klinik bulgulara sahip akciğer (intertisyel akciğer hastalıkları, bronşektazi, pulmoner tromboemboli, uyku hastalıkları) ve kardiyak hastalıklarla karışabilmektedir (1,2). Tablo 2'de KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar ve farklılıkları görülmektedir.

Tablo 2. KOAH Ayırıcı Tanısı

Tanı	Özellikler
KOAH	Başlangıç orta yaşlarda, yavaş ilerleyen semptomlar, uzun süre sigara içme öyküsü
Astım	Başlangıç erken yaşlarda, Gece veya günün ilk saatlerinde semptomlar gözlenir, alerji, rinit ve/veya ekzema varlığı, Aile hikayesi, Çoğunlukla reversible hava yolu obstrüksiyonu
Konjestif kalp yetmezliği	Oskültasyonda bazallerde ince raller, Akciğer grafisinde genişlemiş kalp Pulmoner ödem
Bronşektazi	Solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon Çok miktarda pürülan balgam Çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonla birliktelik Oskültasyonda kaba raller Akciğer grafisi ve/veya tomografisinde bronşiyal dilatasyon ve bronşiyal duvar kalınlaşması
Tüberküloz	Tüm yaşlarda başlayabilir Göğüs radyografisinde akciğerde infiltrasyon Mikrobiyolojik doğrulama
Obliteratif Bronşiolit	Prevalansı yüksek bölgelerde bulunma 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

2.10. Hastaların Klinik Değerlendirilmesi

KOAH hastalığının değerlendirilmesinin amacı, hastalığın şiddetinin belirlenmesi, hastanın sağlık durumunun belirlenmesi, gelecekte olabilecek alevlenme, hastaneye yatış ya da ölüm riskinin belirlenmesi ve tedaviyi belirlemektir. Bu amaçlara ulaşmak için, hastanın semptom düzeyi, spirometrik bozukluğunun ağırlığı, alevlenme riski ve eşlik eden hastalık varlığı ayrı ayrı değerlendirilmelidir (1, 2).

2.10.1. Evreleme

Hastaları SFT değerlerine göre evrelendirmek hastalığın izlenmesi ve tedavisinin düzenlenmesinde önemlidir. Hastaların evrelendirilmesi epidemiyolojik, klinik çalışmalar ve sağlık harcamalarının planlanmasında önemlidir. ATS-ERS (American Thoracic Society-European Respiratory Society) ve GOLD klavuzlarındaki FEV₁ değerlerine göre yapılan evrelendirmeler yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 2).

Tablo 3. Bronkodilatör sonrası FEV₁ 'e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi (Bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC < %70 olan hastalarda)

KOAH evrelemesi	Spirometri (bronkodilatör sonrası)
GOLD 1: Hafif	FEV ₁ /FVC <0,70 FEV ₁ ≥ %80 (beklenenin)
GOLD2: Orta	FEV ₁ /FVC <0,70 %50 ≤ FEV ₁ < %80 (beklenenin)
GOLD3: Ağır	FEV ₁ /FVC <0,70 %30 ≤ FEV ₁ < %50 (beklenenin)
GOLD4: Çok ağır	FEV ₁ /FVC <0,70 FEV ₁ < %30 (beklenenin)

2.10.2. Semptomların Değerlendirilmesi

KOAH'da semptomların değerlendirilmesinde GOLD 2011 tarafından Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi (Modified British Medical Research Council) (mMRC) ve COPD Assessment Test (CAT) önerilmektedir (1, 2, 75, 76). mMRC dispne skorlaması KOAH hastalarının sağlık durumunun diğer bileşenlerini ve mortaliteyi göstermede anlamlı bulunmuştur (Tablo 4) (2, 75). CAT ise KOAH hastalarının günlük yaşamı ile ilgili değerlendirme yaparak sağlık durumlarını göstermeye yönelik 8 soruluk bir anket olup skorlar 0-40 arasında değişmektedir (Tablo 5) (76, 77) CAT skoru 10 ve üzeri olan hastalarda yaşam kalitesi daha kötü olduğu saptanmıştır. Dünya genelinde farklı dillere çevrilerek güvenilirlik ve geçerlilik analizleri yapılmıştır (78, 79). Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği de gösterilmiştir (2,77). CAT skorları SGRQ skorlarıyla korelasyon göstermektedir (80).

Tablo 4. Nefes darlığının şiddetini değerlendiren mMRC nefes darlığı skalası.

Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersizde nefes darlığı
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğünde ya da hafif yokuş çıkarken nefes darlığı
2	Nefes darlığı nedeniyle düz yolda kendi yaşlarına göre daha yavaş yürüme ya da ara ara durup dinlenme ihtiyacı
3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefes darlığı
4	Nefes darlığı yüzünden evden çıkamama veya giyinip soyunurken nefes darlığı

Tablo 5. KOAH Değerlendirme Testi (CAT).

Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler	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
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde 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 çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden 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
Toplam skor			

2.10.3. Birleşik KOAH Değerlendirilmesi

Hastalık şiddetinin derecelendirilmesinde tek başına FEV₁ yeterli bir kriter değildir. Bu yaklaşım ile semptomatik değerlendirmenin, spirometrik ve/veya alevlenme riski ile birleştirilmesi planlanmıştır. Birleşik değerlendirme sistemi GOLD tarafından önerilmektedir (Şekil 2) (2). Spirometrik olarak hangi GOLD evresinde olduğuna bakılır. Eğer GOLD 1 ve 2 ise düşük risk, GOLD 3 ve 4 ise yüksek risklidir. Semptomların değerlendirilmesinde mMRC dispne skalası veya CAT anketi önerilmektedir. mMRC değeri ≥ 2 veya CAT skoru ≥ 10 olması, hastaların semptomlarının fazla olduğunu göstermektedir. Alevlenme riskini belirlenmesinde ise GOLD spirometrik sınıflandırma veya daha önceden geçirilmiş olan alevlenme öyküsü kullanılmaktadır. Son bir yıldaki alevlenme sayısı 0 veya 1 ise düşük riskli, 2 ve üzerindeyse yüksek risklidir. Hasta son bir yılda alevlenme nedeniyle 1 veya daha fazla hastanede yatarak tedavi olduysa o zaman yüksek risklidir. Bu yaklaşıma göre hastalar 4 grupta incelenmektedir. GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme/yıl ve alevlenmeye bağlı hastaneye yatış yok, CAT <10 veya mMRC 0-1 olup, A grubunu (düşük risk, az semptom) kapsamaktadır. GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme/yıl veya hastaneye yatışa neden olan alevlenme yok, CAT ≥ 10 veya mMRC ≥ 2 olup, B grubunu (düşük risk, fazla semptom) kapsamaktadır. GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya ≥ 2 alevlenme/yıl veya ≥ 1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT <10 veya mMRC 0-1 olup, C grubunu (yüksek risk, az semptom) kapsamaktadır. GOLD 3 veya 4 (ağır veya çok ağır hava akım kısıtlanması), ve/veya ≥ 2 alevlenme/yıl veya ≥ 1 hastaneye yatışa neden olan alevlenme, CAT ≥ 10 veya mMRC ≥ 2 olup, D grubunu (yüksek risk, yüksek semptom) kapsamaktadır (1, 2).

Risk (GOLD FEV1 göre sınıflandırması)	4	(C)	(D)	≥ 2
	3			
	2	(A)	(B)	1
	1			0
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	
		Semptomlar (mMRC ya da CAT skoru)		

Şekil 2. KOAH şiddetinin birleşik değerlendirme tablosu.

2.10.4. Fenotiplere göre KOAH değerlendirilmesi

2012’de yayınlanan İspanya KOAH Rehberi’nde KOAH hastaların fenotipik özelliklere göre 4 alt grup tanımlanmıştır. Bu fenotipler; kronik bronşit ya da amfizem birlikteliği olup sık alevlenme geçirmeyenler, amfizem ağırlıklı sık alevlenme geçirenler, kronik bronşit ağırlıklı sık alevlenme geçirenler, KOAH-astım birlikteliği olan hastalardır (2, 81).

“Sık alevlenme geçiren” fenotip, bir yıl içinde sistemik steroid ve/veya antibiyotik tedavisi gerektiren 2 veya daha fazla orta veya ciddi alevlenme geçiren hastalar olarak tanımlanmaktadır (2, 82).

“Amfizem” fenotipi, klinik, radyolojik, fonksiyonel olarak amfizem tanısı konulan, başlıca yakınmaları nefes darlığı ve efor kısıtlanması olan hastalardır. Amfizemli hastaların beden kitle indeksi düşüktür. Bu fenotipin tanımı ile radyolojik amfizem tanısı birbirine karıştırılmamalıdır. Çünkü tüm KOAH’lı hastalarda radyolojik olarak farklı derecelerde amfizem bulunabilir. Sigara içen KOAH kriterleri saptanmayan kişilerde de radyolojik olarak amfizem görülebilir. Amfizem fenotipinde, kronik bronşit fenotipine göre daha az alevlenme olabilir, ancak hastalığın ileri evrelerinde sık alevlenme geçiren hastalar görülmektedir (2, 83). Ağır amfizemli

hastalarda yıllık FEV₁ kaybı daha fazla olmakta ve prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (2, 84).

“Kronik bronşit” fenotipi, kronik bronşit tanımlamasına uygun olarak birbirini izleyen iki yıl ve özellikle kış aylarında üç ay ya da daha fazla süreyle balgam çıkarma ve öksürük şikayeti olan hastaları tanımlamaktadır. KOAH’ta mukus hipersekresyonu hava yolu inflamasyonu ve solunum yolu infeksiyonlarında artmaya yol açmaktadır ve bu nedenle kronik bronşit fenotipinde daha fazla alevlenme görülmektedir (2, 81).

“KOAH-Astım birlikteliği” olan fenotip, tamamen geri dönüşümlü olmayan havayolu obstrüksiyonu ile birlikte reverzibiliteye ait semptom veya bulguların eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır (85). Bu fenotipin tanımı için 3 majör ve 3 minör kriter belirlenmiş ve tanı konulması için 2 majör kriterin veya 1 majör ve 2 minör kriterin olması önerilmiştir (81).

Majör kriterler; 1. Reversibilite testinde yüksek pozitiflik olması (FEV₁’de >%15 ve >400 mL artış olması), 2. Balgamda eozinofili, 3. Astım öyküsü olmasıdır. Minör kriterler; 1. Yüksek total Ig E düzeyleri, 2. Atopi öyküsü, 3. İki farklı zamanda yapılan reversibilite testinin pozitif olmasıdır (FEV₁’de >%12 ve >200 mL artış olması), ancak bu kriterlerin de geçerliliğinin gösterilmesi gerekmektedir. KOAH’lı hastalarda belirgin olarak astım bileşenin bulunması veya KOAH ile komplike olan astım olarak da tanımlanmaktadır. GINA (Global Initiative For Asthma) ve GOLD 2014’de “Astım KOAH Overlap Sendromu” (AKOS) tanımlanmıştır (86).

2.10.5. Birleşik Belirteç Önerisi

Hastaların yaşam süresi üzerine etkili faktörler arasında FEV₁ dışında nefes darlığı derecesi, egzersiz kapasitesi, beden kitle indeksi gibi diğer parametreler de bulunur (87). Birleşik belirteçler KOAH’ta prognozun (mortalite, hastaneye yatış gibi) belirlenmesinde araştırılmaktadır. FEV₁, 6DYT, mMRC dispne skalası ve vücut kitle indeksinden oluşan bir skorlama sistemi olan BODE indeksi mortalite ile pozitif olarak ilişkilendirildi. BODE dışında ADO (yaş, nefes darlığı, obstrüksiyon), DOSE (nefes darlığı, obstrüksiyon, sigara içme durumu, alevlenme) gibi çok parametre içeren indekslerde mevcuttur (2). İspanya KOAH Rehberi’nde, BODE veya egzersiz kapasitesi ölçümü olmayan hastalarda BODEx (beden kitle indeksi, obstrüksiyon, nefes darlığı, alevlenme) indeksinin KOAH ağırlığının derecelendirilmesinde kullanılması önerilmektedir (2, 81).

2.10.6. Komorbiditeler

KOAH'a bağlı olarak görülen sistemik etkiler sonucunda ortaya çıkan kilo kaybı, beslenme bozuklukları ve iskelet kası fonksiyon bozuklukları; hareketsizlik, yetersiz beslenme, inflamasyon ve hipoksi gibi birden fazla nedene bağlıdır. Komorbiditeler KOAH'ta sıktır. Komorbiditelerin KOAH'lı hastalarda sağlık durumu, hastaneye yatış, maliyetleri ve mortalite etkileri bulunmaktadır (71).

Kardiyovasküler Hastalıklar KOAH'ta en sık görülen komorbiditelerdir. İskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, hipertansiyon KOAH ile birlikte sık olarak bulunmaktadır (72). Hem KOAH hem de kalp yetmezliği veya hipertansiyonu olan hastalarda selektif beta-blokerlerin kullanımı önerilir. Ağır KOAH ve atriyal fibrilasyon hastalarda yüksek doz beta-agonist kullanımına dikkat edilmelidir.

Akciğer Kanseri KOAH'lı hastalarda sık görülür ve erken evrelerde en sık ölüm nedenlerinden birisidir. Ancak akciğer fonksiyonları cerrahi girişimler için sınırlayıcı bir faktördür (1, 2).

KOAH'ta özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve ileri yaşta uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ve obstrüktif uyku apne sendromunun (OSAS) birlikte görülmesi (overlap sendromu) en sık görülen uyku bozukluğudur. CPAP tedavisi sağkalımı artırma, hastaneye yatışı, hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon gelişimini azaltmada etkili olmaktadır (2, 73).

Osteoporoz KOAH'ta görülen başlıca ek hastalıklardan birisidir (72). Osteoporoz, KOAH'lı hastaların sağlık durumunu ve prognozlarını olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Amfizemli hastalarda daha fazla grlmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görüldüğü saptanmıştır. Sistemik steroidler belirgin olarak osteoporoz riskini artırırlar (2).

Anksiyete, depresyon, diyabet, metabolik sendrom KOAH'ta sık görülen komorbiditelerdir (1, 2, 74).

2.10.7. KOAH Alevlenmesi Tanımı

KOAH alevlenmeleri ABD'de yıllık 16 milyon poliklinik başvurusuna, 500 bin hastane yatışına yol açmaktadır (88).

Anthonisen ve ark. yaptığı KOAH alevlenmesi tanımı yaygın olarak kullanılır. Alevlenme; nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam prlansındaki artış olarak tanımlanmıştır. Bu  ana semptomu da bulunan hastalara Tip 1, iki semptomu olan

hastalara Tip 2, bu semptomlardan herhangi biri ile öksürük, hışıltılı solunum veya üst solunum yolu infeksiyon bulgularından birisinin bulunması da Tip 3 olarak tanımlanmıştır (89). Başka bir alevlenme tanımı ise, hastaların şikayetlerinde -sık görülen günlük değişiklikler dışında- akut başlangıç gösteren ve hastaların uzun dönem tedavilerinde değişiklik gerektiren bozulma olarak yapılmıştır. Hastaların tedavisi kabaca evde, poliklinikte veya hastanede olmasına göre hafif, orta veya ağır alevlenme şeklinde derecelendirilmiştir (90, 91).

GOLD kılavuzuna göre KOAH alevlenmesinin en önemli nedenleri trakeobronşial infeksiyonlar ve hava kirliliğidir (1, 2). Daha önce merkezinde yapılan çalışmada en sık saptanan alevlenme nedenleri tedavi uyumsuzluğu ve trakeobronşiyal infeksiyonlardır. Ayrıca hastaların inhaler ilaçları yanlış kullanmaları, oksijen tedavilerini yetersiz kullanmaları da tedavi uyumsuzluğunu artırmaktadır (92).

2.11. Tedavi

KOAH tedavisinde, diğer kronik hastalıkta olduğu gibi, hasta eğitimi tedavinin ana ve vazgeçilmez unsurudur. KOAH'ın tedavi edilebilir bir hastalık olduğu, hastalığın özellikleri, tedavide kullanılacak ilaçların etkileri, inhaler cihazların kullanılışı, hasta hekim iletişiminin önemi ve egzersizin önemi hastaya mutlaka anlatılmalıdır. KOAH'lılarda hasta uyumunu artırmak için düzenli aralıklarla inhaler ilaç kullanımını da içeren eğitim ve hasta bilgilendirme toplantıları yapılmalıdır.

Eğitim programında yer alması gereken noktalar; aktif ve pasif sigara içiminin engellenmesi, hastalık ve hastalığın gidişi ile ilgili bilgilendirme, nefes darlığını azaltmaya yönelik solunum manevraları, bronşial hijyen stratejileri, nutrisyon detayları, atakları tanıma ve ne şekilde yaklaşacağı konusunda bilgilendirme ve düzenli kontrollerin programlanmasıdır. Hasta eğitimi KOAH hastasının sadece egzersiz performansında ve yaşam kalitesinde artışa yol açmakla kalmaz, aynı zamanda hastalığı ile başa çıkabilmesine, becerilerinin artmasına ve genel sağlık durumunun düzelmesine katkıda bulunur (1, 2).

Etkin bir KOAH tedavi planı; hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi, risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH tedavisi ve atakların tedavisinden oluşur (1,2).

Etkili bir KOAH tedavisinin hedefleri ise; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları gidermek, egzersiz toleransını artırmak, sağlık durumunu iyileştirmek,

hastalığı tedavi etmek, komplikasyonları ve alevlenmeleri önlemek ve tedavi etmek ve mortaliteyi azaltmaktır (1, 2).

2.11.1. Risk faktörlerinin azaltılması

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.

KOAH'ın oluşması ve doğal seyrini belirleyen en önemli faktör sigaradır. Bu nedenle, KOAH tedavisinde ilk ve en önemli adım sigara içen hastaların bu alışkanlığı terk etmesini sağlamaktır. KOAH'ta sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir. Sigaranın bırakılması çoğu kişide KOAH gelişme riskini önleyen ve KOAH'ın ilerlemesini durduran en etkili girişimdir. Kapsamlı tütün kontrol politikaları ve programları uygulanmalıdır. Sigara bırakma konusunda hekim mutlaka kararlı olmalı ve hastaya destek vermelidir. Gerekli olgularda nikotin ve nikotin dışı farmakolojik tedaviler başlanmalıdır (1, 2). Nikotin replasman tedavisinde günümüzde kullanılan nikotin formları; nikotin sakızı, nazal sprey, oral inhaler ve transdermal bantdır. Bupropion ve vareniklin sigara bırakma amacı ile kullanılan diğer nikotin dışı farmakolojik tedaviler grubunda yer almaktadır (93).

Mesleki solunum hastalıklarının çoğu, inhale partikül ve gaz yükünü azaltmayı hedefleyen stratejiler ile kontrol altına alınabilir. Çalışanların belli aralıklarla spirometrik ölçümleri yapılmalıdır. İç ve dış ortamlardaki hava kirliliği riskini azaltmak ve koruyucu önlemlerin yapılması önerilir. Pasif sigara başta olmak üzere çevresel maruziyetten kaçınmak da önemlidir (1, 2).

2.11.2. Stabil KOAH'ın tedavisi

İlaç tedavisinin amacı, bronkodilatasyonun sağlanması, inflamasyonun azaltılması ve sekresyonların atılımının kolaylaştırılmasıdır. KOAH tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardan hiçbirinin, bu hastalığın temel özelliği olan akciğer fonksiyonunda uzun dönemdeki hızlı azalmayı etkilediği gösterilemiştir. GOLD rehberinde hasta gruplarına göre tedavi planlaması tablo 3'de bahsedilmiştir (1,2).

GOLD 4	C ICS + LABA or LAMA	D ICS + LABA or LAMA	≥ 2
GOLD 3			
GOLD 2	A SAMA prn or SABA prn	B LABA or LAMA	1
GOLD 1			0
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	Atık / yıl

Şekil 3. GOLD rehberinde KOAH şiddetinin birleşik değerlendirme tablosuna göre tedavi planlaması.

Tablo 6. GOLD rehberinde hasta gruplarına göre tedavi planlaması.

Hasta grupları	Birinci seçenek	İkinci seçenek	Alternatif tedavi*
A	Kısa etkili antikolinerjikler veya Kısa etkili $\beta 2$ agonistler	Uzun etkili antikolinerjikler veya Uzun etkili $\beta 2$ agonistler veya Kısa etkili antikolinerjikler veya Kısa etkili $\beta 2$ agonistler	Teofilin
B	Uzun etkili antikolinerjikler veya Uzun etkili $\beta 2$ agonistler	Uzun etkili antikolinerjikler ve Uzun etkili $\beta 2$ agonistler	Kısa etkili $\beta 2$ agonistler ve/veya Kısa etkili antikolinerjikler Teofilin
C	İnhale kortikosteroid + Uzun etkili antikolinerjikler veya Uzun etkili $\beta 2$ agonistler	Uzun etkili antikolinerjikler ve Uzun etkili $\beta 2$ agonistler	Fosfodiesteraz-4 inhibitörü Kısa etkili $\beta 2$ agonistler ve/veya Kısa etkili antikolinerjikler Teofilin
D	İnhale kortikosteroid + Uzun etkili antikolinerjikler veya Uzun etkili $\beta 2$ agonistler	İnhale kortikosteroid ve uzun etkili antikolinerjikler veya İnhale kortikosteroid+ uzun etkili $\beta 2$ agonistler ve uzun etkili antikolinerjikler veya İnhale kortikosteroid +uzun etkili antikolinerjikler ve fosfodiesteraz-4 inhibitörü veya Uzun etkili antikolinerjikler ve uzun etkili $\beta 2$ agonistler veya Uzun etkili antikolinerjikler ve fosfodiesteraz-4 inhibitörü	Karbosistein Kısa etkili $\beta 2$ agonistler ve/veya Kısa etkili antikolinerjikler Teofilin

2.11.3. Farmakolojik Tedavi

2.11.3.1. Bronkodilatör İlaçlar

Bronkodilatörler, havayolu düz kas tonusunu değiştirerek FEV₁'de artışa, ekspiratuvar akımda iyileşmeye neden olurlar ve dinamik hiperinflasyonu azaltarak egzersiz kapasitesini arttırmaları. Bronkodilatör ilaçlar, KOAH'ın semptomatik tedavisinin temel ilaçlarıdır. KOAH'da yaygın olarak kullanılan bronkodilatör ilaçlar, β_2 -agonistler, antikolinergikler ve metilksantinlerdir (2). Bu ilaçların inhalasyon yolu ile verilmesi ilaçların etkinliğini artırır, yan etkilerinin azalmasını sağlar. İnhaler ilaç kullanan hastaya eğitim verilmesi tedavi başarısını artırır (1).

2.11.3.1.1. β_2 Agonistler

β_2 -agonistler düz kas hücrelerinde β_2 -adrenerjik reseptörleri aktive eder. Bu siklik adenosin monofosfatı (cAMP) artırarak bronkodilatasyon sağlar (1). Salbutamol ve terbutalin kısa etkili β_2 agonistlerdir (SABA). İnhalasyon yoluyla etkileri dakikalar içinde başlamakta, 15-30 dakikada maksimuma ulaştıktan sonra 4-6 saat sürmektedir. Uzun etkili β_2 agonistler (LABA), salmeterol, formoterol ve indacaterol olup etkileri en az 12 saat sürmektedir. Salmeterol beta reseptörün lipofilik alanlarına bağlanır, formoterol ise hem hidrofilik hem de lipofilik alanlarına bağlanır. Formoterol bu bağlanma özelliği sayesinde etkisi 5 dakikadan daha kısa sürede başlar. Bu nedenle KOAH alevlenmelerinde kullanımının da etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (94). İndakaterol tek doz uzun etkili bir β_2 -agonisttir (1, 2, 95). İnhaler, nebulizasyon ve oral yolla verilebilir ancak yan etkileri nedeniyle inhaler yol tercih edilir (72). β_2 agonistlere bağlı yan etkiler, β_2 adrenerjik reseptörlerin direkt stimülasyonu sonucu sinüs taşikardisi oluşturur. Yüksek dozlarla tedavi edilen ileri yaş hastalarda tremor görülebilir. Bazen QT aralığında uzama, aritmi, hipokalemi gibi yan etkileri vardır. İndacaterolün en sık yan etkisi öksürüktür (2).

2.11.3.1.2. Antikolinergikler

Antikolinergik ilaçlar muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlarlar. Kısa etkili antikolinergiklerden ipratropium bromür M1, M2 ve M3 reseptörlerinin seçici olmayan bir antagonistidir (SAMA). Etkisi 30-60 dakikada başlar, 1-2 saat içinde maksimum düzeye ulaşır ve 6-8 saatte sonlanır, günde 4 kez kullanılır (96). Uzun etkili antikolinergiklerden tiotropium M1, M2, M3 reseptörlerine

bağlanırsa da M3 ve M1 reseptörlerine karşı farmakokinetik seçiciliği vardır. Tiotropiumun ipratropiuma göre etkisinin daha uzun sürmesinin nedeni bağlandığı M3 reseptörden daha yavaş ayrılmasıdır (2, 96). UPLIFT çalışmasında, KOAH'da tedaviye eklenen tiotropiumun plaseboya göre akciğer fonksiyonlarında düzelme, ataklarda azalma ve sağlık durumunda iyileşme sağladığı, ancak akciğer fonksiyonlarındaki kaybı etkilemediği gösterilmiştir (97). Glikopronium bromid ve aclidinium günde tek doz uzun etkili antikolinerjiklerdendir (LAMA) (2). Antikolinerjik ilaçların yan etkileri arasında, ağız kuruluğu ve ilaç kullanım sonrası ağızda metalik tat yer alır. Benign prostat hipertrofisi ve glokomu olanlarda dikkatli kullanılmaları gerekir (1, 2).

2.11.3.1.3. Metilksantinler

Teofilin ksantin türevi olup, sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Non-spesifik fosfodiesteraz ve adenosin reseptör antagonisti olup prostaglandin inhibisyonu yapıcı, katekolamin salınımını artırıcı, solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini artırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici etkilere sahip bir ilaçtır. Düşük doz teofilin histon deasetilaz (HDAC) aktivasyonu ile kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerini de artırır. Teofilinlerin terapötik doz aralığının dar olması bazen ciddi yan etkilere neden olabilir. Bulantı, kusma, taşikardi, aritmi, konvülsiyon gibi yan etkiler görülebilir. Teofilin ile simetidin, rifampisin, eritromisin, fenobarbital, kinolon bazı ilaç etkileşimi nedeniyle ve ayrıca ileri yaş, tütün kullanımı, alkol alımı, kalp yetersizliği gibi teofilin klirensini etkileyen faktörler açısından dikkatli kullanılmalıdır (2, 98).

2.11.3.1.4. Fosfodiesteraz-4 (FDE-4) inhibitörleri

İntraselüler cAMP yıkımını inhibe ederek inflamasyonu azaltan fosfodiesteraz inhibitörü olan roflumilast günde bir kez oral alınır. Alımdan yaklaşık bir saat sonra tama yakın absorbe edilen ilacın emilimi gıdalardan etkilenmez (1, 61). Ağır ve çok ağır KOAH ve uzun etkili bronkodilatörlerle yeterince kontrol altına alınamayan sık alevlenmeler bulunan hastalarda alevlenmeleri azaltmak için roflumilast kullanılabilirliği bildirilmiştir. Roflumilastın yan etkileri, diyare, kilo kaybı, bulantı, karın ağrısı, baş ağrısıdır. Depresyonlu hastalarda kullanımına dikkat edilmeli ve teofilin ile birlikte kullanılmamalıdır (1, 2, 99).

2.11.3.1.5. Kortikosteroidler

İnhale glukokortikosteroid (İKS) FEV₁ değeri beklenenin %60'ın altında stabil ve sık alevlenme öyküsü olan KOAH'ta uzun etkili bir bronkodilatöre eklenen İKS'lerin düzenli kullanımı, solunumsal semptomları, akciğer fonksiyonlarını, yaşam kalitesini iyileştirir ve alevlenme sıklığını azaltır. Düzenli İKS tedavisinin uzun dönemde olan FEV₁ kaybını önlemediği ve mortaliteyi de etkilemediği belirtilmektedir (1, 2). İKS'nin KOAH'daki etkileri astımda olduğu kadar iyi değildir ve KOAH tedavisinde tek başına İKS düzenli kullanımı önerilmez. Eğer hastalık fenotipinde KOAH-astım ayrımı yapılamıyor ya da ACOS birlikteliği düşünülüyorsa, tedavide inhaler steroid+uzun etkili beta agonistler verilebilir. KOAH'ta sistemik (oral veya parenteral) kortikosteroidlerin, stabil dönemde yararlı olmaması ve miyopati başta olmak üzere potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. KOAH alevlenmeler sırasında kısa süre için kullanılabilirler. İKS'lerin ses kısıklığı, oral kandidiazis gibi yan etkileri vardır. Ayrıca pnömoni riskini arttırdığı da bildirilmiştir. Uzun süreli sistemik steroid kullanımının KOAH için en önemli yan etkisi miyopatidir. Miyopati de özellikle ileri KOAH hastalarında solunum yetmezliğine neden olmaktadır (1, 2, 100).

KOAH'ta sistemik kortikosteroidlerin, stabil dönemde yararlı olmaması ve miyopati başta olmak üzere potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Alevlenmeler sırasında kullanılabilir (98,100).

Kombine inhaler bronkodilatörlerin (İKS+LABA) kullanımının orta-ağır KOAH'lı hastalarda, monoterapiye göre akciğer fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini daha fazla iyileştirdiği, ek olarak alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir (100,101). Orta-ağır KOAH'lı olgularda tiotropiuma İKS+LABA kombinasyonunun eklendiği bir çalışmada; akciğer fonksiyonlarında, semptomlarda ve kurtarıcı ilaç kullanımında azalma, yaşam kalitesinde ve hastaneye yatış oranlarında iyileşme sağlandığı ancak alevlenmelerin azalmadığı bildirilmiştir (1, 2, 102).

2.11.3.1.6. Mukolitik İlaçlar

KOAH'da düzenli mukolitik kullanılması bir dizi uzun dönemli çalışmada değerlendirilmiş ve birbiriyle çelişkili sonuçlar alınmıştır. Günümüzde bu ilaçların yaygın kullanımı önerilmemektedir.

Mukolitik ilaçların özellikle, alevlenme dönemlerinde visköz balgamı olan hastalarda kullanılması önerilmektedir. N-asetil sisteinin antioksidan etkileri de olduğu düşünülmektedir (2, 103).

1.11.3.1.7. Antibiyotikler

KOAH'ta proflaktik amaçlı sürekli antibiotik kullanılmasının alevlenmelerin sıklığı üzerinde hiçbir etki yapmadığı gösterilmiştir. İnfeksiyonlara bağlı alevlenme dönemleri dışında, KOAH'ta antibiyotik kullanımları hem hastalığa etkisi olmaması hem de ilaç dirençlerine yol açması nedeniyle önerilmemektedir (2, 103).

2.11.3.1.8. Aşılar

KOAH'da influenza ve pnömokok aşılarının kullanılması önerilmektedir (56). İnfluenza aşısı KOAH hastalarında ciddi hastalık ve ölüm riskini yaklaşık %50 oranında azaltabilmektedir. FEV₁<%40 olan KOAH hastalarında pnömokok aşısının toplumda edinilmiş pnömoni insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (2, 104).

2.11.3.1.9. Diğer İlaçlar

Diğer farmakolojik tedaviler; α 1-antitripsin güçlendirici tedavi, antioksidan ajanlar, lökotrien reseptör antagonistleri, immünomodülatörler (immünoregülatörler), antisitokinler, antitussifler, vazodilatör ilaçları kapsar (1, 2).

Öksürük, KOAH'da zaman zaman rahatsız edici bir semptom olsa da, hava yolunu koruyucu fonksiyonu nedeniyle düzenli antitussif kullanımı önerilmemektedir (1, 2).

Vazodilatatörler rutin kullanılmaz. KOAH'da pulmoner hipertansiyonun kötü prognozla ilişkili olduğu görüşünden hareketle, pulmoner arter basıncını düşürmeye yönelik olarak yürütülen çalışmalarda inhale nitrik oksit dahil birçok ilaç denenmiş ancak sonuçlar umut verici değildir (104).

İmmünoregülatörlerin KOAH'ta alevlenme sıklığını ve şiddetini azalttığını bildiren çalışmalar bulunmasına karşın, uzun dönem etkilerinin bilinmemesi nedeniyle düzenli tedavide önerilmemektedir (1, 2).

Alfa-1 antitripsin tedavisine ciddi herediter alfa-1 antitripsin eksikliği olan amfizemli genç hastalar aday olabilir (2).

2.11.4. Farmakolojik Olmayan Tedavi

2.11.4.1. Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyonun (PR) ana hedefleri semptomları azaltmak, egzersiz kapasitesinde artma, yaşam kalitesini yükseltmek ve günlük gereksinimlerini aktif olarak yapabilmektir. Aynı zamanda PR; KOAH hastalarının hastane başvuruları ve hastanede yatış sürelerinde azalma, anksiyete ve depresyonda azalma, maliyette azalmaya yardımcı olur (1, 2).

PR'da aerobik (endurans) ve güçlendirme egzersizleri yapılmaktadır. Hastanın gereksinimleri doğrultusunda diğer PR bileşenlerinde; hasta ve ailesinin eğitimi, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, gerekli olgularda beslenme desteği, psikososyal destek, nefes darlığı ile baş edebilme yöntemlerinin anlatılması, iş-uğraşı tedavisi, enerji koruma yöntemleri yer almaktadır. Pulmoner rehabilitasyonun etkili olabilmesi için en az 8 hafta süre ile uygulanması gereklidir. PR katılma olanağı olmayan hastalara diyafram solunumu, büzük dudak solunumu gibi kontrollü solunum teknikleri, perküsyon, postural drenaj teknikleri ile balgam mobilizasyonu veya günde en az 20 dakika yürüme gibi egzersizler planlanmalıdır (1, 2).

2.11.4.2. Oksijen Tedavisi

Oksijen tedavisinde amaç; PaO₂'yi en az 60 mmHg'ya ve SaO₂'i en az %90'a yüksetmek olmalıdır. Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) endikasyonu hiperkapni olsun ya da olmasın PaO₂≤55 mmHg ya da SaO₂≤%88 olmasıdır. Pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündürecek periferik ödem ya da polisitemi (hematokrit > %55) bulguları olan hastalarda ise endikasyon kriterleri PaO₂:55-60 mmHg ya da SaO₂:%88'dir. Oksijen parsiyel basıncını 60 mmHg üzerinde tutabilmek için, genellikle nazal kanül ile 1.5-2.5 litre/dakika akım yeterlidir. Oksijen 1 litre/dakika verildiğinde PaO₂ yaklaşık 4 mmHg artar. Geceleri ve egzersizde, akım hızı 0.5-1 litre/dakika kadar arttırılmalıdır (1, 71).

Hipoksemik KOAH hastaları için uzun süreli oksijen tedavisinin faydaları ispatlanmıştır. Erken başlanan oksijen tedavisi hayat kalitesi, egzersiz kapasitesi ve mortalite üzerine olumlu etkiler oluşturabilir. Dinlenme halinde normoksemik olan hastaların eforla veya noktürnal desatürasyonu da oksijen tedavisini gerektirmektedir. Uzun süreli oksijen tedavisi (günde 15 saatten fazla) kronik solunum yetmezliğinde

yaşam süresini artırır. Ağır olgularda ve solunum yetmezliği gelişen olgularda non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon uygulanabilir (1, 2, 105).

2.11.4.3. Non-invaziv mekanik ventilasyon

Prospektif çalışmalar ve metaanalizlerin ışığı altında KOAH atağına bağlı akut solunum yetmezliğinde non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) artık ilk tercihtir ve altın standarttır. Solunum veya kardiyak arrest, medikal instabilite (hipotansif şok, miyokard infarktüsü, aritmi), havayolunu koruyamama, maskenin tam oturtulamaması, tedavi edilmemiş pnömotoraks, yeni üst havayolu veya özefagiyal cerrahi gibi kesin kontraendikasyonu olan, aşırı derecede sekresyon ve NİMV kooperasyonu bozuk veya ajite olan hastalarda kullanılmaz. Orta-ileri derecede solunum sıkıntısı, takipne (KOAH için solunum sayısı >24), aksesuar kas kullanımı veya abdominal paradoks, AKG bozukluğu ($\text{pH}<7.35$, $\text{PaCO}_2>45$ mm Hg veya $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2<200$) kriteri olan KOAH hastalarda NİMV uygulanır. Kronik hiperkapnik olgularda NİMV uygulanması giderek artmaktadır (106).

2.11.4.4. Mekanik Ventilasyon

KOAH'da invazif mekanik ventilasyon kesin endikasyonları; solunum ve/veya kalp arrest, hava yolu açıklığının sağlanamaması, NİMV uygulanamaması veya başarısız olmasıdır. Rölatif endikasyonlar arasında solunum kas yorgunluğu, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve paradoksal hareket, takipne (solunum sayısı>35-40/dakika),hayatı tehdit eden hipoksemi ($\text{PaO}_2<40\text{mmHg}$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<200$), ciddi asidoz ($\text{pH}<7,25$) ve hiperkapni ($\text{PaCO}_2>60$ mmHg), somnolans ve diğer mental bozukluklar, kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetmezliği) ve diğer komplikasyonlar (metabolik bozukluklar, sepsis, pnömoni, pulmoner emboli, barotrauma, masif plevral efüzyon) yer alır (107).

2.11.4.5. Cerrahi Tedavi

Büllektomi ve akciğer volümünü azaltıcı cerrahi uygun olgularda yapılabilir. Çok sınırlı olgularda akciğer transplantasyonu yapılabilir (2).

2.11.4.5.1. Büllektomi

KOAH'lı olgularda gelişen büller gaz değişimine katılmayarak komplikasyonlara neden olabilirler. Büllerin çıkartılması, komşu akciğer parankiminin rahatlamasına olanak tanımaktadır. Tek taraflı, kısmen sağlam parankimle çevrili, sınırları radyolojik

olarak iyi tanımlanabilen ve bir hemitoraksın %30'undan fazlasını kaplayan büllerin çıkartılması, semptomatik ve fonksiyonel yarar sağlamaktadır (2).

2.11.4.5.2. Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi (AVAC)

Akciğer volüm azaltıcı cerrahi solunum kaslarının mekanik etkinliğinin iyileştirilerek hiperinflasyonu azaltmak amacıyla uygulanan amfizematöz alanların çıkarıldığı cerrahi bir girişimdir. Çok sayıda amfizemli hastayı içeren Ulusal Amfizem Tedavi çalışması (NETT)'nin sonuçlarına göre bazal solunum fonksiyonları oldukça kısıtlı ve üst lob ağırlığı gösteren olgularda volüm azaltıcı cerrahi sonrasında egzersiz kapasitesi, akciğer fonksiyonları, yaşam kalitesi ve nefes darlığında önemli kazanımlar elde edilmiştir (2, 108).

2.11.4.5.3. Akciğer Nakli

Çok ağır KOAH'ı olan seçilmiş olgularda, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı bildirilmektedir. Ancak maliyet ve donör bulmadaki zorluklar nedeniyle çok sınırlı bir yaklaşımdır (2).

2.11.4.6. Bronkoskopik Volüm Azaltıcı Cerrahi Dışı Yaklaşımları

Son yıllarda akciğer volümünü azaltmak için torakotomi gerektirmeyen minimal invaziv yöntemlerin kullanılması eğilimi artmıştır. Endobronşiyal valv, volüm azaltıcı coiller (teller), termal buhar ablasyon bronkoskopik olarak yapılan yeni yöntemlerdir (2).

2.11.5. KOAH Alevlenmesi Tedavisi

KOAH tedavi planlamasında en önemli aşamalardan birisi alevlenmelerin oluşmasının önlenmesi ve kontrolüdür. Hastanın semptom ve fizik muayene, akciğer grafisi, SFT ve AKG değerlerine göre bronkodilatör tedavisi (inhaler ve/veya nebulizatörle), sistemik (oral veya iv) kortikosteroid, gerektiği durumda antibiyotik, endikasyonlarına göre NİVM, MV uygulanabilir. Sıvı ve nutrijyonel takip ve tedavisi, heparin profikasisi, ek hastalıkların tedavisi düzenlenir. İnfluenza ve pnömokok aşılarının uygulanmasının, KOAH'lı hastalarda alevlenme ve hastane yatış sayılarını azaltacağı şüphesizdir (2, 103, 109).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya, 2 Mayıs 2011-2 Ağustos 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi (T.Ö.T.M.) Göğüs Hastalıkları Kliniğinde KOAH alevlenme tanısı ile yatarak takip edilen veya poliklinikte ayaktan tedavisi planlanan 200 hasta alındı. Her hasta için 1 yıllık takip süresindeki maliyet hesaplandı. Çalışmamız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu (tarih 21.05.2014 onay no:2014/84) tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan bütün hastaların çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onayları alındı.

Çalışmada hastaların direkt maliyet analizinin yapılması amaçlandı. Çalışmamız retrospektif olup, çözümsel araştırma özelliklerini içermektedir. Çalışmaya alınan hastaların başvuru tarihleri 2 Mayıs 2011 - 2 Ağustos 2012 tarihleri arasındaydı. Başvuru tarihinden itibaren 1 yıllık süre baz alınarak hesaplamaları yapıldı. Çalışmaya alınan 200 hastanın 84'ü 1 yıllık sürede eksik tetkiklerinin tamamlanamaması, hasta ve yakınlarının özel eczane kayıtlarını geriye dönük temin edememesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı ve çalışmaya 116 hasta dahil edildi. Bu dönemdeki 1 yıllık süreye ait maliyet analizleri retrospektif olarak incelendi. KOAH tanısı ile kliniğimize başvuran hastaların hastanemiz bilgi işlem kayıtlarından 1 yıllık sürede yattığı dönemdeki konsültasyon ve günlük muayene ücretleri ile yatış hizmeti, tıbbi sarfiyat ve ilaç tedavisi ücretleri incelendi.

Ayrıca polikliniğimiz ve dışmerkez poliklinik başvurularındaki muayene ücretleri ve reçete ücretlerinin yer aldığı özel eczane kayıt çıktıları hastalardan temin edildi. Hastanın çalışmaya dahil edildiği tarihler arasında eczanelerden aldığı gerek KOAH ile ilgili gerekse ek hastalıkları ile ilgili kayıtlarda yer alan tüm ilaçlar Sağlık Güvenlik Kurumunun (SGK) belirlemiş olduğu birim fiyatlar baz alınarak ayrı ayrı hesaplandı.

Tüm hastaların demografik bilgileri, sigara içme öyküleri, semptomları, ek hastalıklarını içeren anamnez bilgileri kaydedildi. Tüm hastaların hemogram, biyokimya, C-reaktif protein (CRP), sedimantasyon, D-dimer, AKG tetkikleri, akciğer grafisi, SFT ve reversibilite testleri, ekokardiyografi kayıtları incelendi. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların dispne düzeyleri mMRC dispne skalası ve CAT anketi kullanılarak değerlendirildi.

Hastalardan çalışma dönemi içerisindeki başvurularında yaklaşık 10 cc venöz kan alındı. Hastanemiz laboratuvarlarında hemogram tetkiki Sysmex XN-1000 cihazı ile Sysmex kitleri kullanılarak, sedimentasyon ALIFAX TEST 1 TAL cihazı ile ALIFAX TEST 1 kitleri kullanılarak, biyokimya Abbott ARCHITECT C16000 cihazıyla , CRP Siemens-DadeBehring BNII cihazı ile CardioPhase CRP kitleri kullanılarak sonuçlar elde edildi. AKG örnekleri heparinize edilmiş enjektörle radial arterden alınarak GASTAT-1835 cihazı ile çalışıldı. SFT ve reversibilite testleri kliniğimiz solunum fonksiyon testi laboratuvarında JAEGER Master Screen PFT CareFusion marka kuru spirometre ile bu birimde görevli aynı teknisyen tarafından yapıldı. Hastaların ekokardiyografisi, Kardiyoloji kliniği ekokardiyografi ünitesinde ATL-HD 5000 (Bothel, Washington USA) marka cihaz ile yapıldı. Son 3 ay içinde kan tahlili olan hastalarda yeniden kan alınmadı, mevcut tetkikler kullanıldı. Benzer olarak hastaların daha önceki akciğer grafileri, ekokardiyografi varsa onlarda çalışmada kullanıldı.

İstatiksel Yöntemler

Veriler SPSS 17.0 istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Sayısal değişkenlerin tanımlanması için normal dağılım varsayımının sağlanması durumunda ortalama ve standart sapma, sağlanmadığında ise ortanca, en küçük ve en büyük değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak tanımlandı. Gruplar arasında sayısal değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri, kategorik değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda ise ki-kare, Fisher kesin ki-kare, olabirlik oranı ve McNemar testleri kullanıldı. Çalışmada $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 116 hastanın yaş ortalaması 64.8 ± 10.3 yıl olarak bulundu. Hastaların 108'i (% 93.1) erkek, 8'i (%6.9) kadındı. KOAH'lı olguların 16'sı (%13.8) aktif sigara kullanmaya devam ediyor, 91'i (%78.4) ex-smoker, 9'u (%7.8) hiç sigara kullanmamıştı. Hastalarda sigara içme oranının 31.5 ± 17.4 paket-yıl olduğu görüldü. Hastaların genel özellikleri Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. Hastaların genel özellikleri

Tüm Hastalar (n=116)	
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	108/8
Yaş (yıl)	64.8 ± 10.3
Sigara öyküsü (paket-yıl)	31.5 ± 17.4

Tüm hastaların SFT, AKG ve ekokardiyografi sonuçları incelendi. SFT'de FVC (%) ortalaması 69.1 ± 22.5 , FEV₁(%) değerleri ise 52.7 ± 21.8 olduğu görüldü. FEV₁/FVC oranları 59.1 ± 13.1 olarak bulundu. SFT, AKG ve ekokardiyografi sonuçları Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8. Hastaların SFT, AKG ve EKO değerleri.

SFT,AKG,EKO	Hastalar (n=116)
FVC (%)	69.1 ± 22.5
FVC(L)	2.7 ± 3.2
FEV ₁ (%)	52.7 ± 21.8
FEV ₁ (L)	1.48 ± 0.6
FEV ₁ /FVC (%)	59.1 ± 13.1
pH	7.41 ± 0.06
PaO ₂ (mmHg)	65.6 ± 19.7
PaCO ₂ (mmHg)	41.04 ± 11.07
SaO ₂ (%)	88.2 ± 11.6
HCO ₃ (mEq)	25.5 ± 5.3
EF %	55.5 ± 8.4
PAB (mmHg)	36.7 ± 20.0

*PAB: Pulmoner arter basıncı

En sık görülen ek hastalıkların, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve diyabetes mellitus olduğu Tablo 9’da görülmektedir.

Tablo 9. Çalışmaya alınan KOAH’lı hastaların ek hastalıkları sıklığı.

Ek hastalık	Hastalar n(%)
Diyabetes mellitus	33(28.4)
Hipertansiyon	62(53.4)
Koroner arter hastalığı	28(24.1)
Konjestif kalp yetmezliği	43(37.1)
Akciğer kanseri	4 (3.4)
Anemi	11 (9.5)
Depresyon	13 (11.2)
Serebrovasküler hastalık	4 (3.4)
Kronik böbrek yetmezliği	5(4.3)

Hastalarda öksürük, balgam, nefes darlığı gibi semptomlar sorgulandı. Hastaların 97’sinde (%83) öksürük, 72’sinde (%62.1) balgam, 104’ünde (%89.7) nefes darlığı şikayeti vardı (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların semptom dağılımı.

	Tüm Hastalar n (%)
Öksürük	97 (83)
Balgam	72 (62.1)
Nefes darlığı	104 (89.7)

Hastalar hava akım kısıtlanmasına göre GOLD 1, 2, 3, 4 ve birleşik değerlendirme sistemi göre GOLD A, B, C, D olarak evrelendi. Hastaların 21’i (%18.1) GOLD 1, 28’i (%24.1) GOLD 2, 41’i (%35.3) GOLD 3, 26’sı (22.4) GOLD 4 grubundaydı. KOAH birleşik değerlendirme sistemi göre 25’i (% 21.6) GOLD A, 23’ü (%19.8) GOLD B, 8’i (%6.9) GOLD C, 60’ı (%51.7) GOLD D grubundaydı. Hastaların evrelere göre dağılımı Tablo 11’te görülmektedir.

Tablo 11. KOAH GOLD evrelerine göre hasta dağılımı.

Hava akım kısıtlanması	Tüm hastalar n (%)
GOLD1	21 (18.1)
GOLD 2	28 (24.1)
GOLD 3	41 (35.3)
GOLD 4	26 (22.4)
Birleşik değerlendirme sistemi	Tüm hastalar n (%)
GOLD A	25 (21.6)
GOLD B	23 (19.8)
GOLD C	8 (6.9)
GOLD D	60 (51.7)

Hastaların yaş, yıllık atak sayısı, sigara öyküsü, servisimizde ve yoğun bakımımızda yatış sürelerinin ortalaması hava akım kısıtlanmasına göre (GOLD 1-4) hesaplandı. Ayrıca AKG, SFT, mMRC ve CAT skorlaması, ekokardiyografi'de PAB düzeyi, CRP ve sedimentasyon değerleri hava akım kısıtlanmasına göre (GOLD 1-4) gruplandırıldı.

Hastaların bir yıldaki atak sayısının ortalaması GOLD 1 hastalarda 0.52, GOLD 2'de 0.57, GOLD 3'te 1.65, GOLD 4 hastalarda 1.9 kez olduğu görüldü. Bu sonuçlarla GOLD 1'in GOLD 3 ve GOLD 4 ile karşılaştırılması ($p=0.000$, $p=0.000$), yine GOLD 2'nin GOLD 3 ve GOLD 4 ile karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$, $p=0.000$). Servisimizde yatış süreleri incelendiğinde GOLD 1 hastaların 4.7 gün, GOLD 2 hastalarda 3.2 gün, GOLD 3 hastalarda 10.9 gün, GOLD 4 hastalarda 11.5 gün olduğu tespit edildi. GOLD 4 ile GOLD 2 ve GOLD 3 hastalar ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.012$, $p=0.014$). Yine 1 yıllık sürede yoğun bakımda ortalama yatış süreleri GOLD 1 hastalarda 0.14 gün, GOLD 2 hastalarda 0.6 gün, GOLD 3 hastalarda 2.1 gün, GOLD 4 hastalarda 8.1 gün tespit edildi. Yoğun bakım yatış süresi açısından GOLD 1, 2, 3 hastalar ile GOLD 4 hastalar ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.002$). GOLD 1, 2, 3 hastalar kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hastaların AKG sonuçları GOLD 2 hastalarda ortalama PO_2 değeri 73.5 mmHg, GOLD 4 hastalarda ortalama PO_2 değeri 60.9 mmHg olup anlamlı olarak

farklılık görüldü ($p=0.030$). Ayrıca ortalama PaCO_2 değeri GOLD 1 hastaların 34.8 mmHg, GOLD 2 hastaların 37.2 mmHg, GOLD 3 hastaların 39.2 mmHg, GOLD 4 hastaların 50.8 mmHg olarak bulundu. GOLD 4 ile GOLD 1, 2, 3 grupları arasında ortalama PaCO_2 değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$). Ortalama HCO_3 değeri GOLD 1 hastaların 22.1 mmol/L, GOLD 2 hastaların 24.05 mmol/L, GOLD 3 hastaların 24.4 mmol/L, GOLD 4 hastaların 30.5 mmol/L olarak tespit edildi. Bu sonuçlarla GOLD 4 hastaları ile GOLD 1, 2, 3 hastaların karşılaştırılmasında HCO_3 düzeyi GOLD 4 hastalarda daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$). Hastaların mMRC ve CAT skorlama sistemlerine göre evreleri arasında farklılık görüldü. mMRC skor ortalamaları GOLD 1 hastalarda 2.4 puan, GOLD 2’de 2.6 puan, GOLD 3’te 3.6 puan, GOLD 4 hastalarda 3.8 puan olarak görüldü. Bu sonuçlarla GOLD 1 hastaların GOLD 3 ve GOLD 4 hastalar ile karşılaştırılması ($p=0.000$, $p=0.000$), GOLD 2 hastaların GOLD 3 ve GOLD 4 ($p=0.001$, $p=0.000$) hastalar ile karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. CAT skorlamasına göre GOLD 1 hastalarda 15.2 puan, GOLD 2’de 15.6 puan, GOLD 3’te 23.0 puan, GOLD 4 hastalarda 25.8 puan olduğu görüldü. Bu sonuçlarla GOLD 1 hastaların GOLD 3 ve GOLD 4 hastalarla karşılaştırılması ($p=0.002$, $p=0.000$), yine GOLD 2 hastaların GOLD 3 ve GOLD 4 hastalarla karşılaştırılması ($p=0.002$, $p=0.000$) istatistiksel olarak anlamlı görüldü. GOLD 1 hastaların ekokardiyografide ölçülen PAB ortalaması 27.5 mmHg, GOLD 2’de 32.9 mmHg, GOLD 3’te 37.1 mmHg, GOLD 4 hastalarda 47.0 mmHg olarak belirlendi. GOLD 1 ve GOLD 2 hastalar ile GOLD 4 hastaların PAB açısından karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.015$, $p=0.032$). Hastaların ortalama CRP düzeyleri incelendiğinde GOLD 1 hastalar ile GOLD 4 hastalar arasında anlamlı farklılık vardı ($p=0.011$). Sedimentasyon düzeyleri de benzer şekilde GOLD 1 ile GOLD 4 hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.018$). Sonuçlar ve istatistiksel değerlendirilmeler Tablo 12’de gösterilmektedir.

Tablo 12. Hava akım kısıtlanmasına göre GOLD 1, 2, 3, 4 hastaların demografik bilgileri, yatış süreleri, AKG, SFT, mMRC ve CAT skorlaması ve diğer laboratuvar değerleri.

	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
	n:21	n:28	n:41	n:26
Yaş	64.09 ±11.1	65.07 ±10.8	67.1 ±10.2	61.3±8.8
Yıllık atak sayısı	0.52 ± 0.92 ^{Ω,δb}	0.57 ±0.63 ^{π,φ}	1.65 ± 0.85 ^{Ω,π}	1.92± 0.93 ^{δb,φ}
Sigara(p/yıl)	31.7±22.1	32.3±14.9	32.6±18.9	28.7±13.6
S. yatış(gün)	4.7 ±16.9	3.2±5.1 [¥]	10.9 ±12.7 ^β	11.5±11.3 ^{¥,β}
Y.B.yatış (gün)	0.1±0.6 [∞]	0.6±3.0 ^α	2.1 ±6.7 ^μ	8.1 ±12.5 ^{∞,α,μ}
Ph	7.41±0.05	7.42±0.08	7.41±0.04	7.39±0.05
PaO ₂ (mmHg)	67.4±18.04	73.5±22.8 ^γ	63.5±16.8	60.9±20.8 ^γ
PaCO ₂ (mmHg)	34.8±5.05 ^d	37.2±7.8 ^u	39.2±9.3 ^e	50.8±12.6 ^{d,u,ε}
HCO ₃ (mEq)	22.1±2.2 ⁿ	24.05±3.5 ^z	24.4±4.5 ^θ	30.5±6.04 ^{n,z,θ}
SaO ₂ (%)	88.4±14.6	90.9±8.9	88.3±10.06	85.5±13.9
FVC (%)	96.7±16.1	77.4±12.1	62.3±14.3	40.9±11.2
FEV ₁ (%)	83.7±13.2	62.3±8.1	44.02±8.7	22.9±5.3
FEV ₁ /FVC(%)	68.5±7.2	64.2±10.7	57.0±12.2	45.8±11.1
mMRCskoru	2.4 ±1.2 ^{3,Q}	2.6 ±1.2 ^{2,8}	3.6 ±1.1 ^{3,2}	3.8 ±0.9 ^{Q,8}
CAT skoru	15.2±10.4 ^{Λ,∂}	15.6 ±9.2 ^{Σ,□}	23.0 ±9.5 ^{Λ,Σ}	25.8 ±8.0 ^{∂,□}
PAB	27.5±6.02 ^{¥¥}	32.9±14.1 ^{μμ}	37.1±18.6	47.0±29.5 ^{¥¥,μμ}
CRP	1.16 ± 1.77 ^λ	3,07±4,26	3,19±4,7	4.90 ± 7.08 ^λ
Sedimentasyon	16±12,5 ^{λλ}	20,1±13,6	25,3±18,2	29,30±22,4 ^{λλ}

S.yatış: Servis yatış süresi (gün)

Y.B.yatış: Yoğun bakım yatış süresi (gün)

Ω GOLD 1-3 (p=0.000), δb GOLD 1-4 (p=0.000).

π GOLD 2-3 (p=0.000), φ GOLD 2-4 (p=0.000).

¥GOLD 2-4 (p=0.012), β GOLD 3-4 (p=0.014).

∞GOLD 1-4 (p=0.000), α GOLD 2-4 (p=0.000), μ GOLD 3-4 (p=0.002).

γ GOLD 2-4 (p=0.030).

d GOLD 1-4 (p=0.000), u GOLD 2-4 (p=0.000), ε GOLD 3-4 (p=0.000).

n GOLD 1-4 (p=0.000), z GOLD 2-4 (p=0.000), θ GOLD 3-4 (p=0.000).

3 GOLD 1-3 (p=0.000), Q GOLD 1-4 (p=0.000).

2 GOLD 2-3 (p=0.001), 8 GOLD 2-4 (p=0.000).

Λ GOLD 1-3 (p=0.002), ∂ GOLD 1-4 (p=0.000).

Σ GOLD 2-3 (p=0.002), □ GOLD 2-4 (p=0.000).

¥¥ GOLD 1-4 (p=0.015), μμ GOLD 2-4 (p=0.032).

λ GOLD 1-4 (p=0.011).

λλ GOLD 1-4 (p=0.018).

Çalışmamızdaki hastalar GOLD birleşik evreleme sistemine uygun şekilde GOLD A, B, C, D olarak gruplandı. Yıllık atak sayısına göre ortalamanın GOLD A hastalarda 0.2, GOLD B hastalarda 0.8, GOLD C hastalarda 1.6, GOLD D hastalarda 1.7 defa olduğu görüldü. Bu sonuçlarla GOLD A ile GOLD C ve D (p=0.000, p=0.000)

ve GOLD B ile GOLD C ve D ($p=0.018$, $p=0.000$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

Hastaların servis ve yoğun bakım ortalama yatış süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunuyordu. Ortalama servis yatış süreleri GOLD A hastalarda 0.4 gün, GOLD B hastalarda 7.5 gün, GOLD C hastalarda 8.6 gün, GOLD D hastalarda 11.5 gün olarak tespit edildi. GOLD A hastalar ile GOLD B ve GOLD D hastalar ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0.042$, $p=0.000$). Ortalama yoğun bakım yatış süreleri GOLD A hastalarda 0.0 gün, GOLD B hastalarda 0.1 gün, GOLD C hastalarda 0.0 gün, GOLD D hastalarda 5.3 gün olarak saptandı. GOLD D hastalar ile GOLD A ve GOLD B hastaların yoğun bakım yatış süreleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0.004$, $p=0.009$). Ortalama PCO_2 değeri GOLD A hastaların 34.5 mmHg, GOLD B hastaların 36.1 mmHg, GOLD C hastaların 35.8 mmHg, GOLD D hastaların 45.02 mmHg olarak bulundu. Hastaların ortalama PCO_2 değerleri göz önüne alındığında, GOLD D hastaların PCO_2 değerleri GOLD A, B, C hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.038$). Ayrıca PO_2 ortalaması GOLD A hastalarda 73.9 mmHg, GOLD D hastalarda 62.3 mmHg olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0.043$). Hastaların HCO_3 değerine göre karşılaştırılmasında GOLD A ile GOLD D arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0.000$). Hastaların mMRC skorlamasına göre ortalama puan değerleri GOLD A hastalarda 1.7 puan, GOLD B'de 3.5 puan, GOLD C'de 1.8 puan, GOLD D hastalarda 3.9 puan olduğu görüldü. Bu sonuçlarla GOLD A hastaların GOLD B ve GOLD D hastalarla karşılaştırılması ($p=0.000$, $p=0.000$), yine GOLD C hastaların GOLD B ve GOLD D hastalarla karşılaştırılması ($p=0.001$, $p=0.000$) istatistiksel olarak anlamlı görüldü. CAT skorlamasına göre GOLD A hastalarda 7.6 puan, GOLD B'de 23.8 puan, GOLD C'de 8.5 puan, GOLD D hastalarda 20.4 puan olduğu görüldü. Bu sonuçlarla GOLD A hastaların GOLD B ve GOLD D hastalarla karşılaştırılması ($p=0.000$, $p=0.000$), yine GOLD C hastaların GOLD B ve GOLD D hastalarla karşılaştırılması ($p=0.000$, $p=0.000$) istatistiksel olarak anlamlı görüldü. Hastaların ekokardiyografide ölçülen PAB değerlerinin ortalaması GOLD A hastalarda 27.2 mmHg, GOLD B hastalarda 34.8 mmHg, GOLD C hastalarda 32.5 mmHg, GOLD D hastalarda 41.6 mmHg olarak belirlendi. GOLD A ve GOLD D hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0.018$).

Hastaların ortalama CRP değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Sedimentasyon ortalaması GOLD A'da 14.5 mm/h, GOLD B'de 22.7, GOLD C'de 29.5, Grup D hastalarda 26.5 mm olarak hesaplandı. Sedimentasyon değerleri bakımından GOLD A hastalar ile GOLD C ve D hastalar arasında anlamlı farklılık görüldü ($p=0.049$, $p=0.008$). (Tablo 13).

Tablo 13. Birleşik değerlendirme sistemi göre GOLD A, B, C, D hastaların demografik bilgileri, yatış süreleri, AKG, SFT, mMRC ve CAT skorlaması ve diğer laboratuvar değerleri.

	GOLD A n:25	GOLD B n:23	GOLD C n:8	GOLD D n:60
Yaş	60.9 ±8.1	69.3 ±11.6	64.8 ±7.07	64.6±10.5
Yıllık atak sayısı	0.2±0.4 ^{ς,ω}	0.8±0.8 ^{φ,η}	1.6 ±0.7 ^{ς,φ}	1.7 ±0.9 ^{ω,η}
Sigara (p-yıl)	33.3±20.6	30.04±15.3	29.5±9.6	31.6±17.9
S. yatış(gün)	0.4 ±1.6 ^{ყ,§}	7.5±16.5 ^ყ	8.6±11.7	11.5±12.1 [§]
Y.B. yatış (gün)	0.0±0.0 ^f	0.1±0.6 ^θ	0.0 ±0.0	5.3 ±10.3 ^{f,θ}
pH	7.40±0.04	7.44±0.05	7.43±0.03	7.39±0.06
PaO ₂ (mmHg)	73.9±20.5 ^d	70.2±21.3	61.0±7.7	62.3±19.1 ^d
PaCO ₂ (mmHg)	34.5±4.9 ^η	36.1±5.06 ^ε	35.8±7.05 ^υ	45.02±12.4 ^{η,ε,υ}
HCO ₃ (mEq)	21.5±1.9 ^{δb}	24.6±3.4	23.7±3.9	27.09±6.05 ^{δb}
SaO ₂ (%)	89.8±14.9	91.1±7.07	91.05±4.1	86.4±12.3
FVC (%)	89.6±12.6	82.2±20.03	71.8±13.8	53.3±15.7
FEV ₁ (%)	74.4±11.6	68.9±17.8	48.7±14.1	36.0±11.7
FEV ₁ /FVC(%)	66.8±10.09	65.1±9.2	54.7±12.5	53.5±13.1
mMRCskorlaması	1.7 ±0.4 ^{Q,Π}	3.5 ±1.2 ^{ζ,3}	1.8 ±0.6 ^{3,υ}	3.9 ±0.9 ^{Π,υ}
CAT skorlaması	7.6 ±2.2 ^{Λ,θ}	23.8 ±7.5 ^{Λ,2}	8.5 ±0.7 ^{2,Λ}	26.1 ±7.4 ^{θ,Λ}
PAB (mmHg)	27.2±6.7 [‡]	34.8±15.2	32.5±11.9	41.6±24.2 [‡]
CRP	2,09±3,9	2,17±3	4,5±5,5	3,8±5,8
Sedimentasyon	14,5±10,4 ^{3,z}	22,7±14,7	29,5±17,3 ³	26,5±20,3 ^z

S.yatış: Servis yatış süresi (gün)

Y.B.yatış: Yoğun bakım yatış süresi (gün)

ς GOLD A-C ($p=0.000$), ω GOLD A-D ($p=0.000$), φ GOLD B-C ($p=0.018$), η GOLD B-D ($p=0.000$).

ყ GOLD A-B ($p=0.042$), § GOLD A-D ($p=0.000$).

f GOLD A-D ($p=0.004$), θ GOLD B-D ($p=0.009$).

d GOLD A-D ($p=0.043$).

η GOLD A-D($p=0.001$), ε GOLD B-D ($p=0.001$), υ GOLD C-D ($p=0.038$).

δb GOLD A-D ($p=0.000$).

Q GOLD A-B ($p=0.000$), Π GOLD A-D ($p=0.000$).

ζ GOLD B-C ($p=0.001$), 3 GOLD C-D ($p=0.000$).

Λ GOLD A-B ($p=0.000$), θ GOLD A-D ($p=0.000$).

2 GOLD B-C ($p=0.000$), Λ GOLD C-D ($p=0.000$).

‡ GOLD A-D ($p=0.018$).

3 GOLD A-C ($p=0.049$), z GOLD A-D ($p=0.008$).

Hastaların maliyetleri incelendiğinde, T. Ö. T. M. muayene ücretleri GOLD 1’de 113.3 Türk Lirası (TL), GOLD 2’de 152.7 TL, GOLD 3’de 124.5 TL, GOLD 4 hastalarda 117.1 TL olarak hesaplandı. T. Ö. T. M. dışı merkezlerdeki muayene ücretleri GOLD 1, 2, 3, 4’te sırasıyla 51.1TL, 62.5 TL, 56.7 TL, 42.5 TL olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Konsültasyon ücreti ortalamasının GOLD 1’de 52.0 TL, GOLD 2’de 13.6 TL, GOLD 3’te 35.4 TL, GOLD 4 grubunda 40.8 TL olduğu görüldü, GOLD 2 ile GOLD 4 grubu arasında konsültasyon ücreti karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.03$). GOLD 4 grubundaki radyoloji maliyeti diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). NİMV ücreti GOLD 1 ve GOLD 2 gruplarında NİMV tedavisi uygulanmadığı için maliyet oluşturmadı. GOLD 3 ve GOLD 4 gruplarında NİMV maliyetleri arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). SABA+SAMA ücreti ortalaması GOLD 1 hastalarda 151.7 TL, GOLD 2 hastalarda 54.1 TL, GOLD 3 hastalarda 161.2 TL, GOLD 4 hastalarda 251.3 TL olarak hesaplandı. SABA+SAMA ücreti ortalamasının GOLD 2 ile GOLD 4 hastalar arasında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı ($p=0.02$). LAMA ücreti hesaplandığında grupların maliyeti birbirine yakın olup, gruplar arasında istatistiksel farklılık görülmedi ($p>0.05$). İnhaler steroid ücretleri GOLD 1 hastalarda 266.1 TL, GOLD 2’de 34.5 TL, GOLD 3’te 172.8 TL, GOLD 4’te 206.5 TL olarak hesaplandı. Grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak farklılık görülmedi ($p>0.05$). Ayrıca, gruplar arasında İKS+LABA ücreti, sistemik steroid, mukolitik ücreti veteofilin ücreti karşılaştırılmasında istatistiksel farklılık görülmedi ($p>0.05$). Ek hastalıkların maliyeti hesaplandığında GOLD 1 hastalarda 750.9 TL, GOLD 2’de 662.5 TL, GOLD 3’te 710.6 TL, GOLD 4’te 5808.0 TL olduğu görüldü. Ek hastalıkların maliyeti GOLD 4 grubunda belirgin yüksek olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık oluşmadı ($p>0.05$). Hastanede yatış döneminde kullanılan ilaçların maliyeti hesaplandığında istatistiksel farklılık görülmedi ($p>0.05$). Yatarak tedavinin hizmet maliyet ortalaması GOLD 1 hastalarda 971.9 TL, GOLD 2 hastalarda 1139,2 TL, GOLD 3 hastalarda 2391.6 TL, GOLD 4 hastalarda 3458,6 TL olarak hesaplandı. GOLD 1 ve GOLD 2 hastalar ile GOLD 4 hastalar hizmet maliyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görüldü ($p=0.03$, $p=0.02$). Ayrıca tüm hastaların yatış dönemindeki tıbbi sarfiyat maliyeti incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Hastaların GOLD 1, 2, 3 ve 4'e göre toplam maliyeti sırasıyla 3051.5 TL, 3024.5 TL, 5150.7 TL, 6783.0 TL olarak saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Hava akım kısıtlanmasına göre GOLD 1, 2, 3, 4 hastaların direkt maliyetlerinin(poliklinik muayene ücretleri, Konsültasyon ücretleri, radyolojik tetkik ücretleri, NIMV giderleri, bronkodilatör, kortikosteroid ve ek hastalıkları nedeniyle kullandığı ilaçların ayrı ayrı ücretleri, hastanemizde yatış dönemindeki ilaç, hizmet, tıbbi sarfiyat ücretleri)ortalamalarının karşılaştırılması.

	GOLD 1 n:21	GOLD 2 n:28	GOLD 3 n:41	GOLD 4 n:26
H. Muayene ücreti	113.3 ±89.9	152.7±126.8	124.5 ±102.4	117.1±84.9
D.M. Muayene ücreti	51.1 ±41.7	62.5±56.7	56.7 ±31.2	42.5 ±47.5
Konsültasyon ücreti	52.0 ±69.5	13.6 ±12.2 ^p	35.4 ±33.2	40.8±37.3 ^p
Radyoloji ücreti	80.9 ±103.6	114.8±161.0	123.2±151.6	209.6±356.6
NIMV ücreti	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	83.3±42.0	274.7±127.7
SABA ücreti	15.2 ±10.6	21.6 ±41.9	25.5 ±34.7	36.3±56.0
SABA+SAMA ücreti	151.7±295.2	54.1 ±86.5 ^d	161.2 ±200.2	251.3±178.3 ^d
LAMA ücreti	277.1±174.2	290.4±195.3	337.6 ±191.0	338.7±197.0
İnhaler steroid ücreti	266.1±461.4	34.5±33.6	172.8 ±154.7	206.5±213.1
İKS+LABA ücreti	320.0±299.9	297.5±235.2	326.1 ±258.1	414.1±237.0
Sistemik steroid	23.9±15.4	18.5±21.6	33.8±41.7	61.4±76.9
Mukolitik ücreti	18.4 ±16.6	25.2 ±17.4	28.0 ±29.8	29.2±18.0
Teofilin ücreti	23.4 ±21.2	22.8 ±25.4	35.5 ±32.6	62.2±67.6
Ek hastalık ücreti	750.9±643.4	662.5±538.9	710.6 ±619.6	5808.0±2447.4
Yatış ilaç maliyeti	613.4 ±1494.6	286.0±363.1	738.3 ±1033.7	798.2±849.4
Yatışhizmet maliyeti	971.9±2067.3 [€]	1139.2±1243.3 [£]	2391.6±2903.8	3458.6±3917.6 ^{€,£}
Yatış sarfmaliyeti	832.0 ±2255.8	639.7±1322.0	603.3±1291.0	172.2±270.6
Toplam maliyet	3051.5±5164.8	3024.5±2694.1	5150.7±4943.6	6783.0±5934.0

Fiyatlar Türk Lirası (TL) bazında hesaplanmıştır.

H. Muayene ücreti : T.Ö.T.M. poliklinik muayene ücreti

D.M. Muayene ücreti: Dış merkez poliklinik muayene ücreti

NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon

İKS+LABA: İnhaler kortikosteroid+ Uzun etkili β2 agonist

LAMA: Uzun etkili antikolinergik

SABA: Kısa etkili β2 agonist

SABA+SAMA: Kısa etkili β2 agonist+Kısa etkili antikolinergik

^p GOLD 2-4 (p=0.003).

^d GOLD 2-4 (p=0.002).

[€] GOLD 1-4 (p=0.003), [£] GOLD 2-4 (p=0.002).

Birleşik değerlendirme sistemi göre GOLD A, B, C, D gruplarının T. Ö. T. M. muayene ücretleri GOLD A hastalarda 119.6TL, GOLD B'de 153.3 TL, GOLD C'de 79.9 TL, GOLD D hastalarda 127.5 TL olarak hesaplandı ($p>0.05$). T. Ö. T. M. dışı merkezlerdeki muayene ücretleri GOLD A hastalarda 37.1TL, GOLD B'de 82.7 TL, GOLD C'de 42.3 TL, GOLD D hastalarda 51.7 TL olarak hesaplandı. T. Ö. T. M. dışı merkezlerdeki muayene ücretleri karşılaştırıldığında GOLD B hastalar ile GOLD A,C,D hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0.001$, $p=0.026$, $p=0.008$). Hastaların diğer kliniklere yapılan konsültasyon ücretleri ortalaması GOLD A hastalarda 12.0 TL, GOLD B'de 23.6 TL, GOLD C'de 6.0 TL, GOLD D hastalarda 41.5 TL olarak hesaplandı. GOLD D hastalar ile GOLD A ve GOLD C hastalar konsültasyon ücretleri ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0.047$, $p=0.046$). Gruplar arasında radyoloji maliyetleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). NIMV işlemi GOLD A, GOLD B ve GOLD C hastalara uygulanmadığı için maliyet oluşturmadı. GOLD D hastalarda 62.3 TL olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). SABA+SAMA kombine preparat ücreti ortalaması GOLD A hastalarda 31.6 TL, GOLD D hastalarda 212.6 TL olarak hesaplandı ($p=0.017$). GOLD A, B, C, D grupları arasında LAMA ücreti, inhaler steroid ücreti, İKS+LABA ücreti, sistemik steroid ücreti, mukolitik ücreti göz önüne yapılan hesaplamalar sonucunda aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Teofilin ücreti ortalaması GOLD A hastalarda 8.7 TL, GOLD D hastalarda 50.5 TL olarak hesaplandı ($p=0.038$). Ek hastalıkların maliyeti GOLD A hastalarda 610.8TL, GOLD B hastalarda 796.5TL, GOLD C hastalarda 492.2 TL, GOLD D hastalarda 3019.0TL olarak hesaplandı. Ek hastalık maliyetleri açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi ($p>0.05$). Hastanede yatış dönemindeki ilaç maliyeti göz önüne alındığında sonuçlar arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Yatış dönemine ait ortalama hizmet maliyeti GOLD A hastalarda 448.1TL, GOLD B hastalarda 1610.3 TL, GOLD C hastalarda 1054.5 TL, GOLD D hastalarda 3060,2 TL olup GOLD A ve GOLD B hastalar ile GOLD D hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0.000$, $p=0.030$). GOLD A, B, C hastaların kendi arasında karşılaştırılmasında istatistiksel farklılık görülmedi ($p>0.05$).

GOLD A, B, C ve D'e göre toplam maliyeti sırasıyla 1713.4 TL, 4294.8 TL, 2839.6 TL, 6199.5 TL olarak hesaplandı (Tablo 15).

Tablo 15. Birleşik değerlendirme sistemi göre GOLD A, B, C, D hastaların direkt maliyetlerinin (poliklinik muayene ücretleri, konsültasyon ücretleri, radyolojik tetkik ücretleri, NIMV giderleri, bronkodilatör, kortikosteroid ve ek hastalıkları nedeniyle kullandığı ilaçların ayrı ayrı ücretleri, hastanemizde yatış dönemindeki ilaç, hizmet, tıbbi sarfiyat ücretleri)ortalamalarının karşılaştırılması.

	GOLD A n:25	GOLD B n:23	GOLD C n:8	GOLD D n:60
H. Muayene ücreti	119.6 ±113.6	153.3±114.9	79.9 ±59.4	127.5±97.4
D.M. Muayene ücreti	37.1 ±24.0 ^γ	82.7±62.9 ^{γ,λ,π}	42.3 ±32.1 ^λ	51.7 ±40.0 ^π
Konsültasyon ücreti	12.0 ±7.5 ^Ω	23.6 ±41.0	6.0 ±0.0 [∞]	41.5±34.4 ^{Ω,∞}
Radyoloji ücreti	86.4 ±162.8	117.5±116.4	39.6±39.2	172.0±267.3
NIMV ücreti	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	62.3±22.9
SABA ücreti	11.3 ±8.3	24.7 ±39.8	17.5 ±16.0	30.7±45.1
SABA+SAMA ücreti	31.6±47.7 ^Σ	103.8 ±194.1	28.9 ±10.0	212.6±195.1 ^Σ
LAMA ücreti	296.1±143.4	258.1±207.1	402.4 ±233.0	334.7±188.1
İnhaler steroid ücreti	33.9 ±27.8	189.2±377.5	0.0±0.0	190.4±183.8
İKS+LABA ücreti	335.7±233.4	287.7±297.7	462.2 ±376.3	340.5±225.6
Sistemik steroid	23.9±15.4	18.5±21.6	0.0±0.0	55.3±69.3
Mukolitik ücreti	21.2 ±15.8	23.3 ±18.3	20.9 ±18.0	29.7 ±26.1
Teofilin ücreti	8.7 ±4.5 ^μ	28.5 ±26.9	22.4 ±30.5	50.5 ±53.1 ^μ
Ek hastalık ücreti	610.8 ±543.4	796.5±624.7	492.2 ±384.1	3019.0±1641.6
Yatış ilaç maliyeti	47.1 ±64.2	572.2±1135.1	393.9 ±744.3	813.6 ±974.6
Yatışhizmet maliyeti	448.1±430.1 [£]	1610.3±2107.8 ^β	1054.5±912.9	3060.2±3460.3 ^{£,β}
Yatış sarfmaliyeti	72.1 ±138.2	1261.2±2250.9	35.1±39.8	500.5±1086.0
Toplam maliyet	1713.4±1021.4	4294.8±5254.1	2839.6±2211.4	6199.5±5505.3

Fiyatlar Türk Lirası (TL) bazında hesaplanmıştır.

H. Muayene ücreti : T.Ö.T.M. poliklinik muayene ücreti

D.M. Muayene ücreti: Dış merkez poliklinik muayene ücreti

NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon

İKS+LABA: İnhaler kortikosteroid+ Uzun etkili β2 agonist

LAMA: Uzun etkili antikolinergik

SABA: Kısa etkili β2 agonist

SABA+SAMA: Kısa etkili β2 agonist +Kısa etkili antikolinergik

^γ GOLD A-B (p=0.001), ^λ GOLD B-C (p=0.026), ^π GOLD B-D (p=0.008).

^Ω GOLD A-D (p=0.047), [∞] GOLD C-D (p=0.046).

^ΣGOLD A-D (p=0.017).

^μ GOLD A-D (p=0.038).

[£] GOLD A-D (p=0.000), ^β GOLD B-D (p=0.030).

Hastaların maliyet analizleri muayene giderleri, ilaç giderleri ve hizmet giderleri olarak ayrıca irdelendi. Muayene giderleri olarak T. Ö. T. M. muayene ücretleri ve T.Ö.T.M. dışı merkezlerdeki muayene ücretleri ile konsültasyon ücretleri toplamı hesaplandı. İlaç giderleri solunum sistemi ilaçları ve diğer (ek hastalık) ilaçların maliyetleri toplanarak hesaplandı. Hizmet giderleri ise radyoloji ücreti, NIMV ücreti, yatış ilaç maliyeti, yatış hizmet maliyeti, yatış sarf maliyeti toplamı alınarak hesaplandı.

Hava akım kısıtlanmasına göre GOLD 1, 2, 3, 4 grupları göz önüne alındığında muayene ücretleri GOLD 1’de 166,9 TL, GOLD 2’de 208,3 TL, GOLD 3’de 190,7 TL, GOLD 4 hastalarda 186,3 TL olarak hesaplandı. Muayene ücretleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Ayrıca bu dört grup arasında ilaç maliyetleri ve hizmet maliyetleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hava akım kısıtlanmasına göre GOLD 1, 2, 3, 4 hastaların direkt maliyetlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

	Tüm n:116	GOLD 1 n:21	GOLD 2 n:28	GOLD 3 n:41	GOLD 4 n:26
Muayene	189,8±120,2	166,9±128,3	208,3±128,2	190,7±123,0	186,3±102,5
T. ilaçlar	2924,2±11801,7	1482,4±1628,8	1235,7±958,7	2008,2±1682,7	2681,1±2141,7
Hizmet	2550,3±3520,1	1401,7±3590,3	1580,5±1899,2	2951,5±3600,9	3915,6±4261,6
Toplam	5663,9±12812,6	3051,5±5164,8	3024,5±2694,1	5150,7±4943,6	6783,0±5934,0

Fiyatlar Türk Lirası (TL) bazında hesaplanmıştır.

T.ilaçlar: Tüm ilaç maliyeti

Toplam direkt maliyet: Muayene+Toplam ilaçlar (Solunum ve Diğer ilaçlar) +Hizmet maliyeti

Birleşik değerlendirme sistemi göre GOLD A, B, C, D grupları göz önüne alındığında muayene ücretleri GOLD A'da 155,3TL, GOLD B'de 227,3TL, GOLD C'de 125,3TL, GOLD D hastalarda 198,2TL olarak hesaplandı. Muayene ücretleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). GOLD A, B, C, D grupları arasında hastaların kullandığı solunumsal ilaçlar ve ek hastalık ilaçlarının maliyeti hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Ayrıca hizmet tutarı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Hasta sayılarının GOLD D grubunda fazla, GOLD C grubunda ise daha az olduğu görüldü. Ayrıca tabloda GOLD A'da ek hastalık giderlerinin en az, GOLD D'de en fazla olduğu görülüyor (Tablo 17).

Tablo 17. Birleşik değerlendirme sistemi göre GOLD A, B, C, D hastaların direkt maliyetlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

	Tüm n:116	GOLD A n:25	GOLD B n:23	GOLD C n:8	GOLD D n:60
Muayene	189,8±120,2	155,3±121,1	227,3±131,1	125,3±70,2	198,3±116,3
T. ilaçlar	2924,1±11801,6	1001.5±670.2	1686.7±1670.6	1589.9±1460.9	2353.9±1914.3
Hizmet	2550,4±3520,2	556,6±575,1	2380,8±3662,9	1124,4±944,3	3647,3±3989,7
Toplam	5663,9±12761,4	1713,5±1021,5	4294,9±5254,2	2839,7±2211,5	6199.5±5505.3

Fiyatlar Türk Lirası (TL) bazında hesaplanmıştır.

T. ilaçlar: Tüm ilaç maliyeti

Toplam direkt maliyet: Muayene+Toplam ilaçlar(Solunum ve Diğer ilaçlar) +Hizmet maliyeti

Hastalar FEV₁ cut-off %50 olacak şekilde iki gruba ayrıldığında, hasta sayılarının birbirine yakın olduğu görüldü. FEV₁≥50 olan grubun FEV₁<50 olan gruba göre dış merkez muayene ücreti ve tıbbi sarfiyat maliyetinin daha fazla olduğu görüldü (p<0.05). FEV₁<50 olan grupta kullanılan sistemik steroid ve teofilin ücretinin FEV₁≥50 olan gruptan fazla olduğu görüldü (p<0.05) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların FEV₁ yüzdesinin <50 ve ≥ 50 olacak şekilde direkt maliyetleri karşılaştırılması.

	FEV ₁ < 50 (n:53)	FEV ₁ ≥ 50 (n:56)	p değeri
H.Muayene ücreti	113.4 ±89.6	134.9 ±111.4	NS
D.M. Muayene ücreti	50.8 ±41.2	59.5 ±47.8	0.001
Konsültasyon ücreti	40.4 ±36.5	26.1 ±34.6	NS
Radyoloji ücreti	158.7 ±281.4	109.3 ±149.1	NS
NIMV ücreti	252.5 ±168.0	148.7 ±105.7	NS
İKS+LABA ücreti	385.8 ±268.2	298.7 ±248.1	NS
LAMA ücreti	354.5 ±204.6	288.1±169.6	NS
SABA ücreti	27.0 ±42.0	23.2±36.5	NS
SABA+SAMA ücreti	212.4 ±192.0	113.4 ±193.2	NS
İnhaler steroid ücreti	170.2 ±179.3	184.2 ±300.1	NS
Sistemik steroid	68.4 ±81.8	23.1 ±22.8	0.001
Mukolitik ücreti	27.7 ±25.6	24.6 ±18.8	NS
Teofilin ücreti	52.9 ±56.9	24.0 ±22.4	0.002
Ek hastalık ücreti	637.6 ±559.9	746.5 ±624.1	NS
Yatış ilaç maliyeti	582.5 ±741.0	746.7 ±1253.7	NS
Yatışhizmet maliyeti	2136.2 ±2799.4	1715.2 ±2719.6	NS
Yatış sarf maliyeti	320.1 ±835.4	837.6 ±1723.5	0.007
Toplam maliyet	4675.3±4112.9	4094.9±5250.9	NS

Fiyatlar Türk Lirası (TL) bazında hesaplanmıştır.

H. Muayene ücreti : T.Ö.T.M. poliklinik muayene ücreti

D.M. Muayene ücreti: Dış merkez poliklinik muayene ücreti

NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon

İKS+LABA: İnhaler kortikosteroid+ Uzun etkili β2 agonist

LAMA: Uzun etkili antikolinergik

SABA: Kısa etkili β2 agonist

SABA+SAMA: Kısa etkili β2 agonist +Kısa etkili antikolinergik

Hastalar FEV₁ cut-off %30 olacak şekilde iki gruba ayrıldığında, FEV₁ ≥ 30 olan grubun hasta sayısı FEV₁ < 30'dan çok fazlaydı. FEV₁ ≥ 30 olan grubun FEV₁ < 30 olan gruba göre hastanemiz muayene ücreti ve tıbbi sarfiyat ücretinin daha fazla olduğu görüldü (p<0.05). Hastaneye yatış dönemindeki konsültasyon, radyoloji ücreti ve hizmet maliyetinin FEV₁ < 30 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu belirlendi (p<0.05). Ayrıca SABA, sistemik steroid, teofilin ücretinin FEV₁ < 30 grubunda daha fazla olduğu görüldü (p<0.05) (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların FEV₁ yüzdesinin < 30 ve ≥ 30 olacak şekilde direkt maliyetlerikarşılaştırılması.

	FEV ₁ < 30 (n:26)	FEV ₁ ≥ 30 (n:90)	p değeri
H.Muayene ücreti	94.8 ±55.7	130.7 ±107.9	0.037
D.M. Muayene ücreti	47.4 ±53.1	57.0 ±42.3	NS
Konsültasyon ücreti	50.7 ±42.0	29.2 ±33.0	0.001
Radyoloji ücreti	232.3 ±416.3	110.6 ±144.6	0.005
NIMV ücreti	307.7 ±146.6	119.0 ±95.2	NS
İKS+LABA ücreti	449.7 ±242.4	316.5 ±259.7	NS
LAMA ücreti	369.5 ±206.0	313.7 ±187.9	NS
SABA ücreti	44.2 ±64.5	21.2±31.5	0.018
SABA+SAMA ücreti	297.7 ±107.2	126.7 ±187.4	NS
İnhaler steroid ücreti	217.2 ±226.4	156.0 ±233.8	NS
Sistemik steroid	68.4 ±81.8	23.1 ±22.8	0.001
Mukolitik ücreti	29.6 ±15.8	25.3 ±24.4	NS
Teofilin ücreti	71.6 ±72.6	30.1 ±29.4	0.001
Yatış ilaç maliyeti	779.6 ±924.0	614.7 ±997.7	NS
Yatışhizmet maliyeti	3100.3±3965.6	1670.7 ±2379.6	0.012
Yatış sarfmaliyeti	173.6 ±273.8	651.7 ±1468.9	0.020
Toplam maliyet	6167.1±5400,54	3999,36 ± 4505,4	0.020

Fiyatlar Türk Lirası (TL) bazında hesaplanmıştır.
H. Muayene ücreti : T.Ö.T.M. poliklinik muayene ücreti
D.M. Muayene ücreti: Dış merkez poliklinik muayene ücreti
NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon
İKS+LABA: İnhale kortikosteroid+ Uzun etkili β2 agonist
LAMA: Uzun etkili antikolinergik
SABA: Kısa etkili β2 agonist
SABA+SAMA: Kısa etkili β2 agonist+Kısa etkili antikolinergik

5. TARTIŞMA

KOAH, tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. KOAH yüksek boyutlarda bir ekonomik yüke sahiptir. Direkt maliyet analizi yapılırken hastanın ilaç harcamaları, tanı harcamaları, hastalığın takibi ile ilgili harcamalar, poliklinik ve acil başvuruları ve hastanede yattığı dönemdeki harcamalar hesaplanır. İndirekt maliyet analizi ise hastalık veya ölüm nedeniyle iş günü kayıpları, aktivite kısıtlanması, maluliyet ve erken ölüme bağlı iş gücü ve üretim kayıplarını kapsamaktadır (110).

ABD’de KOAH hastası başına ortalama maliyet 1987’de 11807 \$, 2007’de 16135 \$ olup KOAH maliyeti %37 oranında artmıştır. 1987-2007 yılları arasındaki acil servis başvuruları (% 183) ve poliklinikte reçete edilen ilaçların (% 170) maliyeti artmıştır. Hastaneye yatış ortalama maliyeti 2289 \$ olarak saptanmıştır (111). ABD’de 2010 yılında KOAH’ın yıllık ekonomik yükü yaklaşık 50 milyar \$ olup bunun direkt maliyeti 29.5 milyar \$, indirekt maliyeti ise 20.4 milyar \$ olmuştur. ABD’de 12 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir ve tahmini doğrudan maliyet, her KOAH hastası için yılda 4000 \$ civarındadır (1, 112).

Halpern ve arkadaşlarının çalışmasında her hasta için direkt maliyetin 4.119 \$ (~3368 €) olduğu tahmin edilmektedir. Toplam maliyetin yarısının hastanede yatış olduğu saptanmıştır (113). 1987 ABD ulusal tıbbi gider çalışmasında KOAH’lı her hasta için maliyet 6.469 \$ (~5.290 €) olup, hastane yatış maliyetinin %25’inin KOAH’la ilişkili maliyetleri ve %68’ininde direkt tıbbi maliyet olduğu düşünülmektedir. Direkt maliyetlerin yaklaşık %8’inin reçete edilen ilaçlar olduğu saptanmıştır (114).

Avrupa Birliği ülkelerinde solunum sistemi hastalıklarının maliyeti, toplam sağlık bütçesinin yaklaşık % 6’sını oluşturur. KOAH harcamaları bu maliyetin % 56’sını (38.6 milyar €) meydana getirir. Bunlar, ayaktan yapılan hizmet için 4.7 milyar €, ilaçlar için 2.7 milyar €, yatarak tedavi için 2.9 milyar € ve iş kaybı için 28.4 milyar € olarak saptanmıştır (1, 115).

İngiltere’de yıllık KOAH direkt maliyeti 491 milyon İngiliz Sterlini (£) (~ 714 milyon €) olarak bulunmuştur (115). Her KOAH olgusu başına düşen yıllık direkt sağlık

harcaması 1.154 £ olup, ilaç giderleri KOAH harcamalarının %11'ini oluşturmaktadır (1).

İsveç'te 1980 yılında KOAH maliyeti 699 milyon İsveç kronu (SEK) (~ 75 milyon €) iken, 1991 yılında 1.085 milyon SEK (~ 117 milyon €) olduğu tespit edilmiştir. 1991 yılında tüm hastalıklara ait direkt maliyetlerin % 1'ini KOAH'ın oluşturduğu gösterilmiştir. KOAH maliyetlerinin takip edilen bu 11 yılda diğer hastalık maliyetlerine göre arttığı gözlemlendi. KOAH için ortalama her hasta başına maliyetinin 1.448 SEK olduğu tahmin edilmektedir (115, 116).

Hollanda'da KOAH'ın direkt maliyeti 256 milyon \$ (~209 milyon €) iken her hasta için direkt maliyet 813 \$ (~665 €) olarak saptanmıştır (115). Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada yıllık KOAH direkt maliyeti 876 \$ (~716 €) olarak belirlenmiştir. Bunların %57'si hastaneye yatan hastaların hizmet maliyetidir (117).

İspanya'da 1510 KOAH olgusunun 1 yıl süre ile takip edildiği bir çalışmada, hasta başına düşen ortalama doğrudan sağlık harcamasının 1.876 \$ olduğu ve ilaç maliyetlerinin bu sağlık harcamalarının % 40.8'ini oluşturduğu saptanmıştır (118).

Fransız SCOPE çalışmasında bir KOAH hastasının yıllık ortalama toplam tıbbi kaynak tüketimi 4.366 € olarak hesaplandı. Çalışmada 255 hastanın toplam direkt maliyetin üçte birinden fazlası hastaneye yatırılma, %31'i ilaç tüketimi ile ilişkili olarak görüldü (119, 120).

Kuzey Amerika ve Avrupa'da yedi ülkede (Kanada, Fransa, İtalya, Hollanda, İspanya, Birleşik Krallık ve ABD'de) KOAH ile ilgili yapılan anket çalışmasında 201.921 kişiden KOAH tanısı konan ya da kronik semptomları olan 3265 kişi tanımlandı (121).

Uluslararası anketin veri sonuçları KOAH'ın her ülkedeki sağlık sistemi ve toplum üzerindeki ekonomik etkisini ortaya koymuştur. Maliyetler hesaplandığında ülkelere göre sonuçlar farklılık göstermiştir. En yüksek direkt KOAH maliyeti ABD ve İspanya'da görülmüştür. Her bir hasta için ABD'de 4.119 \$ (~3.368 €) ve İspanya'da 3.196 \$ (~2.613 €). En düşük direkt maliyetin ise Hollanda ve Fransa'da olduğu görülmüştür. Her bir hasta için Hollanda'da 606 \$ (~496 €) ve Fransa'da 522 \$ (~427 €) (122). İtalya'da anket verilerinin ekonomik analizine göre KOAH'ın ortalama yıllık maliyetinin hasta başına 1261.25 € olduğunu ortaya çıkmıştır. İtalya'daki KOAH hastalarının doğrudan maliyetinin %75'inin hastaneye yatış olduğu (963.10 €) saptanmıştır (123). Sadece hastaneye yatan hastaların maliyeti ise ABD'de aynı grup çalışmasında 2.891 \$ olarak saptanmıştır (124).

KOAH'ın maliyeti İzlanda'da hasta başına 478 € ve Norveç'te yılda 284 €'dur. İzlanda ve Norveç'te sağlık bakımı bütçelerinin sırasıyla % 1,2 ve 0,7 oranlarında KOAH masrafları oluşturduğu saptanmıştır (125).

Bazı çalışmalarda hava yolu darlığı şiddetine göre yapılan maliyet analizleri sonuçları literatürde yer almaktadır. İsveç'te FEV₁<%40 olan KOAH hastalarının direkt maliyetinin FEV₁ %61-81 arası olan hastalara göre 11 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. FEV₁<%40 olan hastalarının direkt maliyeti 44.480 SEK(~ 4.800 Euro), FEV₁ %61-81 olan KOAH hastaların direkt maliyeti 4.007 SEK(~ 432 Euro) olarak hesaplanmıştır (118). Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada direkt maliyetin hafif KOAH hastalarında hasta başına 150 £ (~ 218 €), orta KOAH'lılarda 308 £ (~ 448 €) ve ağır KOAH'lılarda 1307£ (~1.900 €) olarak saptanmıştır (126).

Sağlık bakım kaynaklarını kullanan hastaların çoğu orta veya şiddetli KOAH hastaları olup, ABD'deki toplam KOAH tıbbi harcamaların %70'den fazlasından sorumludur (127, 128). GOLD 1 evresindeki KOAH hastalarının kişi başına yılda maliyeti 1.681 \$, GOLD 2 hastaların maliyeti 5.037 \$, GOLD 3 hastaların maliyeti 10.812 \$ olarak saptanmıştır (129). İtalya'da ayaktan tedavi edilen KOAH hastalarının 1 yıllık prospektif çalışmasında direkt KOAH maliyeti 1.760 \$ olarak saptanmıştır (130). KOAH anket çalışması, şiddetli KOAH'lı hastalarının hafif KOAH'lı hastalara göre KOAH toplumsal maliyetlerinin 4-17 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (122, 128). Ağır KOAH hastaların kişi başı maliyeti, orta KOAH'lılardan 3 kat ve hafif KOAH'lılardan 7 kat fazladır (127, 131). Direkt ücret, KOAH şiddeti ile artmaktadır (127). Bizim çalışmamızda da KOAH'la ilişkili harcamaların FEV₁ hava akım kısıtlanması şiddeti artışı ile belirgin şekilde arttığı saptandı.

KOAH alevlenmeleri, sağlık sistemi üzerindeki toplam KOAH yükünün en büyük kısmını oluşturmaktadır (1). İsveç'ten bir çalışmada KOAH alevlenmesi olan hastaların her atak başına tıbbi maliyeti hafif KOAH'lılarda 120 SEK (~13 €), hafif/orta KOAH'lılarda 354 SEK (~38 €), orta KOAH'lılarda 2.111 SEK (~228 €), ağır KOAH'lılarda 21.852 SEK (~2.358 €) olduğu hesaplanmıştır. Tüm KOAH maliyetlerin %35-45'ini ataklara ait harcamalar olduğu tespit edilmiştir (132).

Tayvan'da yapılan çalışmada, FEV₁:%50-80 arasında, FEV₁ %30-50 arasında, FEV₁<%30 olan KOAH olgularında sırasıyla yılda ortalama 0.82, 2.6 ve 3.5 kez alevlenme yaşadıkları ve ortalama acil servis başvuru sayısı ise sırasıyla, 0.41 ± 0.94, 1.20 ± 1.39 ve 1.73 ± 2.44 olduğu saptanmıştır. Çalışmada ortalama toplam direkt maliyet hastalık şiddeti göre 38.203 Yeni Tayvan \$ (NT\$), 149.031 NT\$, 288.825 NT\$

olarak hesaplanmıştır (133). Bizim çalışmamızda bir yıldaki atak sayısının ortalaması GOLD 1 hastalarda 0.52, GOLD 2’de 0.57, GOLD 3’te 1.65, GOLD 4 hastalarda 1.9 kez olduğu görüldü. GOLD A hastalarda 0.2, GOLD B’de 0.8, GOLD C’te 1.6, GOLD D’de 1.7 kez olduğu saptandı.

Akut KOAH atağı geçiren ve poliklinikte tedavi edilen 2414 hastanın olduğu farmakoeconomik bir çalışmada, bir alevlenmenin ortalama direkt maliyetinin 159 \$ olduğu bulunmuştur. Çalışmaya alınan KOAH hastalarının % 21’i (507 hasta) tekrar alevlenme geçirmiştir. Tekrar alevlenmesi olan hastaların % 31.7’si (161 hasta) acil servislere başvurmuştur. Hastaların %16.5’i (84 hasta) hastaneye yatmıştır. Hastaneye yatan hastalar toplam maliyetin %58’ini oluşturmaktadır. Tekrar alevlenmesi olan hastaların kişi başına maliyeti 477.5 \$ olarak saptanmış ve tedavi başarısızlıkları her atak için 100.3 \$ ilave maliyete yol açmıştır (134).

Ülkemizde çok merkezli KOAH maliyetine yönelik çalışma maalesef yoktur. KOAH akut alevlenmesiyle hastaneye yatışı yapılan hastalarda yapılan çalışmalar vardır (139-144). Bizim çalışmamız tek merkezde yapılmasına rağmen 1 yıl boyunca KOAH direkt maliyetinin değerlendirilmesi nedeniyle önemlidir. Aynı zamanda alevlenme dışındaki dönemlerin maliyetlerini de hesaplamış olmamız çalışmamızın değerini artırmaktadır. Bizim çalışmamızda her bir KOAH hastasının direkt maliyeti 5.664 TL olarak hesaplandı.

Ülkemizde KOAH’ın ekonomik boyutu ile ilgili çalışmalar kısıtlı olup genellikle KOAH’ın akut alevlenmesinin maliyeti ile ilgilidir. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesinde KOAH akut alevlenme ile yatış yapılan hastalarda hasta başına düşen maliyet 889 ± 553 \$ olarak bildirilmiştir. Laboratuvar hizmetlerinin 167 \$, ilaç maliyetlerinin ise 245 \$ olduğu tespit edilmiştir. Maliyeti artıran faktörler; hastanede kalış süresi, FEV₁’in beklenen değerinin %30’undan düşük olması, 40 paket/yıl ve daha fazla sigara kullanma öyküsü, KOAH’a eşlik eden hastalık sayısı, son yıl içinde hastanede yatmış olma, yoğun bakımda kalma veya hastanede yaşamını yitirme olarak bulunmuştur (135). Bizim çalışmamızda da FEV₁ cut-off %50 olarak alındığında FEV₁<50 olan grupta dış merkez muayene ücreti toplamının daha fazla olduğu, hastane yatış tıbbi sarfiyat maliyetinin de FEV₁≥50 olan gruptan fazla olduğu görüldü. Ayrıca FEV₁<50 olan grupta sistemik steroid ve teofilin ücretinin FEV₁≥ 50 olan gruptan fazla olduğu görüldü. Toplam maliyetlerin ise Örnek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Ayrıca çalışmamızda FEV₁ cut-off %30 olarak alındığında FEV₁≥30 olan grubun FEV₁< 30

olan gruba göre muayene ücreti toplamının daha fazla olduğu görüldü. Hastaneye yatış dönemindeki tıbbi sarfiyat maliyeti, konsültasyon ücreti ve radyolojik tetkik ücretinin de FEV₁<30 grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Ayrıca kullanılan ilaçları ayrı ayrı analiz ettiğimizde; SABA, sistemik steroid, teofilin ilaçlarının maliyetinin FEV₁<30 grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Yatış dönemindeki hizmet maliyetlerinin FEV₁<30 olan grupta fazla olduğu saptandı. Örnek ve arkadaşlarının çalışmasında da FEV₁<30 olan hastaların maliyetlerinin daha fazla olduğu görülmüştür.

Benzer amaçla Samsun'da yapılan çalışmada akut alevlenmelerde hasta başına düşen maliyet 718 \$ olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ortalama ücretin en büyük diliminin %53.5 ile ilaçlara ait olduğu ve %20'sinin ise yatak ücretine harcandığı belirtilmiştir (136). Varol ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH alevlenme başına ortalama ilaç maliyeti 526.55 TL, ortalama hastane bakım maliyeti 1271.94 TL olmak üzere saptanmıştır (137). Emre ve arkadaşlarının çalışmasında akut alevlenmelerde hasta başına düşen maliyet ortalama 1103.2 TL olarak saptandı (138). Yıldırım ve arkadaşları yaptığı çalışmada akut atak ile gelen hastaların tüm maliyetlerinin %36'sının ilaç maliyetleri olduğunu bulmuştur (139). Bizim çalışmamızda ilaçların maliyetinin toplam maliyetin %52'si olduğu saptanmıştır.

Çin'de 2006 yılında KOAH akut alevlenmesiyle takip edilen hastalarla yapılan çok merkezli çalışmada 439 hasta alınmıştır. Toplam maliyette % 71.2 ilaç maliyeti, % 16.7 laboratuvar maliyeti, %9.7 tedavi hizmet maliyeti, %7.3 oksijen tedavisi maliyeti, %4.5 radyoloji maliyeti, %4.5 muayene maliyeti, %4.1 yatak maliyeti olarak saptanmıştır (141).

Çalışmamızda en sık görülen ek hastalıklar hipertansiyon %53.4, konjestif kalp yetmezliği %37.1, diyabetes mellitus %28.4, koroner arter hastalığı %24.1 olarak bulundu. İtalya'da 32 merkezde 561 KOAH hastasını kapsayan çalışmada hastaların %67,7'sinde ek hastalık olduğunu ve en sık görülen ek hastalıkların hipertansiyon %29, koroner arter hastalığı %11, diyabetes mellitus ve metabolik hastalıklar %10 olduğu saptanmıştır (133). Fransa yapılan SCOPE çalışmasında maliyetin % 41'inin doğrudan KOAH takibi, %25'inin KOAH ile ilişkili komplikasyonlar (çoğunlukla alevlenmeler) ve % 34'ünün ek hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır (120).

Çalışmamızdaki hastaların ek problemleriyle ilgili yapılmış olan konsültasyonların ücretleri karşılaştırıldığında GOLD 4 hastaların maliyetinin GOLD 2 hastalardan, GOLD D hastalarında GOLD A, C hastalardan anlamlı olarak fazla olduğu

görüldü. Yapılan çalışmalar hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık maliyetini arttırdığını bildirmektedir (1, 115, 127). Çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak ek problemlerin artışı konsültasyon maliyetinin artışına neden olmuştur. Böylece GOLD D hastaların yıllık atak sayısı ve solunumsal şikayetleri fazla olduğu, ayrıca ileri derecede obstrüktif hastalar olduğu düşünülürse sonuçlarımızın bu şekilde çıkması sürpriz olmadı. Ağır KOAH ve komorbiditeleri olan hastaların maliyetleri (6.366 € ve 1.861 €), hafif KOAH (441 €) veya komorbiditesi olmayan hastaların (1.022 €) maliyetlerinden daha yüksek saptanmıştır (123). İsveç’de verilere göre, ağır KOAH hastalığı olanlar (%4), toplam maliyetin % 30'unu oluştururken, hafif KOAH hastalığı olanlar (%83) toplam maliyetin sadece % 29'unu oluşturmuştur (127, 142).

Çalışmamızda GOLD 3 ve 4 hastalar mMRC ve CAT skorlama sistemlerine göre yüksek puana sahipti. Bu konuda fazla sayıda hasta ve kontrol grubu içeren bir “KOAH’ın uzun süreli olarak değerlendirilmesinde prediktif belirteçler (ECLIPSE-Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints)” gözlemsel çalışmasında spirometrik olarak farklı evrelerdeki hastaların semptomlar, egzersiz kapasitesi, alevlenme sayıları, eşlik eden komorbidite varlığı bakımından heterojen olduğu, her evrede semptomlardan yakınmayan, alevlenme bildirmeyen veya egzersiz kapasitesi bozulmayan hastalar olduğu belirlenmiştir (143). Bizim çalışmamızda da GOLD 4 ve GOLD D grubunda ek hastalık maliyetlerinin belirgin olarak arttığı saptanmış olup böylece toplam maliyeti komorbiditelerin arttırdığı görülmüştür.

Ayrıca yapılan ilaç maliyeti karşılaştırmalarında SABA+SAMA kombine preparat ve teofilin ücretinin GOLD 4 hastalarda GOLD 2 ve 3 hastalardan, GOLD D hastalarda GOLD A, B, C hastalardan fazla olduğu görüldü. Çalışmamızda da benzer şekilde ileri derecede obstrüktif hastalığı olan ve sık alevlenme geçiren hasta grubunda, kısa ve hızlı etkili bronkodilatör ilaçların daha fazla kullanıldığı ve maliyetin arttığı görüldü.

Özkaya ve arkadaşlarının 2011 yılında Samsun’da yaptığı bir çalışmada, akut alevlenmelerde ortalama hastanede kalma süresi 14.8 ± 9.5 gün olarak bulunmuştur (136). Örnek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yatış süresi ortalaması 11.38 ± 6.9 gün bulunmuştur (135). Bizim çalışmamızda yatış süresi GOLD evrelemesi dikkate alınarak ayrı ayrı değerlendirildi. Hastanemizde yataklı serviste ve yoğun bakımda yatış süresi göz önüne alındığında GOLD 4 hastaların GOLD 1, 2 ve 3 hastalara göre, GOLD

D hastaların GOLD A ve B hastalara göre daha fazla yatarak tedavi aldığı görüldü. Servisimizde yatış süreleri incelendiğinde GOLD 1 hastaların 4.7 gün, GOLD 2 hastalarda 3.2 gün, GOLD 3 hastalarda 10.9 gün, GOLD 4 hastalarda 11.5 gün olduğu tespit edildi. Çin’de yapılan 439 kişiyi içeren retrospektif çalışmada hastaların hastanede yatış süresi uzaması ile KOAH maliyetinin artışı arasında doğru orantı olduğu görülmüştür (141). Bizim çalışmamızın sonucunda da özellikle GOLD 4 hastalarda hastane yatış süresinin uzaması maliyetin artışına sebep olmuştur.

Çalışmamızdaki hastalarda GOLD 4 hastaların PAB değerlerinin GOLD 1 ve 2 hastalara göre, GOLD D hastaların PAB değerlerinin GOLD A hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Yapılan çalışmalar ileri evre KOAH’ta PAB artışının sağ ventrikül hipertrofisine ve sağ kalp yetersizliğine (kor pulmonale) neden olduğu belirtilmektedir (1). Çin’de çok merkezli çalışmada toplam maliyetin yaş, hastaneye yatış süresi, solunum yetmezliği, kor pulmonale, hipertansiyon gibi ek hastalıklar ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Hastanede yatış maliyetinin NIMV, MV, yoğun bakımda kalış, antibiyotik kullanımı, sistemik steroid kullanımı ile arttığı görülmüştür.

Hastaların AKG sonuçları dikkate alındığında GOLD 4 ve GOLD D hastalarda PaCO₂ ve HCO₃ düzeyleri diğer evrelerdeki hastalara göre daha yüksekti. Yapılan çalışmalar ileri evre hastalarda, solunum kas güçsüzlüğü nedeniyle meydana gelen alveoler hipoventilasyonun hiperkapninin en önemli nedeni olduğunu göstermiştir (1).

Çalışmamızdaki hastaların CRP ve sedimentasyon değerleri göz önüne alındığında GOLD 4 hastalarda CRP ve sedimentasyonun GOLD 1 hastalara göre belirgin yüksek olduğu görüldü. GOLD A, B, C, D hastalarında CRP değerleri arasında gruplar arasında farklılık görülmedi. Sedimentasyon değerleri göz önüne alındığında ise Grup A hastaların Grup C ve D hastalardan daha düşük olduğu belirlendi. Kırdar ve arkadaşlarının 36 (15’i stabil, 21’i KOAH alevlenme) KOAH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada KOAH alevlenme gösteren grupta serum CRP, sedimentasyon düzeylerinin stabil KOAH grubundan önemli derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda FEV₁ değerleri azaldıkça CRP ve sedimentasyon düzeylerinin arttığını gözlemlemişlerdir. KOAH’ta klinik evre ile inflamatuvar belirteç düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonu göstermişlerdir (144).

GOLD A, B, C, D olarak evrelendiğinde GOLD B’nin dış merkezde muayene ücreti ortalamasının GOLD A, C, D’ye göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bunun

sebebinin, semptomları çok olan hastaların daha fazla poliklinik başvurusu yaptığı olarak düşünöldü.

GOLD 1, 2, 3, 4'te 1 yıllık toplam maliyet GOLD 1'de 3051.5 ± 5164.8 TL, GOLD 2'de 3024.5 ± 2694.1 TL, GOLD 3'de 5150.7 ± 4943.6 TL ve GOLD 4'te 6783.0 ± 5934.0 TL olup hastalığın evresi arttıkça toplam maliyet artış göstermektedir. Yapılan birçok çalışma ve Örnek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalığın ileri evrede olmasının maliyetin artışına neden olduğu görölmüştür (135).

Çalışmamız da GOLD B için toplam maliyet 4294.8 ± 5254.1 ve GOLD D için toplam maliyet 6199.5 ± 5505.3 olup GOLD A için toplam maliyet 1713.4 ± 1021.4 ve GOLD C için toplam maliyet 2839.6 ± 2211.4 olarak bulunmuştur. Bu konuda literatürde benzer yayın bulunmamakla birlikte çalışmamıza göre semptomları fazla olan GOLD B ve D grubundaki hastaların toplam maliyetinin daha fazla olduğu ortaya çıktı.

Hacıevliyagil ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada astım, pnömoni ve KOAH'lı hastaların tümünde sigara içen ve içmeyenlerde maliyetler karşılaştırılmış ve sigara içen KOAH'lı hastalarda hastanede yatarak aldığı tedavinin maliyetinin sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (140). Bizim çalışmamızda ise hastaların sigara kullanım miktarları ile (paket-yıl cinsinden) hastane yatış maliyetleri arasındaki ilişki incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi. Hacıevliyagil ve ark. nın yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak KOAH dışındaki çeşitli hastalıklarda çalışmaya dahil edildiğinden araştırma popölasyonlarımızın farklı olduğu görölmektedir. Benzer olarak Fransız SCOPE çalışmasında bir KOAH hastasının maliyeti ile hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara ve hastalığı süresi belirgin ilişki saptanmamıştır (120).

Çalışmamızın prospektif olmaması ve kontrol grubu içermemesi olumsuz yönüydü. Çalışmanın süresinin 1 yıl olması nedeniyle bazı hastaların çalışmadan ayrılmasına neden olmuştur. Ancak 1 yıl boyunca maliyet analizinin yapılması önemli veriler elde etmemizi sağlamıştır. Çalışmamızın bir olumsuz tarafı da indirekt maliyet hesaplamasının yer almamasıdır.

Her koşulda KOAH'ın oluşturduğu ekonomik ve sosyal yük, oldukça önemli boyutlardadır (1). Ülkemizde KOAH tanısı ve yönetiminin iyileştirilmesi için, hastalığın toplum üzerindeki etkisinin farkına varılması gerekmektedir. Ekonomi üzerindeki KOAH yükü hakkında önemli çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır veya Sağlık Bakanlığından sürekli maliyet analizleri ve bilgiler alınmalıdır.

KOAH'ın yıllık harcamalarının ana kaynağını akut alevlenmeleri meydana getirir. KOAH akut alevlenmeleri önlemeye yönelik ve tedavi etmeyi amaçlayan müdahalelerin, bu hastalığın ekonomik etkisini önemli ölçüde azaltabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde nüfusun yaşlanması, sigara içme alışkanlıklarının devam etmesi ve artması, hastaların uygun tedavi protokolü ile tedavi edilmemesi, koruyucu sağlık hizmetlerine yeterince önem verilmemesi nedeniyle KOAH sağlık hizmetlerinde büyük bir maliyete yol açmaktadır. Bu klinik ve ekonomik yükü azaltmak için, KOAH' a özel yönetim modelleri yapılmalıdır.

KOAH'ın en önemli nedeni olan sigara ile ilgili tütün mücadelesinin her aşamada devam etmesi ilerki yıllarda KOAH maliyetini anlamlı olarak azaltacaktır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda KOAH hastalarının alevlenme dönemlerinde, hastaneye yatırılarak veya ayaktan yapılan tedavilerinin yıllık maliyeti hesaplanmaya çalışıldı.

Hastalar semptomatik durumu, SFT sonuçları, yıllık atak sayısı göz önüne alınarak yapılan evrelemelere göre farklı gruplara ayrıldı. Bu gruplar arasında yıllık maliyetler açısından farklılıklar olduğu görüldü. Hastalar spirometrik değerlendirmelere göre GOLD 1, 2, 3, 4 olarak ayrıldığında ileri evre yani GOLD 4 hastaların servis ve yoğun bakım yatış sürelerinin diğer gruplardan daha fazla olduğu görüldü. Bu bir yıllık maliyet değerlendirmesinde maliyetin artmasına neden oldu. Ayrıca GOLD 4 hastalarda atak anında kullanılan ve hızlı etki gösteren SABA+SAMA ve teofilin gibi ilaçların maliyeti artırdığı ortaya çıktı. Bu bize ileri evre hastaların daha fazla kurtarıcı ilaç olarak nitelendirdiğimiz ilaçlara ihtiyaç duyduklarını gösterdi. Ekokardiyografi sonuçlarına göre GOLD 4 hastaların PAB değeri ortalamasının diğer gruplardan yüksek olduğu görüldü. Bu bize KOAH'ın ileri evrelerinde kor pulmonale gelişebileceğini gösterdi. Ayrıca hastaların mMRC ve CAT skorlamasına göre hayat kaliteleri değerlendirildi. GOLD 3 ve GOLD 4 hastaların ortalama skorları yüksek bulundu. Böylece ileri evre KOAH hastalarında solunumsal şikayetlerin daha fazla olduğu ve günlük işlevlerini yerine getirmekte zorlandıkları ortaya çıktı. Çalışmamızdaki hastaların GOLD 4 grubunda CRP ve sedimentasyon ortalaması diğer evrelerden yüksek çıktı.

Hastalar birleşik değerlendirme sistemi göre GOLD A, B, C, D olarak ayrıldığında GOLD D hastaların konsültasyon ücretinin diğer gruplardan fazla olduğu ortaya çıktı. Bu durum bize GOLD D hastaların daha fazla komorbiditeye sahip olduğunu gösterdi. GOLD D hastalarda SABA+SAMA ve teofilin maliyeti yüksek çıktı. GOLD 4 hasta grubuyla benzer çıkması ileri evrede iki evreleme sisteminin sonuçlarının benzer olduğunu gösterdi. Çalışmamızdaki GOLD D hastaların servis ve yoğun bakım yatış sürelerinin diğer gruplardan daha fazla olduğu görüldü. Bu yıllık ortalama maliyetinin artışına neden oldu.

Bu sonuçlara göre KOAH'ta maliyet hastalığın şiddeti arttıkça artmaktadır. Erken evredeki hastalarda sigaranın bırakılmasının sağlanması, dış faktörlerin olabildiğince düzeltilmesi, hastanın yakın takibi ve gerekli tedavinin uygulanması sağlanırsa maliyette belirgin azalma sağlanacaktır.

7. ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Merkezimize KOAH tanısı ile başvuran hastalarının 1 yıllık sürede ayaktan ve hastanede yatarak aldıkları tedavilerin direkt maliyet analizi yapılması amaçlandı.

YÖNTEM: Çalışmamız T. Ö. T. M Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran veya kliniğimiz servis ve yoğunbakımında yatarak tedavi alan 116 hasta ile yapıldı. Hastaların sosyodemografik kayıtları alındı. Solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları dahil rutin laboratuvar tetkikleri ve akciğer grafisi istendi, ekokardiyografide pulmoner arter basıncı değeri bakıldı. KOAH değerlendirme testi (CAT), modified Medical Research Council (mMRC) dispne skorlaması yapıldı. Hastaların yatış dönemindeki ilaç maliyeti, hizmet maliyeti ve tıbbi sarf maliyeti hesaplandı. Ayrıca 1 yıllık dönemde dış merkez ve hastanemiz poliklinik muayene ücretleri, reçete edilen bronkodilatör ve ek hastalıklara ait ilaçların ücretleri hesaplanarak toplam direkt maliyet hesaplandı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 116 hastanın 108'i (% 93.1) erkek, 8'si (%6.9) kadındı, yaş ortalaması 64.8 ± 10.3 yıl olarak bulundu. Hastaların 21'i (%18.1) GOLD 1, 28'si (%24.1) GOLD 2, 41'i (%35.3) GOLD 3, 26'sı (22.4) GOLD 4 grubundaydı. Birleşik değerlendirme sistemi göre hastaların 25'i (% 21.6) GOLD A, 23'ü (%19.8) GOLD B, 8'i (%6.9) GOLD C, 60'ı (%51.7) GOLD D grubundaydı. Tüm hastaların toplam direkt maliyeti 5663,9 TL olarak saptandı. Hastaların GOLD 1, 2, 3 ve 4'e göre toplam direkt maliyeti sırasıyla 3051.5 TL, 3024.5 TL, 5150.7 TL, 6783.0 TL saptanırken, GOLD A, B, C ve D'e göre toplam direkt maliyeti sırasıyla 1713.4 TL, 4294.8 TL, 2839.6 TL, 6199.5 TL olarak hesaplandı. Hastalar spirometrik değerlendirmelere göre ayrıldığında GOLD 4 hastaların yıllık maliyetinin en fazla olduğu görüldü. Birleşik değerlendirme sistemi göre ise, GOLD B ve GOLD D'nin maliyetinin daha fazla olduğu ortaya çıktı.

TARTIŞMA VE SONUÇ: KOAH tanısı olan hastaların yakın takibi ve tedavisinin düzenli uygulanması KOAH hastaların direkt maliyetlerini azaltacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: KOAH, GOLD sınıflaması, ilaç maliyet, direkt maliyeti

8. SUMMARY

DIRECT COST ANALYSIS OF COPD PATIENTS: 1 YEAR FOLLOW-UP STUDY.

BACKGROUND AND AIM: The objective of this study was to investigate direct costs of in patients admitted hospitalized and outpatient COPD for 1-year period in our center.

METHODS: A total of 116 hospitalized and outpatient COPD patients in pulmonary disease were included in this study. All patients underwent demographic records. Pulmonary function tests, routine laboratory tests including arterial blood gases, chest X-ray, pulmonary arterial pressure on echocardiography were enrolled of the patients. Dyspnea scores were of COPD assessment test (CAT), modified Medical Research Council (mMRC). Direct costs were calculated. Patients were classified according for staging system and costs were compared for staging for one year.

RESULTS: In the study, 108 of 116 patients (93.1%) were male and mean age was found 64.8 ± 10.3 years. The total direct costs of the patients were determined 5663,9 TL for all patients. The total direct costs of the patients were determined 3051.5 TL, 3024.5 TL, 5150.7 TL, and 6783.0 TL for GOLD 1, 2, 3 and 4 groups respectively, according to the total direct costs of the patients were determined 1713.4 TL, 4294.8 TL, 2839.6 ± 2 TL, 6199.5 TL for GOLD A, B, C, and D, respectively. According to spirometric groups, the direct costs with stage COPD 4 (very severe) were higher than others for 1-year period. In addition the direct costs with GOLD B and GOLD D were higher than others for 1-year period, according for new GOLD staging.

CONCLUSIONS: We believe that monitoring and regular treatment of patients diagnosed with COPD will reduce direct costs of COPD patients.

Keywords: COPD, GOLD classification, medication costs, direct costs

9. KAYNAKLAR

1. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) workshop report. Updated 2016.
2. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2014; 1(2):1-25.
3. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim. In: Umut S, Erdinç E (eds). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Turgut Yayıncılık, Ankara: 2000; 8-25.
4. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. MMWR 2002; 51: 1–16.
5. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 2002;156:738-46.
6. Miravitles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of underdiagnosis COPD on quality of life and daily life activities. Thorax 2009;64:863-8.
7. Waatevik M, Skorge TD, Omenaas E, et al. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. Respir Med 2013;107:1037-45.
8. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. Tüberküloz ve Toraks 1976;24:3-18
9. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909, Ankara, 2013.
10. Günen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. Eur J Intern Med 2008;19(7):499-504.
11. Kocabaş A, Hancıoğlu A, Türkyılmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006;3:543.

12. Kocabaş A. KOAH'ta doğal gelişim. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 2005:10-27.
13. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909, Ankara, 2013.
14. T.C Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ulusal hastalık yükü ve maliyet-etkinlik projesi. Hastalık yükü final raporu. Aralık 2004, Ankara.
15. Wise RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Course and Management In: Fishman AF; chief ed. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc., 2008:729-46.
16. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. (European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group). An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. Thorax 2004; 59:120-5.
17. Løkke A, Lange P, Scharling H, et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. Thorax 2006; 61:935-9.
18. Pelkonen M. Smoking: relationship to chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease and mortality. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2008; 14:105-9.
19. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ 1977; 1:1645-8.
20. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. Eur Respir J 2008; 32:844-53.
21. Hacıevliyagil SS. Alt solunum sistemi ve tütün. Tütün ve Tütün Kontrolü. Eds: Aytemur ZA, Akçay Ş, Elbek O. Toraks Kitapları Serisi, Sayı 10, Ocak 2010: 173-189.
22. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. Eur Respir J 2007; 29:390-417.
23. Pelkonen M, Notkola I-L, Tukiainen H, et al. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30 year follow up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. Thorax 2001; 56:703-7.

24. Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an adult population. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:985-90.
25. Pelkonen M, Notkola I-L, Nissinen A, et al. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD and chronic bronchitis in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006; 130:1129-37.
26. Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A. Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:926-32.
27. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:32-9.
28. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer* 2004; 43:1-5.
29. Gu D, Kelly TN, Wu X, et al. Mortality Attributable to Smoking in China. *N Engl J Med* 2009; 360:150-9.
30. Anthonisen NR, Manfreda J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE, Jr.; eds. *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:203-22.
31. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Saryal SB, Acıcan T. (eds) *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. Ankara 2003;9-20.
32. 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.
33. Saettea, M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma, DS, Siafakas NM (eds). *Management of Chronic obstructive pulmonary disease, European Respiratory Monograph*, 1998: 92-101.
34. Yorgancıoğlu A. Hava yolu hastalıkları. In; Fraser RS, Colman N, Müller NL; (eds)- Türktaş H(çeviri editörü). *Synopsis of Disease of the Chest*. 3.baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 627-713

35. Öz B. Kronik obstruktif akciğer hastalığında patoloji. In: Umut S, Ertürk E; eds. Tanımdan tedaviye kronik obstruktif akciğer hastalığı. İstanbul: Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd., 2008: 23-35.
36. 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.
37. Yıldırım N. Kronik obstruktif akciğer hastalığı patogenezi. In: Umut S, Ertürk E; eds. Tanımdan tedaviye kronik obstruktif akciğer hastalığı. İstanbul: Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd., 2008: 36-60.
38. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530-4.
39. Peleman RA, Ryttilä PH, Kips JC, et al. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:839-43.
40. Thompson AB, Daughton D, Robbins RA, et al. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. Characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1527-37.
41. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; 121:151S-155S.
42. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV₁ in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996;51:267-71.
43. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1262-7.
44. Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000;55:12-8.
45. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:803-810.
46. Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:537-48.

47. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:852-7.
48. Chung KF. Cytokines. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC (eds), *Asthma and COPD: Basic mechanisms and clinical management*. London: Academic Press, 2002: 261-71.
49. Liu AN, Mohammed AZ, Rice WR, et al. Perforin-independent CD8(+) T-cell-mediated cytotoxicity of alveolar epithelial cells is preferentially mediated by tumor necrosis factor-alpha: relative insensitivity to Fas ligand. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:849-58.
50. Eriş Gülbay B, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. In: Saryal SB, Acıcan T (eds). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Bilimsel Tıp Yayınevi; Ankara: 2003; 21-33.
51. Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, Caughey GH. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. *J Clin Invest* 1990; 85: 682-9.
52. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 813-6.
53. Maziak W, Loukides S, Culpitt S, et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:998-1002.
54. Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. European Respiratory Monograph 1998;3:107-26
55. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir. J.* 1998; 11: 41-45
56. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, et al. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med* 1996; 90:79-85.
57. Sauleda J, García-Palmer FJ, González G, et al. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, astim, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161 (1): 32-5.

- 58.** Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: Systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; 57 (12): 1067-70
- 59.** Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (1): 1791-7.
- 60.** Shoup R, Dalsky G, Warner S, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1576-80.
- 61.** Baarends EM, Schols AM, Mostert R, Wouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2807-13.
- 62.** Mostert R, Goris A, Weling C, et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94: 859-67.
- 63.** Akkaynak S. Göğüs Hastalıkları Temel Bilgiler ve Teşhis. 3. Baskı. Ankara: Yeni Desen Matbaası; 1969. p. 94-112.
- 64.** Çelikoğlu S. Göğüs Hastalıkları Klinik Muayene ve Tanı. 2. Baskı. İstanbul: İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi; 1991. p.2-12.
- 65.** Saryal SB. KOAH'da klinik bulgular ve tanı yöntemleri. In: Saryal SB, Acıcan T; eds. KOAH Tanı ve Tedavi. Ankara 2005: 24-54.
- 66.** Saryal SB. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında solunum fonksiyon testleri. In: Umut S, Ertürk E; eds. Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul: Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd., 2008: 93-106.
- 67.** Alper H. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında radyoloji. In: Umut S, Ertürk E; eds. Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul: Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd., 2008: 107-11.
- 68.** Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Study Investigators. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:382-6.
- 69.** Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self- complete measure for chronic airflow limitation-the St George's Respiratory Questionnaire. *Amer Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.

70. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-8.
71. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, et al. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:21-8.
72. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
73. Lee R, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:79-83.
74. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.
75. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.
76. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N: Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
77. Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, et al. KOAH değerlendirme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Tuberk Toraks* 2012;60:314-20.
78. van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, et al. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:13.
79. Reda AA, Kotz D, Kocks JW, et al. Reliability and validity of the clinical COPD questionnaire and chronic respiratory questionnaire. *Respir Med* 2010;104:1675-82.
80. Jones PW. COPD assessment test --rationale, development, validation and performance. *J COPD* 2013;10:269-71.
81. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57.
82. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.

83. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011;261:274-82.
84. Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:44-52.
85. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
86. ACOS rehber
87. Celli B, Cote C, Marin J, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
88. Fuso L, Incalzi RA, Pistrelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98:272-7.
89. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2): 196–204.
90. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.
91. MacNee W. Acute exacerbations of COPD. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:247-57.
92. Hacıevliyagil SS, Günen H, Mutlu LC, Gülbaş G. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenme nedenleri. *Solunum Hastalıkları* 2006;17(1):8-12.
93. Fiore MC; Jaen CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco use ad dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2008.
94. Cazzola M, Santus P, Matera MG, et al. A single high dose of formoterol is as effective as the same dose administered in a cumulative manner in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med.* 2003; 97:458-62.
95. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al; INVOLVE (INDacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.

96. Matera MG, Page CP, Cazzola M. Novel Bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32(8):495-506.
97. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;371:1171-8.
98. Atasever A, Erdiñ E. KOAH'ta bronkodilatör tedavisi. In: Umut S, Yıldırım N; eds. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 2005:109-25.
99. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
100. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56. 42.
101. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81
102. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
103. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM, (eds). *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Sheffield: ERS Monograph, 1998: 264-77.
104. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations 5: Management. *Thorax* 2006; 61(6): 535-44.
105. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-8.
106. Çelikel T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında Noninvaziv mekanik ventilasyon. In: Umut S, Ertürk E; eds. *Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı*. İstanbul: Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd., 2008: 224-30.

107. Bacakoğlu F. Kronik obstruktif akciğer hastalığında invaziv mekanik ventilasyon. In: Umut S, Ertürk E; eds. Tanımdan tedaviye kronik obstruktif akciğer hastalığı. İstanbul: Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd., 2008: 231-35.
108. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
109. Kaya A. Kronik obstruktif akciğer hastalığında atak ve tedavisi. In: Umut S, Ertürk E; eds. Tanımdan tedaviye kronik obstruktif akciğer hastalığı. İstanbul: Galenos Yayıncılık San. Tic. Ltd., 2008: 193-205.
110. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117 (Suppl 2): S5-S9.
111. Blanchette CM, Dalal AA, Mapel D. Changes in COPD demographics and costs over 20 years. *J Med Econ.* 2012;15(6):1176-82.
112. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013;5:235-45.
113. Halpern MT, Musin A, Sondhi S. Economic analysis of the Confronting COPD survey: methodology. *RespirMed.* 2003;97, S15-22.
114. Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The costs of treating COPD in the United States. *Chest* 2001;119(2):344-52.
115. Vestbo J. Socioeconomic burden of COPD. *EurRespir Mon*,2006, 38, 463-69.
116. Jacobson L, Hertzman P, Löfdahl CG, et al. The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Sweden in 1980 and 1991. *Respir Med.* 2000;94(3):247-55.
117. Rutten-van Mólken MP, Postma MJ, Joore MA, et al. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands. *Respir Med* 1999; 93(11):779-87.
118. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003;123(3):784-91.
119. Metintaş S. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) tanımı ve epidemiyolojisi. In: Ulubaş G, Yıldız Ö (eds). *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. Rotatıp Kitabevi, Ankara: 2013; 3-33.

120. Detournay B, Pribil C, Fournier M et al. The SCOPE Study: Health-Care Consumption Related to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in France. *Value Health* 2004;7(2):168-74.
121. Rennard S, Decramer M, Calverley PMA, et al. Impact of COPD in North America and Europa in 2000;subjects perspective of Confronting COPD International Survey, *Eur Respir J* 2002; 20: 799-805.
122. Wouters EFM. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med.* 2003; 97, S3-14.
123. Dal Negro R, Rossi A, Cerveri I. The burden of COPD in Italy: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S43-50.
124. Halpern MT, Musin A, Sondhi S. Economic analysis of the Confronting COPD survey: methodology. *RespirMed.* 2003;97, S15-22.
125. [Nielsen R](#), [Johannessen A](#), [Benediktsdottir B](#), et al. Present and future costs of COPD in Iceland and Norway: results from the BOLD study. [Eur Respir J](#) 2009;34(4):850-7.
126. Britton M. The burden of COPD in the U.K.:results from the Confronting COPD survey. *RespirMed.* 2003 Mar;97 Suppl C:S71-9.
127. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:188-207.
128. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000;118(5):1278-85.
129. Menn P, Heinrich J, Huber RM, et al. Direct medical costs of COPD-an excess cost approach based on two population-based studies. *Respir Med* 2012;106(4):540-8.
130. Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). *Respir Med* 2008;102(1):92-101.
131. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Estimation from a population-based study. *Arch Bronconeumol* 2004;40(2):72-9.
132. Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002;96(9):700-8.

133. [Chiang CH](#). Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in a tertiary care setting in Taiwan. [Respirology](#) 2008;13(5):689-94.
134. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. DAFNE Study Group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
135. Ornek T, Tor M, Altın R, et al. Clinical factors affecting the direct cost of patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Med Sci* 2012;9(4):285-90.
136. Ozkaya S, Findik S, Atici AG. The costs of hospitalization in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2011;3:15-8.
137. Varol Y, Varol U, Başer Z. et al. The cost of copd exacerbations managed in hospital. *Turk Toraks Derg* 2013; 14: 19-23
138. Emre JÇ, Özdemir Ö, Baysak A, et al. Clinical Factors Affecting the Costs of Hospitalized Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Eurasian J Pulmonol* 2014; 16: 180-3
139. Yıldırım F, Türk M, Öztürk C. Costs of the Patients Hospitalized with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a University Hospital. *Eurasian J Pulmonol* 2015; 17: 171-5.
140. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Gülbaş G, ve ark. Göğüs Hastalıkları Servisine Yatan Hastaların Hastane Yatış Maliyetlerinin Karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2006; 7(1):11-16.
141. Chen YH, Yao WZ, Cai BQ, et al. Economic analysis in admitted patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2008;121(7):587-91.
142. Jansson SA, Andersson F, Borg S, et al. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002 ;122(6):1994-2002.
143. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
144. Kirdar S, Serter M, Ceylan E, et al. Adiponectin as a biomarker of systemic inflammatory response in smoker patients with stable and exacerbation phases of chronic obstructive pulmonarydisease. *Scand J ClinLabInvest* 2009; 69: 219-24.