



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİ'NDEKİ KOAH
FENOTİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. SÜHEYLA KAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2022



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGESİ'NDEKİ KOAH
FENOTİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. SÜHEYLA KAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ABDURRAHMAN ŞENYİĞİT

DİYARBAKIR-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜRLER	IV
ÖZET.....	V
SUMMARY	VII
KISALTMA DİZİNİ	IX
TABLO DİZİNİ	XI
ŞEKİL DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımı	2
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. KAOH'ta Risk Faktörleri.....	5
A.Tütün Dumanı ve Çevresel Toz Maruziyeti.....	6
B.Yaş ve Cinsiyet.....	7
C.Genetik Faktörler.....	7
D.Sosyoekonomik Durum.....	8
2.3.1. Astım ve Bronş Hiperaktivitesi	8
2.3.2. Kronik Bronşit.....	8
2.3.3. Enfeksiyonlar	9
2.4. Patoloji, Patogenez ve Patofizyoloji	9
2.4.1. Patoloji	9
2.4.2. Patogenez	12
2.4.3. Patofizyoloji	13
2.5. KOAH'ta Semptomların Değerlendirilmesi	14

2.5.1. Dispne	16
2.6. KOAH'ta Değerlendirme	18
2.6.1. Spirometrik Değerlendirme.....	18
2.6.1.1. Spirometri Endikasyonları	21
2.6.1.2. Spirometri Kontrendikasyonları.....	21
2.6.2. Birleşik KOAH Değerlendirilmesi.....	22
2.7. KOAH Tanısında Kullanılan Yöntemler	24
2.7.1. Spirometri.....	24
2.7.2. Bronkodilatör Yanıt (Reverzibilite)	26
2.7.3. Radyolojik Yöntemler	26
2.7.4. Akciğer Sintigrafisi	26
2.7.5. Oksimetre ve Arteriyel Kan Gazları (AKG)	27
2.8. KOAH'ta Ayırıcı Tanı	27
2.9. KOAH'ta Tedavi yönetimi.....	29
2.9.1. KOAH'ta Önleme ve İdame Tedavisi.....	29
2.9.1.1. Hasta Eğitimi.....	29
2.9.1.2. Risk Faktörlerinin Azaltılması	30
2.9.1.3. Tütün Kullanımının Bırakılması	30
2.9.1.4. Hava Kirliliğinin Önlenmesi	30
2.9.1.5. Mesleki Maruziyet	30
2.9.1.6. Aşılamalar	30

2.9.2. Stabil KOAH Tedavisi	31
2.9.2.1. Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi	31
2.9.2.1.1. Başlangıç Farmakolojik Tedavisi.....	33
2.9.2.1.2. Takipteki Farmakolojik Tedavi.....	34
2.9.2.1.2.1. İnhaler Kortikosteroidler	34
2.9.2.1.2.2. İKS Kombinasyon Tedavileri	35
2.9.2.1.2.3. β_2 Agonistler	35
2.9.2.1.2.4. Antikolinerjikler	35
2.9.2.1.2.5. PDE-4 İnhibitörleri.....	35
2.9.2.1.2.6. Antibiyotikler	36
2.9.2.2. Nonfarmakolojik Tedaviler	36
2.9.3. KOAH Alevlenmelerin Yönetimi	36
2.10. KOAH'ta Komorbiditeler	37
3. MATERYAL VE METOD	38
3.1. Hasta Seçimi.....	38
3.2. Çalışma Planı	38
3.3. Etik Kurul Formu	38
3.4. İstatistiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR-VERİLER.....	40
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKÇA.....	54

TEŞEKKÜRLER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bizlere bilgisi ve tecrübesiyle her zaman yol gösteren başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gökhan KIRBAŞ olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. M. Recep IŞIK, Prof. Dr. Ayşe Füsün TOPÇU, Prof. Dr. Hadice Selimoğlu ŞEN, Doç. Dr. Süreyya YILMAZ, Doç. Dr. Cengizhan SEZGİ, Doç. Dr. Melike DEMİR ve Doç. Dr. Mahşuk TAYLAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamda bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan tez danışman hocam Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT'e

Tez çalışmamın istatistiğinde yardımcı olan değerli arkadaşım Uzm. Dr Ercan Yiğit'e,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan hemşire, sekreter ve tüm çalışanlara teşekkür ederim.

Hayatımın her anında desteklerini esirgemeyen, emekleri ve sevgileriyle hep yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime, eğitim hayatım süresince yardımlarını esirgemeyen ve hep yanımda olan sevgili dayılarıma, sevgisi ile her daim yanımda olan sevgili eşim Bekir KAYA ve hayatıma bir ışık gibi doğan biricik oğlum Aras KAYA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Süheyla KAYA

Diyarbakır-2022

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), zararlı partikül ve gazlara karşı akciğer ve hava yollarının artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili olan ve geri dönüşsüz havayolu kısıtlanması ile seyreden kronik, ilerleyici, ancak önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın kronik bronşit, amfizem, bronşektazi ve Alfa-1 antitripsin eksikliği olarak adlandırılan fenotipleri mevcuttur. Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kliniği'nde 01.01.2019-20.02.2021 tarihleri arasında yatarak ve ayaktan polikliniğe başvurarak tedavi almış olan hastalarda KOAH fenotiplerinin ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın sonunda elde edilecek veriler Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki KOAH fenotipleri ve risk faktörleri ile ilgili veriler sunarak literatüre katkı sağlayacaktır.

Materyal Metod: Çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kliniği'nde yatan ve polikliniğe başvuran 40 yaş ve üzeri KOAH hastaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların fenotipleri, risk faktörleri, mMRC ve CAT skorları, spirometrik parametreleri değerlendirildi. Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22 yazılımı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 81'i (%81) erkek, 19'u (%19) kadındı. 88 (%88) hastada tütün maruziyeti, 19 (%19) hastada bronşektazi, 44 (%44) hastada bronşit ve 51 (%51) hastada ise amfizem saptandı. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) evresi B-D olan 76 hastanın 76 (%100)'ünün mMRC skoru ≥ 2 iken GOLD evresi A-C olan 24 hastanın 4 (%16,6)'ünün mMRC skoru ≥ 2 olarak saptandı. İstatiksel olarak GOLD evresi ile mMRC skoru arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,005$). İstatiksel olarak GOLD evresi ile CAT skoru arasında da anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,005$). Çalışmaya dahil edilen 19 (%19) kadın hastadan 11 (%57,8)'inin tütün maruziyeti var iken 81 (%81) erkek hastanın 77 (%95)'sinde tütün maruziyeti olduğu tespit edildi. İstatiksel olarak cinsiyet ve tütün maruziyeti arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,001$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda Yaş ile GOLD evresi arasında, GOLD evresi ile mMRC ve CAT skorları arasında, amfizem varlığı ile ortalama FEV1 değeri arasında anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca bölgemizde tütün maruziyeti dışında biomas ve tarım/hayvancılık kaynaklı zararlı partikül maruziyetinin fazla olduğu görüldü. Risk faktörleri ve risk faktörlerinden korunma ile ilgili toplumun bilinçlendirilmesinin hem KOAH insidansında azalmaya hem de hastalığın ilerlemesinin yavaşlamasına yardımcı olabileceği düşünüldü.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Ttn Maruziyeti



SUMMARY

Introduction and Aim: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic, progressive, but preventable and treatable disease associated with an increased chronic inflammatory response of the lungs and airways to harmful particles and gases and progressing with irreversible airway limitation. There are phenotypes of COPD called chronic bronchitis, emphysema, bronchiectasis and Alpha-1 antitrypsin deficiency. In our study, it is aimed to evaluate the COPD phenotypes and risk factors in patients who received treatment in the outpatient clinic of Dicle University, Department of Chest Diseases between 01.01.2019 and 20.02.2021. The data to be obtained at the end of this study will contribute to the literature by presenting data on COPD phenotypes and risk factors in the Southeastern Anatolia Region.

Material and Method: In the study, COPD patients aged 40 and over who were hospitalized and applied to the outpatient clinic of Dicle University Faculty of Medicine Hospital, Department of Chest Diseases were retrospectively analyzed. The phenotypes, risk factors, mMRC and CAT scores, and spirometric parameters of the patients included in the study were evaluated. Statistical analyzes of the results obtained in the study were performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22 software. The $p < 0.05$ value was accepted as the statistical significance level.

Results: Of the patients, 81 (81%) were male and 19 (19%) were female. Tobacco exposure was found in 88 (88%) patients, bronchiectasis in 19 (19%) patients, bronchitis in 44 (44%) patients, and emphysema in 51 (51%) patients. While 76 (100%) of 76 patients with Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stage B-D had mMRC score ≥ 2 , 4 (16.6%) of 24 patients with GOLD stage A-C had mMRC score ≥ 2 . A statistically significant relationship was found between GOLD stage and mMRC score ($p < 0.005$). A statistically significant relationship was also found between GOLD stage and CAT score ($p < 0.005$). While 11 (57.8%) of 19 (19%) female patients included in the study had tobacco exposure, 77 (95%) of 81 (81%) male patients were found to have tobacco exposure. A statistically significant relationship was found between gender and tobacco exposure ($p < 0.001$).

Conclusion: As a result of our study, a significant relationship was found between age and GOLD stage, between GOLD stage and mMRC and CAT scores, and between the presence of emphysema and the mean FEV1 value. In addition, besides tobacco exposure, exposure to harmful particles originating from biomass and agriculture/livestock was found to be high in our region. It was thought that raising the awareness of the society about risk factors and protection from risk factors may help both to decrease the incidence of COPD and to slow down the progression of the disease.

KEYWORDS: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Tobacco Exposure



KISALTMA DİZİNİ

AAT:Alfa 1 Antitripsin Eksikliği

AC: Akciğer

AKOS: Astım KOAH Overlap Sendromu

AKG : Arteriyel Kan Gazı

ATS: American Thoracic Society / Amerikan Toraks Derneği

AVAC: Akciğer volüm azaltıcı cerrahi

BOLD: Burden of Obstruktif Lung Disease /Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü Çalışması

BT :Bilgisayarlı Tomografisi

CAT: KOAH değeriendirme testi

CCQ: KOAH kontrol anketi

DECAF : Dispne ,Eozinofili, Consolidasyon , Asidemi ,Fibrilasyon Atrial

DLCO: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi

ECHRS: European Community Respiratory Health Survey/Avrupa topluluğı solunum sağlığı araştırması

EMV : Evde Mekanik Ventilasyon

ERS: European Respiratory Society / Avrupa Solunum Derneğı

FEV Zorlu ekspirasyon volümü

FEV1 : Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan hava hacmi

FVC : Zorlu Vital Kapasite

FEF Zorlu ekspirasyon akım hızı

GBD: Global Burden of Disease

GOLD: Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease

HIV: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezliğı Virüsü

IgA: Immünglobulin A

ISOLDE: Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe

İKS : İn hale kortikosteroid

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LABA : Uzun etkili beta agonist (Long acting beta-agonist)

LAMA: Uzun etkili antikolinergik (Long acting anticholinergic)

LLN: Lower Limit of Normal (normalin alt sınırı)
MMP: Matriks metalloproteinazlar
mMRC: Modified British Medical Research Council
MR :Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIV: Ninvaziv Ventilasyon
NMH: Noromüsküler Hastalıklar
NPPV:Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon
OCT :Optik Koherens Tomografi
PCV :Pnömonokokal Konjuge Aşı
PPSV : Pnömonokokal Polisakkarit Aşı
PDE4 : Fosfodiesteraz 4
PEF :Tepe akım hızı
PMNL: Polimorf Nüveli Lökosit
PR :Pulmoner Rehabilitasyon
PURE : Prospektif Kentsel ve Kırsal Epidemiyolojik
SABA : Kısa Etkili Beta Agonist (Short acting beta-agonist)
SAMA: Kısa Etkili Antikolinerjik (Short acting anticholinergic)
SFT : Solunum Fonksiyon Testi
TLC :Total Lung Capacity
TUIK: Türkiye İstatistik Kurumu
UHYO: Üst Hava Yolu obstrüksiyonu
USOT : Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
VC: Vital Kapasite :
V/Q : Ventilasyon/perfüzyon oranı

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. KOAH'taki Patolojik Değişiklikler	11
Tablo 2. KOAH Tanısını Düşündüren Temel Göstergeler.....	15
Tablo 3. Nefes Darlığının Şiddetini Değerlendiren mMRC Nefes Darlığı Skalası	16
Tablo 4. CAT Skorlaması.....	17
Tablo 5. GOLD Rehberine Göre Sınıflama.....	25
Tablo 6. Normal Arteriyel Kan Gazı Değerleri.....	27
Tablo 7. KOAH'ın Ayırıcı Tanısı	28
Tablo 8. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları	40
Tablo 9. GOLD Evresine Göre Hastaların Dağılımı	40
Tablo 10. KOAH alt fenotiplerinde tütün maruziyeti	42
Tablo 11. Kronik bronşit ve Bronşektazili KOAH hastalarında FEV1	43
Tablo 12. Kronik bronşit ve Amfizemli KOAH hastalarında FEV1	43
Tablo 13. Bronşektazi ve Amfizemli KOAH hastalarında CAT skoru.....	43
Tablo 14. Alerjik Duruma Göre Hastaların GOLD Evre Dağılımları.....	45
Tablo 15. MMRC Skoruna Göre Hastaların FEV1 Dağılımı.....	46
Tablo 16. GOLD evresine Göre 3'lü Tedavi Alma Durumları.....	46

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. KOAH Risk Faktörleri ve Etiyoloji	5
Şekil 2. Akım-Volüm Halkası	18
Şekil 3. Çeşitli Hava Yolu Patolojilerinde Akım – Volüm Halkasında Gözlenebilen Değişikliklerden Bir Kısmı	20
Şekil 4. Akım-Volüm Halkası: (A) Havayolu Obstrüksiyonu (B) Normal	21
Şekil 5. GOLD KOAH Değerlendirmesi	23
Şekil 6. Spirometri Değerlendirmesi İçin Önerilen Tanı Algoritması.....	25
Şekil 7. KOAH Yönetimi Süreci	32
Şekil 8. GOLD 2021’e Göre Farmakolojik Tedavi	32
Şekil 9. Tedavi Yönetimi	33
Şekil 10. Takipteki Farmakolojik Tedavi	34
Şekil 11. IKS Kullanım Önerileri	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüm dünyada kronik morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Ayrıca önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. KOAH halk, halk sağlığı ve hükümet yetkilileri tarafından nispeten bilinmemekte veya görmezden gelinmektedir.

KOAH maliyetli bir hastalıktır. Avrupa Birliği'nde, solunum yolu hastalıklarının toplam doğrudan maliyetlerinin, toplam sağlık hizmetleri bütçesinin yaklaşık %6'sı olduğu tahmin edilmektedir ve KOAH, bu solunum yolu hastalığı maliyetinin %56'sını (38,6 milyar €) oluşturmaktadır.

1998'de KOAH'ın yönetimine ve önlenmesine daha fazla dikkat çekmek amacıyla ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından Kronik Obstrüktif Akciğer için GOLD'u kurdu. GOLD'un en önemli hedefleri arasında KOAH bilincini artırmak yer almaktadır.

Sigara dumanı KOAH için en sık karşılaşılan risk faktörüdür. Bu risk faktörünün ortadan kaldırılması KOAH'ın önlenmesi ve kontrolüne yönelik önemli bir adımdır. Spirometri tanı için gereklidir ve KOAH'taki patolojik değişikliklerin ciddiyetinin yararlı bir tanımını sağlar.

Bu çalışmada, KOAH hastalarının fenotipleri, risk faktörleri ve morbiditeleri değerlendirilecektir. Hastalık şiddetinin FEV1, GOLD evresi, mMRC ve CAT skorları, risk faktörleri, hastalığın fenotipleri ile ilişkisi değerlendirilecektir. Çalışmanın sonunda elde edilecek veriler Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki KOAH fenotipleri ile ilgili veriler sunarak literatüre katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımı

KOAH, zararlı partikül ve gazlara karşı akciğer ve hava yollarının artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili olan ve irreverzibl havayolu kısıtlanması ile seyreden kronik, ilerleyici, ancak önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1,2,3).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada mortalitesi, morbiditesi ve sağlık bakım maliyetleri giderek artış gösteren en önemli toplum sağlığı sorunlarından biridir (4).

KOAH terimi ilk defa 1966'da Burrows ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Burrows ve ark. İngiltere'deki kronik bronsitli hastalarla Amerika Birleşik Devletleri'ndeki amfizemli hastaların ortak özellikler gösterdiği ve bu hastalık spektrumunun KOAH olarak tanımlanabileceğini ileri sürmüşlerdir (5).

Kronik bronşit tanımı klinik tabloyu, amfizem ise histopatolojik görünümü içermektedir. Klinik ve radyolojik tabloyu tanımlamak için de amfizem tanımı kullanılmaktadır. Kronik bronşit, ard arda iki yıl, yılda üç ay boyunca öksürük, balgam çıkarma şikayetlerinin varlığı olarak tanımlanır. Terminal bronşiyolün distalinde kalan anatomik yapıların destrüksiyonu nedeniyle kalıcı olarak genişlemesi ise amfizem olarak tanımlanır (6).

KOAH' ta kronik hava akımı obstrüksiyonu hem küçük havayollarındaki patolojiden hem de parankim patolojisinden kaynaklanabilir. Hastalığın patogenezinin bu anatomik bölümlerin hangi oranda katılacağı hastadan hastaya değişmektedir. Hastaların bazılarında küçük hava yollarındaki respiratuvar bronşiyolit ön planda iken hastaların bazılarında ise parankim destrüksiyonuna bağlı amfizem ön plandadır. Genetik faktörlerin bu konuda belirleyici olduğu düşünülmektedir (7). Kronik bronşit ve amfizemli hastalarda, kronik hava akımı kısıtlaması gelişmediği sürece KOAH varlığından söz edilmez (8).

Hastalığın solunumsal en sık semptomları; dispne, kronik öksürük ve/veya kronik balgam çıkarmadır. Hastalığın erken dönemlerinde bu semptomlar hastalar tarafından önemsenebilir (9). Hastalar tarafından bu şikayetlerin

önemsenmemesinin en önemli iki nedeni hastaların bu şikayetleri sigara kullanımına ve yaşlılığa bağlamasıdır (10).

Erken KOAH: GOLD, ‘erken’ ifadesiyle hastalığın ‘klinik’ değil, ‘biyolojik’ yönünü vurgular; yaşamın erken dönemlerinden itibaren başlayabileceğine, ancak semptomların ortaya çıkışının uzun zaman alabileceğine – bu nedenle bu tanımlamanın yapılmasının ‘zor’ ama önemli olduğuna dikkat çekmiştir. ‘Erken’den kasıt, semptomların, fonksiyonel kısıtlılığın veya yapısal anomalilerin erken dönemi değil, hastalığın erken başladığı biyolojik dönem üzerinedir.

Hafif KOAH: Buradaki hafif, ‘klinik olarak hafif’ kavramını yani hava akımı kısıtlamasının “şiddetinin” azlığını tanımlar, her yaşta ortaya çıkabilir, zamanla ilerleyebilir veya ilerlemeyebilir. Erken kavramının klinik olarak yanlış kullanımının yerine hafif KOAH tanımı kullanılmalıdır denmiştir ve semptomların, fonksiyonel durumun ve yapısal anomalilerin hafif dönemidir.

Gençlerde KOAH: ‘Kronolojik KOAH yaşı’ işaret ettiğinden bu terminolojiyi anlamak daha basittir, 25-50 yaş arası genç KOAH’lıları temsil eder. KOAH bu yaş grubunda genelde tanı almadığı ve tedavi edilmediğinden, zirve akciğer gelişim süreçlerinin sekteye uğramasından veya FEV1’de beklenenin üzerinde hızlarda düşüşlerden kaynaklanan erken yaşlardaki KOAH oluşumuna vurgu yapmak için bu alt terminoloji tanımlanmıştır. Bu hasta grubunun önemli bir kısmında ailede solunum yolu hastalıkları, 5 yaşından önceki dönemde solunumsal hastalıklar nedeniyle hastane yatış öyküleri ve sık enfeksiyonlar bildirilmiştir (11,12).

Pre-KOAH: Hava akımı kısıtlaması olmadan semptomların olduğu dönemdir. Her yaşta görülebilir. Semptomlara yapısal/işlevsel anormallik eşlik edebilir veya etmeyebilir. İlerleyen dönemde hava akımı gelişebilir veya gelişmeyebilir. Aslında klinik pratikte henüz spirometrik değerlendirmeler normal olmasına rağmen, alevlenmelerle karşımıza gelebilen bu hasta grubuna terminolojiden bihaber inhaler tedaviler başlanıyor; ancak GOLD kanıta dayalı öneriler ve stratejiler sunmakla yükümlü olduğundan, henüz kılavuzda pre-KOAH evresindeki hastalarla ilgili semptomları azaltma yönünde tedavi önerisi yok. Bu hastalara yakın takip, risklere yaklaşım, sigaranın bırakılması, mesleki maruziyetlerin

azaltılması gibi koruyucu hekimlik stratejileri uygulanarak pre-KOAH evresinden KOAH evresine belki de hiçbir zaman geçilmemesi sağlanmalıdır (12).

2.2. Epidemiyoloji

Son yüzyıllarda enfeksiyon hastalıklarının sıklığı ve öldürücülüğü azalırken kronik hastalıkların sıklığında ise artış izlenmiştir (10). KOAH, 20. yüzyılda önemli bir halk sağlığı sorunu halini almıştır ve öngörülebilir gelecek için büyük bir sorun olmaya devam edecektir (13).

KOAH prevelansı ülkeden ülkeye, aynı ülke içerisinde bile farklı coğrafi bölgeler arasında, o bölgede yaşayan insanların psikososyokültürel yapılarına, yaşa, cinsiyete ve genetik yapılarına göre farklılıklar gösterir.

Ülkemizde KOAH ile ilgili yapılan ilk çalışmalardan biri, 1970 yılında Ankara Etimesgut bölgesinde yapılan çalışmadır. Bu çalışmada 40 yaş üstü bireylerde KOAH prevelansı %13,6 olarak bildirilmiştir (3).

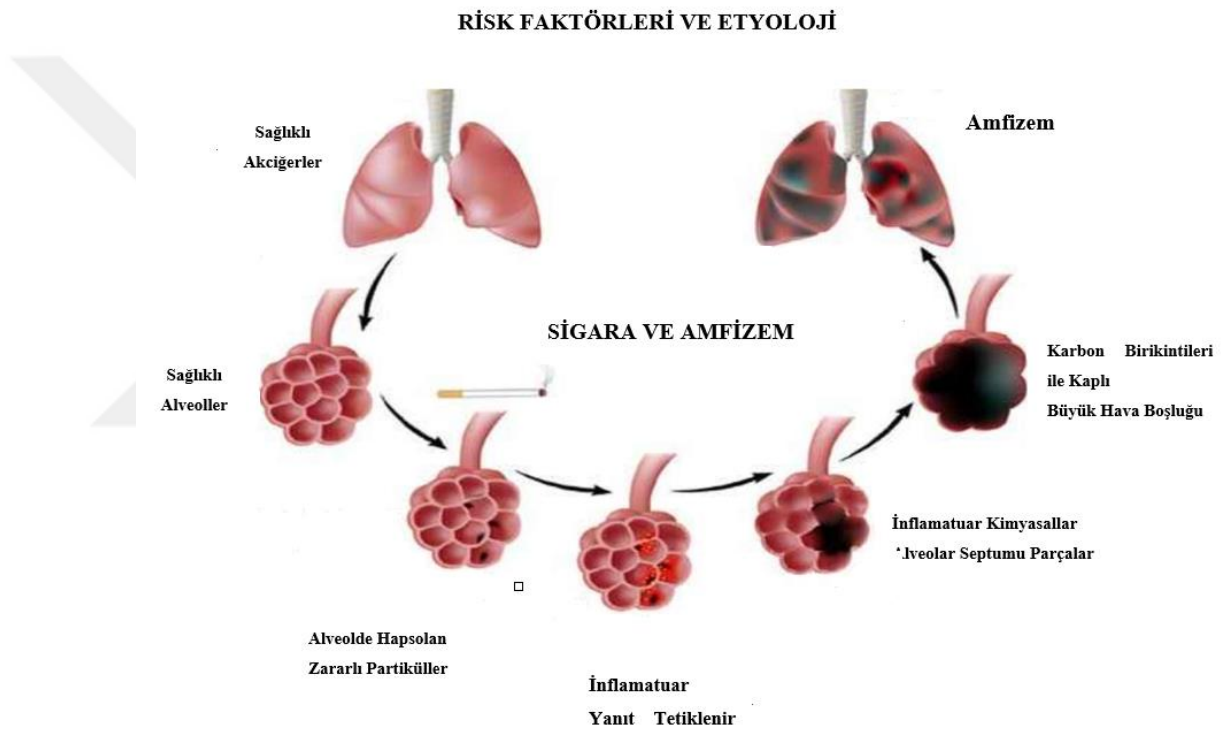
Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'na göre 2019 yılında tüm dünyada KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümler 3,28 milyondur. Bu ölümlerin %90'dan fazlası düşük-orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir. Hastalık, en çok ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sıradadır. Ülkelerin çoğunda mortalite hızları azalırken, nüfus artışı, yaşlanmanın artışı, hava kirliliği gibi risk faktörlerine maruziyetin artışı ve kentli nüfusun artışına paralel olarak KOAH'tan ölüm sayıları artmaktadır (14,15,16,17)

Ülkemizde KOAH prevelansı ile ilgili ulusal düzeyde veri sunan en önemli kaynak 2000 senesinde yürütölmüş olan Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması olup bu çalışmada KOAH prevelansı kadınlarda %11,9, erkeklerde %8,2 olarak bildirilmiştir. Uluslararası yapılan BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease / Obströktif Akciğer Hastalığı Yüğü Çalışması) isimli çalışmada ise 2004 yılında Adana'da 40 yaş üzerindeki bireylerde KOAH prevelansı %19,1 (erkekler için %28,5, kadınlar için %10,3) olarak bildirilmiştir (18).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 verilerine göre solunum sistemi hastalıkları, Türkiye'de dolaşım sistemi hastalıklarından (%36,8) ve tümörlerden (%18,4) sonra en sık görölen üçüncü ölüm nedenidir. Türkiye'de tüm ölümler içinde solunum hastalıklarına bağılı ölümlerin payı, 2010 yılında %8,3 iken; geçen yıllar

içinde bu oran giderek artmış ve 2019 yılında %12,9'a ulaşmıştır. KOAH ve bronşektaziye bağlı ölümler ise tüm ölümlerin %5,4'ünü oluşturmaktadır. TÜİK 2019 yılında KOAH ve bronşektaziye bağlı ölümlerin 23,457 olduğunu (15,358 erkek, 8,189 kadın) bildirmiştir. TÜİK verilerine göre 2017 yılında KOAH, tüm ölümler içinde dördüncü sırada yer almıştır (19,20)

2.3. KAOH'ta Risk Faktörleri



Şekil 1. KOAH Risk Faktörleri ve Etyoloji (21)

KOAH'ın gelişimi multifaktöryeldir ve KOAH'ın risk faktörleri genetik, çevresel ve hastaya ait faktörleri içerir. Bu faktörlerin karşılıklı etkileşimi KOAH gelişiminde önemlidir (22).

KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri (23,24,25);

- Yaş
- Cinsiyet
- Anormal akciğer gelişimi ve büyümesi
- Genetik faktörler (alfa-1 antitripsin eksikliği)
- Solunum yolu enfeksiyonları
- Kronik bronşit
- Astım/bronş aşırı duyarlılığı
- Tütün dumanı
- Mesleki toz ve kimyasallar

A.Tütün Dumanı ve Çevresel Toz Maruziyeti

KOAH oluşumunda tek başına en önemli risk faktörü olarak tütün ve tütün ürünleri kullanımı gelir (26,27). Gelişmiş ülkelerde KOAH oluşumuna %80-90 oranında sigara içmenin neden olduğu, sigara kullanmayanlara kıyasla sigara kullananlarda KOAH oluşma riskinin 9.7-30 kat yüksek olduğu izlenmiştir (28).

İsveç'te ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda sigara içmenin KOAH'a atfedilebilir oranı sırası ile %76,2 ile %74,6 olarak bildirilmiştir (29,30). Çin'de 2007 yılında yapılan büyük ölçekli bir epidemiyolojik çalışmada KOAH prevalansının sigara içenler arasında %13,2, sigara içmeyenler arasında ise yalnızca %5,1 olduğunu bildirilmiştir (31).

Tütün ürünleri kullanımı KOAH gelişimi en önemli risk faktörü olmakla beraber etkisi kanıtlanmış tek risk faktörü değildir. Yapılan çalışmalarda sigara içmeyenlerde de kronik hava akımı sınırlaması gelişebileceğine dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur (9).

Biyolojik yakıt maruziyetine bağlı KOAH gelişimi kadınlarda daha sık görülür. Tütün dumanına maruziyete bağlı gelişen KOAH'dan farklı olarak daha az amfizematöz yapıda ancak daha fazla hava hapsi olma eğilimindedir (32). Sigara içmeyen kırsal kesimde yaşayan kadınlarda KOAH gelişimine neden olan en önemli etken tandır dumanı maruziyetidir. Türkiye'de kırsal kesimde yaşayan kadınların

büyük bir kısmı ev içi ihtiyaçları için her gün ev içinde kirli havaya maruz kalırlar (33,34).

B.Yaş ve Cinsiyet

Yaş, KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. KOAH gelişiminde yaşın ilerlemesi ile risk faktörlerine maruziyetin artmasının mı yoksa yaşlanmanın etkilerinin mi etkili olduğu net olarak kanıtlanamamıştır (10). KOAH prevalansı 60 yaş üstü kişilerde genç yaş gruplarına göre iki ila üç kat daha fazladır (9).

Cinsiyetin KOAH gelişimindeki rolü konusunda çelişkili bilgiler bulunmaktadır (35). Geçmişte yapılan çalışmalarda KOAH prevalansının ve mortalitesinin kadınlara oranla erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmekteydi; fakat yakın zamanda gelişmiş ülkelerde yayınlanan verilere göre erkek kadın oranının neredeyse eşit olduğu ve bu durumun tütün kullanma kalıplarındaki değişime bağlı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca tartışmalı olsa da yapılan çalışmalarda kadınların tütün dumanına daha duyarlı olduğu ve eşit miktarda sigara içen erkeklerle göre kadınlarda daha şiddetli hastalık geliştiği bildirilmiştir (9,36). Son yıllarda erkek ve kadınların sigara dumanına duyarlılığının büyük olasılıkla hormonal nedenlerden ötürü farklı olduğunu işaret eden çalışmalar yayınlanmıştır (10,37,38).

C.Genetik Faktörler

KOAH gelişiminde sigaranın major risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen yoğun sigara içenlerin sadece %10-20'sinde KOAH gelişmesi, bazı genetik risk faktörlerinin de etkili olduğunu düşündürmektedir (39).

Şiddetli Alfa-1 antitripsin eksikliği (AAT eksikliği), KOAH'ın kanıtlanmış ilk genetik belirleyicisidir. KOAH için en köklü genetik risk faktörü olmaya devam etmektedir (40). AAT; karaciğerde üretilen proteolitik enzimleri inhibe eden, alt solunum yollarında güçlü bir doku yıkıcı proteaz olan nötrofil elastazın akciğer dokusunda oluşturacağı tahribatı önlemeye yönelik işlev gören bir proteindir (41). AAT eksikliği tüm KOAH'lı hastaların %1-3 kısmını kapsayabilir (42).

AAT düzeyi her merkezde çalışılmadığı için rutin olarak tanı amaçlı kullanılamamaktadır. Ancak, özellikle genç yaşta ve sigara içmeyen kişilerde KOAH tespit edilmesi durumunda altta yatan genetik nedenler araştırılmalı, anamnezde soygeçmiş özellikle sorgulanmalıdır.

D.Sosyoekonomik Durum

Düşük sosyoekonomik durum; hastanın genel sağlık durumu ve düşük doğum ağırlığı ile yakından ilişkilidir. KOAH gelişimine neden olabilecek diğer risk faktörleri (intrauterin dönemde başlayan nutrisyonel bozukluklar, tütün mamullerine maruziyetin fazla olması, iç ve dış ortamda bulunan çevre kirliliği vs) eşlik edebileceğinden KOAH gelişimi açısından problemin önemli bir parçası olarak görülebilir (32).

2.3.1. Astım ve Bronş Hiperaktivitesi

Astım kronik hava akımı kısıtlılığı ve KOAH gelişiminde risk faktörü olabilir. Yapılan çalışmalarda zamanla astım hastası erişkin bireylerde KOAH gelişiminin astım hastası olmayan erişkinlere oranla 12 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Astımlı hastalarda yaklaşık %20 oranında geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği tespit edilmiştir. Ayrıca bronşiyal hiperaktivite genel toplumda KOAH gelişimi için bağımsız risk faktörü işlevi gösteriyor olabilir (9,10). ECRHS'de KOAH için en sık 2. risk faktörü aşırı duyarlılık olarak tespit edildi (10).

2.3.2. Kronik Bronşit

Ard arda iki yıl süresince en az üç ay süren, kronik öksürük ve kronik balgam çıkartılması şikayeti olması ve bunun diğer solunumsal hastalıklardan akciğer tüberkülozu, akciğer absesi ve bronşiektazi gibi bir nedene bağlanamaması kronik bronşit olarak tanımlanır (43). Sigara içen genç yetişkinlerde kronik bronşit varlığı KOAH gelişme riskini arttırmaktadır (9). Kronik bronşit prevalansı KOAH'lı

hastalarda daha yüksektir ve KOAH'lı tüm hastaların %14 ile 74'ünü etkilemektedir (44).

Kronik bronşitin temel patolojisi inflamatuvar uyarılara yanıt olarak mukusun aşırı üretildiği bir süreç olan mukus metaplazisidir. KOAH'ta aşırı mukustan sorumlu temel mekanizmalar; aşırı üretim ve goblet hücreleri tarafından aşırı salgılanması ile mukusun azalmış eliminasyonudur (44).

2.3.3. Enfeksiyonlar

Çocukluk çağında geçirilen şiddetli solunum yolu enfeksiyonları erişkin dönemde azalmış akciğer fonksiyonu ve artmış solunumsal semptomların gelişiminde etkilidir. KOAH alevlenmelerinde enfeksiyona yatkınlık önemli rol oynar, fakat hastalık gelişimi üzerine etkisi henüz daha az belirgindir.

KOAH gelişimi açısından risk faktörleri olarak HIV enfeksiyonu ve tüberküloz bildirilmiştir. Tüberküloz KOAH için hem bir ayırıcı tanı hem de muhtemel bir komorbiditedir.

Büyük gözlemsel bir çalışmada *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu bağımsız olarak alevlenme ve tüm nedenlere bağlı mortalite için artmış hastaneye yatış riskini öngörmüştür (9).

2.4. Patoloji, Patogenez ve Patofizyoloji

2.4.1. Patoloji

KOAH'ın karakteristik patolojik değişiklikleri hava yolları, parankim ve pulmoner vasküler sistemde bulunur (9).

KOAH'ı olan hastalarda solunum yollarındaki enflamasyon, kronik iritanlar ile artar. Bunun mekanizması net olarak anlaşılamamıştır ancak bir kısmı genetik olarak açıklanabilir. Sigara içmeyen KOAH'lı hastalarda enflamatuvar yanıtın masıl olduğu bilinmemektedir ancak oksidatif stres ve aşırı proteaz üretiminin etkisinden kaynaklanabilir. Hem kronik iritanlara maruziyet hem oksidatif stres hem de aşırı proteaz üretimi KOAH'ta bazı patolojik değişikliklere neden olur. Otoantijenler ve

akciğer mikrobiyotası enflamasyonun devam etmesinde etkili olabilir, karbondioksit retansiyonu gelişir. Alveoler ventilasyon anormallikleri ve azalmış pulmoner vasküler yatak nedeni ile ventilasyon/perfüzyon oranı (V/Q) daha da bozulur.

Mukus hipersekresyonu: Kronik prodüktif öksürüğe neden olan mukus hipersekresyonu kronik bronşitin bir özelliğidir ve her zaman hava akımı sınırlaması ile ilişkili değildir. Mukus hipersekresyonu hem sigara dumanı hem de diğer zararlı ajanlar tarafından kronik hava yolu hasarı nedeniyle artan sayıda goblet hücresi ve genişlemiş submukozal bezlerden kaynaklanır. Bazı mediyatörler ve proteazlar mukus hipersekresyonunu uyarır ve bunların çoğu, epidermal büyüme faktörü reseptörünün aktivasyonu yoluyla etkilerini gösterir (45,46,47,48)

KOAH'ta ilerleyen hava akımı sınırlaması 2 ana patolojik süreçten kaynaklanır; küçük hava yollarının yeniden şekillenmesi ve daralması (küçük hava yollarında fibrozis) ve akciğer parankim dokusunda harabiyet (amfizem) gelişimidir. Bu patolojik değişikliklere akciğer çevresindeki inflamatuvar süreç neden olur ve hastalık ilerler (10,49,50) .

Amfizem sekonder pulmoner lobülün etkilenen bölümüne göre sentrilobüler, panlobüler veya paraseptal olarak sınıflandırılır.

a-Santrasiner (santrilobuler) amfizem: Bu amfizem tipinde asinusların santral ve proksimal kısımları tutulur, distal alveoller sağlamdır. Bu nedenle aynı lobülde hem amfizematöz hem de normal hava boşlukları görülür. Lezyonlar akciğerin üst loblarında daha sık ve şiddetlidir.

b-Panasiner (panlobuler) amfizem: Bu tipte, ‘pan’ ekinden de anlaşıldığı üzere asinustaki genişleme, respiratuvar bronşiol düzeyinden alveollere kadar uzanır.

c-Distal asiner (paraseptal) amfizem: Bu tipte asinusun yalnızca distal kısmı etkilenmiştir. Gençlerde görülen spontan pnömotoraks olgularının çoğunun alta yatan nedeni olan amfizem tipidir

d-Fibrozin eşlik ettiği havayolu genişlemesi (irregüler amfizem): Asinustaki tutulumu düzensiz olduğundan “irregüler” amfizem olarak adlandırılır. Hemen daima skar dokusu ile ilişkili olduğundan otopsilerin büyük çoğunluğunda dikkatli bir inceleme ile saptanabilen en sık amfizem tipidir. (51,52,53,54).

Tablo 1. KOAH'taki Patolojik Değişiklikler (55,56)

	İltihabi hücreler	Yapısal Değişiklikler
Büyük havayolları (trakea, bronş ve çapı >2 mm havayolları)	Makrofaj CD8 T lenfosit Az sayıda Polimorf nüveli lökosit (PMNL) Eosinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skuamoz metaplazi
Küçük havayolları (çapı<2mm havayolları)	Makrofaq T lenfosit CD8>CD4 B lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL Eosinofil	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribonşiyoller fibrozis İntraluminal inflamatuvar eksuda Hava yollarında daralma (Obliteratif Bronşiolit)
Akciğer parankimi	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj Lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi

2.4.2. Patogenez

KOAH patogenezi, yaşam boyunca meydana gelen ve akciğer gelişimini, onarımını ve yaşlanmayı, dolayısıyla akciğer fonksiyonunun hayati yörüngesini belirleyen bir dizi dinamik, kümülatif, çevre-konakçı etkileşimini içerir (57).

KOAH'ın temel özelliği, tam olarak reversible olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır. Akciğerlerde yine inflamatuvar süreçler sebebiyle gelişen parankim harabiyeti de alveollerin küçük hava yollarına tutunma noktalarında kayıplara ve akciğerlerin elastik geri çekilme özelliğinin azalmasına, FEV1 'in ilerleyici azalmasına, akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamamasına ve sonuçta hem dinamik hem de statik hiperinflasyona neden olur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı patogenezinde rol oynayan temel patolojinin bu anormal inflamatuvar yanıtın olduğu kabul edilmektedir (2,10,49,58).

Sigara içmeden KOAH gelişen bazı hastalardaki inflamatuvar yanıtın mekanizmaları henüz bilinmemektedir.

AC'deki Oksidatif stres ve Proteinaz artışı inflamasyonu arttırabilmekte (9).

KOAH patogenezinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar;

1-Kronik inflamasyon: KOAH'ın karakteristik özelliği, sigara dumanı inhalasyonuna cevap olarak, sigara içen ama akciğer hastalığı bulunmayan kişilerle karşılaştırıldığında, akciğerde abartılı bir kronik inflamasyonun gelişmesidir. Konakçıya ait genetik duyarlılık, epigenetik değişiklikler ve oksidatif stres gibi faktörler inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunurlar (59).

2-Proteaz-antiproteaz dengesizliği: KOAH hastalarının akciğerlerinde bağ dokusu bileşenlerini parçalayan proteazlar ile bu etkiyi dengeleyen antiproteazlar arasında bir dengesizlik olduğuna dair ikna edici kanıtlar vardır (9). Proteazlarla antiproteazlar arasındaki dengesizlikten amfizem gelişir ve bu dengesizlik durumu akciğer parankiminde harabiyetle sonuçlanır (10,60). Özellikle nötrofillerden salınan Nötrofil Elastaz ve Alveoler Makrofajlardan salınan MMP-12 büyük ölçüde sigara ile ilişkilidir (10).

3-Oksidan-antioksidan dengesizliği: KOAH'taki önemli mekanizmalardan biridir. Oksidatif stres biomarkerları (H₂O₂, 8-isoprostane) balgam ve sistemik dolaşımında artar. Akciğer yapısal hücrelerinin (özellikle alveoler epitelyum ve endotel hücreleri) ölümünü (apoptozis) uyarır. Akciğerde yapısal hücrelerin ölümü ve yenilenmesi arasındaki dengenin bozulması, alveoler septumun yıkımına katkıda bulunur ve amfizeme yol açar (9,10).

4.Enflamatuvar hücreler: KOAH'ta enflamasyon; periferik hava yollarında makrofaj artışı, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda ise artmış nötrofil aktivitesi, Tc1, Th1, Th17 ve ILC3 lenfositlerde artış ile karakterizedir. Tüm bu enflamatuvar hücreler, epitelyal hücreler ve diğer yapısal hücrelerle birlikte birden fazla enflamatuvar mediyatörün salınımına neden olabilir (61).

5-Otoimmünite: İlerlemiş KOAH'lı hastalarda B-hücre lenfoid folliküllerinin varlığı ve bir grup KOAH'lı hastanın serumunda farklı otoantikörlerin saptanması, KOAH'ın otoimmün bir hastalık olarak değeriendirilmesine neden olmuştur. Bazı çalışmalarda KOAH'lı hastalarda amfizem şiddeti ile korelasyon gösteren antielastin antikörler ve Th1 yanıtın varlığı gösterilmiştir (10).

2.4.3. Patofizyoloji

Hastalığın patofizyolojisinde; aşırı artmış olan mukus sekresyonu, hava akımının kısıtlanması ve hava hapsindeki artış, gaz değışimi anormallikleri (ventilasyon / perfüzyon (V/Q) dengesizlikleri), ileri evre vakalarda görülen pulmoner hipertansiyon, ek sistemik komorbid durumlar ve alevlenmeler yer almaktadır (9,10,62,63)

Hava akım kısıtlanması ve hava hapsi: Küçük hava yollarındaki enflamasyon, fibrozis ve lüminal eksüdanın miktarı hem FEV₁ 'de ve FEV₁ /FVC'deki azalma hem de KOAH'ın karakteristik özelliği olan FEV₁ 'de hızlı düşüş

ile ilişkilidir (94). Bu periferik hava akım kısıtlaması ekspirasyon sırasında gazı aşamalı olarak hapsederek hiperinflasyona neden olur. Statik hiperinflasyon inspirasyon kapasitesini azaltır ve bu da dispne artışı ve egzersiz kapasitesinin sınırlanması ile sonuçlanır.

Gaz değişim anormallikleri: KOAH'ın ilerlemesi ventilasyonda azalmaya, oksijen ve karbondioksit transferinde bozulmaya neden olur. Ventilasyonun azalması ventilatuvar akıştaki bozulma ve ölü boşluk ventilasyonundan kaynaklanabilir. Alveoler ventilasyon anormallikleri ve azalmış pulmoner vasküler yatak nedeni ile ventilasyon/perfüzyon oranı (V/Q) daha da bozulur.

Mukus hipersekresyonu: Kronik prodüktif öksürüğe neden olan mukus hipersekresyonu kronik bronşitin bir özelliğidir ve her zaman hava akımı sınırlaması ile ilişkili değildir. Mukus hipersekresyonu hem sigara dumanı hem de diğer zararlı ajanlar tarafından kronik hava yolu hasarı nedeniyle artan sayıda goblet hücresi ve genişlemiş submukozal bezlerden kaynaklanır.

Pulmoner hipertansiyon: KOAH'ın ileri evrelerinde gelişir ve esas olarak küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstrüksiyonundan kaynaklanır. Hafif KOAH'ta ve hatta amfizeme yatkın sigara içicilerde hastalık ilerlemesi ile kötüleşen pulmoner mikrovasküler kan akımı anormallikleri vardır.

Alevlenmeler: Alevlenmeler sırasında enflamasyonda, hiperinflasyonda ve hava hapsindeki artış nedeniyle dispne artışı görülür. Ayrıca hipoksemiye neden olabilecek V/Q dengesizliği de görülebilir (64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74).

2.5. KOAH'ta Semptomların Değerlendirilmesi

Öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hırıltılı solunum KOAH'lı hastaların belli başlı şikayetlerindendir (1). KOAH hastalarının çoğu semptomların ortaya çıkmasından önce en az 20 paket/yıl sigara kullanan kişilerdir. Çoğunlukla hekime ilk kez 50 yaş civarında başvururlar (34). Hastalığın 50 yaşından önce ortaya çıkması ve ailevi olması AAT eksikliğini düşündürmelidir (75). Semptomların görülme sıklığı ve ciddiyeti, ayrıca sabah erken saatlerinde ve gece semptomlarının hastanın hem sağlık durumu üzerinde zararlı bir etkiye hem de yaşam kalitesi günün farklı saatlerinde değişken bir etkiye sahiptir (76,77,78)

Tablo 2. KOAH Tanısını Düşündüren Temel Göstergeler (79)

KOAH Tanısını Düşündüren Temel Göstergeler	
DİSPNE	Progresif
	Eforla kötüleşen
	Persistan
KRONİK ÖKSÜRÜK	İntermitan ve kuru olabilir
	Rekürren wheezing
KRONİK BALGAM	Kronik balgamın herhangi bir paterni KOAH'ı gösterebilir
REKÜRREN ALT SOLUNUM YOLU ENF	
RİSK FAKTÖRÜ GEÇMİŞİ	Genetik faktörler (gelişimsel/kalıtsal anomaliler vs.)
	Tütün ürünleri kullanma
	Evde pişirme ve ısıtma yakıtlarından çıkan duman
	Mesleki duman, buhar, gaz ve diğer kimyasal maruziyeti
KOAH AİLE ÖYKÜSÜ ve/veya ÇOCUKLUK FAKTÖRLERİ	Düşük doğum ağırlığı
	Çocukluk respiratuar enfeksiyon
>40 yaşta bu indikatörlerden herhangibiri varsa KOAH düşün → Spirometri çalış. Spirometri tanı için gereklidir. Bu indikatörler tek başlarına tanı koydurmaz; ama multipl indikatör varlığı KOAH tanı olasılığını artırır.	

2.5.1. Dispne

KOAH'lı bireylerde rastlanan kardinal semptomdur. Hastalığın erken evrelerinde efor sırasında görülür, hastalığın evresi ilerledikçe ilerleyici ve sürekli bir durum haline alır. Dispnenin derecesi dumanlı, tozlu ve sisli havalarda, ısı ve nem değişikliklerinde ciddi boyutlara ulaşabilir (80).

Öksürük ve balgam çıkartma şikayetlerinden farklı olarak nefes darlığı şikayeti klinik tam oturmadan gelişmez (81). Ayrıca nefes darlığı başlamış olsa bile KOAH hastaları hastalığın ileri evrelerine kadar şikayetçi olmazlar (82).

Hastalık ilişkili engelliliğin en önemli nedenidir ve anksiyete de sıklıkla hastalığa eşlik eder (83). Nefes darlığının basit bir ölçüsü olarak değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi (mMRC-- Modified British Medical Research Council) anketi kullanılabilir. mMRC anketi diğer sağlık durumu ölçütleriyle iyi bağlantı kurar ve mortalite riskini tahmin eder (9).

Tablo 3. Nefes Darlığının Şiddetini Değerlendiren mMRC Nefes Darlığı Skalası

DERECE	TANIM
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

Günümüzde KOAH'ın nefes darlığının ötesinde hastaları etkilediği kabul edilmektedir. Bu nedenle sadece dispne ölçütü yerine kapsamlı bir semptom değerlendirmesi yapılması önerilir. Kısa ve kullanışlı anketler geliştirilmiştir; COPD Assessment Test (CAT™) ve The COPD Control Questionnaire (The CCQ©) gibi.

COPD Assessment Test (CAT™); 8 başlıktan oluşmakta, her soru için 0-5 puan arasında değerlendirme yapılan ve eşik değer 10 puan olarak kabul edilen bir ankettir. CAT skorları alevlenme, depresyon, sağlık durumunda akut bozulma ve mortalite riskini gösterebilir (9). CAT, KOAH hastalarında sağlığın temel özelliklerini doğru bir şekilde ölçmek için güvenilir, kısa ve basit bir test olarak geliştirilmiştir. CAT'de 10 puan, ortalama KOAH hastasının uzun etkili bronkodilatör tedavisinden yararlanabileceği seviyeyi gösterir (78,84)

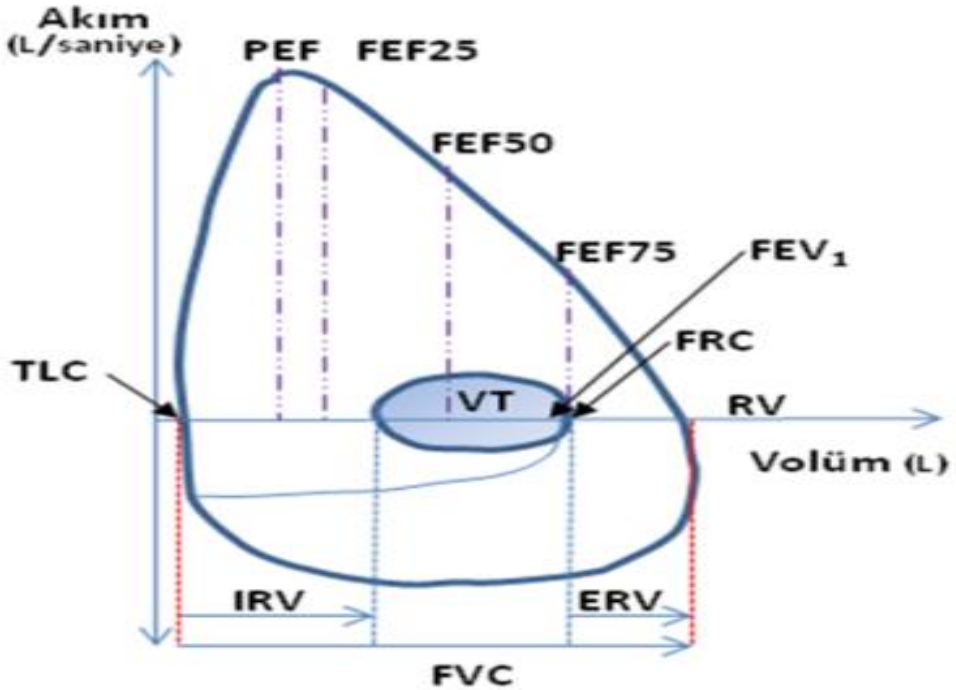
Tablo 4. CAT Skorlaması (9).

Değerlendirilen Parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen Parametreler
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/daralmahissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var
Yokuş veya 1 kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya 1 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 durumundan dolayı evimden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi güçlü enerjik hissetmiyorum

2.6. KOAH'ta Değerlendirme

2.6.1. Spirometrik Değerlendirme

Spirometri, en yaygın kullanılan solunum fonksiyon testi (SFT)'dir. Nefes alıp verme sırasında oluşan akım ya da volüm değişikliklerinin zamanın türevi olarak ölçülmesi esasına dayanan fizyolojik bir testtir (85). ATS/ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society) kılavuzları tarafından spirometre ölçümlerinin uygulama ve yorumlama standartları belirlenmiştir (86,87). Zorlu ekspirasyon manevrası ile en sık ölçülen spirometrik parametreler; vital kapasite (VC), zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyon volümü (FEV), zorlu ekspirasyon akım hızı (FEF), tepe akım hızı (PEF)'dir (85). Spirometri kısa etkili bronkodilatör (400µg salbutamol ya da 160µg ipratropium) sonrasında FVC'yi (max. Inspirasyon noktası sonrası yapılan zorlu ekspirasyon), FEV₁'i (FVC'nin 1. saniyesinde ekspire edilen hava hacmi) ve bu iki ölçümün oranını (FEV₁/FVC) hesaplamalıdır (9,88,89,90).



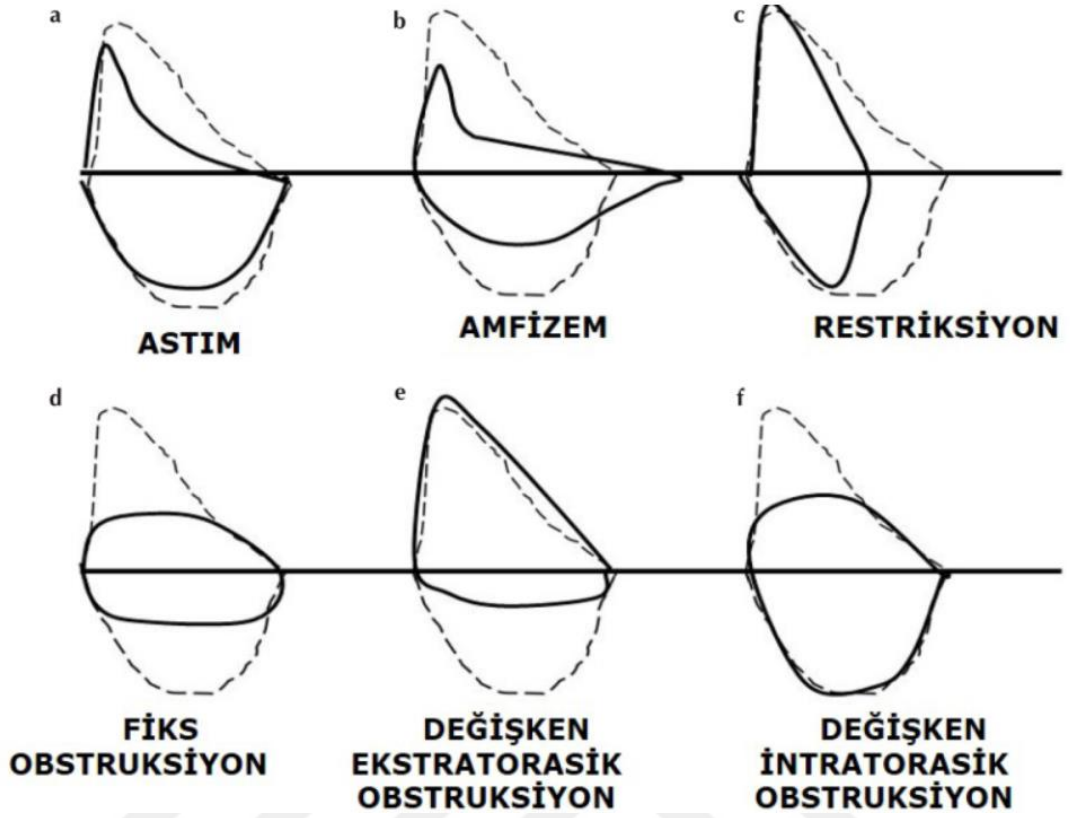
Şekil 2. Akım-Volüm Halkası (91).

Spirometri eğitimi almış sağlık çalışanları tarafından kolayca uygulanabilecek, KOAH ve diğer hastalıklar tanısında hava akım kısıtlılıklarını gösterebilen, ucuz, invaziv olmayan, ve güvenilebilir bir tanı tekniğidir (10). Spirometri kolay, tekrarlanabilir bir tetkik olması sebebiyle hastalığın tanısında kullanılmakla beraber takiplerinde de kullanılır. Spirometrik değerlendirme boy, yaş, cins ve ırka göre belirlenen referans değerlerine göre değerlendirilir (92,93).

Spirometri KOAH'ta tekrar edilebilir ve objektif tanı koyduran bir ölçümdür. Duyarlılığı yüksek olmasına karşın tek başına zirve akım hızı ölçümü, zayıf özgüllüğü nedeniyle tek tanısal yöntem olarak kullanılamaz.

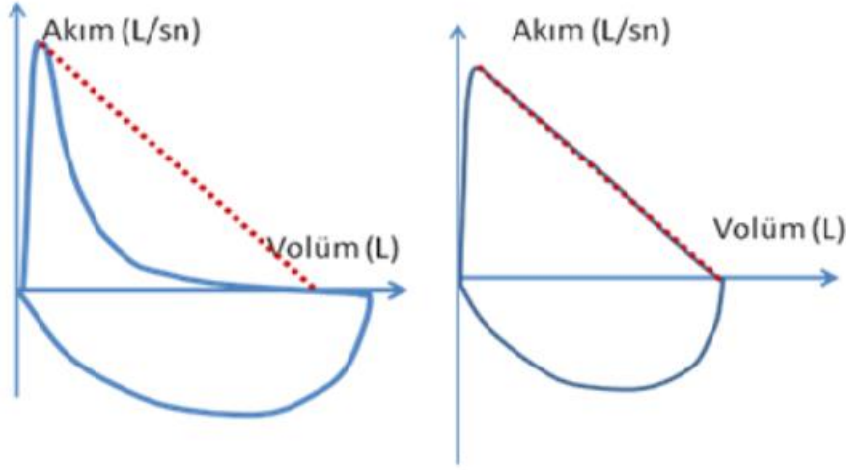
Hava yolu obstrüksiyonunun tanı kriteri postbronkodilatör FEV1 /FVC <%70 olmasıdır. "Sabit oran" kriteri basittir ve referans değerlerden bağımsızdır. Öte yandan bu değer yaşlı popülasyonda aşırı bir şekilde KOAH tanısının konulmasına, 45 yaş altı genç popülasyonda ise yetersiz tanıya neden olabilir. Bu durumda %15 kadar olguda hatalı tanı ihtimali vardır. Bu nedenle alternatif olarak normalin alt sınırı (LLN) değerlerinin kullanılması "European Respiratory Society (ERS)" tarafından önerilmektedir. LLN değerleri, normal dağılıma dayalı olarak, sağlıklı popülasyonda ölçülen değerlerin alt %5'ini anormal olarak sınıflandırmaktadır. Spirometre eğer FEV1 /FVC için LLN değerlerinin kullanılmasına uygun ise hava yolu obstrüksiyonunun yanlış tanımlanmasını azaltabilir. Tanı kriteri olarak sabit oran kullanılması, yanlış tanı ve fazladan tedavi riski açısından kısıtlayıcı olduğundan, klinik olarak KOAH tanısında semptomlar ve diğer risk faktörleri değerlendirmeye alınmalıdır. Yoğun çalışan bir klinisyen için tanının basit olması ve tutarlılığı önem taşımaktadır. Bu nedenlerden ötürü "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)", LLN yerine sabit oranın kullanılmasını önermektedir (79,85,94,95,96,97).

Akım-volüm halkasının şeklinin analizi ile patoloji hakkında ayrıntılı bilgi elde edilebilir.



Şekil 3. Çeşitli Hava Yolu Patolojilerinde Akım – Volüm Halkasında Gözlenebilen Değişikliklerden Bir Kısmı (85).

Obstrüktif hastalıklarda akım-volüm halkasının ekspiratuar kolunda konkavlaşma ortaya çıkar. Küçük hava yollarında erken dönemde obstrüksiyona sekonder spirogramın son bölümünde ekspiratuar akımda bir yavaşlama olur. Akım-volüm halkasında konkavlaşma gözlenir (Şekil4) (85,98).

A**B**

Şekil 4. Akım-Volüm Halkası: (A) Havayolu Obstrüksiyonu (B) Normal

2.6.1.1. Spirometri Endikasyonları

1. Bir akciğer hastalığının varlığını ya da olmadığını göstermek
2. Bilinen bir hastalığın solunum fonksiyonlarına yansımalarını saptamak
3. Çevresel ve mesleki maruziyetin saptanması
4. Tedavinin etkinliğinin saptanması
5. Preoperatif değerlendirme
6. Maluliyet-yetersizlik durumlarının saptanması. (99)

2.6.1.2. Spirometri Kontrendikasyonları

Spirometrinin kesin kontrendikasyon ve rölatif kontrendikasyonlar bulunmaktadır. Kesin konterendikasyon durum son 1 ay içerisinde miyokard enfarktüsü geçirmek iken, rölatif kontrendikasyonlar içerisinde ise nedeni bilinmeyen hemoptizi, pnömotoraks, yakın zamanda göz ameliyatı geçirmiş olmak, torasik – serebral – abdominal anevrizma olması yer alır (100).

2.6.2. Birleşik KOAH Değerlendirilmesi

KOAH'ın bireysel bir hasta üzerindeki etkisinin anlaşılması, semptomatik değerlendirmeyi hastanın spirometrik sınıflandırması ve / veya alevlenme riski ile birleştirir. 2011 GOLD güncellemesinin "ABCD" değerlendirme sistemi, GOLD'un daha önceki sürümlerinin basit spirometrik derecelendirme sistemine göre büyük bir adımdı. Çünkü hasta tarafından bildirilen sonuçları içeriyor ve KOAH yönetiminde alevlenmeyi önlemenin önemini vurguluyordu (79).

KOAH'ın etkin yönetimi semptomları hafifletmeyi, sağlık durumunu ve sağkalımı iyileştirmeyi, egzersiz toleransını iyileştirmeyi, alevlenmeleri ve komplikasyonları önlemeyi hedefleyen genel bir yaklaşımı içerir (101,102). GOLD 2017 raporunda GOLD 2011'deki rapora göre birleşik değerlendirme sistemi yaklaşımı yeniden düzenlenmiştir. Birleşik değerlendirme sistemi bireysel tedavi yaklaşımını kolaylaştırma bakımından yardımcı olmaktadır (103,104). Farmakolojik tedavi seçiminde GOLD 2017 raporunda FEV1 değeri çıkarılmıştır (105). GOLD 2019 güncellemesinde 2017'ye göre birleşik değerlendirme sistemi aynı şekilde devam etmiştir (106).

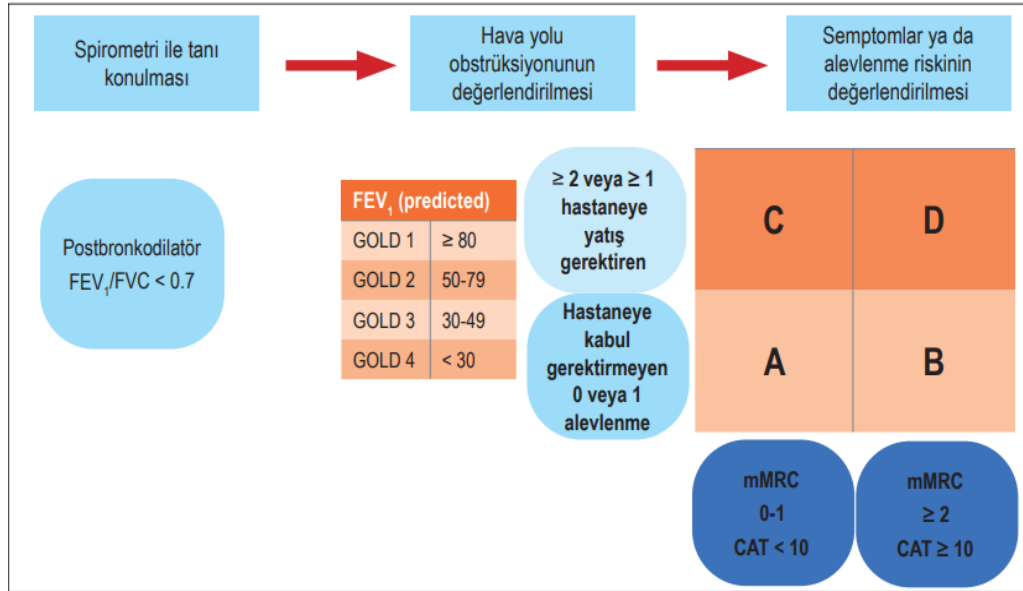
Birleşik değerlendirmede modifiye medical research council (mMRC) ve KOAH değerlendirme anketi (CAT) ile değerlendirme yapılması önerilmektedir (10). KOAH değerlendirme testi (CAT), klinisyenlere ve hastalara, KOAH'ın semptom ve etkilerini değerlendirmek ve ölçmek, hastalar ile doktorları arasında bu sonuçlarla ilgili daha sağlıklı iletişim sağlayabilmek amacı ile geliştirilmiş, kısa ve tamamlanması kolay bir sağlık durumu aracıdır (107). Birleşik değerlendirme sonucu hastalar 4 gruba ayrılmıştır. Değerlendirme şemasında, hastalar hava akışı sınırlamasının ciddiyetini belirlemek için spirometriye tabi tutulmalıdır (GOLD 1-4). Ayrıca mMRC kullanılarak nefes darlığının ve CATTM kullanılarak semptomların değerlendirilmesinden geçmeleri gerekir. Böylece hastalar daha az semptoma sahip olanlar (A ve C grupları) ve daha çok semptoma sahip olanlar (B ve D grupları) olarak sınıflandırılır Son olarak, orta ve şiddetli alevlenme öyküsü (önceki hastaneye yatışlar dahil) kaydedilmelidir. Düşük alevlenme riskine sahip olanlar (A ve B grupları) ve yüksek alevlenme riskine sahip olanlar (C ve D grupları) olarak sınıflandırılır (79,108). Hastalar şu şekilde sınıflandırılmıştır;

Grup A; düşük riskte, daha az semptom içermektedir. GOLD 1 veya 2 (Hafif veya orta şiddetli) ve/veya yılda 1 veya daha az alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olmadan ve MMRC değerlendirmesi 2'nin altında veya CAT skoru 10'un altında seyreden hastaları kapsamaktadır.

Grup B; düşük riskte, semptom sayısı fazla olan hasta grubudur. GOLD 1 veya 2 (Hafif veya orta şiddetli) ve/veya yılda 1 veya daha az alevlenme ve alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü yok ve MMRC değerlendirmesi 2'nin üzerinde veya CAT skoru 10'un üzerinde seyreden hastaları kapsamaktadır.

Grup C; yüksek riskte, az semptom içeren hasta grubudur. GOLD 3 veya 4 (Ağır veya çok ağır) ve/veya yılda 2 veya daha fazla alevlenme ya da 1 kez alevlenme nedeniyle hastaneye yatışı olan ve MMRC skoru 2'nin altında ve CAT skorunun 10'un altında seyreden hastaları kapsamaktadır.

Grup D; yüksek riskte, çok semptom içeren hasta grubudur. GOLD 3 veya 4 (Ağır veya çok ağır) ve/veya yılda 2 veya daha fazla alevlenme ya da 1 kez alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olması ve MMRC skoru 2 ve üzerinde ve CAT skorunun 10 ve üzerinde seyreden hasta grubudur (108,109,110).



Şekil 5. GOLD KOAH Değerlendirmesi (79)

Alfa-1 Antitripsin Eksikliği (AAT): bilateral bazallerde panlobüler amfizemi olan 45 yaş altı olgularda araştırılmalıdır. Ayrıca ileri yaş ve sentrilobüler amfizemi olan tipik olgularda geç tanı konulabilir. Düşük konsantrasyon (normalin <%20) olması homozigot eksikliği düşündürür (111,112,113)

2.7. KOAH Tanısında Kullanılan Yöntemler

KOAH'ın doğru teşhis edilmesi oldukça önemlidir; çünkü yanlış pozitif tanı konulması durumunda KOAH'lı olmayan kişilerin gereksiz ve hatta zararlı tedavisine yol açabilir ve yanlış negatif tanı durumunda ise gerçekte KOAH'lı kişilerde tedavinin önlenmesi anlamına gelebilir (114).

Nefes darlığı, kronik öksürük, balgamı ve/veya risk faktörlerine maruziyeti olan her hastada KOAH düşünülmelidir. Bu klinik durumda tanı koymak için spirometri gereklidir (9). Spirometri, KOAH'ın ciddiyetini teşhis etmek ve değerlendirmek için referans standarttır (115). Riskli bireyde bronkodilatör sonrası FEV1 (Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan hava hacmi) / FVC (Derin bir inspirasyondan sonra zorlu ve hızlı bir ekspirasyonla dışarı atılan hava hacmi) <%70 ise hasta KOAH olarak değerlendirilmelidir (9,116,117). FEV1 <%50 (beklenenin), FEV1 <1 litre ise solunumsal yetmezlik ya da klinik bulgular sağ kalp yetmezliği düşündürüyor ise arteriyel kan gazı değerlendirilmelidir (9).

2.7.1. Spirometri

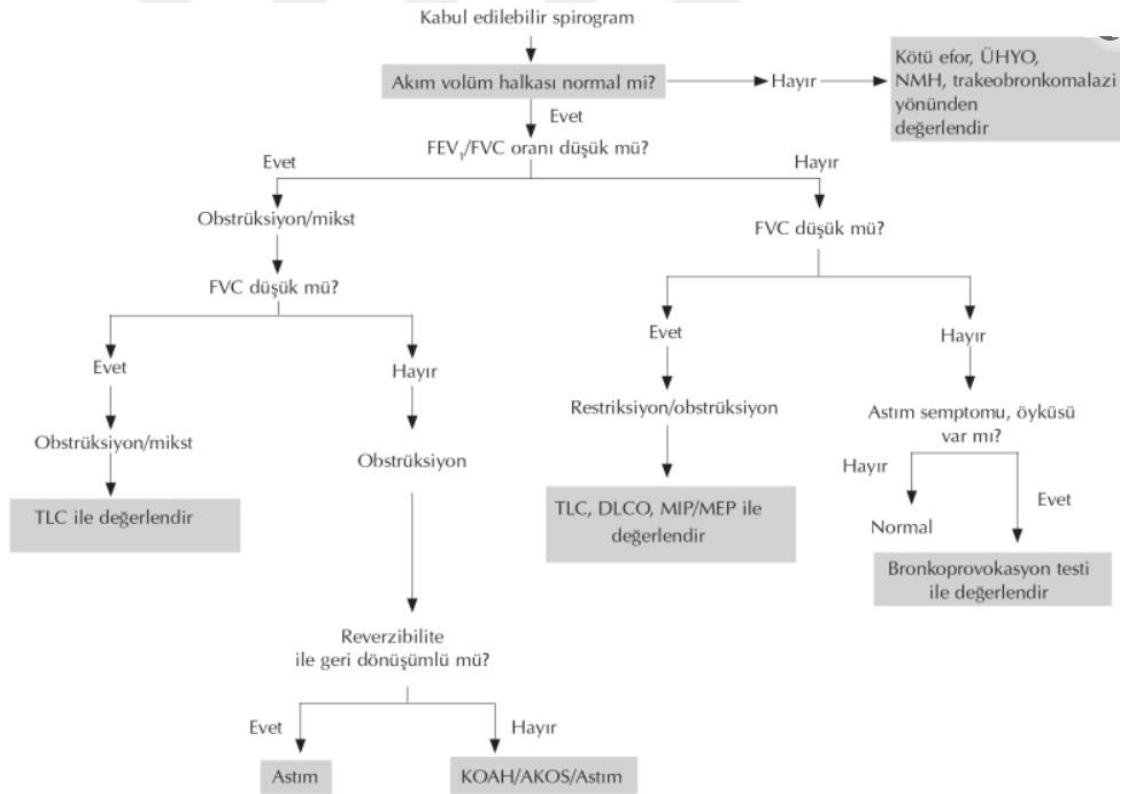
KOAH tanısından anamnez ve fizik muayeneden elde edilen bulgulara dayanarak şüphelenilebilse de hava akımı kısıtlaması var mı yok mu ve var ise şiddetini tespit etmek için tanı spirometri ile doğrulanmalıdır. KOAH tanısında postbronkodilatör FEV1/ FVC oranının <%70 olduğunun gösterilmesi esastır (9).

Hastalığı daha kolay teşhis ve tedavi edebilmek amacıyla, hastaların hava yolu obstrüksiyonu derecesi ve günlük semptomlara göre Global Initiative for Chronic Obstructive ve Lung Disease (GOLD) tarafından spirometrik sınıflama geliştirilmiştir. Bu sınıflamaya göre hastalık 4 evreden oluşmaktadır (9).

Tablo 5. GOLD Rehberine Göre Sınıflama

FEV1 / FVC Oranı <0.70 olan hastalarda		
GOLD 1	Hafif	FEV1 ≥ %80 (Beklenilenin)
GOLD 2	Orta	%50 ≤ FEV1 <%80 (Beklenilenin)
GOLD 3	Ağır	%30 ≤ FEV1 <%50 (Beklenilenin)
GOLD 4	Çok Ağır	FEV1 <%30 (Beklenilenin)

Unutulmamalı ki FEV1 ile semptom ve hastanın sağlık durumu arasında zayıf korelasyon vardır (sağlık durumu skorları yaş ve FEV1'den bağımsız olarak mortaliteyi öngörmekte). Dolayısıyla mutlaka semptom değerlendirilmesi yapılmalıdır (9). Önerilen spirometri değerlendirme algoritması Şekil6 da yer almaktadır (85).



Şekil 6. Spirometri Değerlendirmesi İçin Önerilen Tanı Algoritması

2.7.2. Bronkodilatör Yanıt (Reverzibilite)

Astım ve KOAH ayırıcı tanısında, reversibilite derecesini saptamada, kortikosteroid tedaviden hastaların yarar görüp görmeyeceklerini tahmin etmede ve prognoz tayinininde kullanılır (118).

2.7.3. Radyolojik Yöntemler

Toraksik görüntüleme klinikte KOAH yönetiminde tamamlayıcı bir rol oynar. KOAH tanı/ayırıcı tanısında, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), optik koherens tomografi (OCT) gibi görüntüleme yöntemleri pulmoner yapı ve fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabilir (119).

Akciğer grafisi amfizemi gösterebilmesine karşın KOAH tanısı için kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir. Ancak alternatif tanıları dışlamak ve eşlik eden fibrozis, bronşektazi, plevral hastalıklar, kalp hastalıkları ve kifoskolyoz gibi komorbid durumların saptanması açısından gereklidir (1).

Bronşektazi ve akciğer kanseri risk değerlendirmesi kriterlerini karşılayan KOAH hastalarının tespiti dışında Toraks BT rutin olarak önerilmemektedir. Ayrıca akciğer hacim küçültme gibi cerrahi işlem yapılacak ise cerrahi uygunluğunu belirlemede amfizemin dağılımı oldukça önemli olduğu için BT taraması gerekebilir (9).

2.7.4. Akciğer Sintigrafisi

Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, KOAH heterojenliğini gösterebilme özelliğine sahip fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, herhangi bir spesifik değişiklik spirometri veya yüksek çözünürlüklü BT ile tespit edilmeden önce KOAH'ı tespit edebilme olanağı sağladığına dair veri olmasına rağmen halen yeterli çalışmaya ihtiyaç vardır (120).

2.7.5. Oksimetre ve Arteriyel Kan Gazları (AKG)

Hastanın arteriyel oksijen satürasyonunun değerlendirilmesi ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği olanlarda oksimetre ile ölçüm yapılmalıdır. Periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SpO₂) <%92 ise arter kan gazı bakılması önerilir (121,122).

Tablo 6. Normal Arteriyel Kan Gazı Değerleri

pH	7,35 – 7,45
PaCO ₂	35 – 45 mmHg
PaO ₂	80 – 100 mmHg
SaO ₂	%95 – 97
Std HCO ₃ ⁻	22 – 26 mEq/L (plazma)

2.8. KOAH'ta Ayırıcı Tanı

Astım başta olmak üzere diğer obstrüktif akciğer hastalıkları ve benzer klinik belirtilere sahip akciğer ve kardiyak hastalıklar ile KOAH karıştırılabilmektedir (7).

Tablo 7. KOAH’ın Ayırıcı Tanısı (34).

Tanı	Hastalığı düşündüren Özellikler
KOAH	Başlangıç orta yaşlarda. Yavaş tempoda ilerleyici semptomlar. Tütün içme ya da diğer dumanlara maruz kalma öyküsü
Astım	Erken yaşlarda (genellikle çocukluk çağında) başlangıç. Günden güne çok değişen semptomlar. Semptomların gece/sabahın erken saatlerinde ağırlaşması. Hastada alerji, rinit ve/veya egzama da bulunması. Ailede astım öyküsü.
Konjestif Kalp Yetmezliği	Göğüs grafisinde kalpte dilatasyon, pulmoner ödem. Akciğer fonksiyon testlerinde hava akımı kısıtlaması değil, hacim kısıtlanması var.
Bronşiektazi	Bol miktarda pürülan balgam. Çoğu zaman bakteriyel enfeksiyonla bağlantılı. Göğüs grafisinde/BT’de bronşiyal dilatasyon, bronş duvarında kalınlaşma.
Tüberküloz	Her yaşta görülebilir. Göğüs grafisinde akciğerde infiltrasyon. Mikrobiyolojik doğrulama. Yüksek yerel tüberküloz prevalansı.
Obliteratif Bronşiyolit	Başlangıç daha genç yaşlarda, sigara içmeyen kişilerde. Romatoid artrit ya da akut dumana maruz kalma öyküsü olabilir. Akciğer ya da kemik iliği naklinden sonra görülebilir. Ekspirasyon sırasında BT’de hipodens alanlar.
Diffüz Panbronşiyolit	Ağırlıklı olarak Asya kökenli hastalarda görülür. Hastaların çoğu erkektir ve sigara içmemektedir. Hemen hepsinde kronik sinüzit vardır. Göğüs grafisi ve Yüksek Çözünürlüklü BT’de diffüz küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve aşırı havalanma görülür.

2.9. KOAH'ta Tedavi yönetimi

2.9.1. KOAH'ta Önleme ve İdame Tedavisi

KOAH tedavisinin temel hedefleri;

- ❖ Hastaneye yatış sayısını azaltmak,
- ❖ Alevlenme sayı ve sıklığını azaltmak,
- ❖ Alevlenme gelişimini önlemek,
- ❖ Nefes darlığını azaltmak,
- ❖ Yaşam kalitesini daha iyi seviyeye taşımak,
- ❖ Hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak,
- ❖ Mortaliyi olabildiğince azaltmaktır (123).

Günümüzde KOAH, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir (116,124).

KOAH tedavisinde temel yaklaşım dört ana başlıkta toplanmaktadır (123):

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

2.9.1.1. Hasta Eğitimi

Tanı konulduktan sonra hastalık konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmeli ve eğitim verilmeli; önemli olan bir nokta da tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmesi sağlanmalı (125). Hastalığın nedenleri ve sonuçları konusunda aydınlanması sağlanmalıdır (126).

KOAH'lı hastalarda fiziksel aktivitenin azalması, hastaların yaşam kalitesini düşürebilir, hastaneye yatış oranlarını ve ölüm oranlarını artırabilir. Dolayısıyla hastaların komorbid durumları göz önüne alınarak fiziksel aktivitelerini artırmaya yönelik eğitimler verilmeli (127,128).

İlaçların ve inhalasyon cihazlarının kullanımı, dispneyi azaltan yöntemler gibi konuları içeren eğitim programları hazırlanmalıdır (1).

2.9.1.2. Risk Faktörlerinin Azaltılması

Sigara dumanına, mesleki tozlara, kimyasallara, iç ve dış ortam hava kirliliğine toplam maruziyetin azaltılması KOAH'ın ortaya çıkışını ve ilerleyişini önlemede önemlidir (129).

2.9.1.3. Tütün Kullanımının Bırakılması

KOAH'ın doğal seyrini etkileme kapasitesi en yüksek tedavi, sigaranın bırakılmasıdır. Uzun süreli sigara bırakma oranları %25'e kadar çıkabilir. Kişisel olarak sigara bırakma girişimleri, yasal olarak uygulanan sigara uyarıları sigara bırakma oranlarını arttırmada ve çevresel sigara dumanına bağlı zararın azaltılmasında etkilidir (79).

2.9.1.4. Hava Kirliliğinin Önlenmesi

Hava kirliliği hem sigara hem de diğer risk faktörlerinin yol açtığı KOAH'ta hem hastalık gelişim sürecine etkileri hem de progresyonuna etkileri bakımından önemli bir konudur. GOLD raporunda iç ve dış ortam hava kirliliğinin azaltılması, engellenmesi, biyomas maruziyetinin önlenmesi gibi girişimlerin önemine kısaca değinilmekte ve hava kirliliği konusunun ulusal, bölgesel olarak girişimleri gerektirdiği de belirtilmektedir (79).

2.9.1.5. Mesleki Maruziyet

Mesleki maruziyetlerin azaltılmasının KOAH yüküne etkisini gösteren çalışma olmamakla birlikte iş ortamındaki zararlı, toz, gaz, partikül maruziyetinin önlenmesine yönelik girişimlerin yararlı olacağı raporda yer almıştır (79).

2.9.1.6. Aşılamalar

Influenza Aşısı

Ölü ya da canlı inaktive virüs içeren aşılar yaşlılarda daha etkili oldukları için önerilmektedir (79,130).

Pnömonokok Aşısı

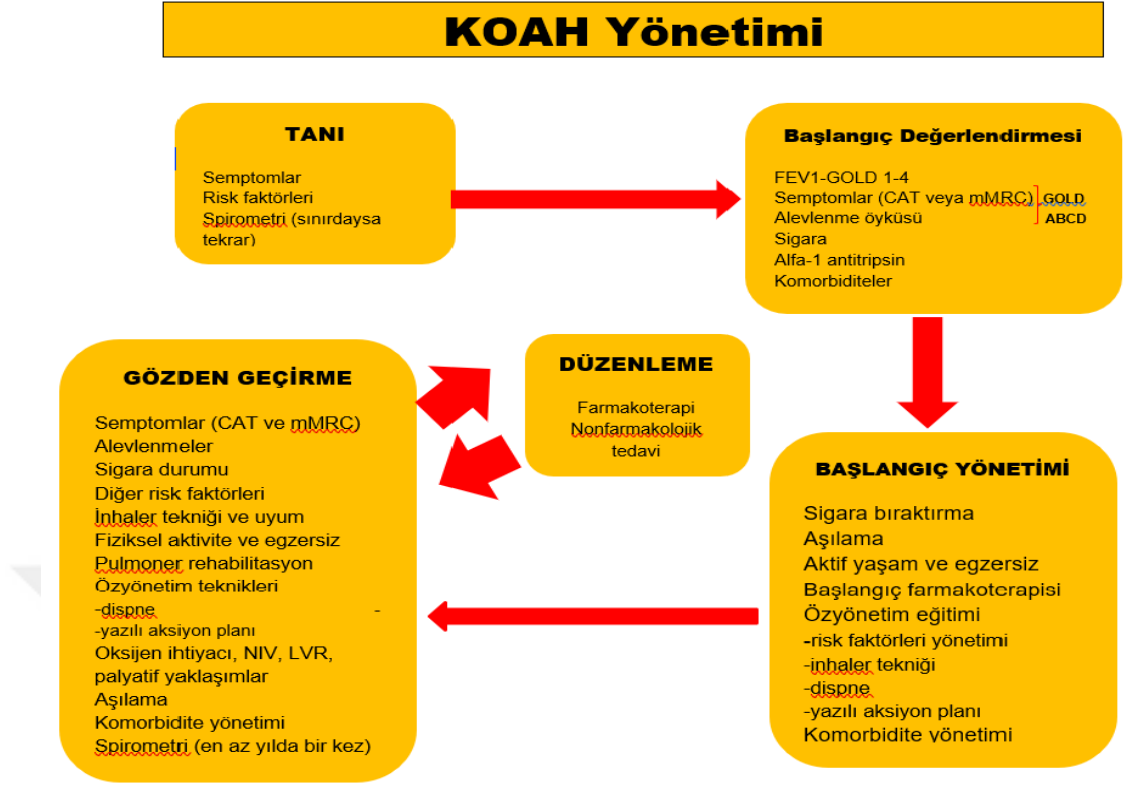
Pnömonokok aşısı, PCV13 (pnömokokal konjuge aşı) ve PPSV23 (pnömokokal polisakkarit aşı) ≥ 65 yaş olan tüm hastalara önerilmektedir. PPSV23 kronik kalp hastalığı olan daha genç KOAH'lı hastalara da önerilmektedir (131,132).

2.9.2. Stabil KOAH Tedavisi

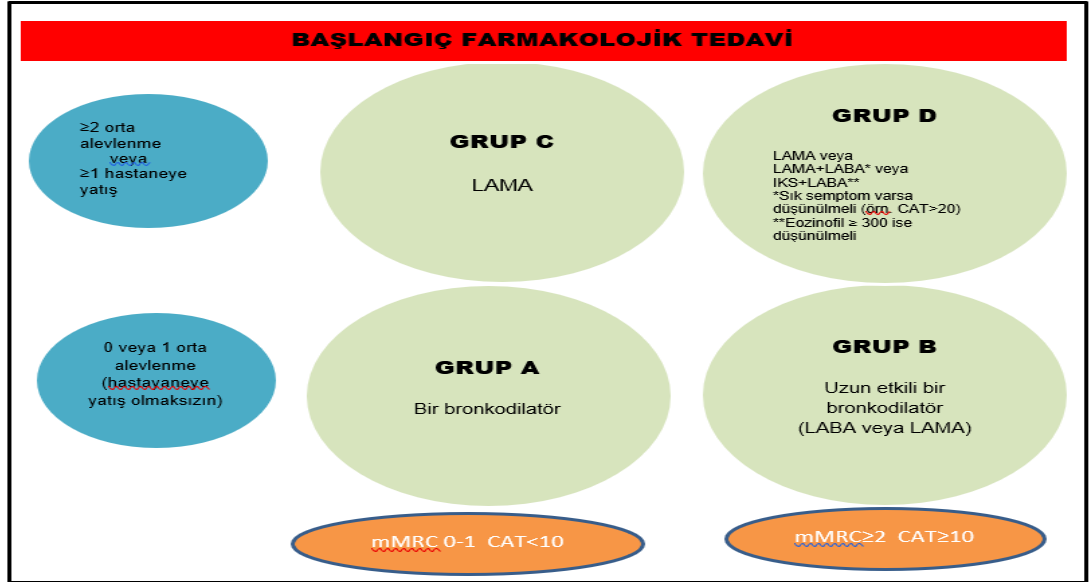
Farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımlarından oluşmaktadır. Farmakolojik tedavi yaklaşımları bronkodilatörler, inhaler kortikosteroidler ve kombinasyon tedavilerden, non-farmakolojik tedavi yaklaşımları ise; uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), pulmoner rehabilitasyon (PR), evde mekanik ventilasyon (EMV) ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır (133).

2.9.2.1. Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi

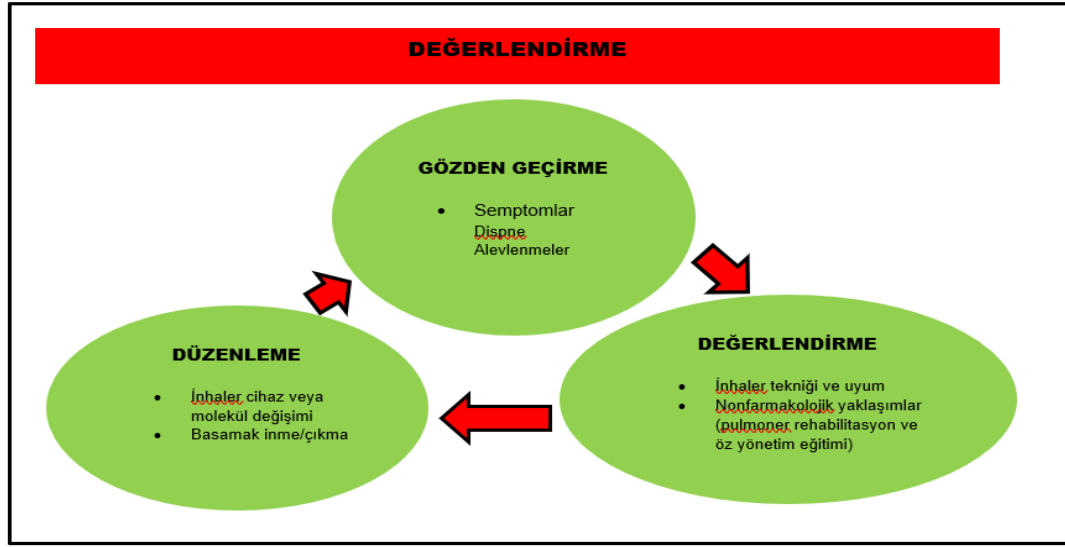
KOAH'ta, farmakolojik tedavinin semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azalttığı, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirdiği bilinmektedir. KOAH'ta ana tedavi bronkodilatör tedavidir. Farmakolojik tedavi sadece semptomatik hastalarda verilmelidir. Hangi bronkodilatör ajanın seçileceği; ilacın bulunabilir olmasına, yan etki profiline ve hasta tercihine göre yapılır. Semptomu olmadan KOAH olduğu tespit edilmiş hastalarda farmakolojik tedavi verilmez. Bu kişilerde risk faktörlerine yönelik önlemler alınmalı ve fiziksel aktivite tavsiye edilmelidir (10,79)



Şekil 7. KOAH Yönetimi Süreci (79)



Şekil 8. GOLD 2021'e Göre Farmakolojik Tedavi (79)



Şekil 9. Tedavi Yönetimi (79)

2.9.2.1.1. Başlangıç Farmakolojik Tedavisi

Tüm hastalara gerektiğinde kullanılmak üzere kısa etkili bronkodilatör tedavi önerilir.

GRUP A : GOLD 2021 raporuna göre bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavisinde dispne ağırlığına göre kısa ya da uzun etkili bronkodilatör tedavi başlanabileceği bildirilmektedir (79).

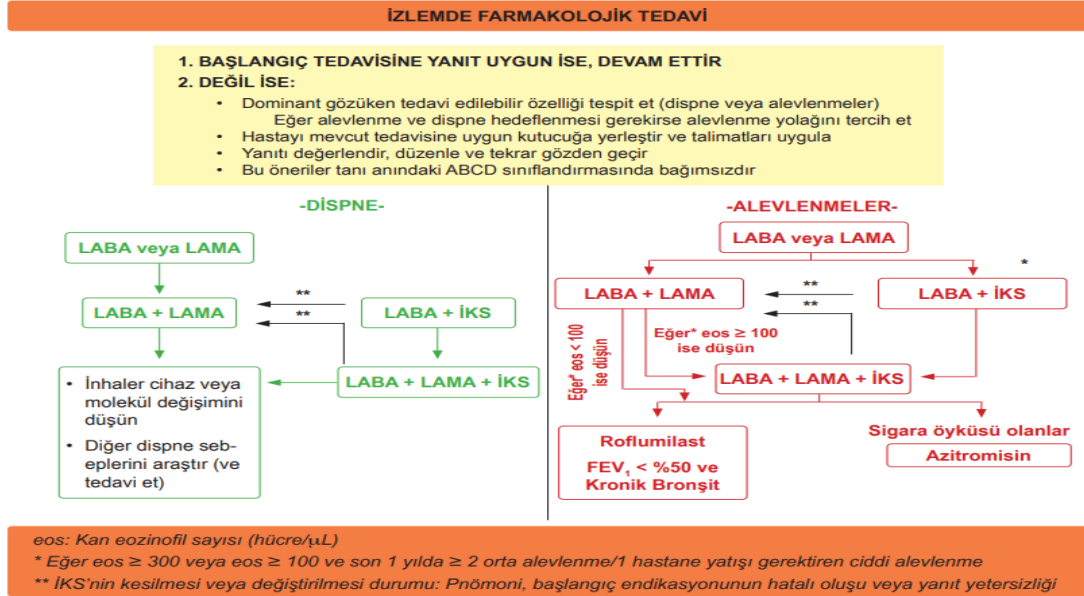
GRUP B : GOLD 2021 raporuna göre bu gruptaki hastalara herhangi bir uzun etkili bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması önerilmektedir (79). Ciddi semptomları olan bir hastada ikili kombinasyon tedavisi (LABA + LAMA) başlanması akciğer fonksiyonları, semptomlar ve alevlenmeler üzerine daha etkilidir (134).

GRUP C : GOLD 2021'e göre başlangıç tedavisinin uzun etkili tek bir bronkodilatör ile yapılması önerilmektedir.

GRUP D : GOLD 2021 raporuna göre D grubu hastada başlangıç tedavisi olarak tek LAMA veya CAT skoru 20'nin üzerinde olan olgularda LABA + LAMA

veya kan eozinofil düzeyi $\geq 300/\text{mm}^3$ olan olgularda İKS + LABA kullanılması önerilmiştir(79,135,136).

2.9.2.1.2. Takipteki Farmakolojik Tedavi



Şekil 10. Takipteki Farmakolojik Tedavi (79)

2.9.2.1.2.1. İnhaler Kortikosteroidler

KOAH ile ilişkili inflamasyonun kortikosteroidlere sınırlı yanıt verdiğini göstermektedir. Tek başına İKS ile KOAH'lı hastaların düzenli tedavisinin uzun vadede FEV1 düşüşünü veya mortalite üzerine etkisinin olmadığı yapılan çoğu çalışmada belirtilmiştir (79,116).

İKS BAŞLARKEN GÖZ ÖNÜNDE BULUNDURULMASI GEREKEN FAKTÖRLER

İKS tedavisine bir veya iki uzun etkili bronkodilatör ile kombinasyon halinde başlanırken göz önünde bulundurulması gereken faktörler (İKS'nin kesilmesi söz konusu olduğunda senaryonun farklı olduğunu unutmayın):

KULLANILMASI GÜÇLÜ ÖNERİLEN	KULLANILMASI DÜŞÜNÜLEBİLİR	KULLANILMASI ÖNERİLMEYEN
- Alevlenme sebebiyle hastaneye yatış öyküsü - Yılda ≥ 2 orta derecede KOAH alevlenmeleri* - Kan eozinofil > 300 hücre/μL - Eşlik eden astım tablosu veya astım öyküsü oluşu	- Yılda 1 kez orta derecede KOAH alevlenmesi* - Kan eozinofil 100-300 hücre/μL	- Tekrarlayan pnömoni vakaları - Kan eozinofil < 100 hücre/μL - Mikobakteri enfeksiyonu

Uygun uzun etkili bronkodilatör idame tedavisine rağmen

* Kan eozinofil düzeyleri düzenli kontrol edilmeli, değerler yaklaşık kesim noktalarıdır; eozinofil sayıları dalgalanma gösterebilir.

Şekil 11. İKS Kullanım Önerileri (79)

2.9.2.1.2.2. İKS Kombinasyon Tedavileri

Orta-çok şiddetli KOAH ve alevlenme durumunda İKS+LABA kombinasyonu akciğer fonksiyonunu, sağlık durumunu iyileştirmede ve alevlenmeleri azaltmada her iki bileşenin monoterapisinden daha etkilidir.

LABA/LAMA/İKS'nin üçlü inhale tedavisi, LABA/İKS, LABA/LAMA veya LAMA monoterapisine kıyasla akciğer fonksiyonunu, semptomları ve sağlık durumunu iyileştirir ve alevlenmeleri azaltır (79).

2.9.2.1.2.3. $\beta 2$ Agonistler

Düz kas hücrelerinde $\beta 2$ -adrenerjik reseptörleri aktive ederek c-AMP'yi artırıp bronkodilatasyon sağlar. Bronkodilatör etkisinin yanında ayrıca anti-inflamatuvar ve anti-bakteriyel etkileri de gösterilmiştir (79,125).

2.9.2.1.2.4. Antikolinerjikler

Asetilkolinin hava yolu düz kasında bulunan M3 muskarinik reseptörleri üzerindeki bronkokonstriktör etkilerini bloke eder (79).

2.9.2.1.2.5. PDE-4 İnhibitörleri

Kronik bronşit, şiddetli ve çok şiddetli KOAH ve alevlenme öyküsü olan hastalarda PDE-4 inhibitörü akciğer fonksiyonunu iyileştirir ve orta ve şiddetli alevlenmeleri azaltır (79).

2.9.2.1.2.6. Antibiyotikler

2.9.2.2. Nonfarmakolojik Tedaviler

1. Eğitim, Öz Yönetim ve Entegre Bakım Eğitim ve Öz Yönetim
2. Fiziksel Aktivite
3. Pulmoner Rehabilitasyon
4. Destek, palyatif, Yaşam Sonu Tedaviler Semptom Kontrolü ve Palyatif Bakım (79,137).
5. Oksijen Tedavisi
6. Solunum Desteği
7. Girişimsel Tedaviler
 - A- Cerrahi Girişimler Akciğer volüm azaltıcı cerrahi (AVAC)
 - B-Büllektomi
 - C-Akciğer Transplantasyonu
 - D-Bronkoskopik Girişimler (79)

2.9.3. KOAH Alevlenmelerin Yönetimi

KOAH alevlenmeleri, ek tedaviye neden olan solunum semptomlarının akut olarak kötüleşmesi olarak tanımlanır. Bu durumlar;

- Hafif : Yalnızca kısa etkili bronkodilatörlerle (SABA'lar) tedavi edilir
- Orta : SABA'lar artı antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler)
- Şiddetli : Hastane yatışı veya acile başvuru ihtiyacı vardır (79).

Alevlenmelerim en sık nedeni %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyal etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10) olmakla beraber %10 ise hava kirliliği kaynaklıdır. Alevlenme dönemlerinde nefes darlığının artma nedeni ise aşırı havalanma sonucu gaz hapsindeki artış ve ekspiratuar akımdaki azalmadır (105).

Acil servise geldiklerinde, destek oksijen verilmeli ve alevlenmenin hayatı tehdit edici olup olmadığı, solunum işinin artıp artmadığı veya bozulmuş gaz değişiminin noninvaziv ventilasyon (NIV) gerektirip gerektirmediği değerlendirilmelidir.

2.10. KOAH'ta Komorbiditeler

- Kardiyovasküler Hastalıklar
- Metabolik Sendrom ve Diabetes Mellitus
- Hipertansiyon
- Gastroözefageal Reflü
- Anksiyete ve Depresyon
- Uyku Bozuklukları
- Akciğer Kanseri
- Osteoporoz
- Kognitif Bozukluklar

KOAH'ta iskemik kalp hastalığı prevalansı %16-53 arasında bulunmuştur. KOAH'ta kalp yetmezliği prevalansı %20-70 arasında bulunmuştur. Kalp yetmezliği KOAH prognozunu kötüleştiren önemli faktörlerden birisidir. KOAH olgularında hipertansiyona sık rastlanır. KOAH'ta atriyal fibrilasyon en sık görülen aritmidir.

KOAH olgularında metabolik sendrom prevalansı %30, diabetes mellitus prevalansı ise %10-19 arasında bulunmuştur (79,138,139).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz servisinde yatan ve/veya polikliniğe başvuran KOAH tanılı 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışma Planı

Retrospektif olarak hasta bilgilerine hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi (Probel) üzerinden ulaşılabacaktır. Elde edilecek veriler ile KOAH ın bölgemizdeki epidemiyolojik verilerine ışık tutulacaktır.

KOAH alt fenotiplerinden kronik bronşit, amfizem, bronşektazi ve alerjik durum klinik ve radyolojik olarak hasta anemnez dosyalarından ve probel üzerinden değerlendirildi. Fenotiplerin bütün maruziyeti, FEV1 değerleri, CAT skorları karşılaştırıldı.

Hastalarımızın kadın-erkek oranı, yaş ortalaması, eğitim durumu, komorbid durumları, spirometrik parametreleri ve eşlik eden risk faktörleri değerlendirildi.

3.3. Etik Kurul Formu

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.05.2021 tarihli 280 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18.0 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken,

kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare (Chiquare) testi kullanıldı. Bu testlerde p (olasılık) değerinin 0.05' ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR-VERİLER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi'nde yatan ve göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran KOAH tanılı 100 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların 81'i (%81) erkek, 19'u (%19) kadındı. Ortalama yaş erkeklerde 65,4, kadınlarda ise ortalama yaş 62,9 idi. Erkek kadın oranı 4,2 olarak bulundu. Hastaların 70(%70) i 60 yaş üstü iken 30(%30) u ise 60 yaş ve altı olarak saptandı.

Tablo 8. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

Erkek hasta sayısı	81(%81)
Kadın hasta sayısı	19 (%19)
Erkek kadın oranı	4,2/1
60 yaş ve altı hasta sayısı	30(%30)
60 yaş üstü hasta sayısı	70(%70)
Erkek hastaların yaş ortalaması	65,4
Kadın hastaların yaş ortalaması	62,9

Çalışmaya dahil edilen 88 (%88) hastada tütün maruziyeti, 16(%16) hastada alerjik durum, 19(%19) hastada bronşektazi, 44(%44) hastada bronşit ve 51(%51) hastada ise amfizem saptandı.

Hastalarımızın GOLD evrelerine göre dağılımları ise Tablo10 da belirtildiği şekildeydi.

Tablo 9. GOLD Evresine Göre Hastaların Dağılımı

GOLD Evresi	Hasta Sayısı (%)
A	17 (%17)
B	42(%42)
C	7(%7)
D	34(%34)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 30(%30) u 60 yaş ve altı iken 70(%70) hasta 60 yaş üzeri olarak saptandı. 60 yaş ve altında olan hastaların 7(%23,3) si GOLD evresi C-D iken 60 yaş üzeri hastaların 34(%48,5) ünün GOLD evresi C-D olarak saptandı. İstatiksel olarak GOLD evresi ile yaş arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,03).

Hastaların 59(%59) unda GOLD evresi A-B iken 41(%41) hastanın GOLD evresi C-D olarak saptandı. GOLD evresi C-D olan hastaların ortalama FEV1 değeri $41,6 \pm 15,3$ olarak saptanırken GOLD evresi A-B olanların ortalama FEV1 değeri ise $53 \pm 16,3$ olarak saptandı. İstatiksel olarak ortalama FEV1 ile GOLD evresi arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0,01).

GOLD evresi B-D olan 76 hastanın 76(%100) sının mMRC skoru ≥ 2 iken GOLD evresi A-C olan 24 hastanın 4(%16,6) ünün mMRC skoru ≥ 2 olarak saptandı. İstatiksel olarak GOLD evresi ile mMRC skoru arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0,005). GOLD evresi B-D olan 76 hastanın 76(%100) sının CAT skoru ≥ 10 iken GOLD evresi A-C olan 24 hastanın ise 8(%33,3) inin CAT skoru ≥ 10 olarak saptandı. İstatiksel olarak GOLD evresi ile CAT skoru arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0,005).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan amfizemi olan 51(%51) hastanın ortalama FEV1 değeri $43,3 \pm 15,7$ olarak saptanırken amfizemi olmayan 49(%49) hastanın ise ortalama FEV1 değeri $53,7 \pm 16,4$ olarak saptandı. İstatiksel olarak FEV1 değeri ile amfizem varlığı arasında negatif kolerasyon saptandı (p:0,002).

Bizim çalışmamızda 65 yaş üstü 55(%65) hastanın 8(%14,5) inde bronşektazi var iken 65 yaş ve altı 45(%45) hastanın ise 11(%24,4) inde bronşektazi saptandı. İstatiksel olarak yaş ile bronşektazi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,2). Ayrıca bronşektazisi olmayan 81(%11) hastanın ortalama FEV1 değeri $48,9 \pm 17,6$ iken bronşektazisi olan 19(%19) hastanın ortalama FEV1 değeri ise $46,1 \pm 13,3$ olarak saptandı. İstatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,5). Ortalama FEV1/FVC ile bronşektazi arasında da istatiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,8).

Bronşektazisi olmayıp kronik bronşiti olan 34 hasta ile kronik bronşiti olmayıp bronşektazisi olan 9 hasta tütün maruziyeti açısından karşılaştırıldığında kronik bronşiti olan hastalardan 29(%85,2) unun tütün maruziyeti var iken

bronşektazisi olan hastaların ise 8(%88,8) inin tütün maruziyeti vardı. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:1).

Alerjik durumu olmayıp kronik bronşiti olan 34 hastanın 29(%85,2) unda tütün maruziyeti var iken kronik bronşiti olmayıp alerjik durumu olan 6 hastanın 5(%83,3)inde tütün maruziyeti saptandı (p:1).

Bronşektazisi olmayıp amfizemi olan 44 hastanın 40(%90,9) ında, amfizemi olmayıp bronşektazisi olan 12 hastanın 10(%83,3) unda tütün maruziyeti saptandı (p:0,5).

Alerjik durumu olmayıp amfizemi olan 44 hastanın 40(%90,9) ında, amfizemi olmayıp alerjik durumu olan 9 hastanın 7(%77,7) sinde tütün maruziyeti saptandı (p:0,2).

Tablo 10. KOAH alt fenotiplerinde tütün maruziyeti

Tütün Maruziyeti	Var	Yok	Total	p
<u>Kronik Bronşit</u>	29	5	34	1
<u>Bronşektazi</u>	8	1	9	
<u>Kronik Bronşit</u>	29	5	34	1
<u>Alerjik Durum</u>	5	1	6	
<u>Amfizem</u>	40	4	44	0,5
<u>Bronşektazi</u>	10	2	12	
<u>Amfizem</u>	40	4	44	0,2
<u>Alerjik Durum</u>	7	2	9	

Bronşektazisi olmayıp kronik bronşiti olan 34 hasta ile kronik bronşiti olmayıp bronşektazisi olan 9 hasta FEV1 değeri açısından karşılaştırıldığında kronik bronşiti olan hastaların median FEV1 değeri 44 (min;max FEV1 :25;79), bronşektazisi olan hastaların ise median FEV1 değeri 45(min;max FEV1: 32;64) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,8).

Tablo 11. Kronik bronşit ve Bronşektazili KOAH hastalarında FEV1

FEV1 Değeri	Hasta Sayısı	Median	Minimum	Maksimum
Kronik Bronşit	34	44,00	25	79
Bronşektazi	9	45,00	32	64
Total	43	45,00	25	79

Amfizemi olmayıp kronik bronşiti olan 16 hasta ile kronik bronşiti olmayıp amfizemi olan 23 hasta FEV1 değeri açısından karşılaştırıldığında kronik bronşiti olan hastaların median FEV1 değeri 47 (min;max FEV1 : 27;78) olarak amfizemi olan hastaların ise median FEV1 değeri 35 (min;max FEV1: 17;70) olarak saptandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p:0,03).

Tablo 12. Kronik bronşit ve Amfizemli KOAH hastalarında FEV1

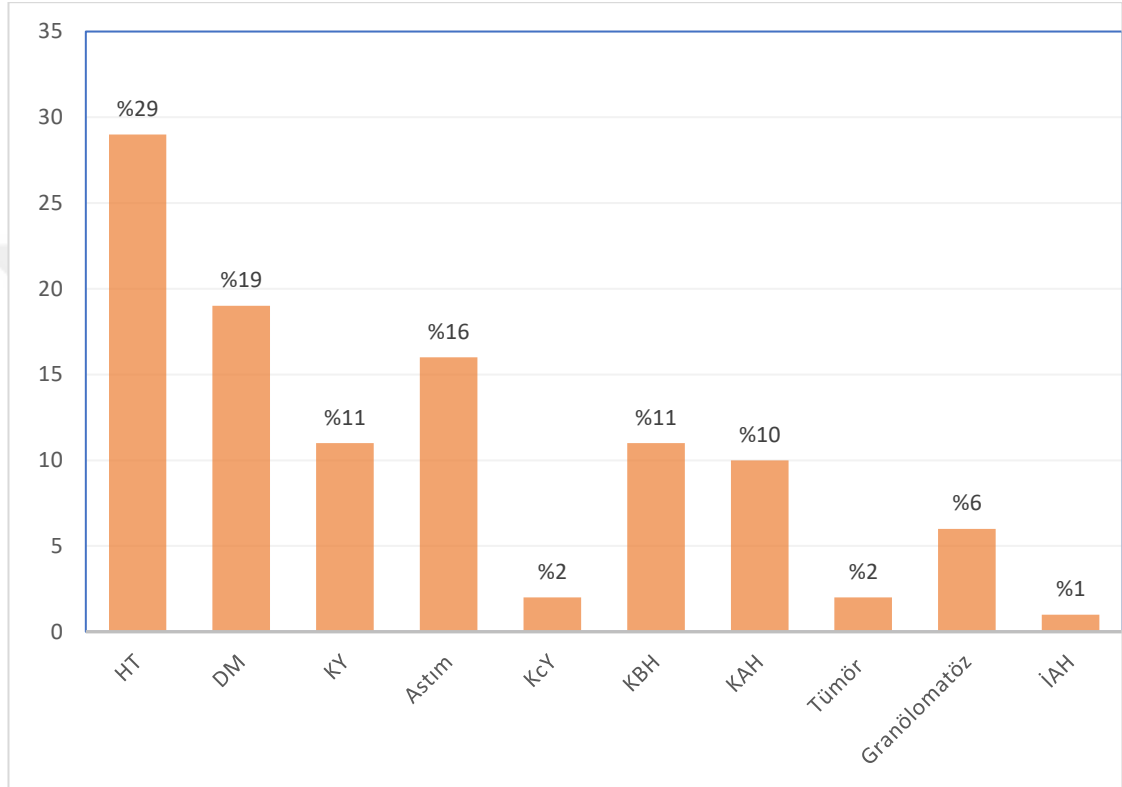
FEV1 Değeri	Hasta Sayısı	Median	Minimum	Maksimum
Kronik Bronşit	16	47,00	27	78
Amfizem	23	35,00	17	70
Total	39	39,00	17	78

Amfizemi olmayıp bronşektazisi olan 12 hastanın median CAT skoru 16 (min;max CAT: 8;40) iken bronşektazisi olmayıp amfizemi olan 44 hastanın median CAT skoru 25(min;max CAT: 7;40) olarak saptandı. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0,04).

Tablo 13. Bronşektazi ve Amfizemli KOAH hastalarında CAT skoru

CAT Skoru	Hasta Sayısı	Median	Minimum	Maksimum
Bronşektazi	12	16	8	40
Amfizem	44	25	7	40
Total	56	24	7	40

Komorbid hastalığı olan 54 (%54) hasta var iken 46 (%46) hastanın ise komorbid hastalığı yoktu. Komorbid hastalığı olan hastaların 30 (%30) unda sadece bir komorbid durum eşlik ederken 24(%24) ünde ise birden fazla komorbid durum eşlik etmekteydi. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızda eşlik eden komorbid hastalık yüzdeleri Grafik1 de belirtildiği şekildeydi.



Grafik 1. Eşlik Eden Komorbid Hastalık Yüzdeleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların 70(%70) i 60 yaş üstü iken 30(%30) u ise 60 yaş ve altı olarak saptandı. 60 yaş üstü hastaların ortalama FEV1 değeri $46,2 \pm 16$, 60 yaş ve altındakilerde ise ortalama FEV1 değeri $53,4 \pm 17,8$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). 60 yaş üstü hastaların ortalama FEV1/FVC değeri $58,3 \pm 10,6$, 60 yaş ve altındakilerde ise ortalama FEV1/FVC değeri $64,6 \pm 8,5$ olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,005$).

Alerjik durumu olan 16(%16) hastanın ortalama FEV1 oranı $44,3 \pm 12$, alerjik durumu olmayan 84(%84) hastanın ortalama FEV1 oranı ise $49,1 \pm 17,5$ olarak

saptandı. Alerjik durum ile FEV1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,29).

Alerjik durumun olup olmamasına göre hastaların GOLD evre dağılımları Tablo11 de belirtildiği şekildeydi.

Tablo 14. Alerjik Duruma Göre Hastaların GOLD Evre Dağılımları

Alerjik durum	Gold Evre A	Gold Evre B	Gold Evre C	Gold Evre D	Total
Var	2	5	2	7	16
Yok	15	37	5	27	84
Total	17	42	7	34	100

Tütün maruziyeti olan 88(%88) hastanın 50(%56,8) sinde FEV1<50 iken, 38(%43,2) inde ise FEV1≥50 olarak saptandı. Tütün maruziyeti olmayan 12(%12) hastanın 9(%75) unda FEV1<50 iken, 3(%25) ünde ise FEV1≥50 olarak saptandı. İstatistiksel olarak tütün maruziyeti ile FEV1 arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,23). Ayrıca tütün maruziyeti olan hastaların ortalama FEV1 değeri %49 iken tütün maruziyeti olmayan hastaların ortalama FEV1 değeri ise %44 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,4).

Tütün maruziyeti ≤40 paket/yıl olan 57(%57) hasta var iken, tütün maruziyeti >40 paket/yıl olan 43(%43) hasta vardı. Tütün maruziyeti ≤40 paket/yıl olan hastaların ortalama FEV1 değeri 48 ±17,2, tütün maruziyeti >40 paket/yıl olan hastaların ortalama FEV1 değeri ise 48,8 ±16,5 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,8)

Çalışmaya dahil edilen 19(%19) kadın hastadan 11(%57,8) inin tütün maruziyeti var iken 81(%81) erken hastanın 77(%95) sinde tütün maruziyeti olduğu tespit edildi. İstatistiksel olarak cinsiyet ve tütün maruziyeti arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0,001).

Çalışmaya dahil edilen hastaların 14(%14) ünde FEV1<30, 44(%44) ünde 30≤ FEV1<50, 40(%40) ında 50 ≤FEV1<80, 2(%2) sinde ise FEV1≥80 olarak saptandı. FEV1≤50 olan 59(%59) hastanın ortalama CAT skoru 22,8±8,8 iken FEV1>50 olan 41(%41) hastanın ortalama CAT skoru 17,4±8,8 olarak saptandı. İstatistiksel olarak bu iki grup arasında anlamlı arasında ortalama CAT skoru açısından

anlamlı ilişki saptandı ($p:0,03$). Ayrıca $FEV1 < 30$ olan hasta grubu ile $50 \leq FEV1 < 80$ olan hasta grubu arasında ortalama CAT skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p:0,07$). $FEV1 \leq 50$ ve $FEV1 > 50$ olan hasta grupları MMRC skorlarına göre karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p:0,042$) (Tablo12).

Tablo 15. MMRC Skoruna Göre Hastaların FEV1 Dağılımı

MMRC	$FEV1 \leq 50$	$FEV1 > 50$	TOTAL
0	0	1	1
1	8	12	20
2	19	16	35
3	16	8	24
4	16	4	20
TOTAL	59	41	100

Çalışmaya dahil edilen hastaların 33(%33) ü 3'lü tedavi almakta idi. >10yıl hastalık öyküsü olan 29(%29) hasta var iken bunlardan 13(%44,8) ü 3'lü tedavi alıyor, 16(%55,2) sı 3'lü tedavi almıyordu. ≤ 10 yıl hastalık öyküsü olan 71(%71) hasta var iken bunlardan 20(%28,2) si 3'lü tedavi alıyor, 51(%71,8) i 3'lü tedavi almıyordu.

GOLD evresi B-D olan hastaların 31(%40,7) i 3'lü tedavi almakta iken GOLD evresi B-D olmayan hastaların ise 2(%8,3) si 3'lü tedavi almakta idi. İstatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p:0,003$). Gold evresi B-D olan ve olmayan hastaların 3'lü tedavi alma durumlarına göre dağılımları Tablo13 te belirtildiği şekildeydi.

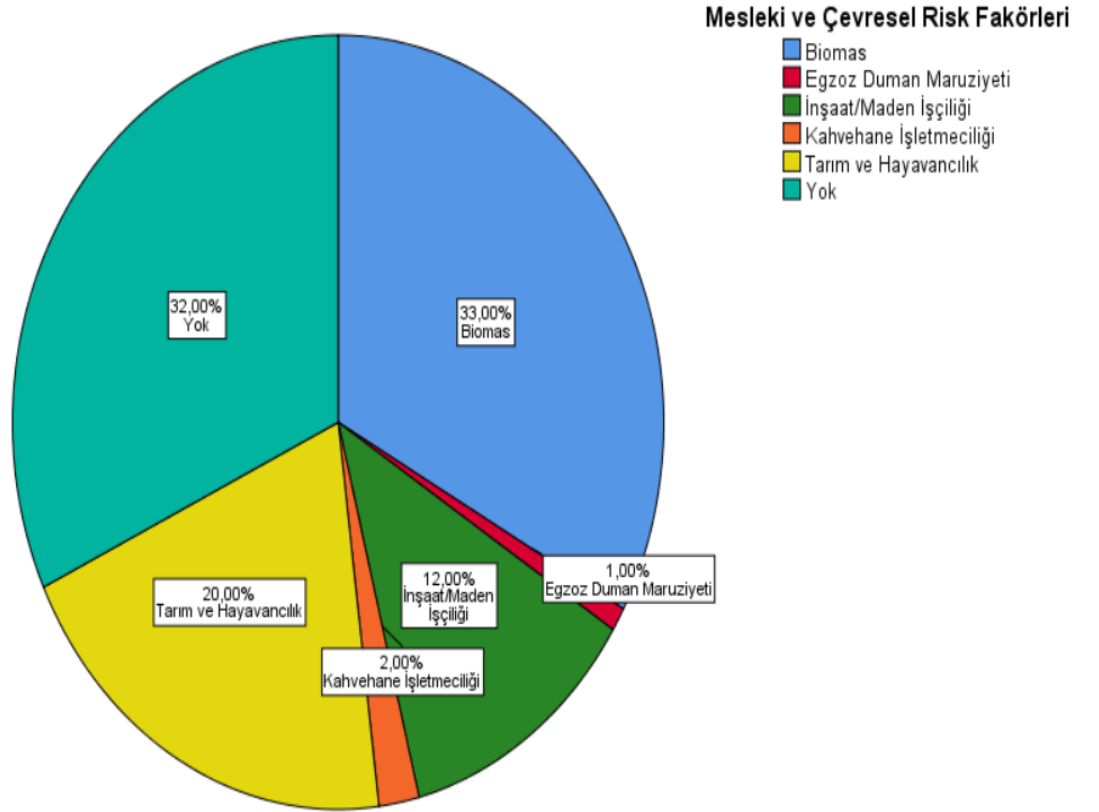
Tablo 16. GOLD evresine Göre 3'lü Tedavi Alma Durumları

3'lü tedavi alma durumu	Gold evresi B-D olan	Gold Evresi B-D olmayan	Total
Alıyor	31	2	33
Almıyor	45	22	67
Total	76	24	100

Çalışmaya dahil edilen hastaların 39(%39) u eğitim almış iken 61(%61) i ise eğitim almamıştı. Eğitim almış olan 39 hastanın 36(%92,3) sinin tütün maruziyeti var iken eğitim almamış olan 61 hastanın ise 52(%85,2) sinin tütün maruziyeti vardı. İstatiksel olarak eğitim durumu ile tütün maruziyeti arasında ilişki saptanmadı (p:0,28).

Hastalarımızın 68(%68) inde risk faktörü var iken 32(%32) sinda ise risk faktörü yoktu. Risk faktörü bulunmayan hastaların ortalama FEV1 değeri $48,5 \pm 18,3$ iken risk faktörü olan hastaların ise ortalama FEV1 değeri $48,3 \pm 16,2$ olarak saptanmış olup istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:>0,05).

Hastalarımızın mesleki ve çevresel risk faktörlerine göre dağılımı Grafik2 de belirtildiği şekildedir.



Grafik 2. Mesleki ve Çevresel Risk Faktörlerine Göre Hasta Yüzdeleri

5. TARTIŞMA

KOAH, kronik bronşit ve amfizeme bağlı ve genellikle geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımındaki kısıtlılık ilerleyicidir ve akciğerdeki inflamatuvar süreçle yakından ilişkilidir (140,141).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), yüksek morbidite ve mortaliteye sahip heterojen bir hastalıktır. KOAH tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmakla beraber 2030'lu yıllarda ölümlerin en önemli nedeni olabileceği ön görülmektedir (142,143). KOAH ve şiddetinin muhtemel risk faktörleri olarak gösterilen cinsiyet, yaş, tütün maruziyeti ve hastalık süresi komorbidite ve komplikasyonlar ile ilişkilidir (144,145). Prognoz açısından iki önemli faktör erken tanı ve tedavidir. Hem sigara gibi risk faktörlerinden kaçınmak hem de yerine koyma tedavilerini (alfa 1 antitripsin eksikliğinde olduğu gibi) uygulamak açısından erken tanı önemlidir (146).

KOAH tanısında kullanılan yöntemlerin başında solunum fonksiyon testleri gelmektedir ve non-invaziv ve ucuz olması sebebi ile de tedavi takibinde sık kullanılan bir yöntemdir. Bu avantajları nedeniyle birçok ülkede hastalığın evrelemesinde ilk tercih edilen yöntemdir (141,146).

2011 yılına kadar KOAH şiddetinin belirlenmesi konusunda evrelemede FEV1(%) değeri esas alınmıştı. Ancak daha sonra yapılan çalışma ve gözlemlerde FEV1 in güvenli bir parametre olmadığı ve dolayısıyla risk ve semptomların değerlendirilmesinde FEV1 in kullanılmasının yeterli olmadığı anlaşılmış olup 2011 yılında güncellenen GOLD raporunda sınıflamaya ataklar, CAT ve mMRC eklenmiştir. GOLD sınıflamasında KOAH semptomlarını sorgulamak amacıyla mMRC ve CAT, hastalık risk belirlenmesinde FEV1(%) ve ataklar kullanılmaktadır (147,148).

CAT farklı sekiz başlık altında semptomlarla beraber yaşam kalitesine yönelik değerlendirme yaparken mMRC skorlamasında ise tek soru ile hastaların dispne derecesi belirlenmektedir (148,149,150).

Jing Zhang ve ark yaptığı çalışmada tütün maruziyet miktarı (paket-yılı) ile ortalama FEV1 yüzdesi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (151). Bizim çalışmamızda ise Tütün maruziyeti ≤ 40 paket/yıl olan hastaların ortalama FEV1

değeri $48 \pm 17,2$, tütün maruziyeti >40 paket/yıl olan hastaların ortalama FEV1 değeri ise $48,8 \pm 16,5$ olarak saptandı. İstatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P:0,8$).

Jing Zhang ve ark yaptığı çalışmada KOAH'lı sigara içmeyenlerde, KOAH'lı sigara içenlere göre daha az hava akımı sınırlaması (daha yüksek FEV 1, FEV 1 /FVC % ve maksimum ventilasyon hacmi) görüldü (151). Bizim çalışmamızda ise tütün maruziyeti olan hastaların ortalama FEV1 değeri %49 iken tütün maruziyeti olmayan hastaların ortalama FEV1 değeri ise %44 olarak saptandı. İstatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,4$).

Jing Zhang ve ark yaptığı 605 KOAH hastasının dahil edildiği aynı çalışmada sigara içen 375(%61,9) hastanın 374(%99,7) ü erkekti. KOAH'lı sigara içenlerin erkek olma olasılığı daha yüksekti ($p<0,001$) (151). Lamprecht B. ve ark tarafından yapılan çalışmada sigara içenler arasında KOAH prevalansı genellikle erkeklerde kadınlardan daha yüksekti (%17,1'e karşı %13,2, $P <0,001$) (152). Bizim yaptığımız çalışmada ise 19(%19) kadın hastadan 11(%57,8) inin tütün maruziyeti var iken 81(%81) erken hastanın 77(%95) inde tütün maruziyeti olduğu tespit edildi. İstatiksel olarak cinsiyet ve tütün maruziyeti arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$).

De Miguel ve ark tarafından 568 KOAH hastasının dahil edildiği çalışmada en sık eşlik eden komorbid durumlar hipertansiyon (%24,3), diabetes mellitus (%12,5) ve kardiovasküler hastalıklar (%7,9) olarak saptanmıştır (153). Aykut Çilli ve ark tarafından yapılan 406 KOAH hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastalara en sık eşlik eden komorbid durumlar hipertansiyon (%22), koroner kalp hastalığı (%8,9), diabetes mellitus (%7,4) olarak saptanmıştır (154). Umut D. ve ark Ankara'da yaptığı bir çalışmaya 138 KOAH hastası dahil edilmiş olup hastalara en sık eşlik eden komorbid durumlar yine hipertansiyon (%54,5), mikardiovasküler hastalıklar (%37,5) ve diabetes mellitus (%27,5) olarak bildirilmiştir (155). Bizim 100 KOAH hastasının değerlendirildiği çalışmamızda en sık eşlik eden durumlar literatür verileri ile uyumlu olarak hipertansiyon (%29), diabetes mellitus (%16) ve kalp yetmezliği (%11) olarak saptandı.

Lamprecht B. ve ark tarafından yapılan çalışmada hem tütün maruziyeti olan hem de tütün maruziyeti olmayan KOAH hastalarında GOLD evresi ile yaş arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,01$) (152). Bizim çalışmamızda da 60 yaş ve altında olan hastaların 7(%23,3) si GOLD evresi C-D iken 60 yaş üzeri hastaların 34(%48,5)

ünün GOLD evresi C-D olarak saptandı. İstatiksel olarak GOLD evresi ile yaş arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,03).

C O'Brien ve ark tarafından yapılan 110 KOAH hastanın dahil edildiği çalışmada 56(%51) hastada amfizem olduğu ve FEV1 ile amfizem arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (156). Sandek ve ark yaptığı çalışmada da amfizem ile FEV1 arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (157). Bizim çalışmamızda da amfizemi olan 51(%51) hastanın ortalama FEV1 değeri $43,3 \pm 15,7$ iken amfizemi olmayan 49(%49) hastanın ortalama FEV1 değeri ise $53,7 \pm 16,4$ olarak saptanmış olup istatiksel olarak FEV1 ile amfizem varlığı arasında literatür verileri ile uyumlu şekilde negatif korelasyon vardı (p:0,002)

Belli G. ve ark yaptığı bir çalışmada bronşektazili hastaların %50 sinden fazlanın 65 yaş üstü olduğu ve artan yaşın bronşektazi için bir risk olduğu bildirilmiştir (158). Ni Y ve ark yaptığı bir çalışmada KOAH olan ve bronşektazi eşlik eden hastaların bronşektazisi olmayan hastalara oranla daha yaşlı olduğu bildirilmiştir (p:0,04) (159). Armağan Y. ve ark yaptığı bir çalışmada bronşektazi saptanan KOAH hastalarının geriatrik yaş grubunda olduğu bildirilmiştir (160). Bizim çalışmamızda 65 yaş üstü 55(%65) hastanın 8(%14,5) inde bronşektazi var iken 65 yaş ve altı 45(%45) hastanın ise 11(%24,4) ünde bronşektazi saptandı. İstatiksel olarak yaş ile bronşektazi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,2). Hasta sayımızın az olmasının bu sonucu doğurabileceği düşünüldü.

Ni Y ve ark yaptığı çalışmada bronşektazisi olan KOAH hastalarında daha düşük FEV1/FVC oranı olduğu (p<0,0001) daha düşük FEV1 oranı olduğu (p:0,003) (159). Bizim çalışmamızda ise hem ortalama FEV1/FVC ile bronşektazi arasında hem de ortalama FEV1 ile bronşektazi arasında istatiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,8; p:0,5).

Huang W-C ve ark tarafından yapılan ve 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada FEV1 yüzdesi hem CAT hem de mMRC ile anlamlı oranda ilişkili bulunmuştur (161). Buket Çalışkaner Ö. ve Tunçalp Demir tarafından yapılan bir çalışmada FEV1 ile diğer prognostik faktörler karşılaştırıldığında, mMRC skoru 2 ve üzerinde olan hastaların çoğunda FEV1 değeri %50 altında, mMRC skoru 2'nin altında olan hastaların çoğunda FEV1 %50 ve üzerinde bulunmuştur (p=0.021). Fakat aynı çalışmada CAT skoru ile FEV1 arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır

(148). Bizim çalışmamızda da $FEV1 \leq 50$ ve $FEV1 > 50$ olan hasta grupları MMRC skorlarına ve CAT skorlarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p:0,042$; $p:0,03$).

Buket Çalışkaner ve ark yaptığı çalışmada GOLD evresi A-B olan hastaların ortalama FEV1 değeri $71,6 \pm 10,6$ iken GOLD evresi C-D olanların ortalama FEV1 değeri ise $44,3 \pm 15,4$ olarak bildirilmiştir ($p < 0,001$) (148). Bizim çalışmamızda da GOLD evresi C-D olan hastaların ortalama FEV1 değeri $41,6 \pm 15,3$ olarak saptanırken GOLD evresi A-B olanların ortalama FEV1 değeri ise $53 \pm 16,3$ olarak saptandı. İstatistiksel olarak ortalama FEV1 ile GOLD evresi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p:0,01$). Ayrıca Buket Ç. Ve ark yaptığı aynı çalışmada GOLD sınıflaması ile CAT ve mMRC değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bizim çalışmamızda da GOLD sınıflaması ile CAT ve mMRC değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,005$).

6. SONUÇ

Hava kirliliğinin, yaşlı popülasyonun ve risk faktörlerinin artması nedeni ile önümüzdeki yıllarda KOAH hasta popülasyonunun ve KOAH'a bağlı mortalitenin artması öngörülmektedir.

Tütün maruziyeti ile ortalama FEV1 değeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum hem çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasına hem de genetik faktörlere bağlı olabileceği düşünüldü.

Yaş ile GOLD evresi arasında anlamlı ilişki saptandı. Yaş ilerledikçe hem karşılaşılan risk faktörlerinin artmasının hem de akciğer dokusunun ve elastikiyetinin azalmasının bu duruma yol açabileceği düşünüldü. Tütün maruziyeti olan KOAH tanılı hastaların çoğunluğunun erkek olduğu saptandı. Tütün maruziyeti ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki olabileceği görüldü.

GOLD evresi B-D olan hastaların mMRC ve CAT skorları daha yüksekti ve hastaların ortalama FEV1 değeri düştükçe mMRC ve CAT skorunun daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca GOLD evresi B-D olan hastaların çoklu tedavi alma oranları daha yüksekti. Hastaların hastaneye yatış sayısı ve çoklu ilaç kullanımları ciddi bir maliyet yükü ve iş gücü kaybına yol açmaktadır. Dolayısıyla hem hastaların hem de toplumun KOAH hakkındaki farkındalığını artıracak çalışmalar ile hem ekonomik yükün hem de iş gücü kaybının azaltılmasında yarar sağlar.

Amfizemli KOAH hastalarının ortalama FEV1 değeri bronşektazili KOAH hastalarının ortalama FEV1 değerine oranla daha düşük saptandı.

Amfizemli KOAH hastalarındaki FEV1 düşüşü kronik bronşitli KOAH hastalarındaki FEV1 düşüşünden daha fazla idi.

Tütün maruziyeti ile KOAH fenotipleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bronşektazili KOAH hastalarının CAT skoru amfizemli KOAH hastalarının CAT skoruna oranla istatistiksel olarak daha düşük idi.

Bölgemizde biomas maruziyetinin ve tarım/hayvancılık kaynaklı maruziyetlerin hastalarımızda fazla olduğu görüldü. Risk faktörleri hakkında toplumu bilgilendirme amaçlı yapılabilecek uygulamalar ile hem KOAH insidansında azalmaya hem de hastalığın ilerlemesinin yavaşlamasında yardımcı olabileceği düşünüldü.



7. KAYNAKÇA

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 176(6): 532-55.
2. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, 2018.<http://goldcopd.org/> (20.09.2018)
3. Abul Y, Özlü T. Türkiye’de KOAH Epidemiyolojisi. *Güncel Göğüs Hastalık Serisi* 2013. 1(1):: 7-12.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases 2017
5. Thomas L.Petty. COPD in Perspective. *Chest* 2002; 121:116–120
6. Tatlıcıoğlu T. Tanım ve ayırıcı tanı. Umut S, Erdinç E (Ed), *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret A. ş. 2000; 1-7.
7. Bartolome R. Celli et al. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
8. 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.
9. Decker R, 2020 Global Strategy For Prevention, Diagnosis And Management Of COPD. 2020 ed. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease In; 2020
10. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, vd. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Koah) Koruma, Tanı Ve Tedavi Raporu* 2014. 2014;15:85.
11. Celli BR, Agustí A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res*. Published online January 2018:00132-02017...
12. Cosío BG, Pascual-Guardia S, Borrás-Santos A, et al. Phenotypic characterisation of early COPD: a prospective case–control study. *ERJ Open Res*. Published online October 2020:00047-02020

13. Soriano JB, Rodriguez-Roisin R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overview: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Presentation. Proc Am Thorac Soc. 01 Ağustos 2011;8(4):363-7.
14. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020;396:1204-22
15. Global Health Metrics. Chronic obstructive pulmonary disease-Level 3 cause. <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/copd.pdf>
16. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Lopez-Campos JL, et al. International trends in chronic obstructive pulmonary disease mortality, 1995-2017. Eur Respir J 2019;54:1901791 .
17. Soriano JB, Ancochea J, Celli BR. The most beautiful chart in the world. Eur Respir J 2019;54:1902047.
18. Ersu R, Bingöl G, Yıldız F, Köktürk N, Mungan D, Ekinci B, vd. Türkiye’de birinci basamak hekimlerinde astım ve KOAH farkındalığının değerlendirilmesi
19. TÜİK. Ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri 2019
20. Karaoğlu L. Kronik solunum yolu hastalıkları. Üner S, Okyay P (editörler). Türkiye Sağlık Raporu 2020. Ankara: Hipokrat Yayınevi, 2020:779-89.
21. Yousef Hattab, Süleyman Alhassan et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Apr-Jun 2016;39(2):124-30
22. V.K. Vijayan. Chronic obstructive pulmonary disease. 2013 Feb; 137(2): 251–269.
23. Günay, Z. (2008). Koah tanısında birinci basamakta kullanılabilecek tanı testi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, 2-18
24. Köktürk, N., Gürgün, A., Şen, E., Kocabaş, A., Polatlı, M., Naycı, A. S., Çöplü, L., Elmas, F., Tellioğlu, E., Erdinç, E. (2017). Türk Toraks

Derneği'nin GOLD 2017 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Raporuna Bakışı, 1-30.

25. Uçan, E. S., Durna, Z., Olgun, N., Akyıl, R. Ç (Eds). (2018). Göğüs Hastalıkları Hemşireliği (s. 358-394). Ankara: Toraks Kitapları.

26. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14-23.

27. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. 2011 Jun 14; 11(6):36

28. Tel H, Akdemir N. KOA'lı hastalara uygulanan planlı hasta eğitiminin ve hasta izleminin hastaların hastalıkla baş etme durumlarına etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 1998; 2(2): 44-52.)

29. Lindberg A, Eriksson B et al. Seven-year cumulative incidence of COPD in an age-stratified general population sample. 2006 Apr; 129(4):879-85.

30. Løkke A, Lange P et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. 2006 Nov; 61(11):935-9

31. Zhong N, Wang C, Yao W et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 176: 753–760.

32. Polatlı M. Tütünle İlişkiz KOA COPD Not Related to Tobacco. *Güncel Göğüs Hastalık Serisi* 2013. 1(1):105-14.

33. Özbay B, Uzun K, Arslan H, Zehir I. Functional and radiological impairment in women highly exposed to indoor biomass fuels. *Respirology* 2001; 6(3): 255-8

34. Toraks Derneği. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1(1.25).

35. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits and rate of decline in FEV1 : New insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7(6): 1056-61.)

36. S.T. Weiss, D.L. DeMeo et al. COPD: problems in diagnosis and measurement. *European Respiratory Journal* 2003 21: 4s-12s
37. Kamil F, Pinzon I, Foreman MG. Sex and race factors in early onset COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:140-4.
38. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Trans Res* 2013, May 15
39. Bartu Saryal S, Acıcan T. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara* 2003; 12-32.
40. Wiedemann HP, Stoller JK. Lung disease due to alpha 1-antitrypsin deficiency. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1996; 2(2): 155-60.
41. Akdemir N, Birol L. İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. *Sistem Ofset*, 2005: s.193-200.
42. Kocabaş A. Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları Ders Kitabı. Arseven O (Editör). *Toraks Kitapları Türk Toraks Derneği: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2011; 13: s.135-145.
43. Polat S, Polat G, Büyüksirin M, Kalenci S, Tibet G. Kronik Bronşitli Olgularda Serum Kompleman ve İmmünglobülin Düzeylerinin Amfizem Derecesi ile İlişkisi. *Toraks Derg.* 2006(7(2)):88-94.
44. Victor Kim and Gerard J. Criner. Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2013 Feb 1; 187(3): 228–237.
45. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:438-45
46. Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007;13:567-9
47. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106:1902-8
48. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008;32:1068

49. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 2014; 35: 71-86
50. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350:2645-53
51. Chung KF. The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 347-54
52. Husein AN, Kumar V. The Lung. In Kumar AV, Abbas AK, Fausto N ed. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Elsevier Saunders; 2005; 711-72
53. Wright JL, Churg A. Advances in the pathology of COPD. Histopathology 2006; 49: 1-9
54. Pınar ATASOY . KOAH'da patoloji ... Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye.2010.
55. Thurlbeck WM. Pathology of chronic obstruction. Chest 1990;97:6-10.
56. Saetta M. Airway inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:17-20
57. Alvar Agusti, Rosa Faner. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pathogenesis. 2020 Sep;41(3):307-314.
58. Başığit İ. KOAH patogenezi ve fizyopatolojisi. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni,2010; 1(2).
59. Decramer M, Janssen W, Miravitlis M. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2012;379:1341-51.
60. M Roth. Pathogenesis of COPD. Part III. Inflammation in COPD.2008 Apr;12(4):375-80.
61. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2016;138:16-27.
62. Brashier BB, Kodgule R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). J Assoc Physicians India 2012;60:17-21

63. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical integrative physiology. *Clin Chest Med* 2014; 35: 51-70
64. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:622-9.
65. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. Implications for dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1384- 94
66. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1351-61
67. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106:1902-8.
68. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J* 2008;32:1068-81.
69. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014;23:350-5.
70. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808 14
71. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21.
72. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420-8.

73. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-91
74. Aylin Özgen Alpaydın, Ayşe Baha et all. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) raporuna bakışı.: 978-605-74460-0-8. Nisan 2021
75. Yıldırım N. Stabil KOAH'da uzun süreli inhaler kortikosteroid tedavi. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-4 İstanbul, Turgut Yayıncılık 2005; 126-36.
76. Price D, Small M et all. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. 2013; 8():595-603.
77. Partridge MR, Karlsson N et all. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. 2009 Aug; 25(8):2043-8.
78. Paul W Jones, Henrik Watz et all. COPD: the patient perspective. 2016; 11(Spec Iss): 13–20.
79. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). 2021 report. Available from: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports>
80. Çil A. KOAH'lı Hastalara Uygulanan Pulmoner Rehabilitasyonun Fiziksel ve Psikolojik Parametrelere Etkisi. 2008, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 117 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. Nermin Olgun)
81. Lenfant C, Pauwels R. Global Initiative for Chronic obstructive pulmonary disease. Baltimore: National Institutes of Health–WHO 2001
82. Mirici A, Kocabaş A. Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul; Galenos Yayıncılık 2008
83. Tepe K, Geist R et all. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J*. 2008 Mar; 31(3):667-77.
84. Jones PW, Harding G et all. Development and first validation of the COPD Assessment Test. 2009 Sep; 34(3):648-54.

85. Gaye Ulubay, Aslı Görek Dilektaşlı et all. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. 2019 Jan; 20(1): 69–89.
86. Cotes JE, Chinn DJ et all. Lung Function: physiology, measurement and application in medicine. Sixth edition. Oxford: Blackwell Publishing. 2006. pp. 111–7.
87. Culver BH, Graham BL, Coates AL et all. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Dec 1; 196(11):1463-1472.
88. Anthonisen, N., et al., Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. 1986. 133(1): p. 14-20
89. Friedman M., et al., Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. 1999. 115(3): p. 635-641
90. Ferrer, M., et al., Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. 1997. 127(12): p. 1072-1079.
91. Gazi Gülbaş. Akım volüm halkasının değeri. TÜSAD Akademi Solunum Fonksiyon Testleri. 16 Nisan 2016
92. Pellegrino R., et al., Interpretative strategies for lung function tests. 2005. 26(5): p. 948-968
93. Dis, A.T.S.J.A.R.R., Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. 1987. 136: p. 225-244.
94. Van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1 /FVC in COPD: patient reported outcomes from the Can COLD cohort. Ann Fam Med 2015;13:41-8
95. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. GOLD or lower limit of normal definition ? A comparison with expert based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort study. Respir Res 2012;13:13

96. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative accuracy of FEV1 /FVC thresholds for COPD related hospitalisation and mortality. JAMA 2019;321:2438-47
97. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al. Diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals with mild to moderate airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:306-14
98. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of pulmonary function tests. Wolters Kluwer; Philadelphia: 2009. pp. 129–46
99. Tunçalp Demir. SPİROMETRE VE AKIM-VOLÜM HALKASI.Toraks Cerrahisi Bülteni 2017; 10: 9-15
100. Dr. Semahattin Serkan SEZER ve Dr Nursel DİKMEN. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısında FEF 25-75/ FVC oranının yeri. Hatay 2020
101. Shirtcliffe, P., et al., COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. 2007. 30(2): p. 232-239.
102. Jones P. et al., Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. 2011. 38(1): p. 29-35.
103. Kim, J., et al., Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 2015. 10: p. 1819.
104. Soriano J.B., et al., Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. 2015. 3(6): p. 443-450.
105. Singh D. et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. 2019. 53(5): p. 1900164.
106. Goossens, L.M., et al., Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. 2014. 14(1): p. 163.
107. Jones, P., et al., Improving the process and outcome of care in COPD: development of a standardised assessment tool. 2009. 18(3): p. 208.

108. Vollmer W.M. et al., Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. 2009. 34(3): p. 588-597
109. Dr. Özge Göktürk Ve Dr. Mecit Süerdem. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Koah) Alevlenmesi Nedeni İle Yatan Hastalarda Balgam Ve Kan Eozinofil Seviyesi. Bitirme Tezi.Konya 2020
110. GOLD: Pocket Guide To Copd Diagnosis, Management, And Prevention A Guide For Health Care Professionals 2019 Edition . Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease 2019
111. WHO meeting participants. Alpha-1 antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1997;75:397-415
112. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2017;50
113. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA.Pattern of emphysema distribution in alpha-1 antitrypsin deficiency influences lung function impairment. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1172-8
114. Hangaard S, Helle T, Nielsen C, Hejlesen OK. Causes of misdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic scoping review. Respir Med. Ağustos 2017;129:63-84.
115. Craig M Riley, Frank C Sciurba. Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review.2019 Feb 26;321(8):786-797.
116. Umut S, Saryal BS. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Türk Toraks Dergisi. 2010: 1-66.
117. Ian A Yang, Juliet L Brown et all. COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 update. 20 November 2017. Citations: 52
118. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1(2): 1-25.
119. Jeffrey Thiboutot, Wu Yuan et all. Current Advances in COPD Imaging. 2019 Mart; 26 (3): 335-343

120. Jann Mortensen and Ronan M.G. Berg. Lung Scintigraphy in COPD. 2019 Jan;49(1):16-21
121. Amalakanti S, Pentakota MR. Pulse oximetry overestimates oxygen saturation in COPD. *Respir Care* 2016;61:423-7
122. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med* 2001;95:336-40.
123. Saryal S, Ulubay G. Teknisyenlere Yönelik Solunum Fonksiyon Testi El Kitabı. Nisan 2018. Bilimsel Tıp Yayınevi; 2018
124. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000
125. Erdinç E, Gürgün A.. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tedavi. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi* 2010; 701-717
126. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*. 2006 Nov 28; 209–224.
127. Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respiratory Soc* 2014; 44(6): 1521-37
128. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61(9): 772-8.
129. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis ,management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2001,2006,2009(update). www.goldcopd.org. www.goldcopd.com
130. Edwards KM, Dupont WD, Wetrich MK, et al. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.
131. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide

vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63:822-5

132. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax 2006;61:189-95.

133. The 2011 version of the Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD is available at www.goldcopd.org.

134. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline symptom score impact on benefits of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler in COPD. Chest 2017;152:1169-78

135. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;364:1093-103

136. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. The Lancet Respir Med 2013;1:524-33

137. Uronis HE, Ekstrom MP, Currow DC, et al. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. Thorax 2015;70:492-4

138. Dursunoğlu N, Köktürk N, Baha A, et al. Turkish Thoracic Society-COPD Comorbidity Group. Comorbidities and their impact on chronic obstructive pulmonary disease. Tuberk Toraks 2016;64:292-301.

139. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. Transl Res 2013;162:237-51.)

140. Hüseyin Lakadamyalı, Sibel Alpar et al. Correlation of High Resolution Computed Tomography Findings and Respiratory Function Tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Toraks Dergisi 2006; 7(1): 17-22

141. American Thoracic Society. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and staging of COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:78-100

142. Chen YH and Sun YC. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications and Future Research. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129: 2017-9
143. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1507-1514.
144. Osman S, Ziegler C, Gibson R, et al. The Association between Risk Factors and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Canada: A Cross-sectional Study Using the 2014 Canadian Community Health Survey. *Int J Prev Med*. 2017; 8: 86
145. Morgan AD, Zakeri R, and Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12: 1753465817750524.
146. Ozan Kurtulgan, Ahmet Mete and Meral Uyar. Correlation between the findings of expiratory high resolution computed tomography, respiratory function tests and tracheal index in chronic obstructive pulmonary disease. *Dicle Medical Journal*. 2012; 39 (1): 42-48.
147. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2016.
148. Buket Çalışkaner Ö. and Tunçalp D. KOAH'lı olgularda KOAH değerlendirme testi (CAT), solunum fonksiyonları, 6 dakika yürüme testi ve gold evreleri arasındaki ilişki. *Tez çalışması*. 2016
149. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, et al. Differential effect of modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for symptoms evaluation within the new GOLD staging and mortality in COPD. *Chest*. 2015;148(1):159-168. doi:10.1378/chest.14-2449
150. Rhee CK, Kim JW, Hwang Y Il, et al. Discrepancies between modified medical research council dyspnea score and COPD assessment test

score in patients with COPD. *Int J COPD*. 2015;10(1):1623-1631. doi:10.2147/COPD.S87147

151. Jing Zhang , Xin-feng Lin, Chun-xue Bai .Comparison of clinical features between non-smokers with COPD and smokers with COPD: a retrospective observational study... *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:57-63.

152. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139:752–763.

153. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Bellón Cano JM, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC) *Arch Bronconeumol*. 2005;41:63-70

154. Aykut Cilli, Ahmet Uslu, Candan Oğuş, Tülay Ozdemir. The effect of comorbidity on prognosis in patients with COPD.. 2004;52(1):52-5.

155. Umut Dilegelen ve Sevgi Behiye S. Annual follow-up of spirometric data and comparison with clinical findings in EARLY copd cases. *Tıpta uzmanlık* 2021.

156. C O'Brien, P Guest et all. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*. 2000 Aug; 55(8): 635–642.

157. K Sandek, T Bratel et all. Relationship between lung function, ventilation-perfusion inequality and extent of emphysema as assessed by high-resolution computed tomography. 2002 Nov;96(11):934-43

158. Bellelli G, Chalmers JD, Sotgiu G, et al. Characterization of bronchiectasis in the elderly. *Respiratory medicine*. 2016; 119: 13-19.
159. Ni Y, Shi G, Yu Y, et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic 50 review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015; 10: 1465.
160. Armağan Yılmaz and Mehmet Bahadır B. Is bronchiectasis A risk factor in COPD and COPD severity? Tıpta uzmanlık tezi.2022.
161. Huang W-C, Wu M-F, Chen H-C, Hsu J-Y. Features of COPD patients by comparing CAT with mMRC: a retrospective, cross-sectional study. *NPJ Prim care Respir Med*. 2015;25(April):15063. doi:10.1038/npjpcrm.2015.63.