

**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ  
ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Oktay İMECİK**

**KOAH AKUT ALEVLENMEDE İNTRAVENÖZ ve  
İNHALER KORTİKOSTEROİDLERİN ETKİNLİĞİNİN  
BCSS SKALASI VE ST. GEORGES SOLUNUMSAL  
ANKETİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmethan TURAN**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Adil ZAMANI**

**KONYA 2005**

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. KOAH	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. PATOLOJİ	10
2.4. KLİNİK	13
2.5. KOAH'TA AKUT ALEVLENME	22
2.6. KOAH TEDAVİSİ	25
2.7.KOAH'TA YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	31
3. MATERYAL VE METOD	35
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	47
6. ÖZET	51
7. SUMMARY	52
8. KAYNAKLAR	53
9.TEŞEKKÜR	64

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) terimi, hava yollarında kronik obstrüksiyon ile karakterize, oldukça sık rastlanan bir antiteyi tanımlamakta kullanılır(1). KOAH, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu ve ekonomik yük olmaya devam etmekte, prevalansı ve buna bağlı mortalite giderek artmaktadır(6). Öksürük, balgam çıkarma veya dispnesi bulunan, ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan bir hastada KOAH tanısı düşünülmelidir(Tablo 2). Tanı hava akımı sınırlanmasının objektif bir yöntemle ölçülmesiyle, tercihen spirometriyle doğrulanmalıdır(4).

KOAH'da akut atak veya akut alevlenme; stabil KOAH'lı hastalarda dispne artışı ve günlük aktivitede azalma ile beraber balgam volümünde ve pürülansında artış, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş ve/veya mental fonksiyonlarda bozulmanın eklenebildiği akut ve epizodik bir kötüleşme dönemidir(93). Alevlenmenin temel semptomu, nefes darlığında artmadır. Genellikle buna hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma, öksürük ve balgamda artış, balgamın renginde ve/veya kıvamında değişiklik ve ateş eşlik eder. Alevlenmelerde, halsizlik, uykusuzluk, uyuklama hali, yorgunluk, depresyon ve konfüzyon gibi özgün olmayan yakınmalar da bulunabilir(4).

Atak geçiren KOAH'lı hastalarda ilk değerlendirmede atağın şiddetine ve hangi şartlarda tedavi edileceğine karar vermek gerekir. Geçirilen atakların bir kısmı hafiftir ve evde tedavi edilebilirler. Yine de hastane ve özellikle yoğun bakım desteğine ihtiyaçları olabilir(82,3).

Bronkodilatatör ilaçlar, KOAH'ın semptomatik tedavisinin temel ilaçlarıdır. Bu ilaçlar, ya kalıcı ve kötüleşen semptomları gidermek amacıyla gerektiğinde, yada semptomları önlemek ve azaltmak amacıyla düzenli olarak kullanılır. KOAH'ta yaygın olarak kullanılan bronkodilatör ilaçlar  $\beta_2$ -aganistler, antikolinerjikler ve metilksantinlerdir(4). Tüm KOAH konsensuslarındaki ortak nokta KOAH'ta kortikosteroidlerin kullanımının tartışmalı olduğunun belirtilmesidir. Oral veya parenteral kortikosteroidler akut KOAH ataklarında kullanılır ve genellikle yarar sağlar(81). ERS konsensusunda; hafif atakta klasik tedaviye 48 saatte yanıt yoksa yada hafif atağın başında wheezing mevcut ise ve ağır atakta oral yada IV steroid kullanılması öneriliyor(3). ATS konsensusu; ATS'nin steroid kullanımı konusundaki tutumu oldukça kısıtlayıcı. Akut atakta bile mutlak kullanım önerilmiyor. Kullanıldığında ise ancak kısa süreli olması öneriliyor. Uzun süreli kullanımın ise ancak reversibilitesi pozitif ve astmatik komponenti olanlarda uygun olacağı ve bu olgularda ise inhaler steroidlerin yararının

gösterilememiş olması nedeniyle oral steroidlerin tercih edildiği belirtiliyor(2). NLHEP(The National Lung Health Education Program) konsensusu akut atakta sistemik steroidlerin yararlı olduğu ve hastanede kalış süresini kısalttığını belirtiyor(4). Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu konsensusu; toraks derneğinin KOAH tanı ve tedavi rehberinde ise uzun süreli basamak tedavisinde diğer tüm tedavilerle yanıt alınamadığında steroidlerin denenmesi öneriliyor. 1000-2000µg/gün beclometazon dipropionat veya eşdeğeri inhaler steroid ile başlanıp, 6-12 hafta uygulandıktan sonra olumlu spirometrik yanıt alınırsa düşük doz inhaler steroid ile devam edilir, yanıt yoksa kesilir. Ağır atakta ve hafif atakta tedaviye yanıt alınamadığında yada hafif atağın başlangıcında wheezing varsa sistemik steroid kullanılır(81). Tüm bu sonuçlardan anlaşılacağı üzere KOAH akut alevlenmede steroid tedavisi için ortak bir konsensus oluşturulamamıştır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Global Girişim (GOLD) , Avrupa Solunum Derneği (ERS), Amerikan Toraks Derneği ve İngiliz Toraks Derneği tarafından yayınlanan uzlaşma raporları KOAH tanısında spirometrinin yanında bu semptomların değerlendirilmesinin önemini vurgular. Akciğer fonksiyonları havayolu kısıtlılığı düzeyinin önemli bir objektif göstergesi olsa da semptom şiddetinin hastalar tarafından bildirilmesi hastalık aktivitesinin izlemi, tedavinin düzenlenmesi ve sonuçların değerlendirilmesi için bağımsız bir ölçüdür. St.George Respiratory Questionnaire(SGRQ) gibi durum-spesifik sağlık-ilişkili yaşam kalitesi ölçüleri daha çok semptomların günlük aktiviteler ve genel duruma yansımalarını inceler. Breathlessness, Cough and Sputum Skalası(BCSS), KOAH'lı hastaların klinik çalışmalarında solunum semptomlarının şiddetinin izlemi ve tedavinin etkinliğini değerlendiren kesin, kullanımı kolay bir yöntemin gerekliliği karşısında geliştirilmiştir. Nefes darlığı, öksürük ve balgam semptomları KOAH'lı hastalarda planlanan farmakoterapiden en fazla etkilenecektir(111,112).

Biz yaptığımız bu çalışmada; KOAH akut alevlenmelerinde steroid kullanımı için ortak bir görüş olmadığı için, KOAH akut alevlenmesinde steroidlerin etkinliğinin araştırılmasını planladık. Bunun için laboratuvar parametrelerinin yanında hastaların yaşam kalitesi ve hastalar tarafından değerlendirilen semptom skalası kullandık. Yaşam kalitesi anketi olarak KOAH hastalığına özgü St.George Respiratory Questionnaire(SGRQ) anketini kullandık. Semptom değişimleri ise Breathlessness, Cough and Sputum Skalası(BCSS) ile değerlendirildi. Sonuç olarak KOAH akut alevlenmede intravenöz ve inhaler kortikosteroidlerin etkinliğinin BCSS skalası, St.Georges solunumsal anketi, solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı parametreleri ile karşılaştırılmasını planladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.TANIM

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ) terimi, hava yollarında kronik obstrüksiyon ile karakterize, oldukça sık rastlanan bir antiteyi tanımlamakta kullanılır. KOAİ terimine alternatif, günümüze dek pek çok terim kullanılmıştır. Bunlardan başlıcaları “Kronik Obstrüktif Hava Yolu Hastalığı”, “Generalize Obstrüktif Akciğer Hastalığı” ve “Kronik Obstrüktif Bronşit” terimleridir. Ancak kim tarafından, ne zaman ve ne için seçilmiş olduğu bilinmemekle birlikte kabul edilen terim KOAİ’dir(1).

Halen KOAİ’in herkes tarafından onaylanmış tarifinin olmamasına karşın en çok kullanılan tanımı American Thoracic Society (ATS)’nin KOAİ tanı ve tedavisine ilişkin en son 1995 yılında yayınladığı “Tanı ve Tedavi Rehberi”nde önerdiği tanımlamalardır(2).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ); Kronik bronşit ve amfizeme bağlı hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle progresiftir. Hava yolu hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir, kısmen reversibl olabilir(2).

Kronik Bronşit; Akciğer tüberkülozu, bronşektazi, akciğer absesi gibi başka bir hastalığa bağlanamayan, birbirini izleyen en az iki yıl boyunca her yıl en az üç ay devam eden öksürük ve balgam çıkarmadır(2).

Amfizem: Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozisin eşlik etmediği duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir(2).

ATS’nin önerdiği bu tanımlamalar, Avrupa Solunum Derneği’nin (ERS; European Respiratory Society) 1995 yılında yayınladığı “KOAİ Tanı ve Tedavi Rehberi”ndeki tanımlama ile hemen hemen aynıdır(3).

2003 yılında yayınlanan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi için Küresel strateji NHLBI/WHO çalışma raporunda(GOLD; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) KOAİ şu şekilde tanımlanmaktadır: KOAİ tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir(4).

## **2.2.EPIDEMİYOLOJİ**

KOAH'ın epidemiyolojik özellikleri konusunda yapılan çalışmalarda iki önemli sorun ile karşılaşmaktadır. Bunlardan ilki, hastalığın herkes tarafından kabul görmüş tanımı ve standart tanı yöntemlerinin bulunmayışıdır. Bu durum, hem bu alanda yapılan çalışmaları karşılaştırmakta güçlük yaratmakta, hem de hastalığın zaman içindeki seyrini değerlendirmemizde güçlük oluşturmaktadır. Karşılaşılan bir diğer sorun ise, hastalık süresince akciğer fonksiyonlarında %50'lere ulaşan kayıp gelişinceye kadar klinik olarak belirgin semptomların ortaya çıkmamasıdır. Bunun sonucu olarak, hastaların ancak %25'i sağlık kuruluşlarınca bilinmektedir(3,5).

### **2.2.1 PREVALANS**

KOAH, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu ve ekonomik yük olmaya devam etmekte, prevalansı ve buna bağlı mortalite giderek artmaktadır(6). Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) ve Dünya Bankası'nın desteği ile yapılan Küresel Hastalık yükü çalışmasında 1990 yılında tüm dünyada KOAH prevalansı erkeklerde 9.34/1000, kadınlarda da 7.33/1000 olarak tahmin edilmiştir(4). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) tanı konulan KOAH'lı hasta prevalansının yetişkin erkeklerde %4–6, kadınlarda ise %1–3 olduğu bildirilmiştir(7). Türkiye'de 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının %13.6 olduğu (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) bildirilmiştir(8). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm hastanelere KOAH ve Astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997'de 203/100000'dir(9). Elimizdeki veriler ülkemizde 2.5-3 milyon KOAH hastası bulunduğunu düşündürmektedir(10).

### **2.2.2 MORBİDİTE**

Mevcut sınırlı verilere göre KOAH'a bağlı morbidite yaşla artmaktadır ve erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. KOAH hekime başvurma, acil servise başvurma ve hastaneye yatışlardan önemli oranda sorumlu bir hastalıktır(4).

KOAH morbiditesi ile ilgili değerlendirmede, sıklıkla 'Global Burden Disease Study' de tasarlanan, hastalık nedeni ile oluşan erken ölümler ve hastalığın oluşturduğu solunumsal sakatlık nedeni ile kaybedilen yılların toplamı ('disability-adjusted life's year'; 'DALY') parametresi kullanılır. Dünya Bankası ve Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) verilerine göre her yıl 29 milyon yıl iş gücü kaybına ve bir milyon yıl erken ölüme neden olmaktadır. Bu sayı ile KOAH, 'DALY' nedenleri arasında 1990 yılında 12. sırada yer alırken, 2020 yılında 5. sıraya yükselmesi beklenmektedir(11,12).

KOAH, önemli oranda sakatlığa, üretim kaybına ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Hastalığındaki alevlenmeler ve solunum yetersizliği gelişimi, hastanelere başvuruları ve dolayısıyla sağlık harcamalarını da artırmaktadır. Nitekim ABD’de, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH’ın koroner arter hastalığından sonra ikinci sırada kalıcı maluliyet nedeni olduğu ve bu hastalığın doğrudan(sağlık harcamaları) ve dolaylı (üretim kaybı) maliyetinin 24 milyar dolara ulaştığı bildirilmiştir(1993) (13).

### **2.2.3 MORTALİTE**

DSÖ verilerine göre tüm dünyada 600 milyon KOAH’lı hasta bulunmaktadır ve her yıl 2.3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir(14). Avrupa ülkelerinde KOAH, astım ve pnömöniden oluşan hastalık grubu ölüm nedenleri içinde 3.sırayı alırken, ABD’de KOAH tek başına 4.ölüm nedeni olarak izlenmektedir(2). Bugün tüm dünyada en sık rastlanılan ölüm nedenleri içinde 6.sırada yer alan KOAH’ın, 2020 yılında 3.ölüm nedeni haline gelmesi beklenmektedir(12).

Ülkemizde kesin rakamlar bilinmemektedir. İstatistiklerde Uluslararası Hastalık Klasifikasyonu (ICD) kodları kullanılmaktadır. Bu klasifikasyonda KOAH grubu içine (A93) astımda dahil edildiği için KOAH mortalitesi hatalı olarak astım nedeni ölümleride içerir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1992 yılında 81.806 hasta bu hastalıklarla hastaneden taburcu olmuş, ve 1086 hasta kaybedilmiştir. Türkiye’de KOAH hastanelerde ölüm nedenleri arasında 11.sırada yer almaktadır(9). Sağlık Bakanlığının son verilerine göre 2001 yılında ise 155.594 hasta bu hastalıklarla hastaneden taburcu olmuş ve 2157 hasta kaybedilmiştir, 2001 yılında ise KOAH hastanelerde ölüm nedenleri arasında 9. sırayı almıştır(15).

### **2.2.4.RİSK FAKTÖRLERİ**

KOAH’la ilgili risk faktörleri hem konakçı ile ilgili faktörleri hem de çevresel maruziyetleri içermektedir. Hastalık genellikle bu iki tip faktörün karşılıklı etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır(4). Tablo 1’de KOAH ile ilgili risk faktörleri sınıflandırılmıştır.

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri		
Kesinlik Derecesi	Çevre Faktörleri	Konakçı Faktörleri
<b>Kesin</b>	Sigara Mesleki maruziyet	Alfa-1 Antitripsin eksikliği
<b>Büyük Olasılıkla</b>	Hava kirliliği Sosyoekonomik durum Çocukluk solunum enfeksiyonları Alkol	Düşük doğum ağırlığı Atopi (IgE yüksekliği) Bronş hiperreaktivitesi Aile öyküsü
<b>Tahmin Edilen</b>	Adeno virüs enfeksiyonları Diyet	Genetik predispozisyon A grubu kan Non-sekretuar IgA

### 2.2.4.1 KONAKÇI İLE İLGİLİ FAKTÖRLER

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının ailelerde toplandığı bilinmektedir ve bu bulgu hastalığın genetik yatkınlığı ile uyumludur. Diğer taraftan ailesel yatkınlık bu kişilerin ortak genetik risk faktörlerine sahip olmaları yanı sıra aynı ortamda bulunmalarından ileri geliyor olabilir. KOAH'ın sağlıklı insanların yakınları ile karşılaştırıldığında hastaların yakınlarında daha çok görüldüğü gösterilmiştir. Prevalanstaki bu artış yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve benzeri faktörler ile ilgili bulunmamıştır. Ayrıca genetik uzaklık ile KOAH prevalansı ve solunum fonksiyonlarında benzerlik arasında ters orantı saptanmıştır. Genel toplumda solunum fonksiyonlarında ebeveynler ve çocukları ile ikizler arasında eşlere göre daha fazla korelasyon olduğu saptanmıştır(16).

KOAH için genetik bir etki söz konusudur ama Mendel tarzı geçiş olmadığından, tek bir geni sorumlu tutmak olanaksızdır(16). Bu güne kadar kesin olarak ispatlanmış tek genetik risk faktörü herediter  $\alpha_1$ -antitripsin yetmezliğidir. KOAH hastalarının tahminen sadece %1-2'sinde ciddi  $\alpha_1$ -antitripsin yetmezliği mevcuttur(17). Alfa-1 antitripsin sentezini düzenleyen gen 14. Kromozomda bulunur. İnsanların yaklaşık %90'ında görülen normal fenotip PiMM'dir. Bu kişilerdeki serum düzeyi 150/350 mg/dl düzeylerindedir. Alfa- 1 antitripsin düzeyi bu değerlerin %35'in altına indiği zaman amfizem riski artmaktadır. Bu enzim eksikliğinde en sık görülen mutandlar S ve Z mutantlarıdır. PİSS formunda Alfa- 1 antitripsin düzeyi normalin yaklaşık %52'si kadar olduğu için ciddi bir amfizem riski bulunmaz. PİSZ formunda ise orta derecede amfizem riski söz konusudur. Amfizem oluşumuna yol açan en riskli grub PİZZ formudur. Bunlarda Alfa- 1 antitripsin düzeyi normalin %16'sı kadardır(2).

KOAH patogenezinde rol aldığı düşünülen, araştırılmakta olan genler antiproteoliz( $\alpha_1$ -antikimotripsin ve  $\alpha_2$ -makroglobulin), sigara kullanım sonucu oluşan toksik maddelerin

metabolizması(mikrozomal epoksid hidroksilaz, glutasyon S-transferaz ve sitokrom P4501A1), antioksidasyon(hem oksijenaz-1), sigara kullanımına karşı oluşan inflamatuvar yanıt(vitamin D bağlayıcı protein, tümör nekrozis faktör  $\alpha$  ve interlökin 1 kompleksi) ABO kan grubu(4) ve mukosilyer klirens(kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyicisi) ile ilgili genlerdir(16).

KOAH çoğunlukla ileri, yaş hastalığı olup çocuklarda görülmez. Semptomlar yavaş başlayıp ilerler. Solunum fonksiyonlarında fizyolojik olarak yaşla azalma olur. Sigara içimi ve çevresel faktörler FEV<sub>1</sub>'deki (1. saniye zorlu ekspiratuvar volüm, "forced expiratory volume in one second") azalmayı hızlandırır(18,19).

Bir risk faktörü olarak cinsiyetin KOAH gelişimindeki rolü iyi bilinmemektedir. Geçmişte yapılan çalışmaların çoğunda KOAH prevalansı ve mortalitesinin kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar hastalık prevalansının kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit olduğunu göstermektedir. Bu durum muhtemelen sigara içme davranışlarındaki değişmeyi yansıtmaktadır. Son birkaç dekada kadınlar arasındada sigara içiminin yaygınlaşması ve ev dışında çalışmaya başlamaları kadınlarda KOAH prevalansının artmasına yol açmıştır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda kadınların sigara dumanının etkilerine erkeklerden daha duyarlı oldukları ileri sürülmektedir(4,20,21,22,45).

Nonspesifik bronşial aşırı duyarlılık ve atopinin KOAH gelişiminde rol oynayabileceği ilk olarak "Dutch Hipotezi"nde ortaya atılmıştır. Buna göre kronik hava yolu obstruksiyonunun temelinde "astmatik bünye" (atopik hastalık, hava yolunda hiperreaktivite ve eozinofiliye yatkınlık) bulunmakta, dış kaynaklı bir faktör, örneğin sigara içiminin etkisiyle de kronik hava yolu obstruksiyonu ortaya çıkmaktadır. Aşırı duyarlılık ile FEV<sub>1</sub> arsında ters, kronik solunum şikayetleri ile doğru orantı olduğu düşünülmektedir. Mortalite için önemli bir belirleyicidir. Fakat risk faktörü olarak KOAH gelişimindeki rolü açık değildir(23,24).

Akciğer gelişimi, gebelik sırasındaki süreçlerle, doğum ağırlığı ile ve çocukluk dönemindeki maruziyetlerle ilişkilidir. Düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen çocukların, yetişkinlik dönemlerinde akciğer fonksiyonlarında azalma olduğu gibi KOAH risklerinin de arttığı bildirilmektedir. Bu bireylerin büyüme çağlarında karşılaştıkları diğer çevresel ve kişisel risk faktörleri, erişkin yaşa geldiklerinde onların normalden daha düşük FEV<sub>1</sub> değerlerine ulaşmalarına neden olmaktadır ki; buda KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür(4, 25,26,27).

#### 2.2.4.2 ÇEVRESEL FAKTÖRLER

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimidir. Amerika birleşik devletlerinde KOAH gelişiminden %80-90 oranında sigara sorumludur. KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden kadınlarda ise %69'undan sigara içimi sorumludur (2,28,30). Sigara, içenlerin tümünü eşit şekilde etkilememektedir. Bilinen sigara içicilerinin sadece %10-15'inde klinik olarak anlamlı KOAH gelişmektedir(4,29,30). Sigara içiminin etkileri, sigaraya başlama yaşı, sigara içiminin yoğunluğu( toplam paket/yıl: günde içilen sigara miktarı(paket)x sigara içme süresi(yıl) ) ile yakından ilişkilidir(2,4,28). Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde akciğer fonksiyon anormalliği ve solunum semptomları prevalansı daha yüksektir; yıllık FEV<sub>1</sub> kaybı ve KOAH nedeniyle gerçekleşen ölüm hızları daha fazladır(4,28,30).

Sigara içmeyen birisinin, başkasının içtiği sigara dumanı ile karşılaşması, çevresel tütün dumanı ile karşılaşma, ikinci el sigara içimi veya pasif içicilik olarak adlandırılır(2). Pasif sigara içimi inhale edilen partikül ve gazların akciğerlerdeki toplam yükünü artırarak solunum semptomlarının ve KOAH'ın gelişiminde rol oynayabilir (4,31). Pasif sigara içiciliği özellikle çocukluk yaşlarında önemlidir. Bu doğum öncesi ve sonrası dönem içinde geçerlidir. Gebelik süresince sigara içimi, intrauterin akciğer gelişimini ve büyümesini ve olasılıkla immün sistemin olgunlaşmasını engelleyerek fetus için risk oluşturabilir(4, 32).

Mesleki tozlar ve kimyasallara (buharlar, iritanlar, gazlar), yeterli yoğunluk ve sürede maruz kalındığında, sigara içmeden bağımsız olarak KOAH gelişebilir, eşzamanlı sigara içimi varlığında ise, hastalık gelişme riski artabilir. Çiftçilik (tahıl ve pamuk gibi) veya tozlu ortamı olan diğer mesleklerde çalışmak (madenciler, metal işçileri, odun işçileri, inşaat işçileri gibi) kronik bronşit gelişme riskini iki-üç kat artırırken, sigara içimi ile birlikte bu risk altı kat artmaktadır. Slika tozu da mesleğe bağlı solunumsal toksinlerin en önemlilerindedir. Epidemiyolojik ve patolojik çalışmalar slikozisin radyolojik bulguları olmadan da kronik bronşit, amfizem ve/veya küçük hava yolu hastalığı gelişebileceğini gösterir(4,33,34,35).

Günümüzde yerküre üzerindeki yerleşim alanlarında yaşayan insanların yarısından çoğu tezek, odun, bitki artıkları gibi maddeleri kapsayan ve genel olarak biomass olarak adlandırılan yakıtları enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Biomassların sürekli olarak yakılması, çocukluk çağından itibaren bunların solunması ve evlerdeki yetersiz havalandırma koşulları nedeniyle zamanla tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve kronik obstrüktif akciğer

hastalıklarına neden olmaktadır. Çeşitli amaçlarla biomass kullanan toplumlarda KOAH kadınlarda, erkekler kadar veya onlardan biraz daha fazla oranda görülmekte ve en önemli etyolojik faktörü kullanılan biomasslardan açığa çıkan kirleticiler oluşturmaktadır. Ülkemiz kırsal bölgelerinde yakacak madde olarak kullanılan tezek de yanma esnasında çok çeşitli organik gazlar ortaya çıkararak özellikle kadınlarda ve çocuklarda ilerleyen bronşiolit tabloları yaratabilmektedir(36).

Hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü tartışmalıdır. Kentlerdeki yüksek düzeydeki kirliliğin kalp ve akciğer hastalığı bulunan kişilerde Zararlı etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Dış ortam kirliliğinin KOAH'da alevlenmeleri, hasteneye başvuruları ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Fakat dış ortam kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolünün, sigara dumanı ile karşılaştırıldığında oldukça küçük olduğu düşünülmektedir(2,3,4). Havayı kirleten gaz ve partiküllerin özellikleri, konsantrasyonları, KOAH gelişiminde kişisel özelliklere katkıda bulunur. Hava kirliliğinin yoğun olduğu şehirlerde ve özellikle kış mevsiminde solunum sistemi şikayetlerinde artma olur. Havadaki SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, CO düzeylerinin fazlaştığı günlerde hastane başvurularının da arttığı görülür. Çoğu gelişmiş ülkede hava kirlilik düzeyi önemli oranda düşmüş ve bir risk faktörü olma özelliğini kaybetmiştir. Buna karşılık gelişmekte olan ülkelerde şehirlerin çoğunda hava kirliliği düzeyi hala yüksektir(37,38,39).

KOAH morbidite ve mortalitesi düşük sosyoekonomik gruplarda(egitim ve gelir düzeyi düşük kesimlerde) daha yüksektir ve KOAH tanısı ile hastaneye başvurular bu kesimlerde 3 kat daha fazladır. Düşük sosyoekonomik gruptaki kadın ve erkeklerin akciğer fonksiyonları yüksek gelir grubundaki kadın ve erkeklerden daha düşüktür. Ancak bu durumun, iç ve dış ortam hava kirliliğine maruziyete, kalabalık yaşama, kötü beslenmeye veya sosyoekonomik durumla ilişkili diğer faktörlere bağlı olup olmadığı çok iyi bilinmemektedir(40,41,42).

Çocukluk döneminde şiddetli solunum yolu infeksiyonu geçirme öyküsü, yetişkinlik döneminde akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunum yolu semptomlarında artma ile ilişkilidir(4).

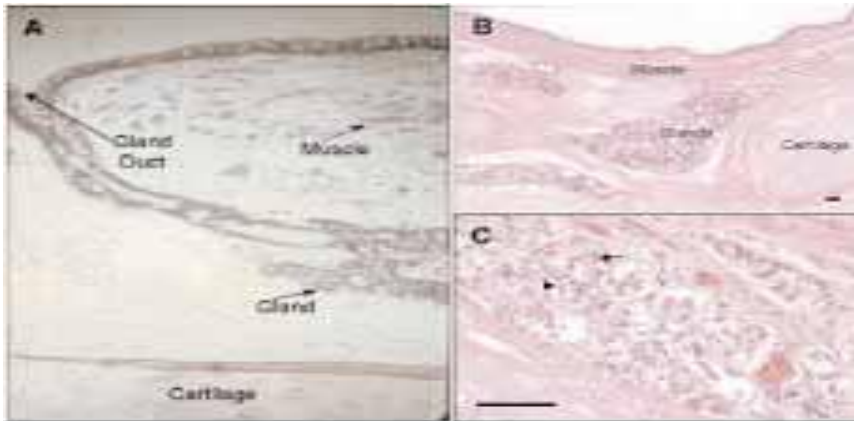
Son epidemiyolojik çalışmalar diyetin KOAH riskiyle ilişkili olabileceğini ve hastalıktan primer korunmada rol alabileceğini gösterir. Diyetle alınan antioksidan özellikteki vitaminlerin(vitamin A,C,E) ve doymamış yağ asitlerinin azlığının yanı sıra fazla tuzlu diyetin de KOAH gelişimi için olası birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir(43,44).

## 2.3. PATOLOJİ

KOAH'daki patolojik tabloyu büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankiminde görülen inflamatuvar değişiklikler oluşturur. Hastalık ilerlediğinde pulmoner vasküler sistem, kalp ve solunum kasları etkilenir(46).

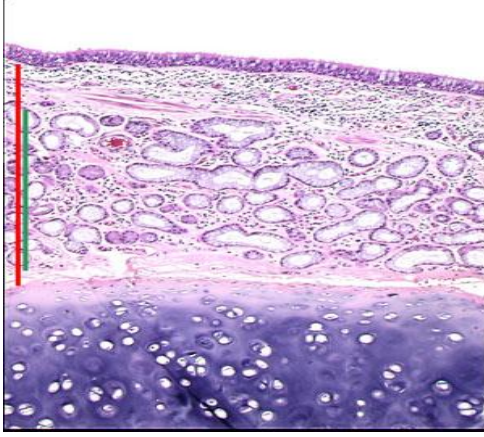
### 2.3.1 Büyük hava yolları:

KOAH hastalarının büyük hava yollarında çok sayıda morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer iritanların etkisi ile yüzey epitelinde, submukozal bezlerde ve kas dokusunda birçok değişiklikler olur. Epitelyal değişiklikler arasında; lokal skuamöz metaplazi, atrofi, silyalı hücrelerde sayısal olarak azalma ve silya uzunluğunda kısalma görülür. Submukozal bez kütlelerinde (sayı ve büyüklüğünde) ve yüzey epitelindeki mukus salgılayan hücrelerin(goblet hücreleri) sayısında artış olur. Böylece aşırı mukus salgısına, mukosilyer fonksiyon bozukluğu da eklenerek hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunur(46,47). Bu konu ile ilgili Sethi ve arkadaşlarının “vicious circle hypothesis” ismini verdikleri bir varsayımları vardır. Buna göre sigara ile oluşan mukosilyer fonksiyon bozukluğu, alt solunum yolları için potansiyel patojen olan bakterilerin (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*), trakeobronşiyal ağaca kronik kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Buda sürekli inflamasyon yaratarak hastalığın progresif seyretmesine katkıda bulunmaktadır. Kolonizasyon sonrası bakterilerden bir çok glikoprotein salgınır. Bunlar direkt sekretuar hücrelerden mukus sekresyonunu uyarıcı etki yapmalarının yanında, pasif olarak da hücre içinde makromoleküllerin salınmasına yol açar. Bakteriyel ürünler, nötrofiller için kemotaktiktir ve nötrofil elastaz salınımı ile beraber hücresel zedelenmeyi kolaylaştırırlar(47,48).



Resim 1: KOAH'da büyük hava yollarındaki patolojik değişiklikler.

Müköz bezlerin bronş duvarı kalınlığına oranına “Reid İndeksi” denir. Bu oran kronik bronşitlilerde artmıştır. Önceleri kronik bronşitin histopatolojik özelliği olarak bilinirken, son zamanlarda bunun yerini bronş duvarı inflamasyonu almaya başlamıştır(49).



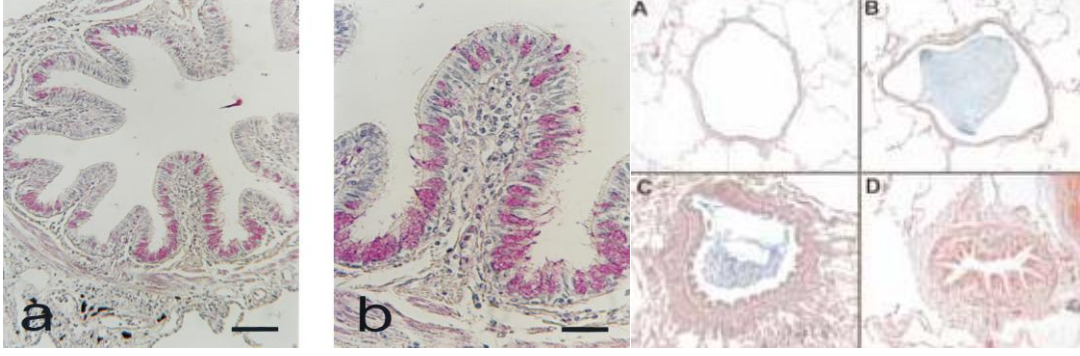
Resim 2: Reid indeksi(56)

Akut ataklar sırasında bronş lavajında yada indükte balgamda nötrofil sayısı artarken, mukozal biyopsilerde de nötrofillerin epitelyumda ve bronşiyal salgı bezlerinde yoğun olduğu saptanmıştır. Subepitelyal alanda Tlenfositler ve makrofajların yoğun infiltrasyonu gözlenmiş ve özellikle astımdaki CD<sub>4</sub> ( Helper T lymphocyte) hakimiyetinin tersine CD<sub>8</sub> (Suppressor T lymphocyte) lenfositlerin hakim olduğu görülmüştür(49,50,51,52,53,54,55). Bronş biyopsilerinde eozinofillerde de artış olmaktadır. Fakat bunlar aktive ve degranüle değildir. Bronş lavajında eozinofilik katyonik protein düzeyi astımlı hastalara göre düşük bulunmuştur(49,50,52,53,54). Epitelyal değişiklikler sigaranın direkt ve inflamatuvar hücrelerin indirekt etkileri sonucunda oluşur. İnflamasyon sonucu salınan mediatörler ile epitelyal değişiklikler varyasyon gösterir. Kronik inflamasyon bronş duvarında fibroblast birikimi ve fibrotik değişiklikler ile sonlanabilir(46,54,55).

### 2.3.2.Küçük hava yolları:

KOAH'da hava yolu direnci artışının en önemli nedeni küçük hava yollarında oluşan yapısal değişikliklerdir. Küçük hava yolları çapı 2 mm ve daha küçük olan membranöz bronşları ve bronşiolleri kapsar(57).

KOAH hastalarının küçük hava yollarında histopatolojik olarak tespit edilen başlıca bulgular; bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçlar, goblet hücrelerinin sayısal olarak artışı, bronş duvarı inflamasyonu, fibrozis, düz kas hipertrofisi, bronşiol-alveol bağlarının kopması, bronşiollerde daralma ve bükülmelerdir(57,58,59).



Resim 3: KOAH hastalarının küçük hava yollarının mikrofotografı(59).

Küçük hava yollarındaki inflamatuvar değişiklikler için henüz yeterli çalışma yoktur. Doku biyopsisi invaziv ve oldukça zordur. Genellikle bronş lavajı kullanılır. KOAH'larda yapılan çalışmalarda, küçük hava yolları adventisya tabakasında B-lenfosit ve CD<sub>8</sub> T lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiştir(60,61). Küçük hava yollarında kronik inflamasyon, hava yolu duvarında tekrarlayan hasar-onarım döngüsüne neden olur. Onarım süreci, hava yolu duvarında kollojen içeriğinde artış ve skar dokusu oluşumu ile karakterize yapısal değişikliklere (remodeling) yol açar. Bu durum hava yolu lümenini daraltır, kalıcı hava yolu obstrüksiyonu gelişimine neden olur(4,61,62).

### 2.3.3 Akciğer parankimi:

Amfizem KOAH'ın parankimal komponentidir. Amfizemin tanımı “aşırı fibrozis olmaksızın terminal bronşiollelerin distalindeki hava boşluklarının ve alveol duvarının kalıcı ve anormal genişlemesi” şeklinde yapılır(63).

Amfizematöz akciğer yıkımının arkasındaki temel mekanizmanın, genetik faktörlere yada inflamatuvar hücre yada mediatörlere ikincil gelişen, akciğerlerdeki endojen proteinaz/antiproteinaz denge bozukluğu olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun diğer bir sonucu olan oksidatif stres de bu sürece katkıda bulunabilir(4).

Amfizem asinüs içinde etkiledikleri bölgeye göre tiplere ayrılır; en önemli iki tip sentriasiner amfizem ve panasiner amfizemdir. Sentriasiner tipinde, başlangıçta respiratuar bronşiolleler etkilenir. buna karşılık, panasiner tipte, terminal bronşiollelerin distalindeki tüm hava yolları etkilenir. Bu tip amfizemde komşu asinüsler aynı derecede etkilenir. Alfa-1 antitripsin eksikliğinde görülen erken amfizem böyledir ve alt loblarda görülür. Sentrilobüler tipte amfizem genellikle sigara içimi ile oluşur ve üst loblarda yaygındır. Bazen her iki amfizem tipi beraber olabilir. Üçüncü bir amfizem türü olarak paraseptal veya distal asiner amfizem tanımlanır. Bu amfizemde plevraya ve fibröz septalara komşu hava boşlukları etkilenmiştir.

Özel bir tip olan büllöz amfizemde ise yerel büyüme, genişleme gösteren çapı 1cm den büyük, subplevral amfizem alanları vardır(2,3,63).

#### **2.3.4.Diğer değişiklikler:**

KOAH'ta akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın doğal gelişiminin erken dönemlerinde başlayan damar duvarı kalınlaşması ile karakterizedir. İntimadaki kalınlaşma ilk yapısal değişikliktir(4,55). Alveoler hipoksi intraselüler kalsiyumu artırarak düz kas hücrelerinde kontraksiyona ve böylece pulmoner vazokonstiksiyona neden olur. Hipoksik periyot uzarsa pulmoner vasküler sistemde yapısal değişiklikler meydana gelir. Pulmoner vasküler yapısal değişiklikler endotelial hücreler, medial düz kas hücreleri ve adventisyal fibroblastların proliferasyonunda artış ve nonmusküler küçük arterlerde mükülerizasyon ile karakterizedir(64,70). Kollajen ve mukopolisakkarit birikimi de intimal kalınlaşmayı artırır(65,70). Kronik hipoksi nedeniyle pulmoner hipertansiyon gelişen hastaların akciğer damarlarının endotelinde, güçlü bir endotelin-1 ekspresyonu söz konusudur ve KOAH vakalarının idrarında çıkan endotelin-1 miktarı artmıştır(66,67,70).

Kronik hipoksili olgularda artan pulmoner arter basıncına bağlı olarak sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişir. Bu bulgular korpulmonale işaretleridir(70).

KOAH olgularında diyafragmada yapısal değişiklikler ve atrofi ortaya çıkabilir. KOAH hastalarında diyafragmanın kalınlığında ve özellikle müküler tabakanın yüzey alanında azalma tespit edilmiştir(68). Diyafragmanın ağırlık ve volüm kaybı bu hastalarda sıklıkla gözlenen malnütrisyon ve kalıcı mekanik yük artışına bağlı olabilir(69).

## **2.4.KLİNİK**

### **2.4.1.Hikaye**

Öksürük, balgam çıkarma veya dispnesi bulunan, ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan bir hastada KOAH tanısı düşünülmelidir(Tablo 2). Tanı hava akımı sınırlanmasının objektif bir yöntemle ölçülmesiyle, tercihen spirometriyle doğrulanmalıdır(4).

**Tablo 2: KOAH tanısını düşündüren anahtar göstergeler(4).**

Aşağıdaki göstergelerden biri varsa, KOAH olabileceğini düşünün ve spirometrik testleri yaptırın. Bu göstergeler kendi başlarına tanısız değildir ama çok sayıda göstergenin varlığı KOAH tanısı olasılığını artırır. KOAH tanısı koymak için spirometri gereklidir.

<b>Kronik öksürük</b>	Aralıklı veya her gün bulunur. Gün boyu, nadiren sadece geceleri görülür.
<b>Kronik balgam çıkarma</b>	Her çeşit kronik balgam varlığı KOAH'ı düşündürebilir.
<b>Dispne</b>	İlerleyici(zaman içinde kötüleşir) Sürekli(her gün vardır) Hasta tarafından “soluk almak için zorlanıyorum”, “göğsümde ağırlık var”, “hava açlığı çekiyorum”, “hava yutuyorum” şeklinde tanımlanır Egzersizle artar Solunum infeksiyonları sırasında kötüleşir.
<b>Risk faktörlerine maruz kalma öyküsü</b>	Sigara dumanı Mesleki toz ve kimyasallar Evde yemek pişirmek yada ısınmada kullanılan yakıtlardan çıkan duman

KOAH'lı hastaların öykülerinde semptomlar başlamadan önce %80-90 oranında 20 yıl yada daha uzun süren sigara içimi vardır. Hastalar sıklıkla beşinci dekatta prodüktif öksürük veya akut başlangıçlı solunum rahatsızlığı ile başvururlar(2). KOAH'ta genellikle gelişen ilk semptom olan kronik öksürük başlangıçta aralıklı olabilir, ancak daha sonra her gün görülür, genellikle gün boyu sürer ve nadiren sadece geceleri olur. KOAH'lı hastalar öksürük ataklarını takiben genellikle az miktarda yapışkan balgam çıkarırlar(4). Balgamın günlük hacmi 60 ml'yi geçmez, başlangıçta sabahları çıkartılır ve mükoid vasıftadır. Akut ataklar sırasında balgam pürülansı, artmış öksürük, nefes darlığı, vizing ve nadiren ateş görülebilir(2). Efor dispnesi 60-70'li yaşlarda gelişir(2). KOAH'ın erken dönemlerinde dispne egzersizle kısıtlıdır veya aşırı değildir. Yegane semptomlar öksürük ve balgam çıkarma olabilir. Buna karşılık hastalık geliştikçe progresif olarak küçük eforlar dispneye yol açar, nihayet istirahat dispnesi oluşur, böylece banyo yapmak, giyinmek külfetli olmaya başlar(71). KOAH'ın geç dönemlerinde iştah ekseri azalır ve kilo kaybı oluşur. Kilo kaybının azalmış kalori alımı ve solunum sırasında artmış enerji harcanması gibi çeşitli faktörlere bağlı olduğu

düşünülmektedir. İlerlemiş KOAH'ın anksiyete ve depresyonu da içeren psikolojik etkileri görülebilir(71,72). Hiperkapni, hipoksemi, kor pulmonale ve kilo kaybı KOAH'nın geç özellikleridir. Bunların varlığı önemli yetersizlik ve ömür kısalması ile korelasyon gösterir(71).

#### **2.4.2. Fizik Muayene:**

Başlangıçta fizik muayene bulguları belirgin değildir. Muayene bulguları hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ve kan gazlarındaki bozulma ile korelasyon gösterir. Ekspirasyon uzar ve zorlu ekspirasyonda vizing ve ronküsler ortaya çıkar. Hava akımında kısıtlanma ilerledikçe, hiperinflasyon belirginleşir, göğüs ön-arka çapında artış dikkati çeker. Diyafragma hareketleri ve solunum sesleri azalır (sessiz akciğer), kalp sesleri derinden gelir. Bazallerde raller duyulabilir. Son dönem KOAH'da dispne çok belirgindir. Hastalar öne doğru eğik ve elleri ile oturduğu yere tutunup, kol ve omuzlarını sabitleştirir ve yardımcı solunum kaslarını kullanabileceği bir postür alır. Bu şekilde diyafragmanın düzleşmesi ve aşağı pozisyonu ile paradoksal solunum ve inspiyumun interkostal ve skalen kaslara bağlı olarak devamı sağlanır. Kor pulmonale geliştiğinde siyanoz, karaciğer büyüklüğü, boyun venlerinde dolgunluk ve periferik ödem sık görülür. Kor pulmonale olmaksızın da ekspiryumda toraks içi basınç artışı ile boyun venlerinde dolgunluk olur. Solunum yetmezliği geliştiğinde hiperkapniye bağlı olarak ellerde kaba tremor (“asterixis, flapping tremor”) görülebilir(2).

#### **2.4.3. Labaratuvar**

##### **2.4.3.1 Göğüs radyografisi:**

KOAH'ın değerlendirilmesinde, duyarlılığı fazla olmasada en çok kullanılan yöntemlerden birisi direkt akciğer grafileridir. Çeşitli nedenler ile obstrüktif semptomları olan hastalarda, akciğer kanserinde ayırıcı tanı yönünden veya akut ataklarda pnomoni, pnomothoraksın saptanmasında oldukça değerlidir. Amfizem anatomik bir tanımlama olduğu için tanıda radyolojik bulgular önemlidir. Arka-ön grafilerde her iki hemithoraksta havalanma artışı, diyafragmanın aşağı doğru yer değiştirmesi ve düzleşmesi, retrosternal alanda genişleme, kalp gölgesinin uzun ve dar oluşu(damla kalp), vasküler gölgelerde azalma, özellikle apekslerde büllerin varlığı ve yan grafide sternum arkasındaki havalı bölmenin artışı aşırı havalanma bulguları olup, amfizeme özgüdür(2). Kronik bronşit klinik bir tanımlamadır. Bu nedenle çok özgül bir radyolojik görünümü yoktur. Hastaların %47'sinde direkt göğüs radyografisi normaldir. Başlıca radyolojik anormallikler bronş duvar kalınlaşması, artmış

akciğer çizgilenmeleri ve buna bağlı olarak oluşan “kirli akciğer” görünümüdür. Kirli akciğer “dirty chest” bronkovasküler dallanmada artışı anlatır(73,74). Pulmoner hipertansiyon geliştiğinde hiler damar gölgelerinde belirginlik oluşur. Sağ inen pulmoner arterin maksimum çapının 18mm’den fazla olması pulmoner hipertansiyona işaret eder. Kor pulmonalede kalp gölgesindeki genişleme ile sternum arkasındaki alan dolar. Kalpteki bu büyüme eski grafilerle karşılaştırıldığında daha iyi fark edilir(2,73,74).

#### **2.4.3.2 Bilgisayarlı Tomografi:**

KOAH tanısında bilgisayarlı tomografi, özellikle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) direkt akciğer grafilerinden daha duyarlı ve özgüdür. Fakat rutin takipte önerilmemektedir. Beraberinde bronşektazi, tromboemboli, akciğer kanseri şüphesi varsa yada volüm azaltıcı cerrahi ve akciğer nakli öncesi kullanılmaktadır. YRBT amfizem tipini ve yaygınlığının değerlendirilmesinde faydalıdır. Düşük yoğunluklu (attenüasyon) alanlar amfizem için tipik bulgudur(2). Sigaraya bağlı olan sentrilobüller amfizem genellikle üst lobları tutar. Sigaraya bağlı akciğer parankim hasarını hava akımı kısıtlaması olmadan erken dönemlerde gösterebilir(75,76). Hafif ve orta dereceli amfizemlilerde, sentrilobüller amfizem çapları birkaç milimetreden bir santimetreye kadar değişen, multiple, yuvarlak düşük attenüasyon alanları şeklinde gözlenir. Panlobüller amfizem ise tüm lobülü tutar ve en belirgin olarak alt zonlarda yerleşir. YRBT’de diffüz düşük attenüasyon alanları şeklinde görülür. Paraseptal amfizem ise, sekonder lobülün distal bölümünü tutar ve subplevral yerleşimlidir(73,74).

#### **2.4.3.3 Solunum Fonksiyon Testleri (SFT):**

Hastaları, hastalığın erken dönemlerinde saptayabilmek için, dispne yakınması olmasa bile, kronik öksürük ve balgamı olan ve risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan tüm hastalara spirometri yapılmalıdır. Spirometri, maksimum inspirasyon noktasından itibaren zorlu ekspirasyonla atılan maksimum hava hacmini (zorlu vital kapasite, FVC) ve bu manevranın birinci saniyesinde atılan hava hacmini (birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, FEV<sub>1</sub>) ölçmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV<sub>1</sub>/FVC) hesaplanmalıdır(4).

SFT tanı konulması için gerekli olduğu kadar hastalığın takibinde ve şiddetini değerlendirmede de yararlıdır. En belirgin bulgu ekspiratuar akım hızlarında azalmadır ve zorlu vital kapasite (FVC) manevrası ile ortaya konulur. Zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan FEV<sub>1</sub>, kolay ölçülebilmesi ve hava yolu dinamiğini yansıtan parametrelere oranla daha az değişiklik göstermesi nedeniyle, hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en

yaygın olarak kullanılan parametredir(2). KOAH'lı hastalarda tipik olarak hem FEV<sub>1</sub> hem de FVC düşüktür. FEV<sub>1</sub>/FVC < %70 ( yaş, ağırlık ve ırka göre beklenenin) ile birlikte postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>< %80 (beklenenin), tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanmasının varlığını gösterir. Tek başına FEV<sub>1</sub>/FVC oranı hava akımı sınırlanmasını ölçmede daha duyarlıdır ve FEV<sub>1</sub>/FVC oranının < %70 olması, FEV<sub>1</sub> değeri normal sınırlar içinde kalan hastalarda hava akımı sınırlanmasının erken bir göstergesi olarak kabul edilir(4). Bununla birlikte gerçek pozitif sonuçları yalancı pozitiflerden ayırt etmeye özen gösterilmelidir. Yeni çalışmalar 6. saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün (FEV<sub>6</sub>) FVC yerine kullanılabilceğini göstermektedir. En az iki ölçümde FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> değerlerinin normal alt sınırdan daha düşük olması halinde hava yolu darlığı vardır. Pik ekspiratuar akım (PEF), hava akımı kısıtlanmasının erken saptanmasında nispeten daha az hassastır. Bu test hasta eforuna bağlıdır ve bireyler arasında önemli derecede farklılık olabilir(77).

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi(DLCO) testi karbonmonoksitin alveolokapiller membrandan bir birim zamanda belirli bir basınç farkı altında, yüksek basınçtan alçak basınca doğru geçiştir. KOAH'ta amfizeme bağlı olarak azalır, parankim hasarının bulunmadığı kronik bronşitte değişmez. DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveoler volüme oranı olan transfer katsayısı(DLCO/V<sub>A</sub>)'nın da azalması obstrüksiyon için tipik bir bulgudur. Difüzyon kapasitesi amfizemin diğer obstrüktif hastalıklardan ayırımında kullanılabilir. Bir diğer endikasyonu ise amfizemin düzeyinin değerlendirilmesidir(78,79).

#### **2.4.3.4 Arter Kan Gazları:**

Aeteryel parsiyel oksijen (PaO<sub>2</sub>) ve karbondioksit (PaCO<sub>2</sub>) basınçları doğrudan arter kan örneğinde elektrotlar aracılığı ile ölçülebilir. Ancak invaziv bir yöntem olması nedeni ile FEV<sub>1</sub>< %50 olan hastalarda(2) veya SaO<sub>2</sub>≤ %92 olan hastalarda(80) yapılması önerilmektedir. Hafif dereceli vakalarda, oksimetri ile oksihemoglobin saturasyonunun takip edilmesi yeterli olmaktadır. Ağır hastalarda ise, özellikle akut ve kronik solunum yetmezliğinin tanımlanmasında en önemli tanı aracı arter kan gazı analizidir. Hastalığın başlangıç döneminde hiperkapni olmaksızın hafif-orta şiddette hipoksemi vardır. FEV<sub>1</sub> %50'nin altına düşmedikçe hipoksemi görülmez. Genellikle FEV<sub>1</sub> 1 litrenin altına düştüğünde hiperkapni ortaya çıkar. Kan gazı anormallikler akut ataklar sırasında iyice kötüleşirken, stabil dönemde de uyku ve egzersiz sırasında bozulur(2,4,80).

#### **2.4.3.5 Elektrokardiyografi (EKG):**

KOAH'a özgü EKG değişiklikleri yoktur. Sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ait bulgular bulunabilir. Aşırı havalanmanın EKG'de neden olduğu düşük voltaj yanlışıklıkla miyokard infarktüsü tanısı koydurabilir(80).

#### **2.4.3.6 Hemogram:**

KOAH'lılarda ve belirgin obstrüksiyonu olmayan sigara içicilerde, eritrositoz görülebilir. KOAH'ta arteryel oksşjen desatürasyonuna sekonder olarak, özellikle parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) 55 mmHg'nın altında olanlarda, yetersiz doku oksijenasyonu nedeni ile eritrositoz gelişir. Hematokrit değeri kadınlarda %47, erkeklerde %52'nin üzerinde olduğunda polisitemiden söz edilir(2,80).

#### **2.4.3.7 Balgam incelemesi:**

Stabil kronik bronşitte balgam mükoid olup, mikroskopta incelendiğinde makrofaj hakimiyeti vardır. Akut atak geliştiiğinde balgam pürülan hale gelir ve nötrofil sayısında artış görülür. Balgamın gram boyama ile incelenmesinde birden fazla mikroorganizma görülebilir. Genellikle en yoğun olarak görülen mikroorganizma kaydedilir ve ampirik antibiyotik tedavisi için yol göstericidir. KOAH akut alevlenmelerinde genellikle streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis sorumludur. Balgamın çıkarılırken, üst solunum yollarında kontaminasyonu ve bakterilerin kültürlerde üretilmesinin teknik zorlukları ve vakit alması nedeni ile balgam kültürü tedavi planlanması sırasında rutin kullanılmaz(2).

#### **2.4.4 Evrelendirme:**

NHLBI/WHO (National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary'de hastalığın seyri ve takibi yanında eğitim amaçlı basit ve pratik kullanımlı bir sınıflandırma yapılmıştır(4).

Evre 0: Riskli Hasta; kronik öksürük ve balgam çıkarma ile karakterizedir. Spirometri ile ölçülen akciğer fonksiyonları henüz normal sınırlardadır.

Evre I: Hafif KOAH; hafif hava akımı sınırlanması ( $FEV_1/FVC < \%70$  ve  $FEV_1 \geq \%80$ , beklenenin) ve her zaman olmasa bile, genellikle kronik öksürük ve balgam çıkarma ile karakterizedir.

Evre II: Orta KOAH; hava akımı sınırlanmasında kötüleşme ( $50 \leq FEV_1 \leq 80$ ), semptomlarda progresyon ve tipik egzersiz dispnesi gelişmiştir.

Evre III: Ağır KOAH; hava akımı sınırlanmasında daha ileri artış ( $30 \leq FEV_1 \leq 50$ ) mevcuttur. Artan nefes darlığı ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen tekrarlayıcı alevlenmeler bulunur. Hastanın yaşam kalitesini ve prognozu etkileyen semptom alevlenmeleri özellikle  $FEV_1$  değeri beklenenin %50'sinden düşük olan hastalarda görülür.

Evre IV: Çok ağır KOAH; ağır hava akımı sınırlanması ( $FEV_1 < 30$ , beklenenin) veya kronik solunum yetmezliği vardır. Bu komplikasyonlar varsa,  $FEV_1$  değeri %30'unun üstünde olsa bile, hastada çok ağır KOAH (Evre IV) bulunabilir. Bu evrede yaşam kalitesi ileri derecede bozulmuştur ve alevlenmeler yaşamı tehdit edici olabilir(4).

“ATS”(2), “ERS”(3), Toraks Derneği(81), “BTS”(80) ve GOLD kriterlerine(4) göre KOAH evrelendirmesi tablo 3 de gösterilmiştir.

**Tablo:3 KOAH Evrelendirmesi**

“ERS”	“ATS”	Toraks Derneği	“BTS”	“GOLD”
Hafif: $FEV_1 \geq 70$	Evre I: $FEV_1 \geq 50$	Hafif: $FEV_1 \geq 70$	Hafif: $FEV_1: \%60-79$	Evre 0: SFT normal
Orta: $FEV_1: \%50-69$	Evre II: $FEV_1: \%35-49$	Orta: $FEV_1: \%50-70$	Orta: $FEV_1: \%40-59$	Evre I: $FEV_1 \geq 80$
İleri: $FEV_1 < 50$	Evre III: $FEV_1 < 35$	Ağır: $FEV_1: \%35-50$	Ağır: $FEV_1 < 40$	Evre II: $\%50 \leq FEV_1 < 80$
		Çok ağır: $FEV_1 < 35$		Evre III: $\%30 \leq FEV_1 < 50$
				Evre IV: $FEV_1 < 30$

#### 2.4.5 Prognoz

KOAH'da prognozu belirleyen en önemli faktörler, yaş, hava yolu obstrüksiyonunun derecesi, hipokseminin ciddiyeti, beraberindeki hiperkapni, akut atakların sıklığı ve sigara içimine devan edilmesidir.  $FEV_1 \geq 1$  litre olan hastalarda, 10 yıllık mortalitede yaşlılarına göre hafif bir artış vardır.  $FEV_1 < 0.75$  litre olanlarda ise 1 yıllık mortalite %30, 10 yıllık mortalite ise %95'dir. Hava yolundaki mevcut reversibilitenin iyi prognostik faktörlerden olduğu düşünülür. KOAH'lı hastalarda ölüm nedenleri, medikal komplikasyonların yanında, akut solunum yetmezliği, ciddi pnömoni, pnömothoraks, kardiyak aritmiler, pulmoner emboli vb'dir(2). KOAH'da prognozu etkileyen faktörler Tablo 4'de gösterilmiştir(71).

**Tablo 4: KOAH hastalarının klinik gidiş ve hayatta kalmasıyla ilgili faktörler(71).**

Sigara içimi	Hiperkapni
Pasif sigara maruziyeti	Pulmoner arter basıncı
Yaş	İstirahatte kalp hızı
FEV <sub>1</sub> deki azalma hızı	Kilo kaybı
Akciğer hastalığının tipi (reversibilite)	

#### 2.4.6 Ayırıcı Tanı

KOAH'ın ayırıcı tanısında hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden hastalıklar yer alır. Bazı KOAH olgularında obstrüksiyonun geri dönüşlü bölümünün belirgin olması ve bazı yaşlı astım hastalarında, geri dönüşsüz hava akımı obstrüksiyonu bulunması, bu iki hastalığın birbirinden ayırt edilmesini güçleştirebilir. Bazı klinik ve fonksiyonel özellikler bu iki hastalığın ayırt edilmesine yardımcıdır. Bu özellikler Tablo 5 de sıralanmış ve aralarındaki farklar belirtilmiştir(81).

**Tablo 5: KOAH ile astım arasındaki farklılıklar(81)**

Özellikler	KOAH	Astım
<b>Klinik</b>		
Genç yaşta başlangıç	-	++
Ani başlangıç	-	++
Sigara öyküsü	+++	+
Atopi	+	++
Eozinofili (total Ig E artışı)	+	++
Tekrarlayan nefes darlığı ve hışıltılı solunum	+	++
Nazal semptomlar	-	++
<b>Başlıca anormallikler</b>		
Hava yolu hiperreaktivitesi	++	+++
Reversibilite (erken ve/veya tam)	+	++
Parankim hasarı	++	-
Difüzyon kapasitesinde azalma	++	-
(-): hemen hemen hiç yok, (+): bazen var, (++): genellikle var, (+++): hemen hemen daima var		



## 2.5.KOAH'DA AKUT ALEVLENME

“Exacerbation” kelimesi Latince’de sert, keskin anlamına gelen “acerbus”dan gelir. “Webster’s Dictionary”de “exacerbation” daha şiddetli, daha fazla ağırlaşmak olarak tanımlanmaktadır(82). KOAH’da akut atak veya akut alevlenme; stabil KOAH’lı hastalarda dispnede artış ve günlük aktivitede azalma ile beraber balgam volümünde ve pürülansında artış, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş ve/veya mental fonksiyonlarda bozulmanın eklenebildiği akut ve epizodik bir kötüleşme dönemidir(93). Alevlenmenin temel semptomu, nefes darlığında artmadır. Genellikle buna hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma, öksürük ve balgamda artış, balgamın renginde ve/veya kıvamında değişiklik ve ateş eşlik eder. Alevlenmelerde, halsizlik, uykusuzluk, uyuklama hali, yorgunluk, depresyon ve konfüzyon gibi özgün olmayan yakınmalar da bulunabilir(4).

Alevlenmenin semptomlar bazında tanımlanması ilk kez 1987 de Anthonisen ve ark. tarafından yayınlanan, KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin etkinliğini tanımlamak üzere tasarlanmış olan çalışmada yapılmıştır. Buna göre kabul edilen 3 alevlenme kriteri dispnede artış, balgam pürülansında artış ve balgam miktarında artıştır. Stabil KOAH’ın sınıflandırma sistemi olmasına karşın, akut atağı sınıflamaya yönelik standardize olmuş bir sistem yoktur. En bilinen sınıflama sistemi, Anthonisen ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan ve yukarıda belirtilen üç semptom ve başka diğer semptomları göz önüne alarak yapılmış sınıflamadır. Nefes darlığı, balgam volümü ve pürülansının artışı Tip-1 (ağır dereceli alevlenme), bu üç semptomdan ikisinin varlığı Tip-2 (orta dereceli alevlenme) akut atak olarak tanımlanır. Üç semptomdan birisi ve ek olarak son beş gün içinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, başka bir nedene bağlı olmayan ateş, solunum sayısı ve nabız sayısında (stabil döneme göre) %20 artış olması Tip-3 (hafif dereceli alevlenme) akut ataktır(83,84,97).

Atak geçiren KOAH’lı hastalarda ilk değerlendirmede atağın şiddetine ve hangi şartlarda tedavi edileceğine karar vermek gerekir. Geçirilen atakların bir kısmı hafiftir ve evde tedavi edilebilirler. Yine de hastane ve özellikle yoğun bakım desteğine ihtiyaçları olabilir. Atak nedenlerinde dikkatli bir ayırıcı tanı için, semptomların artışı ve süresi, kullandığı ilaçlar, uyku, beslenme özellikleri sorgulanmalıdır. Akut atak nedenlerini bilmek hastaların takip ve tedavileri açısından önemlidir(82,3). Tablo 6’da akut atak nedenleri gösterilmiştir(3).

**Tablo 6: KOAH Akut Atak Nedenleri(3).**

**1.Primer nedenler;**

Trakeobronşial sistem enfeksiyonları(viral, bakteriyel)

**2.Sekonder nedenler;**

Pnomoni

Kalp yetmezliği( sol kalp yetmezliği, kor pulmonale), aritmiler

Pulmoner emboli

Spontan pnemothoraks

Uygun olmayan oksijen tedavisi

İlaçlar(sedatif, trankilizanlar, diüretik vb.)

Metabolik hastalıklar (diabetes mellitus, elektrolit bozukluğu vb)

Beslenme bozukluğu

Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama, cerrahi vb.)

Son dönem solunum sistemi hastalığı

Nedeni bilinmeyenler

KOAH akut ataklarında en önemli etken trakeobronşial enfeksiyonlardır(3). Son yıllarda akut atak nedenleri arasında enfeksiyonların rolü tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda %40–60 oranında bakteri (en sık H. İnfluenza, S. Pneumoniae, M. Catarrhalis) izole edilmektedir(47,48). H. İnfluenza, S. Pneumoniae ve M. Catarrhalis sağlıklı insanların üst solunum yolu florasında bulunmaktadırlar. KOAH'lı hastalarda alt solunum yollarının sterilitesi bu bakterilerle bozulmakta ve bronşial sepsis denilen kronik kolonizasyon oluşmaktadır. Hastaların stabil durumlarında ve akut atak sırasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda üretilen bakteriler arasında pek bir fark olmadığı görülmüştür(47,48,87,88,89). Yinede KOAH'lı hastalarda izole edilen bakterilerin duyarlı oldukları antibiyotiklerle tedavileri sonrasında semptomların gerilemesi, akut alevlenmelerde bakterilerin rolü olduğunu desteklemektedir(90). Hafif, orta veya ağır KOAH'lılarda yapılan balgam çalışmalarında üreyen bakteriler oldukça değişkenlik gösterir. Bunlar arasında en sık görülenler H. İnfluenza (%22), S. Pneumoniae (%10) ve M. Catarrhalis (%9)'dir(91). Bunlarla beraber nonpatojen mikroorganizmalarda (Haemophilus parainfluenzae gibi) vakaların üçte birinde izole edilebilir. Pseudomonas aeruginosa gibi Gram (-) bakteriler daha çok huzur evinde kalan, sık

antibiyotik tedavisi almış yada yoğun bakım ünitesine ihtiyacı olan, ileri derecede hava akımı kısıtlanması ve bronşektazi gelişmiş hastalarda izole edilebilir(92).

Respiratuar virüslerin %30'lara varan sıklıkta akut atak nedeni olduğu bilinmektedir. En sık görülen virüsler; Influanza A, Respiratory syncytial virus (RSV), Parainfluenza, Coronavirus, Rhinovirus ve Herpes simpleks virüsüdür. Bunlar serolojik çalışmalarda antikor titrelerinde dört kat artış olduğunda ya da virüsün izolasyonu ile saptanabilmektedir(94,95,96,97,100).

Atipik patojenlerin izole edilmesi oldukça zordur. Tanı için daha çok serolojik yöntemlerden yararlanır. Serolojik çalışmalarda Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonu %0–14 (89,95,98) gibi oldukça değişken sıklıkta görülür iken bu rakam Chlamydia pneumoniae için %5–34 (89,98,99,100) civarındadır.

KOAH akut atakları sırasında bronşlarda ve akciğer parankiminde nötrofil (bazen eozinofil) ile bunlara ait bazı mediatörler artar. Bu mediatörlerden bazıları Tablo 7 de gösterilmiştir(85).

<b>Tablo 7: KOAH alevlenmesi ile ilgili inflamatuvar faktörler(85)</b>		
Bulgu	Parametre	Örnek
Sistemik bulgu	CRP	Kan
Lökosit	Nötrofil ve/veya eozinofil	Balgam, kan, bronş biyopsisi
Mediatörler	IL-8, LTB4, MPO, elastaz, IL-6	Balgam
Oksidatif stres belirteci	ROI, RNI, Plazma TEAC, Glutathione	Solunum havasından kondansasyon, kan, ELF

IL: İnterlökin, LTB4: Lökotrien B4, MPO: Miyeloperoksidaz, ROI: reaktif Oksijen intermediate, RNI: Reaktif nitrojen intermediate, TEAC: Trolox-eşdeğerinde antioksidan kapasite, ELF: Epitel yüzeyindeki sıvı

Bu inflamatuvar hücreler ve mediyatörler akut atak dışında, yani stabil dönemde de vardır. Akut atakta ve ağır KOAH evresinde miktarları artar(85).

Atakların tekrarlanmasına yol açan risk faktörleri içinde en önemlisi altta yatan hastalığın şiddetidir. Stabil dönemde dispnesi daha fazla olan hastalarda atak sıklığı daha fazladır. FEV<sub>1</sub> değeri düşük olgularda atak sıklığının artmasının yanı sıra hastaneye yatma sıklığı da daha fazla bulunmuştur. Daha önce geçirilmiş atakların sayısının fazlalığında ileriki yıllarda atakların sık olacağını bir göstergesidir. Bir diğer faktör ise KOAH ile birlikte

diyabet ve kalp hastalığı gibi patolojilerin bulunmasıdır. Ayrıca ileri yaş ve kronik aşırı mukus hipersekresyonu atağı kolaylaştırıcı faktörlerdir(86).

## 2.6.KOAH TEDAVİSİ

KOAH kronik, büyük oranda geri dönüşsüz ve ilerleyici özellikte bir hastalıktır. KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli; tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir(81).

“ATS” (2), “ERS” (3), “BTS” (80), ve “GOLD” rehberlerinde (4) tedavi amaçları ve tedavi planı hemen hemen aynıdır. Tedavi amaçları; hastalığın ilerlemesini önlemek, semptomları iyileştirmek, egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini artırmak, komplikasyonları ve akut atakları önleyip tedavi etmek, mortaliteyi azaltmaktır. Etkili bir tedavi planı ise; hastalığın izlenmesi ve değerlendirilmesi, risk faktörlerinin uzaklaştırılması stabil dönemdeki hastaların tedavisi, akut atak tedavisini içerir(2,3,4,80).

Tedaviye başlarken atılması gereken ilk ve en önemli adım sigaranın bırakılmasıdır. Sigara bırakılması, KOAH gelişme riskini azaltmada ve ilerlemesini durdurmada tek, en etkili ve en ekonomik yoldur. Sigara içen hastayı sigarayı bırakmak konusunda yüreklendirmek için üç dakika gibi kısa bir süre öneride bulunmak bile etkili olabilir(4). Sigarayı bırakmada uygulanan modellerden biri beş aşama içerir: niyet öncesi, niyet, hazırlık, eylem ve idame. Sigarayı bırakmak için, doktorların hastaların sigara durumlarını sorgulamaları, sigara içenlere bırakmayı tavsiye etmeleri, hastaların bu sırada sigarayı bırakmayı denemeye hevesli olup olmadıklarının anlaşılması için, onları sigarayı bırakmak için ve takipte hastanın gayretlerini desteklemek için ziyaretler düzenlenmesindeki, rollerini vurgulayan Birleşik Devletler Halk Sağlığı Servisi (US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) ) tarafından tavsiye edilen bir model genelde “5 As” olarak anılmaktadır(101,102). Sigarayı bırakmada kullanılan birçok etkili ilaç bulunmaktadır. Hekim önerisinin yetersiz kalması durumunda ilaç tedavisi önerilir. Sigaradaki bağımlılık yapan maddenin nikotin olması nedeni ile tedavide kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla nikotin sakızları, transdermal flasterler, nazal sprey, nikotin inhalerleri kullanılabilir. Bu yöntemlerin etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır(101,102,103). Son yıllarda üzerinde durulan bir diğer farmakolojik ajan bir antidepresan olan bupropiondur. Yapılan bir çalışmada 6 aylık başarı oranı 300 mg bupropion ile %26.9 (plasebo %15.7) ve ilk yıl sonunda %23.1’dir(104). Antihipertansif bir ilaç olan klonidinin etkinliği ise yan etkileri nedeni ile sınırlıdır(105).

Yaşanılan ortamdaki hava kirliliği, iritan toz ve gazlara maruz kalma, KOAH semptomlarında artışa yol açabilir. Mümkün olduğunca tozsuz ve dumansız, temiz havalı ortamlarda bulunulmalı, sigaradan pasif olarak da uzak durulmalıdır. KOAH açısından risk olduğu düşünülen iş gruplarında çalışanlara belli aralıklarla spirometrik testler uygulanmalı, maske ve diğer hijyenik önlemler alınmalıdır(4).

### **2.6.1 Farmakolojik Tedavi**

İlaç tedavisinin amacı; semptomların önlenmesi ve kontrolü, alevlenmelerin sıklığının ve şiddetinin azaltılması, sağlık durumunun ve egzersiz toleransının iyileştirilmesidir(4).

#### **2.6.1.1 Bronkodilatatörler:**

Bronkodilatatör ilaçlar, KOAH'ın semptomatik tedavisinin temel ilaçlarıdır. Bu ilaçlar, ya kalıcı ve kötüleşen semptomları gidermek amacıyla gerektiğinde, yada semptomları önlemek ve azaltmak amacıyla düzenli olarak kullanılır. KOAH'ta yaygın olarak kullanılan bronkodilatatör ilaçlar  $\beta_2$ -aganistler, antikolinergikler ve metilksantinlerdir(4).

$\beta_2$ -aganistler: Bu grup ilaçlar bronkodilatasyon sağlayıp, semptomları azaltır ve egzersiz dispnesini düzeltirler(4). Vazodilatör, sekresyonları azaltıcı, mukosilier klirensi artırıcı ve nötrofil birikimini, mediatör salınımını önleyici etkileri vardır(106,107).  $\beta_2$ -adrenoreseptörleri aktive ederek, hücre içindeki siklik adenosin monofosfat (c-AMP) düzeyini artırır ve hava yolu düz kas hücrelerinde uzun süreli gevşemeye neden olarak bronkodilatasyon sağlarlar.  $\beta_2$  reseptörleri, trakeadan terminal bronşiolere dek hava yolu düz kası, bronş epitel, submukozal bezlerde bulunurlar.  $\beta_2$ -aganistlerinin kısa ve uzun etkili formları vardır. Tercih edilen kullanım yolu inhalasyondur. Kısa etkili inhale  $\beta_2$ -aganistlerin (terbutalin, salbutamol) etkileri birkaç dakika içinde başlayıp 4-6 saat kadar devam eder, 15-30 dakikada en üst düzeye çıkar. Uzun etkili  $\beta_2$ -aganistler (salmeterol, formeterol) reseptörlere daha uzun süre bağlı kaldıkları için etki süreleri de uzundur. Her iki ilaç yaklaşık 12 saatlik bronkodilatasyon sağlar(106,107).  $\beta_2$ -aganistlerin yan etkileri genellikle sistemik kullanımları sırasında ortaya çıkar, fakat akciğerlerden değişmeden absorbe olabileceğinden inhalasyon sonrası da oluşabilir. Yan etkileri arasında iskelet kaslarında görülen tremor ve kramplar, taşikardi, kardiyak aritmiler, hipokalemi sayılabilir(107).

Antikolinergikler: Büyük hava yollarında, kısmen de küçük hava yollarında bulunan düz kaslar kolinerjik sinirlerle inerve edilir. Kolinerjik sinirler muskaranik reseptörler yolu ile refleks bronkokonstrüksiyona yol açarlar. Günümüzde halen kullanılmakta olan antikolinergik ilaçlar selektif olmayıp  $M_1$  ve  $M_3$  muskaranik reseptörleri bloke ederler. KOAH'da hava yolu

obstrüksiyonunun en önemli komponentinin kolinerjik tonus artışı olduğu ve reversibilitayı sağladığı düşünülmektedir(107). Antikolinerjiklerin etkilerinin başlaması  $\beta_2$ -aganistlerden daha yavaştır. Etkinin başlama süresi 3-30 dakikadır. Bu nedenle “gerektiğinde “kullanılması bakımından  $\beta_2$ -aganistler kadar elverişli değildir. Zirve etkileri 30-90 dakikada görülür. Etki süreleri 6-10 saattir. Oksitropium bromür, ipratropium bromürden daha uzun etkiye sahiptir. Tiyotropium bromür 1.5-2 saatte pik etkiye ulaşır ve etkisi 10-15 saat sürer. KOAH akut atağında antikolinerjik ajanlar,  $\beta_2$ -aganistlere göre etkileri yavaş başlamasına karşın  $\beta_2$ -aganistler kadar etkili bronkodilatatörlerdir(108). Antikolinerjiklerin prostatizm, veya mesane boynunda obstrüksiyon, konstipasyon, sekresyonları kurutma ve glokomu presipite etme gibi sistemik yan etkileri mevcuttur(2,108).

**Metilksantinler:** metilksantinler KOAH’ın tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Metilksantinlerin en yaygın olarak kullanılanı teofilindir. Teofilin büyük ve küçük hava yollarında etkilidir. Metilksantinler fosfodiesteraz enzimini nonselektif olarak inhibe ederek hücre içi adenosin monofosfat (AMP) konsantrasyonunu artırarak düz kası gevşetirler(108). Bronkodilatatör etkilerini, cAMP’nin yıkımından sorumlu olan fosfodiesteraz tip III ve tip IV izoenzimini inhibe etmek sureti ile gösterirler. Benzer mekanizma ile pulmoner düz kası gevşeterek pulmoner hipertansiyonu düşürür. Ayrıca adenosin ve prostoglandin inhibisyon yapıcı ketokolamin salınımını artırıcı, solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini artırıcı, diürez yapıcı diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici etkilere sahiptir(1). Teofilin ve aminofilin oral veya intravenöz olarak kullanılmaktadır. Teofilinin intravenöz uygulamasında önerilen doz, daha önce teofilin almıyorsa 5-6mg/kg(20 dakikadan daha uzun sürede verilmesi şeklinde) yükleme dozunu takiben, 8-12 mcg/ml serum konsantrasyonu elde edilecek şekilde idame dozudur. Bu doz genelde 0.5mg/kg/saat kadardır. Aminofilin dozu teofilin/0.8 olarak hesaplanır. Hastaların durumu stabil olunca uzun etkili oral teofilin preparatlarına geçilir. Teofilinin terapötik kan düzeyi 8mcg/ml iken yan etkileri ise 20mcg/ml’de oluşur(2). Teofilinin başlıca yan etkileri; gastrik irritasyon, bulantı, ishal, baş ağrısı, tremor, huzursuzluk, uyku bozukluğu, epileptik atak ve kardiyak aritmilerdir(3).

#### **2.6.1.2 Glikokortikosteroidler:**

Oral veya parenteral kortikosteroidler akut KOAH ataklarında kullanılır ve genellikle yarar sağlar. Kronik oral kortikosteroid tedavinin stabil KOAH’da yararlı olduğuna dair kanıtların olmayışı ve bu tedavinin uzun süre kullanımının oluşturduğu ciddi yan etkiler nedeniyle, KOAH’da kronik oral steroid tedavisi önerilmemektedir. İnhal kortikosteroidlerin KOAH tedavisindeki yerleri hala tartışmalıdır. Son yapılan ISOLDE, EUROSCOP ve

Copenhag City çalışmalarında, inhale kortikosteroid tedavisinin KOAH'ta yıllık FEV<sub>1</sub> kaybını azaltmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık, inhale kortikosteroid tedavisinin bir grup hastada etkili olduğu ve ağır KOAH'lı hastalarda semptomları, atak sayısını ve şiddetini azaltabildiği bildirilmiştir(81).

Tüm KOAH konsensuslarındaki ortak nokta KOAH'ta kortikosteroidlerin kullanımının tartışmalı olduğunun belirtilmesidir.

ERS konsensusu; basamak tedavisinde hafif KOAH'ta inhaler steroid önerilmiyor. Orta ve ağır KOAH olgularında bronkodilatörlerin kombine kullanımına karşın semptomlar sürüyorsa denenmesi öneriliyor: oral steroid 0.4-0.6mg/kg dozunda prednizolon (veya eşdeğeri) 2-4 hafta ya da inhaler steroidler en çok 2000µg/gün dozunda 6-8 hafta denenmeli, semptomatik düzelme yada FEV<sub>1</sub>'de predikte değerin %10'u yada mutlak 200 ml artış varsa minimal doz inhaler steroid ile devam edilmeli. Yıllık FEV<sub>1</sub> kaybı 50 ml'den fazla ise yine inhaler steroid verilebileceği belirtiliyor. Akut atakta ise; hafif atakta klasik tedaviye 48 saatte yanıt yoksa yada hafif atağın başında wheezing mevcut ise ve ağır atakta oral yada IV steroid kullanılması öneriliyor(3).

ATS konsensusu; ATS'nin steroid kullanımı konusundaki tutumu oldukça kısıtlayıcı. Akut atakta bile mutlak kullanım önerilmiyor. Kullanıldığında ise ancak kısa süreli olması öneriliyor. Uzun süreli kullanımın ise ancak reversibilitesi pozitif ve astmatik komponenti olanlarda uygun olacağı ve bu olgularda ise inhaler steroidlerin yararının gösterilememiş olması nedeniyle oral steroidlerin tercih edildiği belirtiliyor(2).

NLHEP(The National Lung Health Education Program) konsensusu; bu programda da kortikosteroidler çok fazla önerilmesede, tüm tedavilere karşın semptomları süren olgularda 14 günlük 40mg/gün dozunda oral prednizolon kullanılması ve bu sürede FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF, 6- 12 dakika yürüme testi, dispne skoru ve gece semptomlarında azalma varsa yine oral steroid ile devam edilmesi öneriliyor. İnhaler steroidler ancak astmatik komponenti olan selektif olgularda öneriliyor. Akut atakta ise sistemik steroidlerin yararlı olduğu ve hastanede kalış süresini kısalttığı belirtiliyor(4).

Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu konsensusu; toraks derneğinin KOAH tanı ve tedavi rehberinde ise uzun süreli basamak tedavisinde diğer tüm tedavilerle yanıt alınmadığında steroidlerin denenmesi öneriliyor. 1000-2000µg/gün beclometazon dipropionat veya eşdeğeri inhaler steroid ile başlanıp, 6-12 hafta uygulandıktan sonra olumlu spirometrik yanıt alınırsa düşük doz inhaler steroid ile devam edilir, yanıt yoksa kesilir. Ağır

atakta ve hafif atakta tedaviye yanıt alınmadığında yada hafif atağın başlangıcında wheezing varsa sistemik steroid kullanılır(81).

### **2.6.1.3 Diğer Farmakolojik Tedaviler**

Aşılar: influenza aşıları, KOAH'lı hastalarda ciddi hastalık ve ölümleri %50 oranında azaltabilir. Bu aşılar her yıl, yılda bir kez (sonbaharda) yada iki kez (sonbaharda ve kışın) yapılmalıdır. İnfeksiyonların sıklığı ve ağırlığına göre, seçilmiş olgularda pnömokok aşısı uygulanması düşünülebilir(4,81).

Antibiyotikler; KOA'nın infeksiyöz alevlenmeleri ve diğer bakteriyel infeksiyonların tedavisi dışında, antibiyotik kullanımı önerilmemektedir(4).

Mukolitik (Mukokinetik, Mukoregülatör) ilaçlar; koyu balgamı olan hastaların küçük bir kısmı mukolitiklerden yararlanabilmekle beraber, bu ilaçların yararlarının genel olarak çok az olduğu görülmektedir. O nedenle, mevcut kanıtlara göre bu ilaçların yaygın kullanımı önerilmez(4).

Antioksidan Ajanlar; antioksidanların özellikle N-asetilsisteinin alevlenmelerin sıklığını azalttığı ve tekrarlayıcı alevlenmeleri olan hastaların tedavisinde rolü olabileceği gösterilmiştir(4).

Alfa-1 Antitripsin Artırma Tedavisi; şiddetli kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliği ve kesinleşmiş amfizem tanısına sahip genç hastalar, alfa-1 antitripsin tedavisine aday olabilirler. Ancak bu tedavi çok pahalı olup pek çok ülkede mevcut değildir ve alfa-1 antitripsin eksikliği ile ilişkili olmayan KOAH'ta önerilmemektedir(4).

### **2.6.1.4 Farmakolojik Olmayan Tedavi**

Rehabilitasyon; pulmoner rehabilitasyon, egzersizle ilgili sorunlar, görece sosyal izolasyon, ruhsal durumdaki değişiklikler (özellikle depresyon), kas güçsüzlüğü ve kilo kaybı gibi bir dizi akciğer dışı sorunun çözümünü içerir. Hastalığın tüm evrelerindeki KOAH'lı hastalar, hem egzersiz toleransında, hemde nefes darlığı ve yorgunluk semptomlarında sağladığı iyileşme nedeni ile egzersiz eğitim programlarından yararlanırlar(4).

Oksijen Tedavisi; kronik solunum yetmezliği olan hastalara uzun süreli oksijen uygulamasının (en az günde 15 saat ), yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Uzun süreli oksijen tedavisi genellikle şu özelliklere sahip evre IV ağır KOAH'lı hastalara başlanır:  $PaO_2 \leq 55$  mmHg yada  $SaO_2 \leq \%88$  (hiperkapni eşlik etsin yada etmesin) veya pulmoner hipertansiyon kanıtı, kalp yetmezliğini düşündüren periferik ödem veya polisitemi

(hemetokrit >%55) varsa; PaO<sub>2</sub> 55-60mmHg yada SaO<sub>2</sub> %89 ise. Uzun süreli oksijen tedavisinin amacı, deniz seviyesinde ve istirahatte başlangıç PaO<sub>2</sub>'yi en az 60 mmHg'ya yükseltmek ve/veya SaO<sub>2</sub>'nin en az %90 olmasını sağlamaktır. Böylece yeterli oksijen sunumu sağlanarak yaşamsal önemdeki organ fonksiyonları korunacaktır(4).

Ventilasyon Desteği; mekanik ventilasyonun stabil KOAH'ın rutin tedavisinde rolü yoktur. Evre IV ağır KOAH'lı hastaların akut alevlenmelerinde mekanik desteğin asıl amacı, mortalite, morbidite ve semptomları azaltmaktır. Ventilatör desteği hem negatif yada pozitif basınçlı cihazların kullanıldığı noninvazif mekanik ventilasyonla, hem de invazif mekanik ventilasyonla sağlanır(4).

Cerhi Tedaviler; KOAH'ta uygulanan cerrahi tedaviler arasında büllektomi, akciğer hacim küçültme cerrahisi ve akciğer transplantasyonu sayılabilir. Bu tedavi ancak seçilmiş KOAH vakalarında uygulanır(4).

KOAH'ın uzun süreli basamak tedavisi Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberinde Tablo 8'de özetlenmiştir(81)

Basamak	Özellik	Tedavi	Düşünceler
1	Semptom yok	<b>Risk faktörlerinden kaçınma</b>	Sigara içiminin bırakılması Tozlu/dumanlı ortamlardan kaçınma
2	Hafif değişken semptomlar	Risk faktörlerinden kaçınma <b>Gerektikçe kısa etkili bronkodilatör</b>	Gerektikçe kısa etkili inhale $\beta_2$ -agonist veya antikolinerjik
3	Hafif-orta dereceli sürekli semptomlar	Risk faktörlerinden kaçınma <b>Düzenli bronkodilatör tedavi</b> Gerektikçe kısa etkili bronkodilatör	Düzenli olarak kısa etkili inhale antikolinerjik veya kısa etkili inhale $\beta_2$ -agonist veya uzun etkili inhale $\beta_2$ -agonist (ilaç seçiminde bireysel semptomatik yanıt, maliyet ve olası yan etkiler dikkate alınmalıdır)
4	Semptomların kontrolü yetersiz veya semptomlarda hafif/orta artış varsa	Risk faktörlerinden kaçınma <b>Kombine bronkodilatör tedavi</b> Gerektikçe kısa etkili bronkodilatör	Kısa etkili inhale antikolinerjik, kısa/uzun etkili $\beta_2$ -agonist veya daha şiddetli vakalarda yavaş salımlı oral teofilini de içeren iki-üç ilaç kombinasyonu
5	4.basamaktaki tedaviye rağmen, semptomların kontrolü yetersiz veya semptomlarda hafif/orta artış varsa	Yukarıdaki tedaviye ek olarak • <b>deneme inhale steroid tedavisi</b>	Yüksek doz inhale steroid (1000-2000 $\mu$ g beklamatazon veya eşdeğeri) 6-12 hafata uygulandıktan sonra, olumlu spirometrik yanıt alınırsa doz düşürülerek sürdürülür, yanıt yoksa kesilir.
6	Uygun tedaviye rağmen semptomların kontrolü yetersizse	Yukarıdaki tedaviye ek olarak • <b>İnhale steroid tedavisi</b> (şiddetli vakalarda ve sık alevlenme geçirenlerde) • <b>Akciğer rehabilitasyonu</b>	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Uzun süreli oksijen tedavisi</b>(solunum yetmezliği varsa)</li> <li>• <b>Cerrahi tedaviyi düşün</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastalığın şiddeti arttıkça bir üst basamak tedaviye geçilir.</li> <li>• Hastalığın şiddeti artmadıkça veya ciddi yan etkiler ortaya çıkmadıkça düzenli tedavi değiştirilmeden uzun süre uygulanır.</li> <li>• Kronik astmada uygulanan bir alt basamağa inme yaklaşımı KOAH'ta uygulanmaz.</li> <li>• Başarılı bir tedavi için tüm basamaklarda hasta eğitimi büyük önem taşımaktadır.</li> </ul>			

## 2.7.KOAH'ta Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi, kişinin sağlık durumu ile ilgili subjektif düşüncelerini ifade eder. Dolayısıyla, hastaya ait bazı fizyolojik ölçümlerle veya hekimin saptadığı hastalık bulguları yada fonksiyonel kapasite ile ilgili bulgularla çelişebilen bir ölçümdür(1).

Hastalıkların günlük yaşam aktivitelerine ne derecede etki ettiğini anlamak amacıyla geliştirilen yaşam kalitesi anketleri 2 gruba ayrılır(1).

1-Genel sağlık anketleri(jenerik yaşam kalitesi anketleri)

2-Hastalıklara özgü anketler(spesifik yaşam kalitesi anketleri)

Genel sağlık anketleri hastanın genel sağlık durumu hakkında bilgi verirler. Bu tip anketler ile değişik hastalıkların, hastanın hastanın subjektif sağlık durumu üzerindeki etkileri sorgulanabilir. Tekrarlanabilir özellikleri vardır. Hastalar arasında kıyaslama imkanı verirler. Aynı zamanda farklı hasta grupları ve takip programları arasında da bu kıyaslama mümkün olur. Genel sağlık anketlerinin dezavantajları ise spesifik bir hastalık için yeterince duyarlı olmamalarıdır. Genel sağlık anketlerinin iyi tanınan bazı örnekleri şunlardır(1):

1-SIP (Sickness Impact Profile)

2-SF-36 (Short Form Health Survey)

3-QWB (Quality of Well Being)

4-NPH (The Nottingham Health Profile)

Hastalığa özgü anketler genel sağlık anketlerine göre daha duyarlıdır. Çünkü özel bir hastalığı değerlendirmek üzere sorular içerirler. Dolayısı ile hastalığın seyrinde, örneğin bir tedavi girişimi ile meydana gelebilecek değişiklikleri fark edecek derecede duyarlıdır. Kronik akciğer hastalıklarının spesifik olarak değerlendirilmesi için geliştirilmiş anketlerden bazıları şunlardır(1):

1-SGRQ (St.Georges Respiratory Questionnaire)

2-CRDQ (Chronic Respiratory Disease Questionnaire)

3-AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)

4-LWAQ (Living With Asthma Questionnaire)

SGRQ (St.Georges Respiratory Questionnaire);

SGRQ astım ve KOAH'lı hastalarda sağlık durumunu ölçmek için dizayn edilmiştir. Bronşektazili hastalarda kullanım içinde geçerlidir ve kifoskolyoz ve skolyozlu hastalarda başarı ile kullanılagelmiştir. Kistik fibrozis için uygun değildir. İki bölümdür. Birinci bölüm semptomların skorunu, ikinci bölüm ise aktivite ve etki skorlarını verir. Ayrıca toplam skor elde edilir.

Bölüm 1(soru 1-8) hastaların 1 ay ile 1 sene arasında değişebilen önceki bir peryotta semptomlarını hatırlamalarını kapsar. Tam bir epidemiyolojik araç olarak tasarlanmamıştır, amacı hastanın mevcut respiratuar problemlerini algılamasını değerlendirmektir. Orjinal versiyonunun validasyonu(geçerliliği) 12 aylık geri çağırma peryodu ile yapılmıştır. Daha yakın bir zamanda 1 aylık bir geri çağırma periyoduna sahip versiyonunun validasyonunda yapılmıştır. Bu versiyon 12 aylık versiyona göre daha zayıf psikometrik özelliklere sahiptir ve daha düşük semptom ve total skorlar verir. 3 aylık geri çağırma peryodu tatmin edici düzeyde kullanılagelmiştir. Özet olarak 3 ay ve 1 yıllık versiyonlar en iyi özellikleri sağlarlar ve birbirlerine özel bir avantajları yoktur. 1 aylık versiyon ise çalışma süresinin gerektirdiği durumlarda kullanılmalıdır.

Bölüm 2 (soru 9-16) hastanın yakın zamandaki mevcut durumunu bildirir (örneğin bu günlerde nasıl olduğunu). Aktivite skoru hastanın günlük fiziksel aktivitelerinde duyduğu rahatsızlığı ölçer. Etkiler skoru psiko-sosyal fonksiyonlarda duyduğu rahatsızlığı geniş oranda kapsar. Validasyon çalışmaları bu komponentin respiratuar semptomlar bölümüyle ilişkili olduğunu bunun yanı sıra egzersiz performansı (6 dakika yürüme testi), günlük yaşamda nefes darlığı (MRC nefes darlığı skoru) ve mood rahatsızlıkları (anksiyete, depresyon) ile kuvvetli ölçüde korele olduğunu göstermiştir. Bundan dolayı etkiler skoru, anketlerin, respiratuar hastaların yaşamlarında tecrübe ettikleri rahatsızlıkları tamamen geniş oranda kapsayan en geniş komponentidir. 0 ila yüz puan arasında bir skalsı vardır. 0 mükemmel sağlık durumunu, 100 ise en kötü durumu bildirir(110).

Anket hastanın dikkatinin dağılmayacağı sessiz bir yerde ve ideal olarak hasta bir masa ya da sıraya oturtularak tamamlanmalıdır. Hastaya niçin bu anketi doldurdukları ve bizim için onların hastalıkları ile ilgili neler hissettiklerini ve hastalığın onları nasıl etkilediğini anlamamızda ne kadar önemli olduğu anlatılmalıdır. Hastadan anketi olabildiğince dürüst olarak tamamlaması istenmelidir. Her soruya cevap vermesi gerektiği ve aklında soru işareti kalan yerlere cevap vermek için yakında birisinin olacağı açıklanmalıdır(110).

SGRQ gözetim altında kendi başına uygulanan bir anket olarak dizayn edilmiştir. Bu şu anlama gelmektedir: hasta anketi kendi başına tamamlar ancak birileri eğer gerekirse tavsiyede bulunmak üzere orada olmalıdır. Hastaların cevapları ailesi, arkadaşları veya kurum üyelerinin fikirlerinden etkilenmemelidir. Anket hastanın kendi sağlığı hakkındaki fikirlerini ortaya çıkartmak için tasarlanmıştır, başkasının değil! Eğer hastanın eşi veya arkadaşı hastaya eşlik ederse onları ayrı bir alanda bekletilir. Yine hastalara SGRQ'yu evde tamamlamaları için izin verilmez(110).

### **Semptom skalaları;**

KOAH ekspiratuar akımda ilerleyici azalma ve artan nefes darlığı, öksürük ve balgam ile karakterize bir grup hastalığı (kronik bronşit ve amfizemide içeren) tanımlar. GOLD, ERS, ATS ve BTS tarafından yayınlanan uzlaşma raporları KOAH tanısında spirometrinin yanında bu semptomların değerlendirmesinin önemini vurgular. Akciğer fonksiyonları hava yolu kısıtlılığı düzeyinin önemli bir objektif göstergesi olsa da semptom şiddetinin hastalar tarafından bildirilmesi hastalık aktivitesinin izlenimi, tedavinin düzenlenmesi ve sonuçların değerlendirilmesi için bağımsız bir ölçüdür. KOAH popülasyonun da klinik çalışma içeriğinde solunum semptomlarının şiddetini ve sonuçlarını inceleyen az yöntem vardır. Bazal Dispne İndeksi//Transizyon Dispne İndeksi, Modifiye Medical Research Council Dispne Skalası, Oxygen Cost Diagram ve Borg Skalası nefes darlığı ölçümünde kullanılır ama öksürük ve balgamı değerlendirmez. Kronik akciğer hastalığı şiddeti indeksinin süresi ve üç ay hatırlama dönemi kontrollü klinik çalışmalardaki tedavi sonuçlarını değerlendirmede yardımcı değildir. SGRQ veya CRDQ gibi durum-spesifik sağlık-ilişkili yaşam kalitesi ölçüleri semptom şiddetini değerlendirmek için düzenlenmemiştir, daha çok semptomların günlük aktiviteler ve genel duruma olan yansımalarını inceler. Bu ölçülerin hiçbiri günden güne semptomların şiddetini veya değişkenliğini değerlendirmez. Aslında, bu güne kadar KOAH'ta günden güne semptom değişikliğini değerlendiren yayınlanmış, geçerli ölçüler yoktur. BCSS (Breatlessness, Cough and Sputum Skalası) KOAH'lı hastaların klinik çalışmalarında

solunum semptomlarının şiddetinin izlemi ve tedavinin etkinliğini değerlendiren kesin, kullanımı kolay bir yöntemin gerekliliği karşısında geliştirilmiştir. Günlük olarak düzenlenmiştir ve olgulara KOAH'ın üç semptomunu değerlendirip bildirmeleri istenir (nefes darlığı, öksürük ve balgam). BCSS'nin günlük şeklinde düzenlenmiş olması, araştırmacılar ve klinisyenlere semptom değişkenliğini görme olanağı sağlar ve bu hasta popülasyonunda semptom şiddetinin zaman içindeki seyrini gösterir. Nefes darlığı, öksürük ve balgam çeşitli uzlaşım raporlarında KOAH'ın kardinal semptomları olarak bildirilmiştir, ve bu popülasyonda solunum semptomlarının kontrolü ve azaltılması için planlanan farmakoterapiden en fazla etkileneceklerdir. BCSS kısa, üç maddeli, hasta tarafından bildirilen sonuç ölçüsüdür. Üç semptomun her biri tek bir madde ile tanımlanır. Hastalardan her semptom/maddeyi 5 puan 0-4 arası değişen bir skala üzerinden değerlendirmesi istenir. Yüksek skorlar semptomun daha şiddetli olduğunu yansıtıyordu. Günlük toplam skor üç maddenin puanlarının toplamından oluşur ve 0-12 arasında değişir. BCSS skalasında 1 puanlık bir düşüşün semptom şiddetinde belirgin azalmaya karşılık gelir(111,112)

### 3.MATERYAL METOD

Çalışmaya Mayıs 2004-Mayıs 2005 yılları arasında KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalar arasından GOLD'a (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Global Girişim) göre hastaneye yatış endikasyonu olan 67 hasta alındı. Hastalar Selçuk üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği'ne yatırıldı.

Hastalar tedavilerine göre iki gruba ayrıldı.

Grup 1 hastaları intravenöz steroid tedavisi alan hastalardan, grup 2 hastaları ise yüksek doz inhaler steroid alan hastalardan oluşturuldu. KOAH tedavileri şu şekilde düzenlendi.

#### **Grup 1:** (1 mg/kg IV steroid alan grup)

1)Bu gruptaki hastalara 1 mg/kg/gün metilprednizolon IV tek dozda sabah 10 gün devamlı uygulandı. 10. günden itibaren (taburcu olma kriterleri sağlandığında) toplam steroid dozu günlük yarı doza inilerek 4 gün içinde oral tedaviye geçildi. 15. gün parenteral steroid kesilip tedaviye kuru toz inhaler şeklinde Budosonide 320 mcg/doz sabah 1 akşam 1 verildi (Formoterol Fumarat Dihidrat + Budosonide kombine preparatı içinde).

2)Daha önce Teofilin kullanmayan veya klirensi etkileyecek herhangi bir durumu olmayanlarda başlangıçta 6 mg/kg yükleme dozu 30 dakikada verildi, idame dozu 0.5 mg/kg/saat şeklinde ayarlandı.

3) Formoterol Fumarat Dihidrat 9mcg/doz sabah 2 akşam 2 (yüksek doz) kuru toz inhaler şeklinde 14 gün verildi. 15.günden itibaren (taburcu olma kriterleri sağlandığında) doz yarıya inilerek sabah 1 akşam 1 şeklinde verildi.

4)Tiotropium 18mcg/doz sabah 1 kuru toz inhalasyonu şeklinde verildi.

5) O2 inhalasyonu 2lt/dk aralıklı, günlük 8 saat verildi

6) Levofloksasin 500mg oral sabah 1 tablet 7 gün verildi(taburcu olma kriterleri sağlandığında kesilecek).

7) Hastalar IV steroid aldıkları süre boyunca (öngörülen 14 gün) oral pantoprazol sodyum 40 mg sabah 1 tablet alacaklar.

8) Kurtarıcı ilaç olarak gereksinim duyulduğunda salbutamol sulfata ( kısa etkili  $\beta_2$  mimetik) inhaler veya nebül solusyonu şeklinde verilecek.

## **Grup 2:** (inhaler steroid alan grub)

1)Bu grup hastalara uzun etkili  $\beta_2$  mimetik ve uzun etkili inhaler kortikosteroid tedavisi uygulanacak. Hastalara bu ilaçların kombine preparatı verilecek. Hastalar bu tedaviyi 14 gün kullanacaklar, 15. günden(taburcu olma kriterleri sağlandığında) itibaren doz yarıya inilecek ve bu şekilde tedavi idame ettirilecek.

2)Bu gruptaki hastalarda grup 1'deki standart tedaviyi alacaklar (grup 1 için,2.3.4.5.6.7.8.maddeler grup 2 içinde uygulanacak)

Grup 1'de 36 hasta grup 2'de 37 hasta çalışmaya alındı. Grup1'de 1 hasta tedavi esnasında myokard enfarktüsü geçirdiği için, 1 hasta tedavi esnasında sigara içtiği tespit edildiği için çalışmadan çıkarıldı. Grup 2'de 1 hasta tedaviye uyum sağlamadığı için, 1 hasta kontrollere gelmediği için, 1 hasta solunum fonksiyon testine koopere olamadığı için ve 1 hastada takipiler esnasında pankoast tümörü saptandığı için çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastalar erkeklerden seçildi.

Hastalara standart olarak yatışında ve taburculuğunda PA Akciğer grafileri, sol yan Akciğer grafisi, tam kan, rutin biyokimya( glukoz, üre, kreatinin, Na, K, SGOT, SGPT, LDH, total protein, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, CRP), EKG, tetkikleri yapıldı.

Tüm hastalara yatışında, tedavinin 15. gününde ve tedavinin 30. gününde akciğer fonksiyon testleri hasta istirahat durumunda iken yapıldı. Her seferinde ardışık yapılan üç ölçümün en iyi olanı seçildi. FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>, FEF<sub>25-75</sub> (ERS kriterlerine göre), DLCO, DLCO/VA (ATS 95 kriterlerine göre) değerleri ölçüldü. Ölçümlerde V<sub>max</sub> 2100 Sormedics marka spirometri cihazı kullanıldı. Bütün ekipmanlar ATS ve ERS kriterlerine uygundu(114). Spirometride akciğer volüm ve DLCO değerleri 1993 yılında ERS tarafından yayınlanmış referanslara uygundu(113). Ölçülen değerlerin %5'in altında olanları normalin alt sınırı olarak kabul edildi ( %95 confidence interval (95%CL) metodu kullanıldı). Difüzyonla ilgili parametrelerin hesaplanmasında Tek soluk yöntemi uygulandı. Bütün ölçüm sonuçları standart internasyonel unit(SI) şeklinde sunuldu(115).

Tüm hastalara yatışında HRCT (yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi) tetkiki yapıldı. Hastalar anamnez, fizik muayene, DLCO değerleri, SFT değerleri, HRCT sonuçları yorumlanarak, ERS(3), ATS(2) ve GOLD(4) kriterlerine göre amfizem olan ve olmayanlar olmak üzere ayrıldı. Ayrıca SFT parametreleri kullanılarak ERS(3), ATS(2) ve GOLD(4) kriterlerine göre hastalar reversibilitesi olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı.

Tüm hastaların yatışında, tedavinin 15.gününde ve tedavinin 30.gününde istirahat halinde oksijensiz arter kan gazlarına bakıldı. Kan gazları ABL 555 Date Behring Cihazı ile ölçüldü.

Tüm hastaların paket/yıl cinsinden sigara içme öyküsü, boy ve ağırlıklarına göre vucut kitle indeksi(BMI), yıl cinsinden KOAH anamnez süreleri ve yine yıl cinsinden KOAH için aldıkları tedavi süreleri hesaplandı.

Tüm hastalara yatışında ve tedavi başlangıcından 4 hafta sonra St.Georges Respiratory Questionnaire(SGRQ) yaşam kalitesi anketi uygulandı.

Tüm hastalara yatışından itibaren 30 gün süre ile günlük nefes darlığı, öksürük ve balgam skalası (BREATHLESSNESS, COUGH AND SPUTUM SCALE (BCSS)) uygulandı. Sonuçlar günlük olarak kaydedildi.

Hastaların stabil dönemlerinde GOLD klavuzuna göre evre 0,1,2,3,4 olmak üzere evrelemesi yapıldı(4).

- Evre 0: Riskli hasta- kronik öksürük ve balgam çıkarma; akciğer fonksiyonları henüz normal.
- Evre I: Hafif KOAH- Hafif hava akımı sınırlaması ( $FEV_1/FVC < 70$ , ama  $FEV_1 \geq \%80$ , beklenenin) ve her zaman olmamakla birlikte, genellikle kronik öksürük ve balgam çıkarma.
- Evre II: Orta KOAH- Hava akım sınırlamasında artış ( $\%50 \leq FEV_1 \leq \%80$ , beklenenin) ve tipik olarak eforda oluşan nefes darlığı ile birlikte, genellikle semptomlarda ilerleme.
- Evre III: Ağır KOAH- Hava akımı sınırlamasında daha ileri artış ( $\%30 \leq FEV_1 \leq \%50$ , beklenenin), artan nefes darlığı ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen tekrarlayıcı alevlenmeler.
- Evre IV: Çok ağır KOAH- Ağır hava akımı sınırlaması ( $FEV_1 < \%30$ , beklenenin) veya kronik solunum yetmezliği vardır. Bu komplikasyonlar varsa,  $FEV_1$  değeri beklenenin  $\%30$ 'nun üstünde olsa bile, hastada çok ağır KOAH (Evre IV) bulunabilir.

Hastalar ayrıca akut atak tipinin ve karakterinin belirlenmesi için Anthoniesen sınıflamasına göre Tip I, Tip II ve Tip III olmak üzere 3 sınıfa ayrıldı. Nefes darlığı, balgam volümü ve pürülansının artışı Tip-I (ağır dereceli alevlenme), bu üç semptomdan ikisinin

varlığı Tip-II (orta dereceli alevlenme) akut atak olarak tanımlandı. Üç semptomdan birisi ve ek olarak son beş gün içinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, başka bir nedene bağlı olmayan ateş, solunum sayısı ve nabız sayısında (stabil döneme göre) %20 artış olması Tip-III (hafif dereceli alevlenme) akut atak olarak sınıflandı(83,84,97).

Hastaların takipler boyunca kurtarıcı ilaç gereksinimleri (kısa etkili  $\beta_2$  mimetik) not edildi. Haftada 7 veya daha fazla kullanım gereksinimi duyanlar sık, haftada 1-7 arasında kullanım gereksinimi duyanlar nadir ve hiç gereksinim duymayanlar hiç olarak sınıflandırıldı. Ayrıca tedavi esnasında gelişen hiperglisemi not edilerek gruplardaki oran ve sayıları tespit edildi. Hastaların takipleri esnasında akut alevlenme geçirip geçirmediikleri sorgulandı, sonuçlar var-yok şeklinde not edildi.

Hastalar tedavi sonrası taburcu etme kriterleri olduğu zaman taburcu edildi. Taburcu etme kriterleri: 1- hemodinamik stabilite 2- BCSS semptom skorunun düzelmesi 3- SFT düzelmesi 4- AKG düzelmesi ve stabil seyretmesi 5- genel durum düzelmesi 6- uyku durumu düzelmesi 7-günlük aktivitelerini yapabilme( yürüyebilme, yeme içme, giyinme , vb..) 8- parenteral tedavi kesildikten sonra 12-24 saat stabil olma 9- inhale  $\beta_2$  agoniste 4 saatten uzun aralıklarla gereksinim duyulması şeklinde konsensüsüne uygun olarak düzenlendi.

Gönüllüleri dışlama kriterleri olarak şunlar belirlendi; stabil KOAH hastaları, korpulmonalesi olan hastalar, devamlı O<sub>2</sub> gereksinimi olan hastalar ve komplike komorbiditesi ( pnomoni, aktif tüberküloz, pulmoner emboli, akciğer kanseri, bronşektazi, yaygın akciğer fibrozisi veya intertisyel akciğer hastalığı. vs) olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecek. Ayrıca hastalara takip ve tedavi süresince (1 ay) sigara bırakılacak. Takip süresinde sigara içtiği hekim, hemşire veya tıbbi personel tarafından gözlenen hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Bu çalışma S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Veriler bilgisayar ortamına aktarılarak “SPSS10.0 for Window’s” programı yardımı ile istatistiksel analizler yapıldı. Veriler  $\pm$  standart sapma ve yüzde olarak özetlendi. Parametrik şartlarda iki grubun karşılaştırılması için “Studen t” testi, tedavi öncesi-sonrası değişimin karşılaştırılması için ”Pared t” testi uygulandı. Parametrik şartları sağlamayan durumlarda gruplar içi karşılaştırmada “Mann Whitney” testi, tedavi öncesi-sonrası değişimin karşılaştırılması için “Wilcoxon” testi uygulandı. Gruplar arası farklılıklar tespit edildi. Katogorik veriler “Chi-square” testi yardımı ile analiz edildi. Anlamlılık seviyesi  $p<0.05$  olarak alındı.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıç noktasındaki özellikleri tablo 9’da özetlenmiştir. Çalışma kriterlerine uyan grup 1’de 34 hasta, grup 2’de 33 olmak üzere toplam 67 hasta çalışmaya alındı. Grup1’de 1 hasta tedavi esnasında myokard enfarktüsü geçirdiği için, 1 hasta tedavi esnasında sigara içtiği tespit edildiği için çalışmadan çıkarıldı. Grup 2’de 1 hasta tedaviye uyum sağlamadığı için, 1 hasta kontrollere gelmediği için, 1 hasta solunum fonksiyon testine koopere olamadığı için ve 1 hastada takipler esnasında pankreas tümörü saptandığı için çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastalar erkekti. Grup 1’deki hastaların yaş ortalaması 65.6±8.2, grup 2’deki hastaların yaş ortalaması 67.0±9.4 idi. Bu iki grup arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel bir fark tespit edilmedi(P>0.05). Her iki grup arasında KOAH süresi, sigara hikayesi, BMI ve tedavi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi(P>0.05).

Grup 1’deki hastaların ortalama FEV<sub>1</sub>’i 1.37±0.58 litre ve beklenen değeri (%) 48.9±20.5 idi. Grup 2’deki hastaların ise ortalama FEV<sub>1</sub>’i 1.64±0.64 litre ve beklenen değeri (%) 59.7±22.4 idi. İki grup arasında başlangıç FEV<sub>1</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi(P>0.05). her iki gruptaki hastaların ortalama başlangıç PO<sub>2</sub> ve PCO<sub>2</sub> değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P>0.05).

Grup 1’deki hastalardan Anthonisen sınıflamasına göre 21’i (%61.8) Tip I, 5’i (%14.7) TipII, 8’i (%23.5) Tip III atak geçiriyordu. Grup 2’deki hastalardan 11’i (%33.3) TipI, 12’si (%36.4) Tip II ve 10’uda (%30.3) Tip III atak geçiriyordu. (Tablo 10)

Tablo 10: anthonisen sınıflamasına göre grup 1 ve grup 2 deki hastaların dağılımı

ANTHONİSEN SINIFLAMASI	Grub 1	Grub 2	P
TİP I	21 (%61.8)	11(%33.3)	P<0.05
TİP II	5(%14.7)	12(%36.4)	P<0.05
TİP III	8(%23.5)	10(%30.3)	P<0.05
$X^2=6.22$ SD=2			

“GOLD”’den KOAH evrelemesine göre hastaların sayıları ve yüzdeleri Tablo 11 de özetlenmiştir. Grup 1 ve grup2 arasında GOLD evresine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05).

Tablo 11: GOLD evresine göre hastaların grup 1 ve grup 2’deki dağılımları

<b>GOLD EVRESİ</b>	<b>Grub 1</b>	<b>Grub 2</b>	<b>P</b>
0	0(%0)	0(%0)	P>0.05
1	2(%5.9)	6(%18.2)	P>0.05
2	13(%38.2)	14(%42.4)	P>0.05
3	11(%32.4)	11(%33.3)	P>0.05
4	8(%23.5)	2(%6.1)	P>0.05

Grup 1’deki hastaların 17 ‘sinin (%50), grup 2 deki hastaların 12’sinin (36.4) reversibilitesi pozitif bulundu. İki grup arasında reversibilite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05). Grup 1’deki hastaların 31’inde (%91.2), grup 2’deki hastaların 6’sında (%18.2) amfizem saptandı. Her iki grup arasında amfizem açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P>0.05).(Tablo 12)

Tablo 12: Grup 1 ve Grup 2’de hastaların amfizem ve reversibiliteye göre dağılımları.

<b>REVERSİBİLİTE</b>	<b>Grub 1</b>	<b>Grub 2</b>	<b>P</b>
(+) HASTA	17(%50)	12(36.4)	P>0.05
(-) HASTA	17(%50)	21(%63.6)	P>0.05
<b>AMFİZEM</b>			
(+) HASTA	31(%91.2)	27(%81.8)	P>0.05
(-) HASTA	3(%8.8)	6(%18.2)	P>0.05

Tablo 9: grup 1 ve grup 2 başlangıç noktasında hastaların özellikleri

	<b>Grub 1</b>	<b>Grub 2</b>	<b>P</b>
Yaş(yıl)	65.6±8.2	67.0±9.4	P>0.05
KOAH süresi (yıl)	10.5±6.5	10.9±7.5	P>0.05
Sigara hikayesi (paket yıl)	44.7±24.6	50.1±21.9	P>0.05
BMI	23,8±4.7	25.8±4.9	P>0.05
Tedavi Süresi(yıl)	5.8±4.7	4.6±3.6	P>0.05
Lökosit sayısı	9617.7±3000.3	10339.4±5137.1	P>0.05
Sedimantasyon hızı	22.9±21.9	38.6±27.5	P<0.05
CRP	31.3±53.9	32.8±52.2	P>0.05
Glukoz	111.3±35.3	102.9±14.4	P>0.05
<b>Spirometri izlenmesi</b>			
FEV1 (L)	1.37±0.58	1.64±0.64	P>0.05
FEV1 (beklenen %)	48.9±20.5	59.7±22.4	P>0.05
FVC(L)	2.67±0.89	2.98±0.96	P>0.05
FVC (beklenen %)	74.9±24.9	83.9±25.6	P>0.05
FEV1/FVC (%)	49.9±10.5	55.3±11.7	P=0.05
<b>Arter kan gazı incelemesi</b>			
PaO2	56.9±13.2	61.1±13.1	P>0.05

PaCO <sub>2</sub>	41.2±8.3	38.7±6.3	P>0.05
PH	7.40±0.04	7.42±0.04	P<0.05
SaO <sub>2</sub>	86.7±8.4	89.3±7.7	P<0.05
	Grub 1	Grub 2	P
<b>SGRQ Verileri</b>			
Aktivite skoru	95.5±8.0	88.0±14.7	P>0.05
Etki skoru	72.5±15.2	60.0±21.7	P<0.05
Semptom skoru	80.2±11.8	76.4±12.5	P>0.05
Total skor	80.0±10.4	71.5±16.7	P<0.05
<b>BCSS Verileri</b>			
Nefes Darlığı skoru	3.9±0.3	3.5±0.5	P<0.05
Öksürük skoru	2.7±1.1	2.7±0.9	P>0.05
Balgam skoru	2.5±1.2	2.4±0.9	P>0.05
Total skor	9.2±2.2	8.6±1.8	P>0.05

Grup 1'deki hastaların ortalama sedimantasyon değeri 22.9±21.9 den tedavi sonrası 8.9±9.5 düştü, istatistiksel olarak anlamlı bulundu(P<0.05). Grup 2'deki hastaların sedimantasyon değeri ise 38.6±27.5'den tedavi sonrası 34.03±25.95'e düştü, fakat oran istatistiksel olarak anlamsız bulundu(P>0.05). CRP düzeyi grup 1'deki hastalar da 31.3±53.9 den tedavi sonrasında 12.11±17.68'e düştü, bu oran istatistiksel olarak anlamlı idi(P<0.05), fakat grub 2'deki CRP'de olan düşme istatistiksel olarak anlamsız bulundu(P>0.05).Lökosit sayısı grup 1'de 9617.7±3000.3'den tedavi sonrası 14076±3857.8'e yükseldi, oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.05). Grup 2 de ise bu oran 10339.4±5137.1'den 8245.5±2367.7'e düştü, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu(P<0.05). Grub 1 ve grup 2 deki hastaların St.Georges solunumsal anketinin tüm parametreleri (aktivite, semptom, etki, total) tedavi öncesine göre tedavi sonrası değerleri düşme eğiliminde idi. Aradaki fark hem grup 1 hemde grup 2 için istatistiksel olarak anlamlı bulundu(P<0.05). Grup1 ve grup 2 deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13: Grup1 ve grup 2 deki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri

GRUB 1			
	Tedavi Öncesi Değer	Tedavi Sonrası Değer	P
Sedimantasyon(mm/h)	22.9±21.9	8.9±9.5	P<0.05*
CRP	31.3±53.9	12.11±17.68	P<0.05*
Lökosit sayısı(mm <sup>3</sup> )	9617.7±3000.3	14076±3857.8	P<0.05*
Glukoz	111.3±35.3	102.0±30.6	P>0.05
SGRQ verileri			
Aktivite skoru	95.5±8.0	55.10±23.56	P<0.05*
Semptom skoru	80.2±11.8	44.57±18.03	P<0.05*
Etki skoru	72.5±15.2	37.40±14.7	P<0.05*
Total skor	80.0±10.4	43.98±16.08	P<0.05*
GRUB 2			
	Tedavi Öncesi Değer	Tedavi Sonrası Değer	P
Sedimantasyon	38.6±27.5	34.03±25.95	P>0.05
CRP	32.8±52.2	24.64±37.34	P>0.05
Lökosit	10339.4±5137.1	8245.5±2367.7	P<0.05*
Glukoz	102.9±14.4	98.66±12.98	P>0.05
SGRQ verileri			
Aktivite skoru	88.0±14.7	53.71±23.03	P<0.05*
Semptom skoru	76.4±12.5	40.65±23.69	P<0.05*
Etki skoru	60.0±21.7	29.37±16.0	P<0.05*
Total skor	71.5±16.7	38.69±17.63	P<0.05*

Değişim yüzdeleri [(tedavi öncesi-tedavi sonrası)/tedavi sonrasıx100] her iki grup arasında karşılaştırıldığında; grup 1 ve grup 2 arasında, sedimantasyon değişim yüzdeleri arasında ve lökosit değişim yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken(P<0.05), CRP ve St.Georges solunumsal anketi parametrelerinin değişim yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi(P>0.05). Bulgular Tablo 14de özetlenmiştir.

Tablo 14: Grub 1-Grub 2 değişim yüzdelerinin karşılaştırılması

	GRUB 1	GRUB 2	P
Sedimantasyon	43,6±51.7	26.7±124.2	P<0.05
CRP	56.3±193.9	194.9±760.8	P>0.05
Lökosit	62.23±75.79	8.13±37.36	P<0.05
Glukoz	1.6±37.59	2.83±15.67	P>0.05
SGRQ verileri			
Aktivite skoru	40.6±24.89	40.33±23.13	P>0.05
Semptom skoru	43.48±21.9	48.05±27.15	P>0.05
Etki skoru	46.46±21.77	49.39±25.74	P>0.05
Total skor	43.99±20.9	46.40±21.69	P>0.05

Solunum fonksiyon parametreleri ve arter kan gazı analizleri yatışında(0.gün), tedavinin 15.gününde(15.gün) ve tedavinin 30.gününde (30.gün) karşılaştırıldığında şu sonuçlar elde edildi. Grup 1 için; FEV<sub>1</sub>(L), FEV<sub>1</sub>(%), FVC(L) ve FVC(%) değerlerinin 0-15.gün ve 0-30.gün değişim değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu(P<0.05). PaCO<sub>2</sub> için 0-15gün değişimi istatistiksel olarak anlamsızken(P>0.05), 0-30.gün değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu(P<0.05). PaO<sub>2</sub> değerleri için 0-15.gün ve 0-30.gün değişimi istatistiksel olarak anlamlı idi(P<0.05). 0-15.gün SaO<sub>2</sub> değişimi istatistiksel olarak anlamlı iken(P<0.05), 0-30. gün değişimi anlamsız bulundu(P>0.05).

Grup 2 için; FEV<sub>1</sub>(L) ve FEV<sub>1</sub>(%) değişimleri 0-15günler ve 0-30.günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu(P<0.05). FVC(L) ve FVC(%) değerleri ise 0-15 günler arası değişimi istatistiksel olarak anlamlı iken(P<0.05), 0-30 günler arası değişimi istatistiksel olarak anlamsızdı(P>0.05). PaO<sub>2</sub> için 0-15.günler ve 0-30.günler arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı idi(P<0.05). PaCO<sub>2</sub> ve SaO<sub>2</sub> için olan değişimler ise 0-15 günler arası istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0.05), 0-30 günler değişimler istatistiksel olarak anlamsız bulundu(P>0.05). bulguların özeti Tablo 15’de verilmiştir.

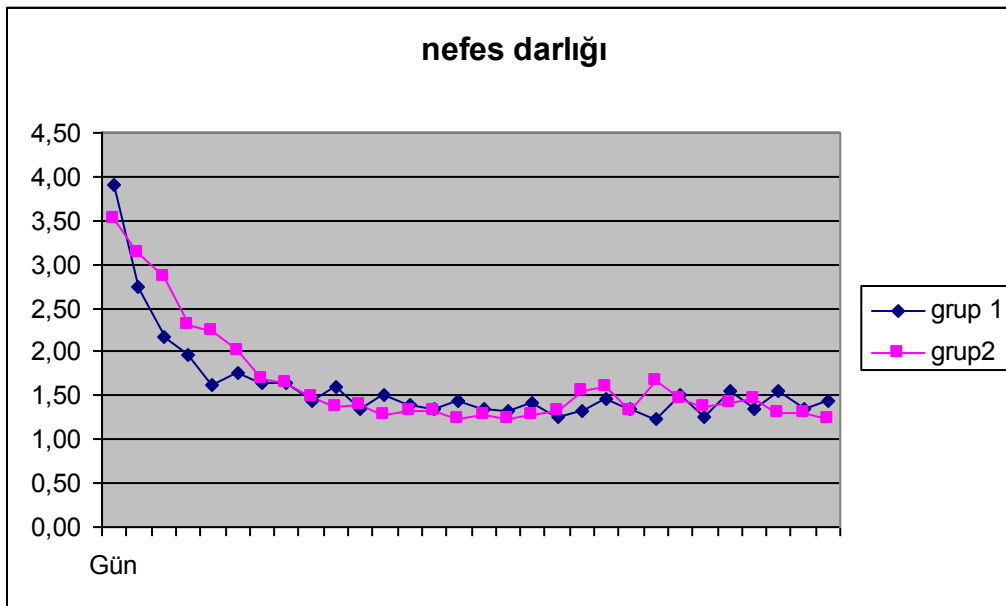
Tablo 15: PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>(L) ve FEV<sub>1</sub>(%) değişimleri 0-15günler ve 0-30.günler arasında

<b>GRUP 1</b>						
	0.GÜN	15.GÜN	P	0.GÜN	30.GÜN	P
FEV <sub>1</sub> (L)	1.37±0.5	1.85±0.8	P<0.05	1.37±0.5	1.55±0.6	P<0.05
FEV <sub>1</sub> (%)	48.9±20.45	66.08±29.9	P<0.05	48.9±20.45	55.55±24.5	P<0.05
FVC(L)	2.67±0.88	3.46±1.05	P<0.05	2.67±0.88	3.04±0.96	P<0.05
FVC(%)	74.97±24.88	95.32±26.32	P<0.05	74.97±24.88	84.08±24.08	P<0.05
<b>GRUP 1</b>						
	0.GÜN	15.GÜN	P	0.GÜN	30.GÜN	P
PaCO <sub>2</sub>	41.21±8.3	40.39±8.1	P>0.05	41.21±8.3	38.05±6.04	P<0.05
PaO <sub>2</sub>	56.92±13.14	69.18±14.48	P<0.05	56.92±13.14	62.19±16.05	P<0.05
SaO <sub>2</sub>	86.66±8.4	92.34±5.7	P<0.05	86.66±8.4	88.45±10	P>0.05
<b>GRUP 2</b>						
	0.GÜN	15.GÜN	P	0.GÜN	30.GÜN	P
FEV <sub>1</sub> (L)	1.64±0.6	1.86±0.8	P<0.05	1.64±0.6	1.76±0.7	P<0.05
FEV <sub>1</sub> (%)	59.66±22.36	67.78±28.96	P<0.05	59.66±22.36	63.69±24.40	P<0.05
FVC(L)	2.97±0.9	3.2±0.9	P<0.05	2.97±0.9	3.11±0.8	P>0.05
FVC(%)	83.84±25.5	90.54±25.08	P<0.05	83.84±25.5	86.69±21.67	P>0.05
<b>GRUP 2</b>						
	0.GÜN	15.GÜN	P	0.GÜN	30.GÜN	P
PaCO <sub>2</sub>	38.72±6.2	37.13±6.67	P<0.05	38.72±6.2	38.59±6.4	P>0.05
PaO <sub>2</sub>	61.06±13.13	67.77±13.63	P<0.05	61.06±13.13	66.39±15.6	P<0.05
SaO <sub>2</sub>	89.32±7.6	91.92±7.65	P<0.05	89.32±7.6	90.4±9.1	P>0.05

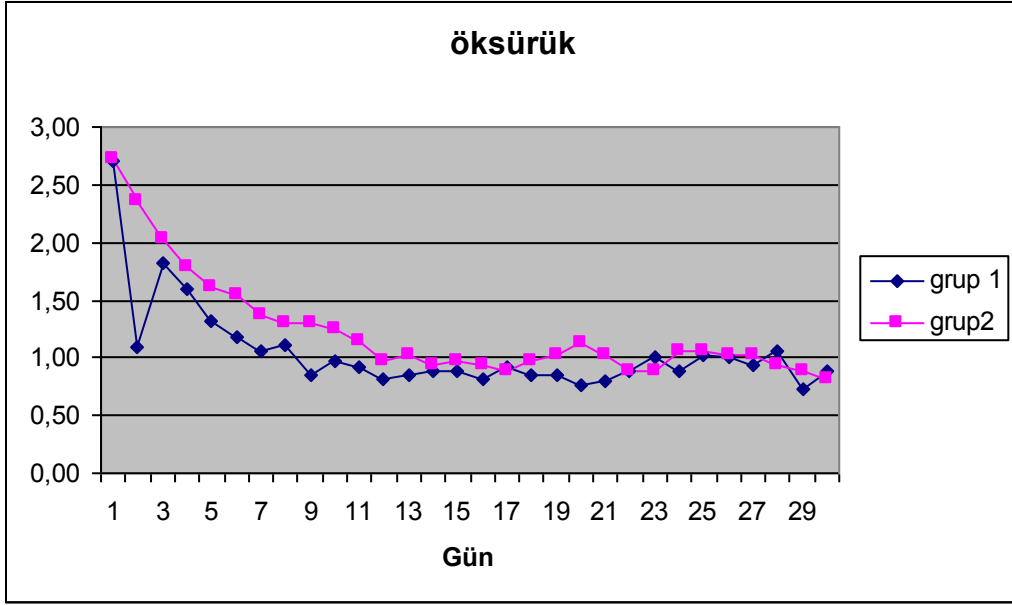
Solunum fonksiyon testleri parametreleri ve arter kan gazı parametreleri açısından her iki grup arasında, başlangıç ve tedavi sonrası değerlerinin yüzde değişimleri arasında zaman bağımlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi( $P>0.05$ )

Grup 1 için kurtarıcı ilaç gereksinimi duymayan hasta sayısı 17(%50) iken grup 2 için bu sayı 17(%51.5) olarak saptandı. Grup 1 için kurtarıcı ilaca nadir gereksinim duyan hasta sayısı 13(%38.2), grup 2 de 11(%33.3) olarak bulundu. Yine grup 1 için sık kurtarıcı ilaç gereksinimi duyan hasta sayısı 4(%11.8) iken grup 2 de 5(%15.2) olarak bulundu. Kurtarıcı ilaç gereksinimleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi( $P>0.05$ ). Grup 1 de 7 (%20.6) hastada hiperglisemi tespit edilirken grup 2 de hiçbir hastada hiperglisemi tespit edilmedi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $P<0.05$ ). Grup 1'deki 1 hastada myopati gelişirken grup 2 de hiçbir hastada myopati gelişmedi.

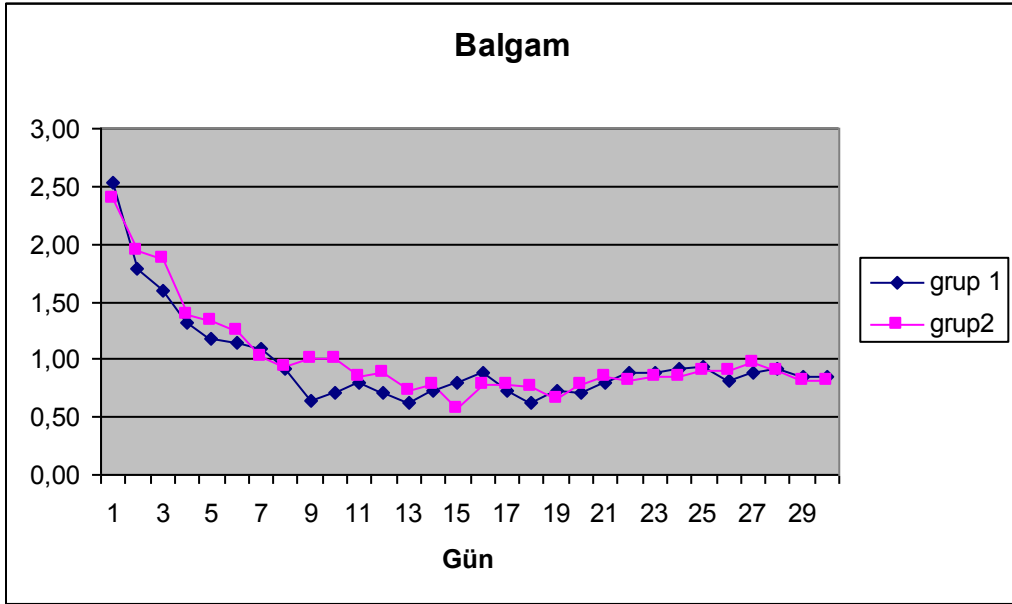
Grup 1 ve grup 2 için BCSS skalasının; nefes darlığı, öksürük, balgam ve toplam skorlarının 30 günlük period içinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu( $P<0.05$ ). Her iki grup arasında yüzde değişimler açısından zaman bağımlı olarak istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi( $P>0.05$ ). BCSS skalasının, nefes darlığı, öksürük, balgam ve total değerleri 30 günlük periodda grafiksel olarak Şekil 2,3,4,5de verilmiştir.



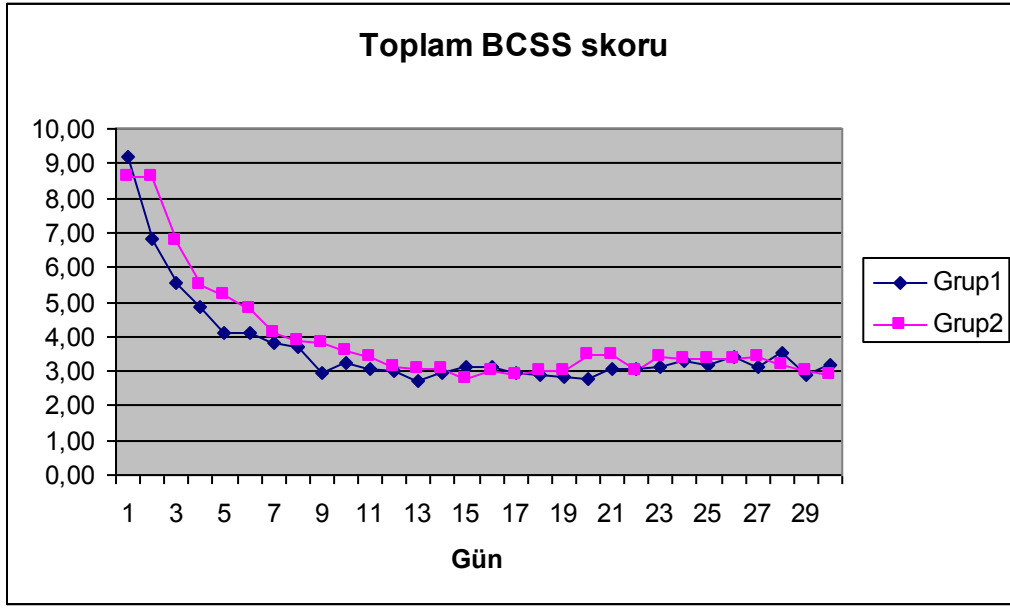
Şekil 2: BCSS, nefes darlığı değerlerinin tedavi süresi boyunca seyri



Şekil 3: BCSS, öksürük değerlerinin tedavi süresi boyunca seyri



Şekil 4: BCSS, balgam değerlerinin tedavi süresi boyunca seyri



Şekil 5: BCSS, toplam değerlerinin tedavi süresi boyunca seyri

## 5.TARTIŞMA

Astımda steroidlerin terapötik etkisi anti inflamatuvar etkisine ve adrenerjik sistem aracılıklı bronkodilatasyonu artırmasına bağlıdır. KOAH patogeneğinde de inflamasyon ve bronkokonstriksiyon yer aldığına göre steroidler bu hastalıkta da etkili olmalıdır. Fakat stabil KOAH hastalarında sistemik steroid tedavisinin sonuçları tartışmalıdır(116).

KOAH'da sıklıkla hospitalizasyonu gerektirecek kadar şiddetli ataklar gelişir. Atak tedavisinde bronkodilatör ve antibiyotik tedavisine ilave olarak sistemik steroid kullanımı sık uygulanan bir tedavi şeklidir(117). Çalışmaların sonuçları genellikle KOAH ataklarında steroidlerin etkili olduğunu göstermektedir.

Emerman ve ark(118). yaptıkları çalışmada, KOAH ataklarında erken uygulanan iv. Metilprednizolon tedavisinin etkinliği araştırılmış, 50 yaş üstünde astımı olmayan 96 hastaya, acile geldikleri ilk yarım saat içinde ya serum fizyolojik veya tek doz 100 mg metilprednizolon enjeksiyonu uygulanmış, tedaviden önce ve tedavinin ikinci ve üçüncü saatlerinde FEV1 ve FVC artışı, plasebodan üstün bulunmamış. Ayrıca hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 48 saat içinde acile başvurma oranları da farklı bulunmamış. Bizim çalışmamızda hem iv hem inhaler steroid alan grupta başlangıç değerlerine göre FEV1 ve FVC değerlerinde anlamlı derecede düzelme görülürken bu çalışmada görülmemesinin sebebi steroidin tek doz uygulanması olabilir.

Rostom ve ark(119). Atak döneminde bulunan 24 KOAH hastası ile yaptığı çalışmada, ilk 3 gün iv. her 6 saatde bir metilprednizolon uygulaması sonrasında, 32 mg/gün dozunda oral tedaviye geçilmiş daha sonra her 2 günde bir doz 4 mg azaltılarak kesilmiş, hastalara standart tedavi olarak nebulize  $\beta_2$  agonist ve teofilin verilmiş. Bu grup hastalar plasebo ile karşılaştırıldığında, her grupta FEV1 ve FVC, tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmış. Bir aylık takip sonunda iki grup arasında fark bulunamamış. Bizim çalışmamızda, iv ve inhaler steroid alan gruplar plasebo ile karşılaştırılmamasına rağmen, FEV1 ve FVC tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı ve 15 ve 30 günlük takip sonunda iki grup arasında fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

Albert ve ark(120). Akut solunum yetersizliği gelişmesi nedeni ile hastaneye yatırılan KOAH'lı 44 hastada, metilprednizolon tedavisinin etkinliği araştırılmış, metilprednizolon verilen 22 hasta, iv plasebo verilen 22 hasta ile karşılaştırılmış. 12. saatdeki ilk ölçümleri 18. saatdeki ölçümleri ve 72. saatdeki ölçümlerinde FEV1 değerlerinde anlamlı düzelme saptanmış. Çalışma süresince 3 hastada, hiperglisemi, psikoz ve gastrointestinal kanama

saptanmış, bizim çalışmamızda iv metilprednizolon ve inhaler steroid alan grularda FEV1 değerlerinde anlamlı düzelme saptandı. Bizim çalışmamızda, iv steroid alan grupta 7 hastada hiperglisemi, bir hastada myopati izlendi. Bu yan etkiler, iv steroid tedavisine bağlandı.

Davies ve ark(121). Çalışmalarında atak nedeni ile hastaneye yatırılmış olan 28 KOAH olgusuna 14 gün boyunca 30 mg/gün dozunda oral prednizolon vermişler. Çalışmada plasebo grubunu 22 hasta oluşturmuş. Standart tedavi olarak, bronkodilatör nebulizasyonu, antibiyotik ve oksijen inhalasyonu uygulanmış. Hastaların günlük spirometri ölçümleri yapılmış ve semptom skor kayıtları alınmış. 6 hafta sonra ölçümler tekrarlanmış. Bizim çalışmamızda ise 14 gün boyunca 1mg/kg/gün iv steroid alan grup, inhaler steroid alan grupla karşılaştırıldı. Standart tedavi olarak her iki grup inhaler bronkodilatör, antibiyotik ve oksijen inhalasyonu aldı. Spirometrik ve arteriyel kan gazı ölçümleri 0-15 ve 30. günlerde tekrarlandı. Davies ve arkadaşlarının çalışmasında, steroid alan grupta FEV1 plaseboya kıyasla daha hızlı ve daha büyük oranda artmış. Bizim çalışmamızda, iv steroid alan grupla inhaler steroid alan grup arasında, FEV1, FVC, PaO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub> değerleri arasında tedaviye yanıt bakımından 15. ve 30. günler arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca bizim çalışmamızda, her iki grup arasında yaşam kalitesi (SGRQ) ve semptom skorları (BCSS) bakımından tedavi sonrası değerler arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Fakat her iki grupta tedavi sonrası yaşam kalitesi ve semptom skorları belirgin olarak düzeldi.

Niewoehner ve ark(122). 80 hastadan oluşan iki gruba iki ve sekiz haftalık iki farklı tedavi planı uyguladılar. Her iki grupta ilk 3 gün iv metilprednizolonu günde 4 sefer 125 mg dozunda vermişler ve sonraki günlerde 60 mg/gün dozunda başlanan oral prednizolonu basamak şeklinde azaltarak kesmişler. Sonuçlarını 111 hastadan oluşan plasebo grubu ile karşılaştırmışlar. Hastaların standart tedavileri ve takipleri 6 ay sürdürülmüş. Tedavi yetersizliği plasebo grubunda daha yüksek ve hastanede kalış süreleri daha uzun bulunmuş. FEV1 steroid alan grupta hızla artış göstermiş ve 2. hafta sonunda gruplar arasında fark kaybolmuş. Her iki steroid tedavi grubunda tedavi yetersizliği açısından bir üstünlük bulunmamış. Bu çalışma KOAH ataklarında sistemik steroid tedavisinin iki haftadan daha uzun sürede devam ettirilmesinin gereksiz olduğunu göstermiştir. Bizde çalışmamızda iv steroid tedavisini 14 gün boyunca verdik, tedavi etkinliği bakımından inhaler steroid alan grup arasında bir fark bulamadık. Bizim çalışmamız KOAH atağında sistemik steroid yerine inhaler steroidlerin verilebileceğini düşündürmektedir.

Maltais ve ark(123). KOAH ataklarında, nebulize budesonidin etkinliğini araştırmışlar, bu KOAH ataklarında inhalasyon yolu ile steroid kullanımının etkinliğini

araştıran tek çalışmadır. Çalışma üç grup ile yapılmış. 71 hastaya günde 4 sefer 2 mg budesonid nebulizasyonu, 62 hastaya günde 2 sefer 30 mg oral prednizolon ve 66 hastaya plasebo verilmiş. Standart tedavi olarak beta-2 agonist nebulizasyonu, ipratropium bromid nebulizasyonu, oral antibiyotik ve oksijen inhalasyonu uygulanmış. Üç gün sonunda postbronkodilatör FEV1 değerleri steroid alan gruplarda plasebodan daha yüksek bulunmuş. Ancak steroid grupları arasında fark bulunamamış. PaCO<sub>2</sub>'yi azaltma oranı en yüksek prednisolon alan grupta tespit edilmiş.. Bizim çalışmamız iki ayrı grup ile yapıldı birinci gruptaki hastalara 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon iv yoldan iki eşit dozda sabah akşam verildi. Birinci gruba 34 hasta dahil edildi ikinci gruptaki hastalara 1280 µg/gün dozunda inhaler budesonid iki eşit dozda sabah akşam kuru toz inhaler şeklinde verildi. Grup ikiye 33 hasta dahil edildi. Plasebo grubu alınmadı. Standart tedavi olarak β<sub>2</sub> agonist inhalasyonu tiotropium inhalasyonu oral antibiyotik ve oksijen inhalasyonu uygulandı. 15 . ve 30. günlerde kontrol parametrelerine bakıldı. 15. ve 30. gün sonunda başlangıç FEV1 değerleri her iki grupta da anlamlı derecede yükseldi. Ancak bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> ve SaO<sub>2</sub> 'deki 15. ve 30. günler arasındaki düzelmeler grup içinde anlamlı iken gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Her iki gruptaki hastaların yaşam kaliteleri ve semptom skorları tedavi sonrasında belirgin düzelmeye gösterirken gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Bu çalışma ve bizim çalışmamız, nonasidotik KOAH ataklarında budesonid inhalasyonunun sistemik prednizolon tedavisine alternatif olabileceğini göstermiştir. Böylece sistemik steroidlerin hiperglisemi, miyopati, psikoz, immunsupresyon ve benzeri yan etkilerine de maruz kalınılmamış olur.

Sonuç olarak, steroidlerin KOAH ataklarında FEV1'de hızla düzelmeye sağladığı, semptomları hızla azalttığı, hastanede kalış süresini kısalttığı, yaşam kalitesini düzelttiği ve tedavide yetersizliği azalttığı söylenebilir. Steroidlerin KOAH ataklarındaki faydalı etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Steroidler, beta reseptörler ve inflamasyon üzerine olumlu etkileri ile yararlı olabilirler. KOAH ataklarında, hava yolu inflamasyonuna eozinofillerin eklenmesi ve mukozada ödem oluşması steroid tedavisine alınan yanıtın nedenleri olabilir. Steroidler beta adrenerjik agonistler ile sinerji gösterirler. Steroidler düz kas hücreleri üzerinde beta-2 adreno reseptörlerin upregülasyonunu sağlarlar, beta-2 agonistler ise steroidlerin antiinflamatuvar etkilerini artırır. Bu etkileşim de KOAH ataklarında steroid kullanımının olumlu etkilerine önemli katkı sağlamaktadır.

Bu konuyla ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Hasta sayısı artırılarak, kontrol ve takip süreleri uzatılarak ve ayrıca plasebo grubu da eklenerek ileri çalışmaların yapılmasının daha iyi sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

## 6.ÖZET

KOAH, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu ve ekonomik yük olmaya devam etmekte, prevalansı ve buna bağlı mortalite giderek artmaktadır. Bronkodilatatör ilaçlar, KOAH'ın semptomatik tedavisinin temel ilaçlarıdır. KOAH'ta kortikosteroidlerin kullanımı tartışmalıdır. Sistemik steroidlerin yan etkilerinin fazla olmasına rağmen akut KOAH ataklarında sıklıkla kullanılmaktadır.

İnhaler steroidler, akut astım ataklarında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bizim amacımız, inhaler steroidlerin KOAH akut alevlenmelerinde de başarıyla kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Çalışmaya KOAH akut alevlenmesi olan 67 hasta dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=34) 1 mg/kg/gün iv metilprednizolon verildi. İkinci gruba (n=33), 1280 µg/gün inhaler budesonide uygulandı. Hastalara yatışında ve tedavi sonrası 15. ve 30. günlerde solunum fonksiyon testi ve kan gazı analizleri yapıldı. Tüm hastalara günlük BCSS skalası uygulandı. Hastaların yatışında ve tedavi sonrası birinci ayında SGRQ yaşam kalite anketi uygulandı. Çalışma sonucunda, 15. ve 30. gün sonunda başlangıç FEV1 değerleri her iki grupta anlamlı derecede yükseldi. Ancak bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kan gazı parametrelerindeki 15. ve 30. günler arasındaki düzelmeler grup içinde anlamlı iken gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Her iki gruptaki hastaların yaşam kaliteleri ve semptom skorları tedavi sonrasında belirgin düzelme gösterirken gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Bizim çalışmamızda, iv steroid alan grupta 7 hastada hiperglisemi, bir hastada myopati izlendi. Bu yan etkiler, iv steroid tedavisine bağlandı.

İnhaler steroidin sistemik etkisinin az olmasından dolayı prednizolona göre yan etkileri de az olmaktadır. İnhaler budesonide ve prednizolon uygulamasının her ikisinde KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda hava akımını artırmıştır. KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda, inhaler steroid uygulanması iv prednizolona alternatif olarak kullanılabilir. Fakat KOAH alevlenmeli klinik olgularda inhaler steroid uygulamasının uzun süreli etkilerine dair ileri çalışmalar yapılmalıdır.

## 7.SUMMARY

COPD is a world wide continues health and economical problem and according to its increased prevalence also mortality is increased. Bronchodilators are common drugs of COPD symptomatic treatment. Using steroids in COPD patients is an argument. Although adverse effects of systemic steroids are high, these drugs are being used frequently in COPD exacerbations.

Inhaler budesonide has been used successfully to treat acute asthma exacerbation. Our aim is to investigate whether inhaler steroids are used successfully in COPD exacerbations or not.

67 COPD exacerbated patients are included to study. Patients were divided into two groups. 1 mg/kg/day iv prednisolone is given to first group(n=34) and to second group( n=33) 1280 µg/day inhaler budesonide is given. Patients were analysed with lung function test and blood gases at the beginning of the treatment and fifteen and thirteen days after treatment. After the study, at the end of the fifteen and thirteen days initial FEV1 levels are increased at both groups but were not statistically significant when compared these two groups. Blood gas levels were meaningful in groups but not expressive when compared the groups. Both two groups' life quality and symptom scores were improved but there was no significant differences between groups. In our study, hyperglycemia at seven patients, myopathy at one patients are shown that observed with iv prednisolone. These adverse effects are related with iv prednisolone treatment.

Inhaler Budesonide had less systemic activity than prednisolone as indicated by a higher incidence of hyperglycemia observed with prednisolone. Both budesonide and prednisolone improved airflow in COPD patients with acute exacerbations. Inhaler budesonide may be an alternative to oral prednisolone in the treatment of nonacidotic exacerbations of COPD but further studies should be done to evaluate its long-term impact on clinical outcomes after an initial episode of COPD exacerbation.

## 8.KAYNAKLAR

1. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı:Epidemiyoloji ve doğal gelişim. Umut S, Erdiñ E(Editörler). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul:Turgut yayıncılık;2000:8-25.
2. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am J Crit Care Med 1995; 152: s77-s120.
3. Siafakas NM, Vermeiere P. Pride NB et al.European Respiratory Society Consensus Statement. Optimal assessment and management of COPD. Eur Respir J 1995; 8: 1398-1420.
4. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity &mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases.Bethesda, MD: US Department. of Health andHuman Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 2003.
5. Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide:Epidemiology and incidence. Chest 2000; 117:1S-4S.
6. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology Respir Care. 2003 Dec;48(12):1185-1191.
7. Petty TL. A new national strategy for COPD. J. Respir Dis 1997;18:365-369.
8. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. Tüberküloz ve Toraks 1976;24:3-18.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Araştırma, Planlama ve Koordinasyon Kurulu Başkanlığı. Hastalık İstatistikleri. 1964-1994. SB APK Dairesi Yayınları, Ankara;1995.
10. Samurkaşoğlu B.Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Saryal BS, Acıcan T (Editörler). Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.
11. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and contrribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1436-1442.
12. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1498-1504.

13. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000;117:5S-9S
14. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996;6:253-258
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Araştırma, Planlama ve Koordinasyon Kurulu Başkanlığı. Hastalık İstatistikleri. 2002. SB APK Dairesi Yayınları, Ankara;2003.
16. Joos L, Pare PD, Sandford AJ. Genetic risk factors of chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2002;132:27-37.
17. Edwin K. Silverman. Genetic Epidemiology of COPD. *Chest* 2002; 121(Suppl 3):1-6.
18. Zieliński J, Bednarek M, and the Know the Age of Your Lung Study Group. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest* 2001; 119: 731-736
19. Ulvestad B, Bakke B, Melbostad E, et al. Increased risk of obstructive pulmonary disease in tunnel workers. *Thorax* 2000; 55: 277-282
20. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994 Nov 16;272(19):1497-505
21. X Xu, 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: 1056- 1061
22. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender Bias in the Diagnosis of COPD. *Chest* 2001; 119:1691–1695
23. Vestbo J, Hansen EF. Airway hyperresponsiveness and COPD mortality. *Thorax* 2001;56:11S-14S
24. Vestbo J, Prescott E. Update on the “Dutch hypothesis” for chronic respiratory disease. *Thorax* 1998;53:15S19S.
25. Svanes C, Omenaas E, Heuch JM, Irgens LM, Gulsvik A. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J* 1998; 12:1366-70.

26. Morgan WJ. Maternal smoking and infant lung function. Further evidence for an in utero effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:689-90.
27. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997; 52:895-9.
28. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1984. Publication No. 84-50205.
29. Celi BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS /ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946
30. Norbert F. Voelkel, William MacNee. Chronic Obstructive Lung Diseases. Volume 2, Chapter 24. Stephan I. Rennard, David M. Daughton. *Smoking Cessation*. 2002.
31. Katja Radon, Kerstin Büsching, Joachim Heinrich, H.-E. Wichmann, Rudolf A. Jöres, Helgo Magnussen, and Dennis Nowak. Passive Smoking Exposure. A Risk Factor for Chronic Bronchitis and Asthma in Adults. *Chest* 2002; 122:1086–1090
32. Frank D. Gilliland, Yu-Fen Li, And John M. Peters. Effects of Maternal Smoking during Pregnancy and Environmental Tobacco Smoke on Asthma and Wheezing in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; Vol 163. pp 429–436
33. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G, Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 1;167(5):787-97
34. E Hnizdo, V Vallyathan. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med* 2003;60:237–243.
35. L. Trupin, G. Earnest, M. San Pedro, J.R. Balmes, M.D. Eisner, E. Yelin, P.P. Katz, P.D. Blanc. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 462–469.

36. Hasan Gani, Zehra Seyfikli, V. Kenan Çelik, İbrahim Akkurt, Öznur Abadoğlu. Kırsal Alandaki Kadınlarda Biomass Maruziyetinin Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Enzim Aktivitelerine Etkisi. *Toraks Dergisi*, 2000;1:13-18
37. Künzli N, Ackermann-Lieblich U, Brandli O, Tschopp J.M, Schindler C, Leuenberger P, on behalf of the Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults (SAPALDIA) – team. Clinically "small" effects of air pollution on FVC have a large public health impact. *Eur Respir J* 2000; 15: 131-136
38. Anto J.M, Vermeire P, Vestboz J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 982–994
39. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur Respir J* 2001; 17: 1024–1033.
40. Prescott E, Lange P, Vestbo J, and the Copenhagen City Heart Study Group. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1109-1114
41. Prescott E, Bjerg A.M, Andersen P.K, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997; 10: 822–827.
42. Prescott E, Godtfredsen N, Vestbo J, Osler M. Social position and mortality from respiratory diseases in males and females. *Eur Respir J* 2003; 21: 821–826
43. Barbara K Butland, Ann M Fehily and Peter C Elwood. Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2512 middle aged men. *Thorax* 2000;55;102-108
44. Watson L, Margetts B, Howarth P, Dorward M, Thompson R, Little P. The association between diet and chronic obstructive pulmonary disease in subjects selected from general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 313–318.
45. Varkey AB. Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences. *Curr Opin Pulm Med*. 2004 Mar;10(2):98-103.
46. O’Byrne P. M, Postma D. S. The Many Faces of Airway Inflammation. *Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S41–S66.

47. Sethi S, Murphy TF. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State-of-the-Art Review. *Clinical Microbiology Reviews*. Apr. 2001, P. 336–363.
48. Sethi S. Bacterial Infection and the Pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117:286S–291S.
49. Saetta M, Turato G, Facchini MF, Corbino L, Lucchini ER, Casoni G, Maestrelli P, Mapp EC, Ciaccia A, And Fabbri ML. Inflammatory Cells in the Bronchial Glands of Smokers with Chronic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1633–1639.
50. Lams B.E.A, Sousa A.R, Rees P.J, Lee T.H. Subepithelial immunopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 512±516.
51. Kelly MG, Brown V, Martin L, Ennis M and Elborn JS. Comparison of Sputum Induction Using High-Output and Low-Output Ultrasonic Nebulizers in Normal Subjects and Patients With COPD. *Chest* 2002; 122:955–959.
52. Rutgers S.R, Timens W, Kauffman H.F, et al. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J* 2000; 15: 109-115.
53. Balzano G, Stefanelli F, Iorio C, De Felice A, Melillo EM, Martucci M, Melillo G. Eosinophilic Inflammation In Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Relationship With Neutrophils And Airway Function. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1486–1492.
54. Peter K. J. Comparison of the Structural and Inflammatory Features of COPD and Asthma. *Chest* 2000; 117:251S–260S.
55. Peter K. J. Remodeling in Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:S28–S38.
56. [www.patoloji.gen.tr/akciger\\_hast\\_2003.htm](http://www.patoloji.gen.tr/akciger_hast_2003.htm)
57. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R and et al. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.

58. Kikawada M, Ichinose Y, Miyamoto D, Minemura K, Takasaki M, Toyama K. Peripheral airway findings in chronic obstructive pulmonary disease using an ultrathin bronchoscope. *Eur Respir J* 2000; 15: 105-108
59. Saetta M, Turato G, Baraldo S, Zanin A and et al. Goblet Cell Hyperplasia and Epithelial Inflammation in Peripheral Airways of Smokers with Both Symptoms of Chronic Bronchitis and Chronic Airflow Limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1016–1021.
60. Lams BEA, Sousa AR, Rees PJ, Lee TH. Immunopathology Of The Small-Airway Submucosa In Smokers With And Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1518–1523.
61. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8 T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822–826.
62. Cosio Piqueras M.G, Cosio M.G. Disease of the airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 34, 41s–49s.
63. Shapiro SD. Evolving concepts in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2000 Dec;21(4):621-32.
64. Brij SO, Peacock AJ. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation. *Thorax* 1998;53:1075–1079
65. Tuder RM, Lee SD, Cool CC. Histopathology of Pulmonary Hypertension. *Chest* 1998; 114:1S-6S.
66. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, Seemungal TAR, Jeffries DJ, Warner TD, Wedzicha JA. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:30–35
67. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al. Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328:1732-1739.
68. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur Respir J* 1997; 10: 708–713

69. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 371-378
70. Barbera` JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892–905
71. George RB, San pedro GS. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical course and management . In Fishman AP(ed.). *Fishman’s Pulmonary Diseases and disorders (Third Edition) Vol.1.* Mc Graw-Hill Companies. 1998; 683-696.
72. Breslin E, van der Schans C, Breukink S, et al. Perception of Fatigue and Quality of Life in Patients With COPD. *Chest* 1998; 114:958–964.
73. Cleverley JR, Muller NL. Advances in radiologic assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2000 Dec;21(4):653-63.
74. Müller NL, Coxson H. Chronic obstructive pulmonary disease \* 4: Imaging the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:982–985.
75. Clark KD, Wardrobe-Wong N, Elliott J J, et al. Patterns of Lung Disease in a “Normal” Smoking Population Are Emphysema and Airflow Obstruction Found Together? *Chest* 2001; 120:743–747
76. Chin NK, Lim TK. A 39-Year-Old Smoker With Effort Dyspnea, Normal Spirometry Results, and Low Diffusing Capacity. *Chest* 1998; 113:231-3.
77. Chitkara RK, Sarinas PS. Recent advances in diagnosis and management of chronic bronchitis and emphysema. *Curr Opin Pulm Med.* 2002 Mar;8(2):126-36.
78. Stephen C, Nicholas RA. Lung-Function Testing In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic obstructive Lung Disease, vol 2 Voelkel M ed.*chapter 19 2002
79. Saryal BS. Solunum Fonksiyon Testleri. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.* Saryal BS, Acıcan T. Editörler. Ankara 2003.
80. British Thoracic Society Diagnosis And Management of Stable COPD. *Thorax* 1997;52:7S-15S
81. Erdinç E, Erk M, Kocabaş A, ve ark. (Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi* 2000;1-24.
82. Voelkel NF, Tuder R. COPD Exacerbation. *Chest* 2000; 117: 376S-379S
83. Erk M. Koah Alevlenmesi. *Solunum* 2003;5:285-290.

84. Pauwels R, Calverley P, Buist AS, et al. COPD Exacerbations: The Importance Of A Standard Definition. *Respir Med* 2004; 98: 99–107
85. Sohy C, Pilette C, Niederman M.S, Sibille Y. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and antibiotics: what studies are still needed? *Eur Respir J* 2002; 19: 966–975.
86. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002; 20: Suppl. 36, 9s–19s.
87. Monsó E, Rosell A, Bonet G, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 13: 338-342.
88. Cabello H, Torres A, Celis R, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1137–1144
89. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease\* 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73–80.
90. Grossman R F. The Value of Antibiotics and the Outcomes of Antibiotic Therapy in Exacerbations of COPD. *Chest* 1998; 113:249S-255S.
91. Miravittles M, Espinosa C, Ferná'ndez-Laso E, et al. Relationship Between Bacterial Flora in Sputum and Functional Impairment in Patients With Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116:40–46.
92. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of Acute Exacerbations of COPD. A Summary and Appraisal of Published Evidence. *Chest* 2001; 119:1190–1209.
93. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of COPD. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). *Management of COPD*, ERS Monograph, 1998:264-277
94. Seemungal TAR, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 16: 677–683

95. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial Microbial Patterns in Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Requiring Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498–1505
96. Wedzicha JA. Role of Viruses in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:115–120.
97. Wedzicha JA , Donaldson GC. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Care* 2003;48(12):1204 –1213.
98. Liebermana D, Liebermana D, Ben-Yaakove M, et al. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40: 95–102
99. Seemungal,TAR, Wedzicha JA, MacCallum PK, et al. Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation. *Thorax* 2002;57;1087-1089
100. Sethi S. Infectious Etiology of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest* 2000; 117:380S–385S
101. Morgan MDL, Britton JR. Chronic obstructive pulmonary disease \* 8: Non-pharmacological management of COPD. *Thorax* 2003;58:453–457
102. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283:244-54.
103. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A Controlled Trial Of Sustained-Release Bupropion, A Nicotine Patch, Or Both For Smoking Cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91
104. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195–202
105. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321;355–358
106. Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for lon-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001;120:258-270
107. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji.(6.baskı) Feryal matbacılık. Ankara 1992; 1585-1621

108. Rees PJ. Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). Management of COPD, ERS Monograph, 1998:135-149
109. Jones PW at all. A self- complete measure of healt status for chronic airflow limitation. The St.Georges Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 1992; 145;1321-1327
110. Jones P.W. The St George's Respiratory Questionnaire Manual. Respiratory Medicine St George's Hospital Medical School London SW17 0RE UK. Version 2.1, 2003
111. Leidy NK, Schmier J, Jones MKC, et al. Evaluating symptoms in COPD: Validation of the Breathlessness, Cough and Sputum Skale. Respir Med 2003; 97(suppl A): s59-70
112. Leidy NK, Rennard SI, Schmier J, Jones MKC and Goldman M. The Breathlessness, Cough, and Sputum Scale. The Development of Empirically Based Guidelines for Interpretation. Chest 2003; 124:2182-2191.
113. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et all. 1993 update. Lung Volümes and Forced Ventilatory flows. Report Working Party, "Standardization of Lung Function Tests". European Coal and Steel Community. Offical Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir j 1993;6(suppl. 16):5-40
114. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1107-136
115. Forster RE, Fowler WS, et all. The Absorbtion of Carbon Monoxide by the Lungs During Breath-holding. J Clin Invest 1954;33:1135-45
116. Eliasson O, Hoffman J, Trueb D, ve ark. Corticosteroids in COPD. A clinical trial and reassessment of the literature. Chest 1986;89:484-490.
117. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, ve ark. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1646-1652.
118. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, ve ark. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. Chest 1989;95:563-567.

119. Rostom A, Mink S, Hebert PC, ve ark. The long term efficacy of methylprednisolone in the treatment of acute exacerbation of COPD. *Chest* 1994;106:161S.
120. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980;92:753-758.
121. Davies L, Angus RM, Calverley PMA. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease:a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-460.
122. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, ve ark. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1941-1947.
123. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, ve ark. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:698-703.

