



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA ALEVLENME VE İYİLEŞME SÜRECİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berat Celil DOĞAN

Antalya, 2018



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA ALEVLENME VE İYİLEŞME SÜRECİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berat Celil DOĞAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

Çalışmanın başından sonuna kadar benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ'ye,

Anabilim Dalımız Başkanı Sayın Prof. Dr. Ömer ÖZBUDAK'a, Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. A. Candan ÖĞÜŞ, Sayın Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hülya DİROL'a,

Değerli çalışma arkadaşlarım olan Dr. Başak İlke ŞAHİN'e, Dr. Ayşe ÖDEMiŞ'e, Dr. İbrahim KAMEL'e, Dr. Halid BAL'a, Dr. Emine Nur TOPÇU'ya, Dr. Şehriban ÇAĞLAK'a, Dr. Fatma DENİZ'e, Dr. Sedat ÇİÇEK'e

Tabii ki her zaman tüm emeklerinden dolayı biricik eşim Dr. Merve SARIKAYA DOĞAN ile sevgili annem, babam ve kardeşime teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımlama ve KOAH'a Genel Bakış	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Mortalite	3
2.1.4. Morbidite	4
2.1.5. Prevalans	4
2.2. Hastalık Gelişimi ve İlerlemesini Etkileyen Risk Faktörleri	5
2.2.1. Akciğer büyüme ve gelişmesi	5
2.2.2. Genetik faktörler	6
2.2.3. Partiküllere maruziyet	7
2.2.4. Kronik bronşit	8
2.2.5. Enfeksiyonlar	9
2.3. Semptomlar	10
2.4. Spirometri	12
2.5. KOAH Birleşik Değerlendirme (GOLD 2017 ABCD Evrelemesi)	13
2.6. Görüntüleme	15
2.6.1. Akciğer grafisi	15
2.6.2. Egzersiz testleri ve fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi	15
2.7. Oksimetre ve Arteriyel Kan Gazı (AKG)	16
2.8. Ayırıcı Tanı	16
2.9. KOAH Temel Tedavisi: Hastalık Gelişiminin ve İlerlemesinin Önlenmesi	17
2.9.1. Sigaranın bırakılması	18
2.9.2. Çevresel ve mesleki maruziyetin önlenmesi	19

2.10. Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi	20
2.11. ABCD Evrelerine Göre Farmakolojik Tedavi	24
2.12. KOAH'ta Non-Farmakolojik Tedavi	26
2.12.1. Eğitim ve özyönetim	26
2.12.2. Fiziksel aktivite	27
2.12.3. Pulmoner rehabilitasyon programları	27
2.12.4. Yaşam sonu ve palyatif bakım	28
2.12.5. Beslenme desteği	28
2.12.6. KOAH'ta solunum desteği	28
2.12.7. Girişimsel bronkoskopi ve cerrahi	30
2.13. KOAH'ta Komorbiditeler	30
2.13.1. İskelet kas güçsüzlüğü	31
2.13.2. KOAH'da beslenme bozukluğu ve destek tedavisi	32
2.13.3. KOAH ve kardiyovasküler hastalıklar	33
2.13.4. Metabolik sendrom ve diabetes mellitus	34
2.13.5. Osteoporoz	34
2.13.6. Akciğer kanseri	35
2.13.7. Anemi	35
2.13.8. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)	35
2.13.9. Depresyon	36
2.13.10. KOAH'da komorbidite ve ekonomik yük	36
2.14. KOAH Alevlenmeleri	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
7. ÖZET	67
8. ABSTRACT	69
9. KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAT	Alfa-1 Antitripsin
AKG	Arteriyel Kan Gazı
ATS	Amerikan Toraks Derneği
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DALY	Disability-adjusted Life Year
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGF	Epidermel Büyüme Faktörü
ERS	Avrupa Solunum Derneği
ERV	Ekspiratuar Rezerv Volüm
FEV1	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FRK	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GOLD	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IMV	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
İK	İnspiratuar Kapasite
İKS	İnhale Kortikosteroid
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
NIMV	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PDE	Fosfodiesteraz İnhibitörü
PEF	Zirve Ekspirasyon Akımı

PLATINO	Latin Amerika Pulmoner Obstrüksiyon Araştırma Projesi
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
TEE	Total Enerji Tüketimi
USOT	Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
VK	Vital Kapasite
VKi	Vücut Kitle İndeksi
YLD	Year of Healty Life Lost Due to Disability



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. DSÖ verilerine göre 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralaması	3
2.2. KOAH ayırıcı tanısı	17
2.3. KOAH'ta ABCD evrelerine göre farmakolojik tedavi tercihleri	25
4.1. Hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıklar	43
4.2. Hastaların yaş, BMI ve sigara kullanımı gibi demografik bilgileri	44
4.3. Hastaların yatarken kullandığı ilaçlar	45
4.4. Atak sayısı, alevlenme tipi ve hastalık şiddeti oranları	46
4.5. Hastaların kültür sonuçları	46
4.6. Aylara göre mortalite oranları	47
4.7. Solunum fonksiyonu test değerleri	47
4.8. Kan gazı analiz değerleri	47
4.9. Hastaların demografik özelliklerine göre atak sayılarının karşılaştırılması	48
4.10. Eşlik eden hastalıklara göre atak sayılarının karşılaştırılması	48
4.11. Hastaların kullandığı ilaçlara göre atak sayılarının karşılaştırılması	49
4.12. Alevlenme tipi ve hastalık şiddeti evrelerine göre atak sayılarının karşılaştırılması	49
4.13. Son bir yıldaki atak sayılarına göre hastaların yaş, BMI ve sigara kullanımı gibi demografik bilgileri	50

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.14. Son bir yıldaki atak sayılarına göre solunum fonksiyonu test değerleri	52
4.15. Son bir yıldaki atak sayılarına göre kan gazı analiz değerleri	52
4.16. İyileşme süresi ile demografik özelliklerin karşılaştırılması	53
4.17. İyileşme süresi ile ek hastalık varlığı karşılaştırılması	53
4.18. İyileşme süresi ile ilaç kullanımı, antibiyotik kullanımı karşılaştırılması	54
4.19. İyileşme süresi ile MMRC skoru, KOAH alevlenme tipi, hastalık şiddeti, NIMV ihtiyacı, balgam kültürde üreme ve inhaler uyumu karşılaştırılması	55
4.20. İyileşme süresi ile yaş, BMI, CAT skoru, sigara kullanımı, solunum fonksiyon testi parametreleri, kan gazı analiz parametreleri, antibiyotik ve steroid kullanımı, hastanede yatış süresi (gün), hastane anksiyete depresyon ölçeği skalası puanı arasındaki korelasyon	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. CAT anketinin Türkçeye uyarlanmış hali	40
3.2. Hastaların çalışmaya dahil edilme akış şeması	41
4.1. Hastaların eğitim durumu dağılımı	44
4.2. Eşlik eden hastalıklar	45
4.3. Son bir yıldaki atak sayılarına göre hastane anksiyete depresyon ölçeği karşılaştırması	51
4.4. Son bir yıldaki atak sayılarına göre iyileşme süresi karşılaştırması	51
4.5. İyileşme süresi ile CAT skoru arasındaki korelasyon grafiği	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ilerleyici ve kısmen geri dönüşlü hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize, önlenebilen ve tedavi edilebilen bir hastalık olup önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Hava yolundaki obstrüksiyon zararlı partikül veya gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıt ile birliktedir. Kronik hava akımında kısıtlılığa neden olan inflamasyon çeşitli çevre koşulları ve konakçı ile ilgili faktörlere bağlı olarak gelişir. İrreversibl hava yolu obstrüksiyonu mevcut olup, özellikle kış aylarına hastaların atağa girmesiyle birlikte hastane yatışı gerektiren durumlarla karşılaşmaktadır. Hastaların atağının uzaması hastane yatışlarının uzamasına neden olmakta hastalar için önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. İleri evre ağır KOAH'lı hastalar, rezervleri düşük hastalar sık tekrarlayan ataklarla birlikte bir kısır döngü içine girmektedirler. KOAH'da hastalığın yavaş ilerleyici doğası ve akciğer fonksiyonlarının büyük rezervi sıklıkla klinik tanının konulmasını çok büyük hasar oluşuna kadar geciktirir. Erken tanı ve gerekli tedavinin uygulanması ile birlikte hastalığın ilerlemesinin olabildiğince önüne geçilebilir ve olası kalıcı hasarlar minimize edilebilir.

Bu çalışmanın amacı, KOAH'ta alevlenme ve iyileşme sürecinde etkisinin olabileceğini düşündüğümüz; yaş, cinsiyet, BMI (body mass index), eşlik eden komorbiditeler, sosyoekonomik durum, NIMV (non-invaziv mekanik ventilasyon) gereksinimi, KOAH evresi, depresyon ya da anksiyete durumu, alevlenme tipi, inhaler uyumu gibi faktörlerin analiz edilmesi ve olası etkilerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlama ve KOAH'a Genel Bakış

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kısmen reverzibl havayolu kısıtlanması ve hava akımlarında azalma ile seyreden kronik, ilerleyici, ancak önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). ATS (Amerikan Toraks Derneği) ve ERS (Avrupa Solunum Derneği) tarafından; 'Kronik bronşit ve amfizeme bağlı, tam olarak geri dönüşümü olmayan hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır' şeklinde, GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) tarafından; 'Zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır' şeklinde açıklanmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Geçmişte genel olarak kabul edilmiş bir tanımlama olmadığından, KOAH'ın prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi ile ilgili bilgi edinilmesi güçleşmiştir. KOAH'ın yeteri kadar bilinmiyor olması ve yeterli sayıda tanı konulmaması, KOAH'la ilgili raporlamanın eksik kalmasına neden olmuştur. 2003 yılında GOLD'un KOAH'ın tanısı ve şiddeti hakkında önerdiği spirometrik eşiğin kabul görmesi, 2002 yılında uluslararası düzeyde KOAH'ın yükünü araştırmada standart bir yöntem geliştiren BOLD'un kurulması, KOAH'ın doğal seyrini daha iyi tanımlamayabilecek büyük, uzun erimli kohort çalışmalarının planlanması ve GOLD'un 70'den fazla ülkede KOAH'ın önemi hakkında bilinçlendirme ve hastalık ile ilgili pozitif mesaj verme gayretleri bu konuda atılan önemli adımlardır (2).

Sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin çokça görüldüğü Türkiye'de, KOAH'ın yüküne yönelik çalışmalar yeteri kadar yapılmamıştır (3). 1976'da yapılan bir çalışmada Ankara Etimesgut bölgesinde 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %13,6 (erkeklerde %20,1, kadınlarda %8,2) olarak görülmüştür (4). 1997 yılı verilerine göre Türkiye'nin tüm

hastanelerinden kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla taburcu edilen hasta sayısı 127 bindir (5).

Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Study) araştırmasında, KOAH ölüm nedenleri arasında en sık görülen üçüncü ölüm nedeni olarak görülmektedir (6). KOAH önde gelen hastalık yüğü (DALY Disability- Adjusted Life Year, Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılı) nedenleri içinde ise 8. sıradadır.

2.1.3. Mortalite

Günümüzün en önemli ve giderek artan ölüm nedenlerinden biri de KOAH'dır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2000 yılında tüm dünyada KOAH nedeniyle ölen kişi sayısı yaklaşık 2,75 milyondur (7). DSÖ KOAH'ın 2030 yılında en yaygın 4. ölüm nedeni olacağını tahmin etmektedir (Tablo 2.1).

KOAH nedeniyle ölümler son 30-40 yılda artış göstermiştir. 1965-1998 yılları arasında ABD'de erkeklerde ölüm oranları koroner arter hastalığı nedeniyle %59, inme nedeniyle %64 ve diğer kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle %35 azalmıştır, fakat KOAH nedeniyle ölümler %163 artmıştır (1). KOAH'ın neden olduğu ölümlerin artışında sigara kullanımının artması ve toplumun, özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaş yapısının değişmesi büyük bir etkindir. Dünyada 60 yaş üstü nüfusun oranı 2002 yılında %10 iken (629 milyon), 2020 yılında %20'ye çıkacağı (2 milyar) tahmin edilmektedir (8). Dünyada demografik yapıdaki değişim, sigara içme epidemisindeki değişimden daha hızlıdır ve KOAH'daki artışta daha belirleyici işlev görmektedir.

Tablo 2.1. DSÖ verilerine göre 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralaması

Hastalık	2002 → 2030
İskemik kalp hastalığı	1 → 1
Serebrovasküler hastalık	2 → 2
Alt solunum yolu enfeksiyonları	3 → 5
HIV/AIDS	4 → 3
KOAH	5 → 4
Perinatal durumlar	6 → 9
Dişare ile ilişkili hastalıklar	7 → 16
Tüberküloz	8 → 23
Trakea, bronş, akciğer kanserleri	9 → 6
Trafik kazaları	10 → 8

2.1.4. Morbidite

Morbidite eskiden beri; poliklinik sayıları, acil servis başvuruları ve hastaneye yatış gibi veriler kullanılarak değerlendirilmektedir. Ancak morbiditeyi değerlendirmede kullanılan etmenler hastanenin yatak sayısı, birinci-ikinci basamak sağlık kuruluşları arasındaki sevk zinciri gibi dış faktörlerden etkilenebildikleri için, güvenilirliği mortalite verilerine göre daha düşüktür. Buna karşın, morbidite verileri sağlık hizmetlerine gereksinimin tahmin edilmesinde fayda sağlayabilir (2). Günümüzde DSÖ morbiditeyi veya hastalık yükünü değerlendirmek için “YLD” (Year of healthy Life lost due to Disability) ve “DALY” (Disability Adjusted Life Years) ölçütlerini kullanmaktadır. Hem sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, hem de erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY bakımından KOAH önemli bir morbidite nedenidir ve ilerleyen yıllarda hastalığın yaygınlaşmasıyla birlikte KOAH’a bağlı YLD ve DALY’nin artması beklenmektedir.

2.1.5. Prevalans

KOAH prevalansı farklı yaklaşımlarla değerlendirilebilir. Kişilerin verdiği bilgiye dayanan doktor tanı KOAH prevalansı, anketlerle sorgulanan solunumsal semptomların prevalansı ve spirometri ile hava akımı kısıtlanmasının varlığına dayanan prevalans değerlendirmeleridir. Prevalans değerleri kullanılan yöntemle bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. En yüksek solunumsal semptomlarda, en düşük Doktor tanı KOAH’da, spirometriye dayalı yöntemde ise bu ikisinin arasında bir değer elde edilmektedir. GOLD rehberinin 2003 yılında yayınlanmasıyla birlikte KOAH tanısında spirometriye ihtiyaç olduğu kabul görmüş ve bu yaklaşım günümüzde en azından epidemiyolojik çalışmalarda altın standart haline gelmiştir.

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışması 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 aralığında olduğunu göstermiştir (9). Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma bu konuda daha güvenilir sonuçlar elde edilmesinde önemli rol oynamıştır. Bunlardan biri, Güney Amerika’nın beş kentinde yapılan PLATINO (Proyecto Latino Americano de

Investigación en Obstrucción Pulmonar) çalışmasıdır (10). Diğeri ise BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) girişiminin şimdiye kadar 18 ülkede yaptığı çalışmalardır (11). Bu çalışmalarda KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek için standart metodlar kullanılmıştır. Sabit oran ölçütü ($FEV_1 / FVC < \%70$) kullanıldığı zaman KOAH prevalansının %20 düzeylerinde olduğu, hastalığın yaşa ve sigara içme yoğunluğuna bağlı olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile bağlantılı olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, ancak gelişmekte olan ülkelerde hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

2.2. Hastalık Gelişimi ve İlerlemesini Etkileyen Risk Faktörleri

Sigara içmeyen kırsal kesimde yaşayan kadınlarda kronik obstrüktif hava yolu hastalığı gelişimine neden olan en önemli etken tandır dumanı kirliliğidir. Türkiye’de kırsal kesimde yaşayan kadınların çoğu, ev içi ihtiyaçları için tandır yakıtını kullanırlar ve her gün ev içinde kirli havaya maruz kalırlar. Sanayileşmiş ülkelerde, kadın ve erkeklerde amfizem ve kronik bronşit için en büyük risk faktörü sigara kullanımıdır. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminin en büyük sorumlusu olarak sigara kullanımı gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımı artan bir sorun haline gelmektedir. Bununla birlikte KOAH’ın sigara içmeyen kişiler arasında da yaygın olarak görüldüğü belirtilmektedir (12, 13).

Sigara kullanımı, mesleki/çevresel toz ve dumanlara maruziyet ve kalıtsal α -1 antitripsin (AAT) eksikliği günümüzde KOAH gelişimindeki rolü çok iyi bilinen 3 risk faktörüdür. Hava kirliliği, pasif sigara içiciliği, viral enfeksiyonlar, sosyoekonomik faktörler, alkol, yaş, cinsiyet ve ailevi/genetik faktörler bunlara ek olarak, KOAH gelişiminde etki ettiği düşünülen risk faktörleridir.

2.2.1. Akciğer büyüme ve gelişmesi

Akciğer büyümesi, gebelik, doğum ve çocukluk dönemi ile bağlantılı bir süreçtir. Bu süreci etkileyen olaylar, akciğerlerin büyümesini olumsuz etkilerler ve ulaşılması gereken maksimal akciğer fonksiyonu düzeyine ulaşamayan bireylerde KOAH gelişimi riski artar (14). Akciğer gelişimini etkileyen diğer

faktörler annenin sigara içmesi, beslenme, genetik yatkınlık, doğum ağırlığı, aktif ve pasif sigara içimi, atopi, bronşiyal hiperreaktivite, yoksulluk gösterilebilir.

2.2.2. Genetik faktörler

2.2.2.1. α -1 antitripsin (AAT) eksikliği

Sigaranın, KOAH gelişiminde major risk faktörü olduğu bilindiği halde, yoğun sigara içenlerin sadece %10-20'sinde KOAH gelişmesi, bazı genetik risk faktörlerinin de etkili olduğunu düşündürmektedir (15). α -1 antitripsin (AAT) eksikliği kesin olarak kanıtlanan tek genetik risk faktörüdür. Konjenital α -1 antitripsin eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30-40 yaşlarında amfizem gelişimi ile bilinen bir hastalıktır (16). AAT proteolitik enzimlerin major inhibitörüdür ve nötrofil elastazın akciğerler üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksikliği alveol duvarında harabiyete ve amfizem gelişimine yol açar (15).

Karaciğerde hepatositlerden sentezlenen AAT eksikliğinin nedeni 14. kromozom üzerinde bulunan pleomorfik bir gendeki mutasyondur. Bu genin bilinen 75'ten fazla alleli mevcuttur. Normal AAT alleli M tipidir ve toplumun %90-95'i homozigot PiMM özelliktedir. %2-3 oranında görülen S alleli AAT düzeyinin hafifçe düşmesine sebep olur. Sadece %1 oranında görülen PiZZ alleli amfizem gelişiminde bilinen tek genetik risk faktörüdür. Ciddi AAT yetmezliği olan kişilerin tamamına yakını bu fenotipik özelliğe sahiptir. Bu kişilerin yarısından fazlası akciğer hastalığından kaybedilmektedir. AAT'nin koruyucu etki göstermesi için normal serum düzeyinin (150-350 mg/dL) en az %35'i kadar olması gerekir. PiZZ ve PiZ fenotipindeki kişilerde serum AAT düzeyi, normal değerlerin %15-16'sı kadardır (15).

Ağır AAT eksikliğinde, amfizem ile birlikte çoğunlukla bronşit, bazen de bronşektazi görülür. Amfizem panasiner tiptedir ve genellikle akciğerin alt loblarında görülür. AAT tanısı, AAT düzeyinin ölçülmesi ve Pi tiplendirmesi ile doğrulanır (13). Sigara içmeyen bir kişide hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit, elli yaşın altında başlayan KOAH, risk faktörü olmaksızın bronşektazi, akciğer tabanlarında belirgin amfizem, özellikle 50 yaş altında düzelmeyen astım, ailede AAT yetmezliği ve risk faktörü olmaksızın siroz gibi

durumlar AAT eksikliğini düşündüren ve bu testlerin yapılmasını gerektiren klinik durumlardır.

2.2.2.2. Ailevi ve olası genetik risk faktörler

KOAH gelişiminde ailevi ve genetik faktörlerin rolü tam olarak kanıtlanmamıştır. Evlerde kullanılan doğalgaz, ısınmada kullanılan sobalar, yetersiz havalandırılan evler ve solunum yolu enfeksiyonları hastalığın ailevi geçişine katkıda bulunduğu düşünülen etmenlerdir. Ancak ailevi geçişin genetik mekanizmaları henüz bilinmemektedir (17).

KOAH tanılı bireylerin akrabalarında, kontrol grubundan daha yüksek KOAH ve kronik bronşit insidansının olması, akciğer fonksiyonları bakımından anne-baba ile çocukları ve kardeşler arasında anlamlı ilişki olması, genetik yakınlık azaldıkça hastalık prevalansı ve akciğer fonksiyonları arasındaki korelasyonun da azalması, dizigot ikizlere göre monozigot ikizlerde hastalık ve akciğer fonksiyonları yönünden benzerlik olması, genetik duyarlılığın KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Genetik bağlantı çalışmalarında KOAH patogeneğinde farklı birçok genin etkisinin olduğu belirtilmiştir. Ancak, bu çalışmaların sonuçları genellikle tutarsızdır ve AAT eksikliği dışında KOAH gelişmesi üzerinde etkili fonksiyonel genetik varyantlar saptanamamıştır (18).

2.2.3. Partiküllere maruziyet

2.2.3.1. Aktif ve çevresel tütün dumanı

Sigara kullanımı KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörüdür. Sigara içenlerin ancak %20'ye yakınında klinik olarak anlamlı KOAH gelişmektedir. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre solunumsal semptomlar ve akciğer fonksiyon anormallikleri daha çok görülmektedir ve FEV1'deki yıllık azalma hızı daha büyüktür (19). KOAH mortalite hızı ise daha fazladır (20).

Dünyada KOAH prevalansı ve mortalitesi sigara bağımlılığına paralel olarak özellikle kadınlarda ve adolesan yaş grubunda artmaktadır. Sigara içen kişilerde kronik bronşit ve amfizem sebebiyle ölüm hızları, solunum semptomları prevalansı, akciğer fonksiyon testlerinde anormallik ve yıllık FEV1 azalma hızı

daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde, sigara veya diğer tütün ürünlerinin tümü KOAH gelişme riskinin %80-90'ından sorumlu olarak görülmektedir. ABD'de 1980'lerde sigara kullanmanın KOAH mortalitesinin erkeklerde %85, kadınlarda ise %70'inden sorumlu olduğu belirtilmiştir. Sigara kullananların yarısına yakınında kronik bronşit gelişirken, %15-20'sinde KOAH gelişmektedir (21).

2.2.3.2. Meslek nedenli maruz kalma

KOAH sigara içmeyenler arasında da yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Meslek nedeni ile toz, duman ve gazlara maruz kalmak, KOAH gelişiminde önemli rol oynar. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (Silika, Kadmiyum ve Kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/ kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gibi meslekler bulunmaktadır. Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yeterince yoğun ve uzun süre karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak, FEV1 azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa yol açar. Mesleklerinden dolayı zararlı maddeler soluyan kişiler bununla birlikte sigara da içiyorlarsa, KOAH gelişme riski daha da artmaktadır (21).

2.2.3.3. Hava kirliliği

Kentlerde hava kirliliğinin sigaraya göre az da olsa akciğer ve kalp hastalarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Evlerde ısınma ve yemek pişirmek için kullanılan çeşitli bitkisel ve hayvansal yakıtlar (biomass), CO ve iritan özellikteki NO kaynaklarıdır ve havalandırmanın yetersiz olduğu durumlarda iç ortam kirliliğine yol açarlar. Böylece KOAH gelişmesinde önemli rol oynarlar. Bu yakıtlardan akciğerlere önemli zararları olan NO, SO, CO gibi pek çok gaz ya da partiküller çevreye yayılır.

2.2.4. Kronik bronşit

Santral hava yollarında kronik inflamasyon, mukus hipersekresyonu, submukozal bezlerde hipertrofi ve goblet hücrelerinde çoğalma görülür. Epidermal büyüme faktörü (EGF), mukus hipersekresyonunda anahtar

mediyatördür (16). Kronik bronşitte periferik hava yollarında obstrüktif patolojik değişiklikler ise şunlardır:

1. **Mukostaz:** Özellikle sigara içen KOAH'lı hastalarda, terminal hava yollarında (terminal ve respiratuar bronşlar seviyesinde) lümeni kısmen ya da tamamen dolduran koyu kıvamlı mukus tıkaçları gelişmektedir (1).
2. **Obstrüktif bronşiyolit:** Periferik hava yollarında (akciğer parankimini oluşturan 2 mm'den daha küçük çaplı bronşiyoller) kronik inflamasyon hava yolu duvarında tekrarlayan hasar-onarım döngüsüne yol açar (22). Onarım süreci, hava yolu duvarında kollajen içeriğinde artış ve skar dokusu oluşumu ile karakterize yapısal değişikliklere (remodeling) neden olur. Bu durum, hava yolu lümenini daraltır, kalıcı hava yolu obstrüksiyonu gelişimine sebep olur (23).
3. **Respiratuar bronşiyolit:** Özellikle kronik filtreli sigara kullananlarda meydana gelen patoloji distal hava yollarında belirgindir. Terminal respiratuar ünitenin proksimal kısmı olan respiratuar bronşiolde meydana gelen değişiklikler çoğunlukla ünitenin distal kısmında kalıcı doku hasarının olduğu amfizemle iç içedir. Respiratuar bronşiyolitte en önemli morfolojik özellik bronşiyol yüzey epitelinde goblet hücre metaplazisidir. Bronşiyol duvarında hafif-orta ağırlıkta lenfosit, nötrofil ve eozinofillerden meydana gelen infiltrasyon ve bronşiyol ile çevre alveol boşluklarını dolduran alveolar makrofaj birikimi gözlenir.

2.2.5. Enfeksiyonlar

Akut bakteriyal ve viral enfeksiyonlar KOAH'lı hastalarda hava akımı kısıtlanmasında geçici azalmalara yol açabilir. Fletcher ve arkadaşları bu alevlenmelerin FEV1'deki azalma hızını etkilemediğini ve yetişkinlerde KOAH'ın özel bir nedeninin olmadığını belirtmişlerdir. Özellikle çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonların yetişkin dönemde KOAH gelişimi ile ilişkili olduğuna dair bulgular olsa da bu ilişkinin nedenselliği kanıtlanmamıştır (14).

2.3. Semptomlar

Öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hırıltılı solunum KOAH'lı hastaların başlıca şikayetlerindendir. Hastaların çoğu erken dönemde asemptomatiktir. KOAH'ta semptomların şiddeti ile akciğer fonksiyonları arasındaki ilişki zayıftır. Hastaları hekime götüren en önemli nedenlerin başında hastalığın seyri sırasında görülen ataklar gelir (13). Hastalığın ileri dönemlerinde yakınma olmayabilir. Semptomlar belirgin hale geldiğinde genellikle ventilatör kapasitenin büyük kısmı kaybedilmiş olur.

KOAH hastalarının çoğu semptomların ortaya çıkmasından önce en az 20 paket/yıl sigara kullanan kişilerdir. Çoğunlukla hekime ilk kez 50 yaş civarında başvururlar (13). Hastalığın 50 yaşından önce ortaya çıkması ve ailevi olması AAT eksikliğini düşündürmelidir (17). Semptomların başlama yaşı, şekli, sigara dumanı veya iritan gaz ve tozlara maruz kalma gibi doğru olarak elde edilmesi, ayırıcı tanıda, KOAH tanısını koymada, kabaca KOAH evresini belirlemede yardımcı olmaktadır (24).

Öksürük; hastalık sürecinde genellikle ilk olarak başlayan ve KOAH hastalarının en çok şikayet ettikleri semptomdur (25). Öksürük refleksine neden olan değişikliklerin başında; mukus bezlerinin sayıca artması ve hipertrofi olmasına bağlı aşırı mukus salgılanması gelir. Ayrıca bronş epitelinde oluşan kronik hasar ile afferent sinir uçlarının ortaya çıkışı öksürük refleksi döngüsünü kolaylaştırır (26). Hastalarda sıklıkla sabahları daha da şiddetlenen ve çoğu zaman prodüktif, kronik öksürük görülür ve öksürük şiddetinin fonksiyonel bozuklukla ilişkisi bulunmaz (13).

KOAH hastaları, az miktarda, yapışkan, sert balgam üretirler. Balgam çıkarma başlangıçta sadece sabahları görülürken, zamanla gün içinde de görülmeye başlar. Günlük miktar 40-50 ml arasındadır. Stabil KOAH hastalarında balgam beyaz renkte ve mukoiddir. Balgam miktarındaki artış, rengin sarı veya yeşile dönmesi, solunum yolu enfeksiyonunun en güvenilir bulgusudur (13). Balgam pürülansı direkt enfeksiyonu yansıtmaz, inflamasyon durumunda da balgam pürülan karakter kazanabilir. Genelde balgamın kokusu normaldir. Kötü kokulu balgam anaerobik etkenlere bağlı süperenfeksiyonu gösterir ve KOAH

alevlenme dönemlerinde kanlı balgam olabilir. Bu durumda karsinom ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

Nefes darlığı şikayeti öksürük ve balgam çıkartma şikayetlerinden farklı olarak klinik tam oluşmadan görölmez (25). Ayrıca KOAH hastaları nefes darlığı başlamış olsa bile, hastalığın ilerleyen dönemlerine kadar şikayetçi olmazlar. Nefes darlığı yakınması ile başvuran hastaların çoğunluğu, FEV1 değeri beklenenin yarısından daha az olan ciddi-çok ciddi evre KOAH'lıdır. Nefes darlığı şikayetinin bir diğeri önemli tarafı, şikayeti algılamanın kişiden kişiye değişmesidir (24). Nefes darlığı algılaması gerek periferik reseptörler düzeyinde, gerekse de santral reseptörler ve algılama merkezleri düzeyinde farklılık göstermektedir. Ayrıca KOAH hastalarının genel olarak zamanla nefes darlığı yakınmasını algılamasında küntleşme olduğu bilinmektedir. Günümüzde bazal ve karşılaştırmalı nefes darlığı ölçüm teknikleri hastaların değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın ölçülmesinde önemli role sahiptir (24).

Zaman zaman KOAH hastalarında, göğüs ağrısı, hemoptizi görölabilir. Ataklarda yakınmalarla beraber hemoptizi olabilir. Kan, inflamasyonlu solunum yollarından kaynaklanmaktadır. Genellikle balgamda sıyrık şeklindedir. Hemoptizi varlığında, pnömoni, kanser, bronşektazi veya kalp yetmezliği ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Göğüs ağrısı, genellikle hastalıktan bağımsız, gelişen bir komplikasyon nedeniyle oluşur. Pnömotoraks, pulmoner emboli en sık nedendir. Bazen de, peptik ülser ve reflüye bağı gelişebilir (17).

Hastalığın ileri döneminde iştahsızlık ve anoreksi gelişir. Kilo kaybı; metabolizma artışı, hipoksemi, inflamasyonun sistemik etkileri ve yetersiz kalori alımına bağı olabilir ancak kötü prognoz belirtisidir. Hastalık ilerledikçe aktivite kısıtlamasının gelişmesi, hareketsizlik ve sosyal izolasyon psikolojik sorunların gelişmesine yol açmaktadır. Özellikle depresyon sık görölmektedir (17).

2.4. Spirometri

KOAH'ta hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde solunum fonksiyon testleri kullanılır (27). KOAH da en belirgin bulgu ekspiratuar akım hızlarının azalmasıdır. Spirometrik incelemeler sayesinde ekspiratuar akım hızları ayrıntılı olarak incelenebilir (28).

Soluk Volümü (Tidal Volüm-VT): Sakin solunumda akciğerlere giren ve çıkan gaz hacmidir. Normalde yetişkin sağlıklı bir bireyde 500 ml'dir.

Vital Kapasite (VK): Derin bir inspiryum sonrasında derin ve yavaş bir ekspirasyonla dışarı atılan gaz hacmidir. Inspiratuar kapasite ile ekspiratuar rezerv volümün toplamıdır.

Ekspiratuar Rezerv Volüm (ERV): Sakin solunum sırasında ekspiryum tamamlandıktan sonra derin bir ekspirasyonla rezidüel volüm seviyesine kadar çıkartılan gaz hacmidir. Vital kapasitenin yaklaşık dörtte biridir.

İnspiratuar Kapasite (İK): Sakin solunum sırasında ekspiryum tamamlandıktan sonra derin bir inspirasyonla akciğerlere alınabilen gaz hacmidir. Soluk volümü ve inspiratuar rezerv volümü içerir. Vital kapasitenin yaklaşık dörtte üçünü oluşturur. KOAH'lı olgularda İK değeri azalır.

Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRK): Sakin solunum sırasında ekspirasyonun bitiminde akciğerler ve hava yollarında bulunan gaz hacmidir. Ekspiratuar rezerv volüm ile rezidüel volümün toplamıdır. İstirahat durumundaki sağlıklı bireyde, solunum kaslarının aktivasyonunun olmadığı ve solunum sisteminin elastik güçlerinin dengede olduğu akciğer volümüdür. KOAH'lı olgularda bu FRC değeri artar.

Zorlu Vital Kapasite (FVC): Efor kullanılarak derin ve zorlu bir inspirasyonu takiben zorlu, hızlı ve derin bir ekspiryumla akciğerlerden çıkartılabilen gaz hacmidir. FVC sağlıklı kişilerde VK'den en fazla 200 ml daha azdır. Obstrüktif akciğer hastalıklarında, zorlu ekspirasyon sırasında oluşan bronşiyal kollaps nedeni ile FVC ile VK arasındaki fark daha fazladır.

Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV1): Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesi içinde akciğerlerden atılan gaz hacmidir. KOAH'lı olgularda FEV1 değeri düşer.

FEV1/FVC - Tiffeneau İndeksi: FEV1/FVC mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametredir. FEV1/FVC'nin beklenen değerleri tanımlanmıştır ve yaşla birlikte bu oran giderek azalmaktadır. FEV1/FVC düşük iken FVC düşük değilse KOAH'lılarda olduğu gibi obstrüksiyonu işaret eder. FEV1/FVC normal iken FVC düşük ise restriksiyon, normalse normal spirogram olarak yorumlanır (29).

Zirve Ekspirasyon Akımı-PEF: Tam inspirasyon sonrası maksimum güçle yapılan ekspirasyonda elde edilen en yüksek akım hızıdır (30). Test oturur ya da ayakta ancak boyun fleksiyona getirilmeden yapılmalıdır (30). Üç doğru denemeden en yüksek olanı kaydedilir (30). Ölçümü özel PEF metreler kullanılarak yapılabilir. KOAH tanısı hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur. Tanı için 400 mikrogram (mcg) salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkat edilmelidir (31).

2.5. KOAH Birleşik Değerlendirme (GOLD 2017 ABCD Evrelemesi)

Hastaları SFT değerlerine göre evrelendirmek hastalığın izlenmesi ve tedavisinin düzenlenmesinde önemlidir. Hastaların evrelendirilmesi ise epidemiyolojik, klinik çalışmalar ve sağlık harcamalarının planlanması açısından önemlidir. Günümüzde KOAH'ın şiddetine ilişkin spirometrik sınıflandırma evre 1 hafif; evre 2 orta; evre 3 ağır; evre 4 çok ağır şiddette olacak şekilde dört evreyi kapsamaktadır. 2001 GOLD raporunda yer verilen 5. Kategori evre 0 risk altında (kronik öksürük ve balgam çıkarma, normal spirometri) tanımına giren kişilerin mutlaka evre 1'e ilerlediğiyle alakalı yeterli kanıt bulunmadığından artık bir KOAH evresi olarak görülmemektedir. Bununla birlikte, kronik öksürük ve balgamın normal olmadığına ilişkin toplum sağlığı mesajında herhangi bir değişiklik yoktur. Şiddet derecesinin spirometrik sınıflandırmasında hava akımı

kısıtlanması tanımında bronkodilatör sonrası FEV1/FVC <0.7 sabit oranının kullanılması tavsiye edilmektedir (32).

Eğitim amacıyla, hastalığın basit spirometrik sınıflandırılması için 4 evre önerilmektedir (32). Spirometre hastalığın tanısının temelidir ve KOAH'daki patolojik değişikliklere dair yararlı açıklamalar sağlar. Spesifik spirometrik sınır noktaları (cut-points) örneğin, post-bronkodilatör FEV1/FVC oranı <70 veya FEV1 <80,50 veya %30 tahmini olarak basitleştirmek amaçlı kullanılmaktadır. Bu sınır noktaları klinik olarak onaylanmamıştır. Rastgele bir popülasyondan seçilerek yapılan bir çalışma FEV1/FVC 0.70 sınır oranını bütün yaş gruplarında bu değerin üstünde olduğu bulunmuştur, bu durum belirlenmiş sabit oranların kullanımını desteklemektedir (33). Bununla birlikte, yaşlanma süreci dolayısıyla akciğer kapasitesi etkilenmektedir. Özellikle hafif seyreden hastalıklarda bu sabit oranının kullanılması yaşlılarda daha fazla KOAH tanısı, 45 yaşından genç yetişkinler için daha az KOAH tanısına neden olmaktadır (32).

Evre 1- Hafif KOAH: Hafif hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir.

Kronik öksürük ve balgam çıkarma semptomları her zaman olmasa da görülebilir. Bu evrede, kişi genellikle akciğer fonksiyonlarının anormal olduğunu fark etmez.

Evre 2- Orta Şiddette KOAH: Hava akımı kısıtlanmasındaki artışla karakterizedir. Tipik olarak efora bağlı nefes darlığı görülür. Hastalar genellikle bu evrede hastalıklarının alevlenmesi sebebiyle hekime başvururlar.

Evre 3- Ağır KOAH: Hava akımı kısıtlanması ağırlaşır, nefes darlığı artar, egzersiz kapasitesi azalır, halsizlik ve hastanın yaşam kalitesinde olumsuz etki yapan tekrarlayan alevlenmeler görülür.

Evre 4- Çok Ağır KOAH: Ciddi derecede hava akışı kısıtlaması (FEV1/FVC<70, FEV1<%30 tahmini veya FEV1 <%50 artı kronik solunum yetmezliği) ile karakterizedir. Solunum yetmezliği, deniz seviyesinde nefes alırken arteriyel kısmı O₂ basıncının (PaO₂) 8.0 kPa (60 mmHg)'dan az olması ile arteriyel kısmı CO₂ basıncının (PaCO₂) 6.7 kPa (50 mmHg)'dan fazla olması ile birlikte veya olmadan tanımlanır. Solunum yetmezliği aynı zamanda kor

pulmonale (sağ kalp yetmezliği) gibi kalp üzerinde etkili olabilir. Kor pulmonalenin klinik işaretleri jugular venöz basıncı yükselmesi ayak bileşi çukurunda ödem oluşumudur. Bu evrede, fark edilebilecek şekilde yaşam kalitesi bozulmuştur ve alevlenmeler yaşamı tehdit edecek seviyeye ulaşabilir.

2.6. Görüntüleme

2.6.1. Akciğer grafisi

Akciğer grafisi amfizemi gösterebilmekle beraber KOAH tanısı için kullanılamaz. Ancak alternatif tanıları dışlamak ve eşlik eden fibrozis, bronşektazi, plevral hastalıklar, kalp hastalıkları ve kifoskolyoz gibi komorbid durumların saptanması açısından gereklidir (1). Bronşektazi, akciğer kanseri ve emboli şüphesi dışında bilgisayarlı tomografi (BT) endikasyonu bulunmamaktadır (1).

2.6.2. Egzersiz testleri ve fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi

Yaşam kalitesindeki azalmanın en önemli belirtisi, laboratuvar ortamında giderek artan hızda yapılan yürüme testi ile hastanın kendi temposunda yapılan yürüme testindeki yürüme mesafesinin azalmasıdır. Yürüme testleri, mortalite riskinin belirlenmesinde, pulmoner rehabilitasyonun etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır (34). Prognoz belirlemede fiziksel aktivite önemlidir.

Hastalığın önlenmesi ve daha sağlıklı bir yaşam tarzının oluşturulabilmesi için günde 10.000 adım atılmasının etkili olduğu öne sürüldüğünden genel popülasyonda yürümeyi önermek ve izlemek için pedometreler önerilmiştir. Günümüzde fiziksel aktivitedeki artışın klinik olarak anlamlılığı kanıtlanmasa da, günlük aktivitelere ek olarak haftada en az 5 gün ve günde 30 dakika tempolu yürüyüş tavsiye edilmektedir (35).

2.7. Oksimetre ve Arteriyel Kan Gazı (AKG)

KOAH'lı hastalarda en belirgin özellik hipoksemi ve bazı olgularda buna eklenen hiperkapnidir. Hipokseminin en önemli fizyopatolojik nedeni ventilasyon/perfüzyon oranında bozulma ve alveoler hipovekilasyondur. KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon oranının dağılımı altta yatan patolojiye göre değişiklikler gösterir. Amfizemde parankim harabiyeti sonucunda perfüzyon bozulur. Bu yüzden hipoksemi ileri dönemlere kadar hafiftir ve hiperkapnide belirgin değildir. Kronik bronşitte ise hava yollarındaki daralmadan dolayı ventilasyon bozulur. Erken dönemde hipoksemi derinleşir ve hiperkapni de eklenir (36). FEV1 < %50, FEV1 ≤ 1 litre, pulmoner hipertansiyon-kor pulmonale veya solunum yetmezliği ile uyumlu bulgular ve klinik tablo ile örtüşmeyen nefes darlığı durumunda deniz seviyesinde solunan havada SaO₂ < %92 ise arteriyel kan gazı (AKG) incelemesi yapılmalıdır. Deniz seviyesinde oda havasında solurken istirahathte alınan AKG'de PaO₂ < 60 mmHg ve/veya PaCO₂ > 50 mmHg ise, solunum yetmezliği olarak tanımlanır (31).

2.8. Ayırıcı Tanı

Kalp yetmezliği, kistik fibrozis ve bronşektazi gibi dispneye sebep olan ve/veya hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden klinik durumlar KOAH ile en sık karıştırılan hastalıklardır. Astım bu hastalıkların başında gelmektedir. Bazı KOAH hastalarında obstrüksiyonun geri dönüşlü bölümünün belirgin olması ve bazı yaşlı astım hastalarında geri dönüşsüz hava akımı obstrüksiyonu bulunması, bu iki hastalığın birbirinden ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır. Bazı klinik ve fonksiyonel özellikler bu hastalıkların ayırımına yardımcı olmaktadır (Tablo 2.2) (13).

Tablo 2.2. KOAH ayırıcı tanısı

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

2.9. KOAH Temel Tedavisi: Hastalık Gelişiminin ve İlerlemesinin Önlenmesi

KOAH’ın geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanması, hastaların sigara kullanması KOAH tedavisinin zor olduğu inancına yol açmıştır. Son yıllarda KOAH tedavisinin gelişmesi ve mekanizmasının anlaşılmasıyla tedavide daha başarılı sonuçlar alınmaktadır. Günümüzde KOAH önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

KOAH’daki patolojik değişikliklerin oluşumuna yol açan inflamatuvar süreçler kronik olduğundan, buna paralel olarak akciğer fonksiyonları da progresif olarak bozulmaktadır. Akciğer fonksiyonlarındaki bu ilerleyici kayıp ve semptomların kötüleşmesi zaman içinde tedavinin giderek artırılmasını gerekli

kılmaktadır. Bugün için tedavide kullanılan ilaçlardan hiçbirisi akciğer fonksiyonlarındaki bu azalmayı engelleyememektedir. Tedavinin temel taşlarından bronkodilatörler FEV1’de çok hafif bir düzelme yapmaktadırlar. Buna karşın semptomlarda, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlamaktadırlar. Bu etkilerinin mekanizmasının, mevcut hiperinflasyonu azaltmak olduğu tahmin edilmektedir.

Asıl hedef hastalığın önlenmesi olsa da, KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı hakkında bilgilendirilip eğitilmeli; tedaviye aktif olarak katılımı sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir. KOAH tanısı konulduktan sonra etkili bir tedavi için şunların hedeflenmelidir (37):

- Semptomların giderilmesi
- Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi
- Egzersiz toleransının artırılması
- Sağlık durumunun iyileştirilmesi
- Komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi
- Alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi
- Mortalitenin azaltılması

Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi merkeze yerleştirilerek verilecek farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerden oluşmaktadır. Her tedavi rejimi hastaya has olduğundan, hastanın tedaviyi uygulaması ve tedaviden faydalanabilmesi, tedavinin yan etkileri ve komplikasyonları takiplerle değerlendirilmelidir (37).

2.9.1. Sigaranın bırakılması

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının doğal seyrini belirleyen en önemli faktör sigara kullanımıdır. Bu nedenle, tedavide ilk ve en önemli adım sigaranın bırakılmasıdır. Bu sayede KOAH’da sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV1 kaybı hiç sigara içmeyenlerin seviyesine düşmektedir. KOAH’da sigaranın bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini engelleyemez (13). Sigarayı bırakmak, KOAH tedavisinde en etkili ve maliyet-risk azaltma yöntemidir. Sigarayı bırakmak solunum

fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlatırken, hastalığın semptomlarını da azaltır (13). Sigarayı bırakmak KOAH'ın ilerlemesini durdurur. Dolayısıyla yaşam süresini artırır ve morbiditeyi azaltır. Bunun için sigarayı bırakmak KOAH tedavisinde yapılması gereken ilk işlemdir (38).

Sigaranın 30-35 yaşından önce bırakılması ilerleyen dönemlerde vereceği zararların neredeyse tamamının önüne geçilmesini sağlar. Yine sigara kullananların hayatlarının herhangi bir döneminde sigarayı bırakması akciğer fonksiyonlarındaki gerilemeyi yavaşlatır (39).

Sigarada bağımlılık yapan madde nikotindir. Nikotin bağımlılığı kronik bir durumdur ve sigara tamamen bırakılana kadar nüklere yol açabilir (13). Sigara bırakmada etkinliği kanıtlanmış farmakolojik tedavinin yanı sıra motive edici destek terapisi ile başarı oranının arttığı gösterilmiştir (40).

Nikotin yerine koyma tedavisinin amacı; sigaranın bırakılmasını izleyen günlerde nikotin yoksunluk semptomlarının giderilmesidir (41). Nikotin yerine koyma tedavisinde kullanılan nikotin sakızı, inhaler, nasal sprey, transdermal patch ve dilaltı tablet gibi herhangi bir formun sigara içme isteğini azalttığı gösterilmiştir. Nikotin yerine koyma tedavisi; yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü ya da inme, tedavi edilmemiş peptik ülser, unstabil koroner arter hastalığında kontrendikedir.

Vareniklin, bupropion ve nortriptilin sigarayı uzun vadeli bırakma oranını artırır. Bu ilaçlardan sadece biri, motive edici destek programı ile beraber uygulanırsa, tek başına ilaç uygulamadan daha başarılı sonuçlar elde edilir.

2.9.2. Çevresel ve mesleki maruziyetin önlenmesi

İş yerlerinde çeşitli maddelere maruz kalmanın azaltılması veya ortadan kaldırılması önemlidir. Hava kirliliği, iritan toz ve gazlarla karşılaşma KOAH semptomlarını artırmakta ve alevlenmeye sebebiyet vermektedir (32).

2.10. Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi

İlaç tedavisinin amacı, bronkodilatasyonun sağlanması, inflamasyonun azaltılması ve sekresyonların atılımının kolaylaştırılmasıdır (32).

β 2 agonistler: Düz kas hücrelerinde β 2-adrenerjik reseptörleri aktive eder. Bu siklik adenosin monofosfatı artırarak bronkodilatasyon sağlar. Terbutalin ve salbutamoldan dakikalar içinde yanıt alınırken, etkileri 4-6 saat devam eder. Buna karşın uzun etkili formoterol ve salmetrolun etkisi 12 saatten uzundur. β -2 agonistler bronkodilatasyon ile hiperinflasyonu azaltarak semptomlarda iyileşme ve egzersiz kapasitesinde artışa neden olurlar. Buna karşın KOAH'ın ilerleyici olan doğal seyrine etkileri yoktur. Bronkodilatör etkisine ilaveten antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkileri de gösterilmiştir (37). Çarpıntı, aritmi, tremor, hipokalemi, baş ağrısı gibi yan etkileri yanında düzenli dozlarda kullanıldığında bronkoprotektif etkilerine karşı taşiflaksi gelişme riski bulunmaktadır. İnhalasyon kortikosteroidlerle beraber kullanılması durumunda bu riskin önlenebileceği belirtilmektedir. β -2 reseptör down regülasyonu nedeniyle oluşan bu taşiflaksin, KOAH'lı kişilerdeki klinik öneminin astımlılardaki kadar fazla olmadığı düşünülmektedir (42).

Antikolinerjikler: Akciğerlerin dominant inervasyonu kolinerjik sistem tarafından sağlanır. Bu sisteme ait muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ile havayolu düz kasında kasılma, mukus sekresyonunda artma, silia hareketinde hızlanma ve vazodilatasyon meydana gelir (24, 37). M1, M2, M3 olmak üzere üç alt tipi olan muskarinik reseptörler daha çok büyük havayollarını etkilemektedirler. M1 reseptörler bronkokonstriksiyona, M3 reseptörler bronkokonstriksiyona ve hipersekresyona neden olurken M2 reseptörler ise asetilkolin salınımının feed-back inhibisyonu ile bronkokonstriksiyonu sınırlar (24). Antikolinerjik ilaçlar muskarinik reseptörleri engelleyerek bronkodilatasyon sağlarlar. İpratropiyum kısa etkilidir ve günde dört kez kullanılırken, tiotropiyum ise uzun etkili bir ajan olup, günde tek doz kullanımı yeterlidir. İpratropiyum bromür non-selektif bir antikolinerjik olduğundan M2 reseptör blokajı nedeniyle salıverilen asetilkolin miktarının artması ilacın etkisini azaltabilmektedir. Buna karşın tiotropiyum, M2 reseptörlerden hızlı ayrılması, M1 ve M3 reseptörlerden

geç ayrılmasından dolayı ipratropiyumdan üstün görünmektedir (24, 37). Tiotropiyumun etkilerini araştıran UPLIFT çalışmasında; tiotropiyum grubunda placebo grubuna kıyasla FEV1'deki mutlak iyileşmeler çalışma sonuna kadar korunmakla beraber, tiotropiyumun FEV1 kaybında önemli bir etkisinin olmadığı, buna rağmen yaşam kalitesinde artış ve ataklarda azalma sağladığı belirtilmiştir (37). Uzun etkili β 2-agonistlerle uzun etkili antikolinerjikler birlikte kullanıldıklarında, farklı etki mekanizması ve etki süreleri ile tek başına kullanımlarına nazaran daha iyi bir bronkodilatasyon sağlandığı belirtilmektedir (37). Antikolinerjikler ağız kuruluğu yapmaktadırlar. Glokomu olanlarda göze direk temastan kaçınılmalıdır (24). Nadiren de olsa prostatizm semptomlarına yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada erkek ve beraberinde bir B2 agonist kullananlarda daha fazla olmak üzere akut üriner retansiyonla ilişkilendirilmiştir (43).

Metil ksantinler: Teofilin fosfodiesteraz, adenozin ve prostaglandin inhibisyonu yapan, katekolamin salınımını artıran, solunum merkezini uyaran, kalp debisini artıran, diürez yapan, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendiren ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Ucuz olduklarından dolayı obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılır. Buna rağmen bronkodilatör etkisinin β -2 mimetikler kadar, antiinflamatuvar etkisinin de inhale kortikosteroidler kadar olmaması ve buna ilaveten teofilinlerin tedavi aralığının dar olmasından dolayı yan etkilerinin sık olması bu ilaçların KOAH tedavisinde daha geri sıralara düşmesine sebep olmuştur. Bulantı, kusma, taşikardi, konvulsiyon gibi yan etkileri görülebilir (37).

Kortikosteroidler: KOAH'da sistemik kortikosteroidlerin stabil dönemde faydalı olmaması ve potansiyel yan etkileri sebebiyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (31). KOAH'da sistemik steroidlerin yararlarının kısıtlı olmasının nedeni HDA (histon deasetilaz) aktivitesinde azalmaya bağlıdır (31). Bu nedenle sadece KOAH atak döneminde kullanılması ama 2 haftadan uzun kullanılmaması önerilmektedir (36). İn hale kortikosteroidlerin (İKS) KOAH'daki faydaları tartışmalı olsa da orta dereceli KOAH'dan itibaren uzun vadede yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hafif orta KOAH'lı hastalarla yapılan EUROSCOP çalışmasında İKS kullanımı ile FEV1 düşüşünde kısmi bir azalma

sağlanmakla beraber bunun uzun vadede anlamlı olmadığı, alevlenmeler açısından anlamlı faydalar sağlamadığı, bununla birlikte yaşam kalitesine yönelik pozitif etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Orta-ciddi KOAH'lı hastalarla yapılan ISOLDE çalışmasında; alevlenme ve hastaneye yatış sayısında anlamlı azalma ile birlikte yaşam kalitesinde artış sağladığı, FEV1'deki düşmenin de ilk 3 ayda daha fazla olmak üzere kontrol grubuna göre daha az olduğu belirtilmiştir. FEV1 açısından heterojen bir grupta yapılan Lung Health Study çalışmasında da İKS kullanan hafif-orta KOAH grubunda FEV1 kaybında azalma saptanmamıştır. Semptomlarda ve hastane başvurularında azalma sağlanmıştır. Buna karşın İKS sebebiyle üçüncü yılın sonunda kemik dansitesinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Yukarıda belirtilen üç çalışmanın ortak sonuçlarından biri de İKS'lerin FEV1'deki kaybı uzun vadede önleyememiş olmasıdır. İKS'lerin KOAH'daki etkilerini inceleyen metaanalizlerde özellikle orta-ağır KOAH grubunda ve orta-yüksek doz İKS'nin etkilerinin belirgin olduğu, bu etkilerin de atak sayısında %20-30 oranında azalma, yaşam kalitesinde düzelme ve mortalitede yaklaşık %25 oranında azalma şeklinde olduğu belirlenmiştir (37). İnhal steroidlerin sistemik dolaşıma emildiği ve yüksek dozlarda kullanıldığında osteoporoz, adrenal süpresyon, katarakt ve glokom gibi önemli klinik yan etkilerinin görüldüğü bilinmektedir (37). Ayrıca son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda İKS kullanan hastalarda pnömoni riskinde bir artma olabileceği öne sürülmektedir (31). Maliyet ile birlikte yukarıda belirtilen metaanaliz sonuçları ve yan etkileri de beraber göz önüne alındığında, bugün için yüksek dozda İKS tedavi ağır ve çok ağır KOAH'lı ve aynı zamanda yılda iki ve daha sık atak geçiren semptomatik olan olgularda önerilmektedir (37).

Mukolitik ilaçlar: KOAH'da düzenli mukolitik kullanılması bir dizi uzun vadeli çalışmada değerlendirilmiş ve birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu ilaçların, atak dönemlerinde visköz balgamı olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (32). N asetil sisteinin antioksidan etkileri de olduğu bilinmektedir. N asetil sisteinin ile yapılan çalışmalarda KOAH'da FEV1 kaybını etkilemediği bilirse de kortikosteroid kullanamayan grupta alevlenme sıklığında azalma ve fonksiyonel rezidüel kapasitede düzelme gözlenmiştir (24).

Antibiyotikler: KOAH'ta profilaktik amaçlı sürekli antibiyotik kullanılması alevlenmelerin sıklığı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Günümüzde enfeksiyöz KOAH alevlenmeleri ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar dışında antibiyotik kullanımının yararlı olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır (1).

Aşılar: KOAH'da influenza ve pnömokok aşılarının kullanılması önerilmektedir. İnfluenza aşısı KOAH hastalarında ciddi hastalık ve ölüm riskini yaklaşık %50 oranında azaltmaktadır (1). 65 yaş ve üstü hastalar için GOLD kılavuzunda pnömokok aşılması da önerilmektedir. Pnömokok aşısının 65 yaş altındaki FEV1 değeri $< \%40$ olan hastalarda toplumdan kazanılmış pnömoni insidansını düşürdüğü gösterilmiştir. Pnömokok aşısı için her hastayı klinik ve yaş olarak bireysel değerlendirip karar vermenin daha doğru olacağı belirtilmektedir (24).

Oksijen tedavisi: Oksijen tedavisinde amaç; hipoksiyi düzeltmek, PaO_2 'yi en az 60 mmHg'nin üzerinde tutmaktır. Kronik solunum yetmezliği bulunan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisinin (USOT) (günde 15 saatten fazla) sağkalım üzerinde olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Oksijen ne kadar uzun süre alınırsa yaşam süresi o kadar uzamaktadır. Geceleri ve egzersiz durumunda oksijen akım hızı 0.5-1 litre/dakika kadar artırılmalıdır. USOT kriterlerine uymasına rağmen sigara içmeye devam edenlerde oksijen tedavisi tavsiye edilmemektedir (1, 37). Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) genellikle şu özellikteki evre IV KOAH hastalarına uygulanmaktadır (37).

1. Hiperkapni olsun ya da olmasın $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg ya da saturasyon $\leq \%88$ ise,
2. Pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündürecek periferik ödem ya da polisitemi (hematokrit $> \%55$) bulguları varsa, PaO_2 55-60 mmHg ya da saturasyon $< \%89$ olursa.

Fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri: CD8 T lenfositler, makrofajlar ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler fosfodiesteraz (PDE) eksprese ederler (çoğunlukla tip 4). PDE 4 inflamatuvar hücrelerdeki cAMP'yi hidrolize eder. PDE 4 inhibisyonu ile intraselüler cAMP konsantrasyonu artar, bu da inflamatuvar

transkripsiyon faktörlerini inhibe eder, böylece inflamasyon baskılanmış olur. PDE 4 inhibitörü olan cilomilast ile yapılan 24 haftalık bir çalışmada cilomilastın FEV1’de ve atak sıklığında anlamlı düzeltilmeler sağladığı gösterilmiştir. Roflumilast ise cilomilast ile karşılaştırıldığında daha potent bir PDE 4 inhibitörüdür. Roflumilast ile ciddi havayolu obstrüksiyonu bulunan KOAH’lı hastalarda yapılan çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında roflumilast kolunda FEV1’de 48 ml kadar istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Yine roflumilast kullanan grupta orta ve ağır ataklar anlamlı olarak azalmıştır. En sık görülen yan etkileri diyare ve karın ağrısıdır.

Yeni uzun etkili β -2 agonistler: Yeni bir molekül olan indakaterol salmeterol ve formoterol ile karşılaştırıldığında onlarla benzer zamanda etkisi başlayan ancak daha uzun süren bir moleküldür. Etkinliği ortalama 24 saat sürmektedir. Yapılan çalışmalarda FEV1’de tiotropiyum ile benzer ancak daha hızlı olan düzeltilmeler sağlamıştır. Halen geliştirilme safhasında olan birkaç tane daha uzun etkili β -2 agonist bulunmaktadır (44).

TNF- α inhibitörleri: Makrofaj ve nötrofillerin aktivasyon ve kemotaksisindeki rolleri ve KOAH’da artmış düzeyleri sebebiyle TNF- α ilgi çekmiştir. TNF- α monoklonla antikoru olan infliximabla orta-ağır KOAH’lı hasta grubunda yapılan bir çalışmada hastalıkla ilgili sağlık durumu ve ataklarda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Tedavi grubunda TNF- α antagonisti ile tedavi edilen daha fazla hastada solunum yolu enfeksiyonları ve malignitelerinin görülmesi, bu ajanların KOAH tedavisinde önerilmeleri için daha geniş çalışmalar yapılması gerektiğini göstermiştir (45).

2.11. ABCD Evrelerine Göre Farmakolojik Tedavi

Grup A: Semptomları az ve alevlenme riskleri düşüktür. Bu hastalar için ilk olarak tercih edilecek ilaçlar kısa etkili bronkodilatörlerdir. Bazı hastalar için ikinci sırada, kısa etkili bronkodilatörlerin kombine edilebilmesi veya uzun etkili bronkodilatör ilaçlar da tercih edilebilir.

Grup B: Semptomatik fakat alevlenme riski düşüktür. Bu hastaların tedavisinde uzun etkili bronkodilatör kullanımı kısa etkili bronkodilatör kullanımına göre daha üstün olduğu için önerilmektedir. Uzun etkili bronkodilatörler arasında özellikle önerilen bir grup yoktur. Bu noktada ilaç tercihi hastaya göre şekillenir. Nefes darlığını şiddetle yaşayan hastalar için ikinci sıra tedavi seçeneği, uzun etkili bronkodilatörlerin kombine kullanımıdır.

Grup C: Semptomları az ancak atak riskleri yüksektir. Bu hastalarda ilk tercih inhale kortikosteroidler ile uzun etkili β -2 agonist ilaçların fiks kombinasyonu veya uzun etkili antikolinergik ilacın tek başına kullanılmasıdır. İkinci tercih olarak iki uzun etkili bronkodilatörün kombinasyonu veya bu ilaçların fosfodiesteraz inhibitörleri ile kombine edilmesidir.

Grup D: Semptomları fazladır ve alevlenme riski yüksektir. Bu grupta ilk tercih ilaç inhale kortikosteroid ve uzun etkili β -2 agonist kombinasyonu veya uzun etkili antikolinergiktir. İkinci seçenek ise tüm grup ilaçların kombine edilmesi olabilir. PDE-4 inhibitörü diğer ilaçlara ilave olarak tercih edilebilir (1).

Tablo 2.3. KOAH'da ABCD evrelerine göre farmakolojik tedavi tercihleri

Grup	İlk Seçenek	İkinci Seçenek	Alternatif Seçenek
A	SAMA veya SABA	LAMA veya LABA veya SABA+SAMA	TEOFİLİN
B	LAMA veya LABA	LAMA+LABA	TEOFİLİN SABA ve/veya SAMA
C	IKS+LABA veya LAMA	LAMA+LABA veya LAMA+PDE-4 inh veya LABA+ PDE-4 inh	SABA ve/veya SAMA TEOFİLİN
D	IKS+LABA ve/veya LAMA	IKS+LABA ve LAMA veya IKS+LABA ve PDE-4 inh veya LAMA ve LABA veya LAMA ve PDE-4 inh	KARBOSİSTEİN SABA ve/veya SAMA TEOFİLİN

SABA: Kısa etkili beta agonist
SAMA: Kısa etkili antikolinergik
IKS: Inhale kortikosteroid

LABA: Uzun etkili beta agonist
LAMA: Uzun etkili antikolinergik
PDE-4 inh: Fosfodiesteraz 4 inhibitörü

2.12. KOAH'ta Non-Farmakolojik Tedavi

2.12.1. Eğitim ve özyönetim

KOAH'da esas olan hastalığın önlenmesi olsa da, tanı konulduktan sonra hasta ve yakınları hastalık hakkında bilgilendirilmeli ve hastanın tedaviye etkin olarak katılması sağlanmalıdır. Ayrıca aktif bir yaşam sürmesi için destek olunmalıdır. Eğitim, hastalık şiddetine göre kişisel olmalı ve bir program dahilinde hastalık ilerledikçe ortaya çıkan ihtiyaçlara göre devam ettirilmeli. Bir uzman denetimi ve desteği altında hastalığa özgü, kendi kendini tedavi prensiplerine uygun olacak şekilde gerçekleştirilecek eğitimle, tedavinin etkisi artırılabilir. İdeal bir KOAH tedavisinde, hasta eğitimine mutlaka yer verilmelidir (1).

Eğitim rehabilitasyon programlarının temel ögesidir. Hastaya evde devam edeceği, seçilen programı tamamlayan yazılı ve sözlü rehberler verilmelidir. Düzenli aralıklarla evde veya hastanede yapılan kontroller hastayı motive eder. Hastalar özellikle ilaç ve oksijen tedavisi ve tedavide kullanılan inhalasyon veya egzersiz araçları konusunda ayrıntılı şekilde eğitilmelidir. KOAH'ın alevlenme nedenleri, beslenme şekli, hava yolu hijyeni, nefes alma tekniklerini içeren egzersiz eğitimi, hastalıklar ve komplikasyonlardan korunma gibi birçok konuya eğitim programında yer verilmelidir. KOAH kronik bir hastalık olduğundan aile eğitimi de hasta eğitimi kadar önemlidir. Hastalığın seyri, prognozu, hastaya nasıl yardımcı olunacağı aileye öğretilmelidir.

Hastada gerekli bilgi ve beceriyi oluşturmak hastaların devam eden bakımlarında aktif olmalarını sağlamanın temel kuralıdır. Sigarayı bırakma, KOAH hakkında genel bilgiler, tedaviye genel yaklaşım ve tıbbi tedavinin özel yönleri, solunum ilaçları ve inhalasyon cihazlarının kullanımı, dispneyi azaltan yöntemler ve yaşam sonunun planlanması gibi konuları içeren eğitim programları hazırlanmalıdır. Bu eğitimlerin yoğunluğu ve içeriği, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak değişmelidir. Eğitimin pulmoner rehabilitasyondan sonra ortaya çıkan gelişmelere spesifik katkısının düzeyi belirsizliğini korumaktadır (1). Tek başına hasta eğitimi; davranışları değiştirmediği, hastayı motive etmediği ve egzersiz performansının gelişmesinde ya da akciğer fonksiyonunun üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bilinen bir gerçektir. Ancak, hastanın eğitilmesi hastalıkla ve

sağlık durumuyla baş etme gücünü ve becerisini geliştirmesi açısından önemlidir. Hastalara bireysel eğitim ve/veya grup eğitimi verilebilir. Eğitimler sırasında hastanın aktif katılımcı olması desteklenmeli, davranış değişimi sürecinde hastalara rehberlik edilmeli ve motive edici bir iletişim tarzı kullanılmalıdır. Özyönetim, hastaya kendi sağlığıyla ve iyilik durumuyla ilgili sorumluluk yüklemektedir. Ülkemizde özyönetim eğitimi yeterli etkinlikte verilememektedir. Bu konuda uğraş içinde olan merkezlerde bile özellikle ileri düzeyde hastalığı olan olgularda genel eğitim düzeyinin düşük olduğu, hastaların hastalıklarına ilgisiz oldukları, özsayıgılarının az olduğu ve tedavi uyumunun çok az olduğu görülmektedir. Bu durum bir olgu yöneticisi olmadan özyönetimin KOAH'a ait sonuç parametrelerini etkilemesi güç görünmektedir (1).

2.12.2. Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite bütün KOAH hastalarına önerilir. KOAH'da fiziksel aktivitenin pulmoner rehabilitasyondan daha etkili olduğuna dair fazla kanıt olmasa da, egzersizin kardiyovasküler hastalıklardan korunmadaki önemi göz önüne alındığında, KOAH hastalarına da egzersiz yapması yönünde öneride bulunulabilir.

KOAH'lı hastalarda fiziksel aktivitenin azalması, hastaların yaşam kalitesini düşürebilir, hastaneye yatış oranlarını ve ölüm oranlarını artırabilir (46-49). Bu nedenle KOAH hastaları fiziksel aktivite artışı için teşvik edilmelidir.

2.12.3. Pulmoner rehabilitasyon programları

Sık alevlenme geçiren ve fazla semptomu olan hastalar (Grup B, C, D) hasta hedeflerini içeren, hastanın bireysel özelliklerini ve komorbid hastalıklarını dikkate alarak düzenlenmiş tam bir pulmoner rehabilitasyon (PR) programına katılmalıdırlar (1).

Pulmoner rehabilitasyonun içeriği, her hasta için değişiklik gösterebilmektedir. Temel olarak içeriği şunlardır: Bireysel olarak düzenlenmiş egzersiz eğitimi, sigaranın bırakılması, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, gerekli olgularda beslenme desteği ve özyönetim eğitimidir. Pulmoner rehabilitasyon programlarının hastalığın başlangıcından son dönemine

kadar devam etmesi gerektiği ve uzun süreli programların (Haftada 2-3 seans ve en az 8 hafta) daha etkin olduğu gösterilmiştir (50, 51). Pulmoner rehabilitasyonun alevlenme döneminden sonra erken dönemde başlanması, fakat katılımın devamlılığının sağlanması amacıyla hasta seçiminin iyi değerlendirilmesi önerilmektedir (52).

Pulmoner rehabilitasyonun evde uygulanması durumunda; hastanın tedaviye uyumunun arttığı, verilen eğitim ve egzersiz, diyet ve davranışsal öğretilerin hayata uyarlanması daha yüksek oranlarda gerçekleştiği görülmüştür. Evde pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının hastanın programa uzun süreli katılımı ve uyumunun kolay olması, hasta için daha rahat ve güvenli bir uygulama olması, ulaşım sorununun olmaması, ailenin rehabilitasyon programına katılımı ve desteğinin yüksek olması ve genel maliyetinin düşük olması gibi bazı avantajları vardır.

2.12.4. Yaşam sonu ve palyatif bakım

Palyatif bakım; kronik hastalığa bağlı fiziksel ve psikososyal semptomların kontrolünün sağlanmasını ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi yoluyla hastaların ve ailelerinin şikayetlerini hafifletmeyi amaçlar. Bu süreçte gereken bilgiler hasta ve ailesine verilmelidir (1). Ülkemiz koşullarında sosyal, kültürel ve etik nedenlerden dolayı palyatif bakım ve yaşam sonu planlaması yapılamamaktadır.

2.12.5. Beslenme desteği

KOAH hastalarında yetersiz beslenmede ya da egzersiz eğitimine yardımcı olarak beslenme desteğinin sağlanmasının vücut ağırlığını, yağlı ve yağsız vücut kitlesini olumlu etkilediği görülmüştür. Yapılacak beslenme desteğinin miktarı ve süresi tam olarak bilinmemektedir. Beslenme desteği verilen hastaların bazal değerleri ile kıyaslandığında 6 dakika yürüme testinde, solunum kas gücünde ve sağlık durumlarında belirgin iyileşmelerin olduğu görülmüştür (1).

2.12.6. KOAH'ta solunum desteği

Alevlenme sırasında ventilasyon desteği, non-invaziv (burun veya yüz maskesi) veya invaziv (orotrakeal tüp veya trakeostomi) yolla sağlanabilir.

2.12.6.1. Non-invaziv mekanik ventilasyon

KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, akut solunum yetmezliğini tedavi etmek için ventilasyon tedavisinde başlangıç olarak invaziv mekanik ventilasyondan (IMV) önce (entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon), non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) kullanılması tercih edilir (32). Randomize kontrollü çalışmalarda NIMV tedavinin %80-85 oranında başarılı olduğu gösterilmiştir (53). NIMV'nin oksijenasyonu ve akut solunumsal asidozu iyileştirdiği gösterilmiştir (32). NIMV yalnızca solunum hızını, solunum işini ve nefes darlığının şiddetini azalttığı gibi ventilatörle ilişkili pnömoni ve hastanede kalma süresi gibi komplikasyonları da azaltır. En önemlisi de mortalite ve entübasyon oranlarını azaltır (53-56). NIMV endikasyonları özetle aşağıda verilmiştir (32);

- Solunumsal asidoz ($pCO_2 \geq 6.0$ kPa veya 45 mmHg ve arteriyel $pH \leq 7.35$)
- Yardımcı solunum kaslarının kullanılması, karında paradoks hareketler ya da interkostal aralıklarda içe çekilme gibi, solunum kaslarında yorulmayı ya da solunum işinde artışı, yahut her ikisini birden düşündüren klinik bulgularla birlikte şiddetli dispne
- Oksijen destek tedavisine rağmen inatçı hipoksemi

2.12.6.2. İnvaziv mekanik ventilasyon

Alevlenmelerde invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları aşağıda gösterilmektedir (32).

- NIMV'yi tolere edememe ya da NIMV'nin yetersiz kalması
- Solunumsal arrest ya da kardiyak arrest sonrası
- Bilinç kaybıyla ya da hava açlığıyla birlikte olan solunumda durma epizotları
- Bilinçte kötüleşme, sedasyonun yetersiz kaldığı psikomotor ajitasyon
- Masif aspirasyon veya inatçı kusma
- Solunum sekresyonlarını atmada yetersizlik
- Sıvı ve vazoaaktif ajan tedavisine yanıtızsız ciddi hemodinamik instabilite
- Ciddi ventriküler veya supraventriküler aritmiler
- NIMV'yi tolere edemeyen hastalarda yaşamı tehdit eden hipoksemi

Özellikle çoklu dirence sahip organizmaların yaygın olduğu durumlarda ventilatör ilişkili pnömoni barotravma ve trakeostomi açılması riski IMV'viv major komplikasyonları arasındadır (32). Daha önceden tanımlı bir komorbiditesi olmayan, enfeksiyon gibi geri dönüşümlü bir sebep nedeniyle solunum yetmezliği gelişen, nispeten mobil olan ve uzun dönem oksijen tedavisi almayan hastalarda, ventilatör desteği sonrası iyi sonuçlar elde edilmiştir (32).

2.12.7. Girişimsel bronkoskopi ve cerrahi

Optimal tıbbi bakıma rağmen belirgin hiperinflasyonu olan ve heterojen veya homojen amfizemli seçilmiş hastalarda, endobronşiyal tek yönlü valfler veya akciğer coil'leri gibi cerrahi veya bronkoskopik akciğer volümü azaltma modları düşünülebilir (57). Büyük bülleleri olan seçilmiş hastalarda cerrahi büllektomi şansı değerlendirilmelidir (32). Yine çok ağır KOAH'lı ve işlem için kontrendikasyonları olmayan seçilmiş hastalarda, akciğer transplantasyonu düşünülebilir (32).

2.13. KOAH'ta Komorbiditeler

Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlar. Tüm dünyada KOAH'ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki tanesinin 65 yaş üzeri bireylerin %25'inde, üç veya daha fazlasının ise %10'unda bulunduğu bilinmektedir (58). İskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler sistem hastalıkları, metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokom başlıca komorbid durumlardır. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddeti ve prognozunda olumsuz etkiye sahiptirler. Benzer şekilde KOAH da, komorbid hastalıkların seyrini değiştirmektedir. Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riski, mortalite ve sağlık harcamaları da artmaktadır (31, 59).

KOAH ve komorbiditelerin arasındaki yakın ilişkiyi açıklayacak iki görüş öne sürülmektedir. İlk görüş, akciğerlerde gerçekleşen inflamatuvar sürecin sistemik dolaşıma adeta taşması ile sistemik etkilerin görülmesidir. Sigara içimi;

antioksidan etkiyi direkt olarak inhibe ederek oksidan yükün artmasına neden olmakta ve reaktif oksijen radikallerinin yüksek konsantrasyonda salınımına yol açmaktadır. Böylece, normal doku dengesini sağlayan önemli proteazlar inhibe edilir. Serin proteazlar (nötrofil elastaz) ve metalloproteinazlar, amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Bu durumda gelişen fizyopatolojik sürecin merkezinde akciğerler bulunmaktadır. İlk görüş temel alındığında; tedavi primer olarak akciğerleri hedef almakta, sistemik etkilenimler ise ikincil olarak düşünülmektedir. Sigara içmek, hava yolu obstrüksiyon gelişimi olmadan da başta kardiyovasküler sistem olmak üzere diğer sistemlere ait patolojilere neden olabilir. Bu durumda ise temel fizyopatolojik süreç, sistemik inflamasyondur. İkinci görüşün temeli birçok organın etkilenmesine yol açan sistemik inflamatuvar sürecin bir komponenti olarak akciğerlerin bu zincirleme mekanizmalara katılmasıdır. Bu görüşe göre tedavi, sistemik inflamatuvar sürece odaklanmalıdır (60). Ayrıca dolaşımda CRP, fibrinojen, serum Amiloid A, Sürfaktan Protein D artışı sistemik inflamasyonun göstergesi olarak gösterilmiştir. Stabil KOAH'lı olgularda plazma CRP yüksekliğinin; mortalite, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca fibrinojenin, alevlenme şiddetini belirlemede belirteç olarak kullanılabileceği de bildirilmiştir (61-63).

2.13.1. İskelet kas güçsüzlüğü

KOAH'ın en sık görülen önemli sistemik etkilerinden birisi olan iskelet kas güçsüzlüğü sıklıkla yağsız vücut kütlelerinde kayıpla birlikte görülür. Özellikle ağır ve çok ağır KOAH'da; kasların morfolojisi, kütlesi, oksidatif kapasitesi ve direncinde önemli değişiklikler görülmektedir. KOAH'lı olgulardan yapılan kas biyopsilerinde; oksidatif ve glikolitik enzimlerde anlamlı azalma görülmüştür. Sonuç olarak kaslar, yavaş kasılan ancak çabuk yorulan kaslar haline gelir. Bu durum, erken laktik asidoz ve egzersiz kapasitesinde azalmaya yol açar. Kaslardaki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden, sistemik inflamasyonun yanı sıra uzamış immobilizasyon, kasların kullanılmaması, hipoksemi, hiperkapni, asidoz, malnütrisyon, sistemik steroid kullanımı da sorumludur. Kas kuvveti ve dayanıklılığının kaybı; çabuk yorulma, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır. Kas güçsüzlüğünün, morbidite ve mortalite ile yakından

ilişkili olduğu belirtilmektedir (64). Kas dayanıklılığı ve kas yorgunluğunun fonksiyonel değerlendirilmesi için izometrik ve izotonik kontraksiyon, egzersiz sırasında elektromiyografik ölçüm gibi çok sayıda ölçüm yöntemi kullanılmaktadır. Ancak pratik olarak sübjektif yorgunluk algılamasının değerlendirilmesi için; egzersiz sırasında Borg ve Görsel Analog Skalası tercih edilir. Pulmoner rehabilitasyon programlarında uygulanan egzersiz eğitimi ile kasların oksidatif kapasitesi ve dayanıklılığının arttırılması kas güçsüzlüğünün tedavisidir (31).

2.13.2. KOAH'da beslenme bozukluğu ve destek tedavisi

KOAH'lı olgularda %26-47 oranında malnütrisyon ve kaşeksi görülmektedir. KOAH'daki kas erimesi ve istemsiz kilo kaybı, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini etkileyen ve mortalitenin önemli göstergesi olan bulgulardır. Sadece yetersiz beslenme ile ilişkili olmayan kilo kaybı, hastalığın ciddiyeti ile de ilişkilidir. Vücut kitle indeksi 25 kg/m^2 altında olan olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. KOAH'lı olgularda kilo kaybı yerine kaşeksi teriminin kullanılması daha uygundur. Çünkü yağsız vücut kitlesinde kayıp ve protein yıkımı söz konusudur. KOAH'lı olgularda nütrisyonel değerlendirmenin amacı; beslenme durumu bozuk ve beslenme ile ilgili sorunları olan olguların saptanmasıdır. Nütrisyonel değerlendirme; klinik veriler, vücut bileşimi verileri ve biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır (31).

2.13.2.1. Klinik ve biyokimyasal değerlendirme

Nütrisyon durumunun hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesi için; ağırlık ve besin alımı değişiklikleri, gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite ve nütrisyon gereksinimleri klinik olarak ve anketlerle değerlendirilebilir. Serum albümin, total lenfosit sayısı, serum transferin, serum prealbümin, total demir bağlama kapasitesi ve serum kolesterol düzeylerinin araştırılmasıyla, biyokimyasal olarak beslenme bozukluğu ve malnütrisyon belirlenebilmektedir (31).

2.13.2.2. Vücut bileşimi verilerinin değerlendirilmesi

Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde birçok yöntem bulunmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ), total vücut yağı ile ilişkilidir. Vücut kitle indeksine göre ideal kilosunun altında ($<21 \text{ kg/m}^2$), ideal kilosunda ($21-25 \text{ kg/m}^2$), ideal kilosunun üzerinde ($25-30 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($>30 \text{ kg/m}^2$) olarak sınıflandırılabilir. Kronik akciğer hastalıklarında, son 6 ayda kilosunun %10'undan fazlasının ya da son bir ayda %5'inden fazlasının kaybedilmesi, morbidite ve mortalitenin önemli göstergesi olarak görülmektedir (31). KOAH'lı olgularda, istirahat enerji tüketiminin ve/veya istirahat dışı enerji tüketiminin artışına bağlı olarak total enerji tüketimi (TEE) artmıştır. İstirahat enerji tüketimi beklenenin %15-20 üzerine çıkar. KOAH'da TEE'nin artışına; yetersiz kalori alımı yanı sıra, çabuk gelişen dispne nedeni ile çiğneme ve yutmada güçlük, sindirim sisteminde bozukluk, iştahsızlık, hastaların dispne korkusu nedeni ile gıda alımını kısıtlamaları, kullanılan ilaçlara bağlı peptik ülser gelişimi, mekanik ventilasyon gibi birçok neden gösterilebilir (31).

2.13.2.3. Vücut kompozisyon anormalliklerinin tedavisi

KOAH'lı olgularda enerji tüketimini azaltmak enerji dengesinin korunması açısından önemlidir. Ancak güncel kılavuzlara göre fonksiyonel kısıtlamayı azaltan ve aktif yaşamı koruyan temel yaklaşım, pulmoner rehabilitasyon ve egzersiz programlarıdır. Vücut ağırlığının ve yağ kitlesinin eksikliklerinin giderilmesinde ya da korunmasında kalori desteği sağlanmalıdır. Beslenme bozukluğu olan KOAH'lı olgularda, protein yıkım hızı normal olmasına rağmen kas protein sentezi azalabilir. Bundan dolayı protein sentezinin tetiklenmesi için anabolik steroidler, kreatin ve büyüme hormonu replasman tedavileri denenmiş ve yararlar bildirilmiştir. Ancak rutin tedavide tavsiye edilmemektedir (31).

2.13.3. KOAH ve kardiyovasküler hastalıklar

KOAH'da koroner arter hastalığı, inme ve ani ölüm riski artmıştır. Koroner arter hastalığı ile, sigara kullanmak, sedanter yaşam ve ileri yaş gibi ortak risk faktörleri bulunur (31). Hava yolu obstrüksiyonu olan olguların yaş, cinsiyet ve sigara kullanmalarından bağımsız olarak miyokard infarktüsünden ölme riskinin

yüksek olduğu gösterilmiştir. Akciğer Sağlığı Çalışmasında (Lung Health Study), hafif ve orta KOAH'lı olgularda ölüm nedenleri araştırıldığında; kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanserinin ilk sıralarda yer aldığı görülmüştür. Sigaranın bırakılması ile kardiyovasküler komplikasyonlar ve kanser riskinin azaldığı belirtilmiştir. FEV1'deki her %10'luk azalma; tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %14, kardiyovasküler mortaliteyi %28 ve fatal olmayan koroner patolojileri %20 oranında arttırmıştır (65). Hastalık evresi arttıkça, inflamasyon yoğunluğu artmakta ve kardiyovasküler patolojilerin de gelişimi hızlanmaktadır (66).

KOAH'da sigara kullanmanın sonucunda oluşan endotelial hasar, hipoksik vazokonstriksiyon, sistemik inflamasyona bağlı vasküler yeniden yapılanma, pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimine sebep olur. KOAH'a bağlı pulmoner hipertansiyonda; kardiyak atımda artış olsun ya da olmasın pulmoner arter basıncındaki hafif düşüşler dahi gaz değişiminde bozulmaya yol açtığı için ve uzun dönemde klinik yarar sağlamadığından, sistemik ve selektif vazodilatörler önerilmemektedir (31).

2.13.4. Metabolik sendrom ve diabetes mellitus

KOAH'daki sistemik inflamasyon sonucu açığa çıkan proinflamatuvar sitokinler, insülin reseptörlerini bloke ederek insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'lı olgularda diabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalığının birlikteliği, metabolik sendrom sıklığını da yansıtmaktadır. Hafif KOAH'da bile, diabetes mellitusun yaklaşık 1.5 kat arttığı belirtilmektedir (67).

2.13.5. Osteoporoz

Osteoporoz, kemik kütlelerinde azalma ve kemik mineral yapısında bozulma ile karakterize, kemiklerde kırıklara yol açan sistemik kemik hastalığıdır. Osteopeni osteoporozun klinik öncesindeki dönemidir. Bu tanımlamalar Dünya Sağlık Örgütüne göre kemik mineral dansitesi ölçümleriyle yapılmaktadır.

KOAH'lı olgularda osteoporoz prevalansının yüksek olduğu belirtilmiştir (68). Yaşlılık, sigara kullanımı, kortikosteroid kullanımı ve immobilizasyon osteoporozun sık görülmesinin başlıca sebepleridir. KOAH'lı olgularda sigaraya

bağlı kemik mineralizasyonunu etkileyen osteokalsin, parathormon gibi hormonlarda sağlıklılara göre farklılıklar görülebilir (31).

KOAH'ın; büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), tiroid hormonları, hipotalamik-pituiter-gonadal aks ve testosteron üzerine etkileri bulunmaktadır. Bu değişiklikler özellikle kas güçsüzlüğü ve kilo kaybı gelişmesinde etkilidir. Kas erimesi ve osteoporoz gelişiminde, azalmış anabolik hormonların etkili olduğu tahmin edilmektedir (31).

2.13.6. Akciğer kanseri

Sigara içen ancak normal akciğer fonksiyonlarına sahip olgulara göre, KOAH'lı olgularda akciğer kanseri gelişme riski 3-4 kat daha yüksektir ve akciğer kanseri en sık ölüm nedenleri arasındadır. Akciğer kanser gelişimi, KOAH'daki artmış inflamasyon ve oksidatif stress ile ilişkilidir. Sigara dumanı maruziyeti sonrası salınan interlökin ve diğer sitokinler anjiogenezi uyurabilmektedir. KOAH'lı olgular sigarayı bıraktıktan sonar bile akciğer kanserine yönelik risk azalsa da devam etmektedir (31).

2.13.7. Anemi

Erişkinlerde hemoglobin değerinin erkeklerde <13 g/dL (hematokrit <%39), kadınlarda <12 g/dL (hematokrit <%36) olması anemi olarak kabul edilir. Özellikle ciddi hastalığı olan olgularda, %15-30'a varan düzeylerde yüksek anemi prevalansı görülürken, polisiteminin %6 civarında olduğu belirtilmiştir (69). Aneminin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (70).

2.13.8. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

KOAH'lı olgularda, özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve artan yaşla birlikte daha sık uyku bozuklukları görülür. KOAH ile OSAS birlikteliği (overlap sendrom) ise, en sık görülen patolojidir. KOAH ve uyku bozukluklarında görülen noktürnal oksijen desatürasyonu, zamanla pulmoner hipertansiyon gelişimine yol açar. KOAH ve uyku bozukluklarına kardiyovasküler sistem hastalıklarının da eşlik etmesi, etyolojide sistemik inflamasyonun önemli rol oynadığını

düşündürmektedir. OSAS olan olgulara, diabetes mellitus ve metabolik sendrom da sık olarak eşlik etmektedir (71).

2.13.9. Depresyon

Fiziksel kısıtlanmaya bağlı olarak, KOAH'lı olgular çoğu zaman sosyal yaşamdan izole olarak yaşamak zorunda kalırlar. KOAH'lı olgularda depresif semptomların görülme oranı %10-80 arasındadır (31).

2.13.10. KOAH'da komorbidite ve ekonomik yük

Kronik hastalıkların artışı ile birlikte yaşam süresinin uzaması; aynı bireyde birden fazla hastalığın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu durum, büyük bir ekonomik ve sosyal yüke yol açar. Güncel bir çalışmada, KOAH'lı olguların yaklaşık %24'ünde birden fazla hastalığın eşlik ettiği ve sağlık harcamalarını %33 oranında arttırdığı belirtilmiştir. KOAH'lı olguların hastaneye başvuru ve ölüm nedenlerinin, solunumsal problemlerden ziyade komorbid durumlarla ilgili olduğu düşünülmektedir (31).

2.14. KOAH Alevlenmeleri

KOAH alevlenmeleri, ek tedaviyle sonuçlanan solunum semptomlarının akut kötüleşmesi olarak tanımlanır. Alevlenmelerin şiddetine göre sınıflandırılması 3'e ayrılmıştır.

Buna göre; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır (93,94):

- **Hafif:** Yalnızca kısa etkili bronkodilatörler (SABA) ile tedavi edilen hasta,
- **Orta:** SABA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta,
- **Ağır:** Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta. Ağır alevlenmeler aynı zamanda akut solunum yetmezliği ile de birlikte olabilir.

KOAH alevlenmesinde öncelikle tanının doğrulanması ve etiyolojinin belirlenmesi gerekir. Alevlenmeler esas olarak solunum yolunun viral enfeksiyonları tarafından tetiklenirler, ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve kirlilik,

ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri de bu olayları başlatabilir ve / veya şiddetini arttırabilir. En sık izole edilen virüsün insan rinovirüsü olduğu ve viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin sıklıkla daha şiddetli olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu belirtilmiştir (94). Farklı etiyolojilerle ortaya çıkan alevlenmeler KOAH alevlenme fenotipini de belirleyici olabilir.

KOAH hastalarının önemli bir kısmında alevlenme sırasında eozinofillerin havayollarında, akciğerde ve kanda arttığını destekleyen bulgular mevcuttur (95). KOAH alevlenmesi olan olguların bir kısmında alevlenmeler sırasında eozinofil sayıları nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler ile birlikte artmaktadır. Balgamda eozinofilinin olması daha çok viral enfeksiyona duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir. Balgamdaki veya kandaki eozinofillerin artışı ile birlikte olan alevlenmelerin, sistemik steroidlere daha iyi yanıt verebilecekleri ileri sürülmüştür (96).

KOAH alevlenmesi sırasında semptomlar genellikle 7 ile 10 gün arasında sonlanır, ancak bazı olaylar daha uzun sürebilir (89). Eğer alevlenmelerin düzelmesi yavaş ise hastalığın ilerlemesi daha olasıdır. Sekizinci haftada hastaların %20'si alevlenme öncesi durumlarına geri dönmemiş durumdadırlar.

Bir hastanın gelecekte geçireceği alevlenme sıklığının en güçlü prediktörü; bir önceki yılda yaşamış olduğu alevlenmelerin sayısıdır (97). Hastaların önemli bir bölümünün alevlenme sıklığının, özellikle kötüleşen FEV1 ile birlikte değiştiği gösterilmiş olsa da, bu hastaların orta derecede stabil bir fenotip oluşturduğu bilinmektedir. GOLD 2017 raporunda buna ek olarak, artmış alevlenme ve/veya alevlenme şiddeti riski ile ilişkili olan diğer faktörler tanımlanmış olup (2), bu faktörler pulmoner arter/çıkan aorta kesit yüzey boyutları arasındaki oranda artış (oran>1), toraks BT ile amfizem veya havayolu duvar kalınlıklarında daha büyük bir yüzde bulunması ve kronik bronşitin varlığıdır.

Alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili bulunan başlıca faktörler; ileri yaş, düşük vücut kütle indeksi, komorbiditeler (kardiyovasküler hastalık veya akciğer kanseri), KOAH alevlenme nedeniyle önceden hastane yatış öyküsü, indeks alevlenmenin klinik ciddiyeti ve taburculukta USOT ihtiyacı olmasıdır. Akut bir alevlenmeyi takiben, solunum semptomları sıklığı ve ciddiyeti fazla olan hastalar,

kötü yaşam kalitesi olan hastalar, düşük akciğer fonksiyonu olanlar, düşük egzersiz kapasitesi, toraks BT’de düşük akciğer dansitesi veya havayolu duvar kalınlığı artışı olanlar artmış mortalite riski taşırlar (94).

Hastaneye yatış kriterleri içine akut solunum yetmezliği ile sonuçlanan alevlenmeler eklenmiş, KOAH şiddeti, sık alevlenmeler ve ileri yaş durumu hastane yatış endikasyonu olarak belirtilmemiştir (94).

KOAH alevlenmesi olan hastada: üç kardinal semptom (dispnede artma, balgam miktarında artma ve balgam pürülansında artma) varsa; ya da kardinal semptomların ikisi mevcut olup, bunların birisi balgamın pürülansında artma ise; ya da mekanik ventilasyon gerektiriyorsa (invaziv veya noninvaziv) antibiyotik verilmelidir (80).

Alevlenme tedavisinde endikasyon varsa, antibiyotikler iyileşme süresini kısaltabilir, erken nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastanede yatış süresini azaltabilir (98). Tedavi süresi 5-7 gün olarak belirtilmiştir (94).

Alevlenmelerde antibiyotik kullanımını yönlendiren biyobelirteçlerle ilgili C-reaktif proteinin (CRP) etkisini araştıran çalışmalarda hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği rapor edildiğinden kullanılması önerilmemektedir (99). Çalışılan diğer bir biyolojik belirteç prokalsitonindir. Bu bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik bir belirteçtir ve antibiyotik kullanımı konusundaki karar için değerli olabilir, ancak bu test hem pahalı, hem de kolay erişilebilir değildir (99).

Alevlenme tedavisinde metilksantinler artmış yan etki profilleri nedeniyle önerilmemektedir (94). Oksijen tedavisi alevlenmenin hastane tedavisinin ana bileşenidir. Oksijen tedavisi hastanın hipoksemisini %88-92 satürasyon düzeyinde tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Mutlak kontrendikasyonu olmayan akut solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında, ilk tercih edilecek ventilasyon yöntemi noninvaziv mekanik ventilasyon olmalıdır; çünkü gaz değişimini düzeltir, solunum iş yükünü ve entübasyon gereksinimini azaltır, hastanede yatış süresini kısaltır ve sağkalımı iyileştirir (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde 2016 Ocak ayı ile 2018 Ocak ayı arasında takip edilmiş ve 40 yaş ve üstü olan 29 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastane veri kayıt sisteminden elde edilen verilerden KOAH tanılı vakaların solunum fonksiyon testi sonuçları, kan gazı analizi sonuçları, son bir yıl içerisinde geçirdiği atak sayısı, GOLD evresi, non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ihtiyacı, inhaler uyumu, komorbiditeleri ve balgam mikrobiyolojisi sonuçları kaydedildi. Çalışmamıza katılan hastaların 1 ay, 3 ay, 6 ay ve 1 yıllık mortaliteleri değerlendirildi. Atak süresince hastane yatışları devam ettiği süreçte hastalar günlük değerlendirildi, taburcu olduktan sonra hastaların 2 gün ara ile telefon görüşmesi ile semptomları sorgulandı ve kaydedildi. Ayrıca hastanede yatış süresi, iyileşme süresi (semptomsuz geçirilen ard arda 2 güne kadar geçen süre) ve sistemik steroid kullanım ve süreleri de kaydedildi.

Dispne, kronik öksürük, balgam ve/veya hastalık risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olması, postbronkodilatör FEV1/ FVC <0.70'in varlığı, KOAH tanı kriterleri olarak kabul edildi (100).

Bunun yanı sıra, hastaların kullanmış oldukları ilaçlar sınıflandırılarak analizler için sisteme girildi. Ayrıca katılımcılara hastane anksiyete depresyon skalası (HADS) ölçeği uygulanarak aldıkları puanlar analiz için sisteme girildi. HADS ölçeği bedensel hastalığı olanlarda anksiyete ve depresyonu taramak üzere hazırlanmıştır (72). Zigmond ve Snaith (1983) tarafından geliştirilen ölçek, dörtlü likert tipi 7'si depresyon ve 7'si de anksiyete belirtilerini araştırmak üzere hazırlanmıştır. Bu ölçeğin amacı tanı koymak değil, kısa sürede tarama yaparak riskli grubu saptamaktır. Ölçeğin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliğini 1997 yılında Aydemir ve ark., tarafından yapılmıştır (73). Bununla birlikte KOAH değerlendirme testi uygulanarak hastaların CAT skoru elde edilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yorgancıoğlu ve ark. (2012) tarafından yapılmıştır (74). CAT anketinin Türkçeye uyarlanmış hali ekte sunulmuştur.

Adınız:

Bugünün Tarihi:



COPD Assessment Test

KOAİ'inız ne durumda? KOAH Değerlendirme Testini uygulayın

Bu anket, KOAH'ın sağlığınıza ve günlük yaşamınıza olan etkisinin değerlendirilmesinde size ve sağlık çalışanına yardımcı olacaktır. Cevaplarınız ve test puanınız, siz ve sağlık alışanız tarafından hastalığınızın tedavisinde geçişme sağlamak ve bundan en fazla faydayı elde etmeniz için kullanılabilir.

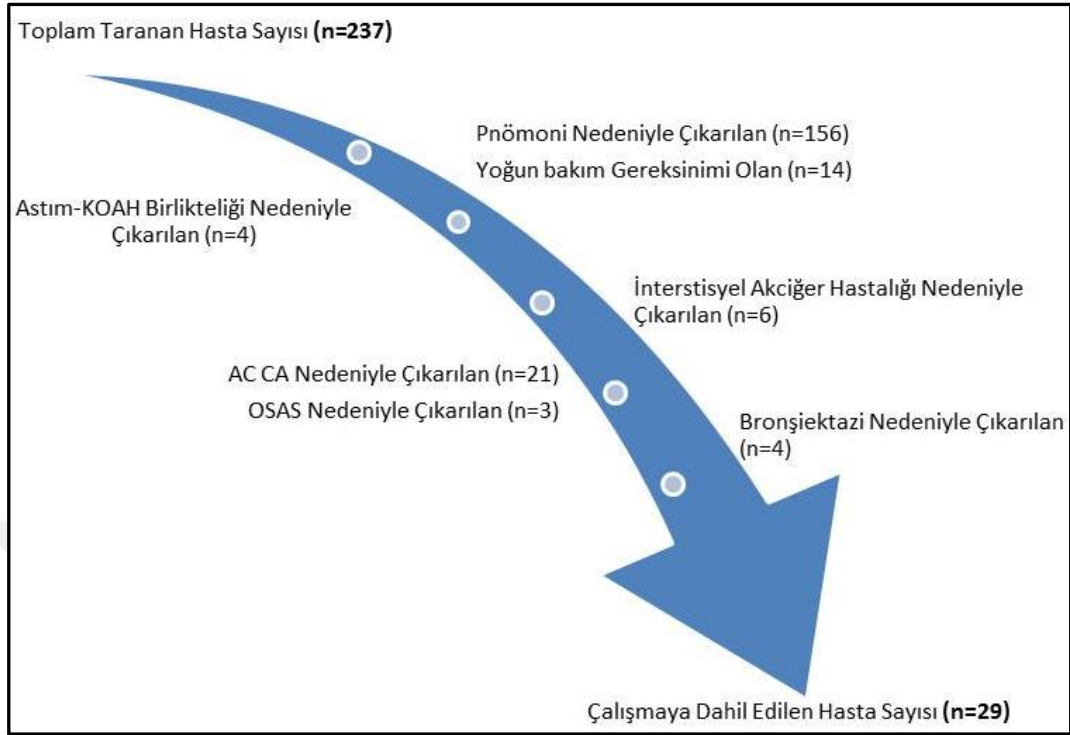
Aşağıdaki her madde için, şu andaki durumunuzu en iyi tanımlayan kutuya (X) işareti koyun. Her soru için sadece bir cevap seçtiğinizden emin olun.

rnek: Çok mutuyum 0 **X** 2 3 4 5 çok kederliyim

			SKOR
Hiç ksrmiyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli ksrmiyorum	
Akciğerilerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerilerim tamamen balgam dolu	
Gğsimde hiç bıkınma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Gğsimde çok daralma var	
Yokuş veya bir kat merdiven ıkığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven ıkığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerilerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya eklinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerilerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya eklinmiyorum	
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerilerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum	
			TOPLAM SKOR

KOAİ Değerlendirme Testi ve CAT logosu, GlaxoSmithKline şirketler grubunun tescilli şekli markasıdır.
  2009 GlaxoSmithKline şirketler grubu. Bütün Hakkın saklıdır.
 Last Updated: February 26, 2012

şekil 3.1. CAT anketinin Türkçeye uyarlanmış hali



Şekil 3.2. Hastaların çalışmaya dahil edilme akış şeması

KOAH alevlenme değerlendirilmesinde kullandığımız parametrelerden birisi de Anthonisen sınıflamasıdır.

Anthonisen Sınıflaması (80)

•Grup – 1 / Ciddi ataklar

Nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış vardır.

•Grup – 2 / Orta dereceli ataklar

Grup 1'deki kriterlerden 2'si mevcuttur.

•Grup – 3 / Hafif dereceli ataklar

Grup 1'deki kriterlerden 1'i ve beraberinde yakın zamanda üst solunum yolu infeksiyonu veya ateş veya "hışıltılı solunum, öksürük, solunum hızı veya nabız hızında artma" gibi özelliklerden en az biri söz konusudur.

Dahil Edilme Kriterleri

- KOAH atağı sebebiyle hastane yatışı olanlar,
- 40 yaş ve üzeri hastalar
- Hastane kayıtlarına ve laboratuvar tahlillerine ulaşılabilen hastalar,
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlanma Kriterleri

- Eşlik eden astım-KOAH overlap sendromu, bronşiektazi ya da intertisyel akciğer hastalığı olan olgular,
- Pnömoni, obstrüktif uyku apne sendromu bulunanlar,
- Akciğer malignitesi bulunanlar,
- Yoğun bakıma devredilen KOAH vakaları çalışma dışı tutuldu.

KOAH alevlenme sürecini ve alevlenmede iyileşme sürecini etkileyen faktörleri araştırdığımız çalışmamız için öncelikle, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.05.2018 tarihinde onay (Onay No: 314) alındı.

İstatistiksel Metod

Verilerin analizinde SPSS versiyon 15.0 programından yararlanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Bağımsız gruplarda T Testi ve ANOVA, normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 22'si erkek (%75,86) 7'si kadın (%24,14) toplam 29 hasta alındı. Hastaların 17'si ilkokul (%60,71), 6'sı lise (%21,43) mezunu idi. 17 hastanın (%58,62) aylık geliri 1000 TL'den az iken, 12 hastanın (%41,38) aylık geliri 1000-3000 TL arasındaydı. 4 hasta (%13,79) halen sigara kullanmaktaydı. 21 hasta (%72,41) daha önce sigara kullanmıştı. Bunun yanı sıra, hastaların 6'sında (%20,69) kalp yetmezliği, 12'sinde (%41,38) hipertansiyon, 7'sinde (%24,14) koroner arter hastalığı, 2'sinde (%6,90) aritmi, 6'sında (%20,69) diyabet, 2'sinde (%6,90) kronik böbrek yetmezliği ve 16'sında (%55,17) kronik bronşit vardı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıklar

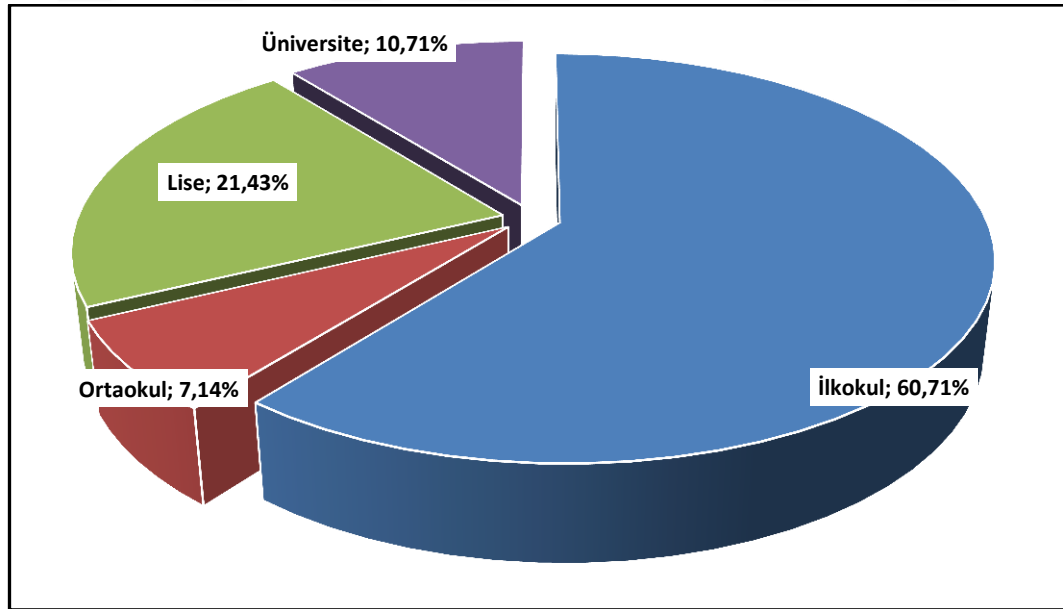
		n	%
Cinsiyet	Kadın	7	24,14
	Erkek	22	75,86
Yaş (ortalama±ss)		67,86 ±10,58	
Eğitim durumu	İlkokul	17	60,71
	Ortaokul	2	7,14
	Lise	6	21,43
	Üniversite	3	10,71
Gelir düzeyi	1000 TL'den az	17	58,62
	1000 - 3000 TL arası	12	41,38
Sigara kullanımı (şimdi)		4	13,79
Sigara kullanımı (geçmişte)		21	72,41
Kalp yetmezliği		6	20,69
Hipertansiyon		12	41,38
Koroner arter hastalığı		7	24,14
Kalp ritim bozukluğu		2	6,90
Diyabetes mellitus		6	20,69
Kronik böbrek yetmezliği		2	6,90
Kronik bronşit		16	55,17
Kalp yetmezliği		6	20,69

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $67,86 \pm 10,58$, BMI ortalamaları ise $25,41 \pm 4,51$ idi. Hastaların yıllık sigara kullanımı ortalama $47,84 \pm 29,77$ pakettir. Hastanede yatış süreleri $11,97 \pm 8,72$ gün, iyileşme süreleri $20,93 \pm 12,08$ gündür. Hastaların ortalama CAT skoru ise $18,31 \pm 6,13$ idi (Tablo 4.2).

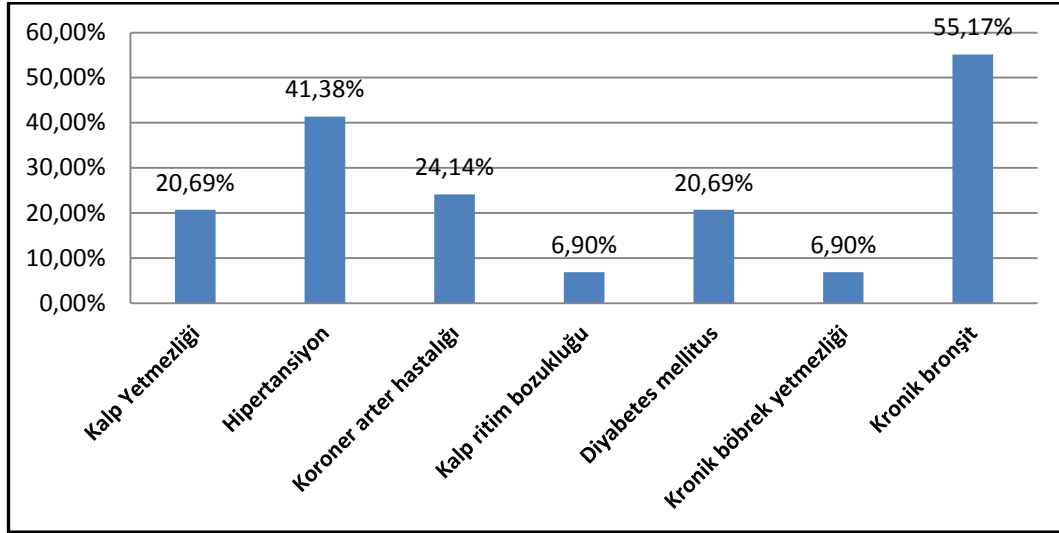
Tablo 4.2. Hastaların yaş, BMI ve sigara kullanımı gibi demografik bilgileri

	Ort.	s.s.	Medyan	Min.	Max.
Yaş (yıl)	67,86	$\pm 10,58$	67,00	42,00	88,00
BMI (kg/m ²)	25,41	$\pm 4,51$	25,00	17,00	35,00
Sigara kullanımı (paket/yıl)	47,84	$\pm 29,77$	45,00	0,00	150,00
Antibiyotik kullanımı süre (gün)	6,17	$\pm 5,24$	7,00	0,00	19,00
Steroid kullanımı doz (mg)	40,52	$\pm 17,54$	40,00	0,00	120,00
Steroid kullanımı süre (gün)	7,66	$\pm 3,92$	6,00	0,00	18,00
Hastanede yatış süresi (gün)	11,97	$\pm 8,72$	10,00	4,00	48,00
İyileşme süresi (gün)	20,93	$\pm 12,08$	19,00	7,00	59,00
Hastane anksiyete depresyon ölçeği	16,83	$\pm 4,49$	17,00	8,00	28,00
CAT skoru	18,31	$\pm 6,13$	18,00	4,00	30,00

BMI: Vücut Kitle İndeksi; CAT: KOAH Değerlendirme Testi



Şekil 4.1. Hastaların eğitim durumu dağılımı



Şekil 4.2. Eşlik eden hastalıklar

Bir hasta (%3,45) LAMA, 20 hasta (%68,97) LABA+IKS+LAMA, 3 hasta (%10,34) LABA+IKS+LAMA+PDE-4 ve 5 hasta (%17,24) LABA+IKS+LAMA+TEOFİLİN kullanmakta idi. Hastaların kullandıkları antibiyotikler değerlendirildiğinde, 6 hasta (%26,08) beta-laktam, 1 hasta (%4,34) makrolid, 4 hasta (%17,39) flourokinolon, 10 hasta (%43,47) beta laktam+makrolid, 1 hasta (%4,34) beta laktam+flourokinolon ve 1 hasta (%4,34) beta laktam+makrolid+flourokinolon kullanmıştı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların yatarken kullandığı ilaçlar

		n	%
LAMA		1	3,45
LABA+IKS+LAMA		20	68,97
LABA+IKS+LAMA+PDE-4		3	10,34
LABA+IKS+LAMA+TEOFİLİN		5	17,24
Antibiyotik	Beta-Laktam	6	26,08
	Makrolid	1	4,34
	Flourokinolon	4	17,39
	Beta Laktam + Makrolid	10	43,47
	Beta Laktam + Flourokinolon	1	4,34
	Beta Laktam + Makrolid + Flourokinolon	1	4,34

LAMA: Uzun Etkili Antikolinerjik; **LABA:** Uzun Etkili Beta Agonist; **IKS:** İnhal Kortikosteroid
PDE-4: Fosfodiesteraz-4 inhibitörü

Son bir yılda 4 hastanın (%13,79) hiç atağı yokken, son bir yıldaki atak sayısı 1 olan 7 hasta (%24,14), 2 ve daha fazla atağı olan 18 hasta (%62,07) vardı. KOAH alevlenme tipi 15 hastada (%51,72) Tip 1, 7 hastada (%24,14) Tip 2 ve 7 hastada (%24,14) Tip 3'tü. Bir hastanın (%3,45) Gold evresi A, 3 hastanın (%10,34) Gold evresi B, 8 hastanın (%27,59) Gold evresi C ve 17 hastanın (%58,62) Gold evresi D idi. 6 hastanın (%20,69) NİMV ihtiyacı oldu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Atak sayısı, alevlenme tipi ve hastalık şiddeti oranları

		n	%
Son 1 yıl içindeki atak sayısı	Hiç	4	13,79
	1 kere	7	24,14
	2 ve daha fazla	18	62,07
KOAH alevlenme tipi (Anthonisen)	Tip 1	15	51,72
	Tip 2	7	24,14
	Tip 3	7	24,14
Hastalık şiddeti (Gold Evresi)	Gold Evresi A	1	3,45
	Gold Evresi B	3	10,34
	Gold Evresi C	8	27,59
	Gold Evresi D	17	58,62
NİMV ihtiyacı	Hayır	23	79,31
	Evet	6	20,69
Balgam kültüründe üreme	Hayır	20	68,97
	Evet	9	31,03
İnhaler uyumu	Yetersiz	26	89,66
	Yeterli	3	10,34

Hastaların %68,97'sinde balgam kültür sonucu negatif idi. Bununla birlikte kültür sonucu pozitif gelen 9 hastanın 1'inde 2 bakteri üretti. Hastaların tamamı değerlendirildiğinde *Pseudomonas aeruginosa* üremesi %10,34 ve *H. influenzae* üremesi %6,90 olarak bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların kültür sonuçları

	n	%
Üreme Yok	20	68,97
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	3	10,34
<i>H. influenzae</i>	2	6,90
<i>S. maltophilia</i>	1	3,45
<i>E. coli</i>	1	3,45
<i>Candida albicans</i>	1	3,45
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	1	3,45
Gr (-) Basil	1	3,45

*1 hastada hem *Pseudomonas aeruginosa* hem de *Klebsiella pneumoniae* üremesi oldu

Aylara göre mortalite oranları Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Aylara göre mortalite oranları

		n	%
Mortalite 1 ay	Hayır	29	100,00
	Evet	0	0,00
Mortalite 3 ay	Hayır	28	96,55
	Evet	1	3,45
Mortalite 6 ay	Hayır	28	100,00
	Evet	0	0,00
Mortalite 12 ay	Hayır	28	100,00
	Evet	0	0,00

Hastaların solunum fonksiyon test değerleri ve kan gazı analiz değerleri Tablo 4.7 ve Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Solunum fonksiyonu test değerleri

	Ort.	s.s.	Medyan	Min.	Max.
FEV1 (%)	37,00	±15,62	33,50	14,00	77,00
FEV1 (L)	0,94	±0,43	0,82	0,38	2,10
FVC (%)	46,36	±15,49	40,50	20,00	76,00
FVC (L)	1,53	±0,59	1,41	0,45	2,66
FEV1/FVC	57,96	±14,32	55,50	31,00	84,00

Tablo 4.8. Kan gazı analiz değerleri

	Ort.	s.s.	Medyan	Min.	Max.
PH	7,42	±0,06	7,42	7,32	7,59
PCO₂	40,34	±12,86	38,00	21,00	68,00
PO₂	65,31	±15,37	63,00	44,00	109,00

Hastaların demografik özelliklerine göre atak sayıları karşılaştırıldığında; hastaların demografik özellikleri ile son 1 yıl içindeki atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların demografik özelliklerine göre atak sayılarının karşılaştırılması

		Son 1 yıl içindeki atak sayısı						p
		Hiç		1 kere		2 ve daha fazla		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	0	0,00	2	28,57	5	71,43	0,478
	Erkek	4	18,18	5	22,73	13	59,09	
Eğitim durumu	İlkokul	1	5,88	6	35,29	10	58,82	0,055
	Ortaokul	1	50,00	0	0,00	1	50,00	
	Lise	0	0,00	1	16,67	5	83,33	
	Üniversite	2	66,67	0	0,00	1	33,33	
Gelir düzeyi	1000 TL'den az	3	17,65	5	29,41	9	52,94	0,480
	1000-3000 TL arası	1	8,33	2	16,67	9	75,00	
Sigara kullanımı (şimdi)	Hayır	4	16,00	6	24,00	15	60,00	0,682
	Evet	0	0,00	1	25,00	3	75,00	
Sigara kullanımı (geçmişte)	Hayır	1	12,50	2	25,00	5	62,50	0,991
	Evet	3	14,29	5	23,81	13	61,90	

Eşlik eden hastalıklara göre atak sayıları karşılaştırıldığında; eşlik eden hastalıklar ile son 1 yıl içindeki atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Eşlik eden hastalıklara göre atak sayılarının karşılaştırılması

		Son 1 yıl içindeki atak sayısı						p
		Hiç		1 kere		2 ve daha fazla		
		n	%	n	%	n	%	
Kalp yetmezliği	Hayır	3	13,04	7	30,43	13	56,52	0,298
	Evet	1	16,67	0	0,00	5	83,33	
Hipertansiyon	Hayır	2	11,76	4	23,53	11	64,71	0,916
	Evet	2	16,67	3	25,00	7	58,33	
Koroner arter hastalığı	Hayır	3	13,64	5	22,73	14	63,64	0,945
	Evet	1	14,29	2	28,57	4	57,14	
Kalp ritim bozukluğu	Hayır	3	11,11	7	25,93	17	62,96	0,271
	Evet	1	50,00	0	0,00	1	50,00	
Diyabetes mellitus	Hayır	4	17,39	6	26,09	13	56,52	0,413
	Evet	0	0,00	1	16,67	5	83,33	
Kronik böbrek yetmezliği	Hayır	4	14,81	7	25,93	16	59,26	0,519
	Evet	0	0,00	0	0,00	2	100,00	
Kronik bronşit	Hayır	2	15,38	4	30,77	7	53,85	0,694
	Evet	2	12,50	3	18,75	11	68,75	

Hastaların kullandığı ilaçlar ile atak sayıları karşılaştırıldığında; kullanılan ilaç ile atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların kullandığı ilaçlara göre atak sayılarının karşılaştırılması

		Son 1 yıl içindeki atak sayısı						p
		Hiç		1 kere		2 ve daha fazla		
		n	%	n	%	n	%	
LAMA	Hayır	4	14,29	6	21,43	18	64,29	0,196
	Evet	0	0,00	1	100,00	0	0,00	
LABA+IKS+LAMA	Hayır	0	0,00	4	44,44	5	55,56	0,128
	Evet	4	20,00	3	15,00	13	65,00	
LABA+IKS+LAMA+PDE-4	Hayır	4	15,38	5	19,23	17	65,38	0,181
	Evet	0	0,00	2	66,67	1	33,33	
LABA+IKS+LAMA+TEOFİLİN	Hayır	4	16,67	6	25,00	14	58,33	0,552
	Evet	0	0,00	1	20,00	4	80,00	
Antibiyotik kullanımı Beta-Laktam	Hayır	2	15,38	3	23,08	8	61,54	0,973
	Evet	2	12,50	4	25,00	10	62,50	
Antibiyotik kullanımı Makrolid	Hayır	3	16,67	5	27,78	10	55,56	0,648
	Evet	1	9,09	2	18,18	8	72,73	
Antibiyotik kullanımı Flourokinolon	Hayır	2	8,70	7	30,43	14	60,87	0,139
	Evet	2	33,33	0	(0,00)	4	66,67	

LAMA: Uzun Etkili Antikolinerjik; **LABA:** Uzun Etkili Beta Agonist; **IKS:** İnhalasyon Kortikosteroid
PDE-4: Fosfodiesteraz-4 inhibitörü

Alevlenme tipi ve hastalık şiddeti evrelerine göre atak sayılarının karşılaştırılması sonucunda; hastalık şiddeti ile atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Buna göre; Gold evresi D olan hastaların 2 ve daha fazla atağının olma oranı (%94,12) diğer evredeki hastalara göre daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Alevlenme tipi ve hastalık şiddeti evrelerine göre atak sayılarının karşılaştırılması

		Son 1 yıl içindeki atak sayısı						p
		Hiç		1 kere		2 ve daha fazla		
		n	%	n	%	n	%	
KOAH alevlenme tipi (Anthonisen)	Tip 1	2	13,33	4	26,67	9	60,00	0,972
	Tip 2	1	14,29	1	14,29	5	71,43	
	Tip 3	1	14,29	2	28,57	4	57,14	
Hastalık şiddeti (Gold Evresi)	Gold Evresi A	0	0,00	1	100,00	0	0,00	<0,001
	Gold Evresi B	2	66,67	0	0,00	1	33,33	
	Gold Evresi C	2	25,00	5	62,50	1	12,50	
	Gold Evresi D	0	0,00	1	5,88	16	94,12	
NIMV ihtiyacı	Hayır	4	17,39	6	26,09	13	56,52	0,413
	Evet	0	0,00	1	16,67	5	83,33	
Balgam kültüründe üreme	Hayır	4	20,00	6	30,00	10	50,00	0,121
	Evet	0	0,00	1	11,11	8	88,89	
İnhaler uyumu	Yetersiz	3	11,54	5	19,23	18	69,23	0,064
	Yeterli	1	33,33	2	66,67	0	0,00	

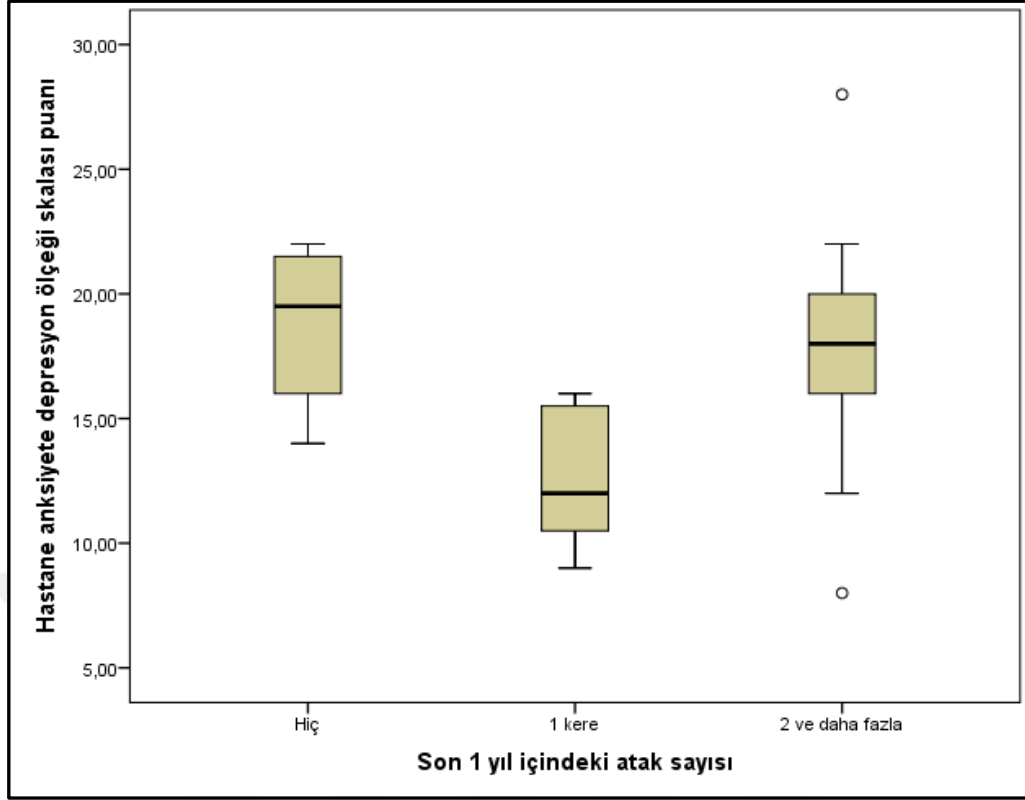
NIMV: Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

Son bir yıldaki atak sayılarına göre hastaların yaş, BMI ve sigara kullanımı gibi demografik bilgilerinin karşılaştırılmasına bakıldığında; iyileşme süresi ve hastane anksiyete depresyon ölçeği ile atak sayısı arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Son bir yılda 2 ve daha fazla atağı olan hastaların iyileşme süresi ($24,89 \pm 13,23$ gün), son bir yıl içinde atağı olmayan hastalara göre ($11,00 \pm 6,06$ gün) daha yüksekti ($p=0,031$). Son bir yıl içinde bir atağı olan hastaların hastane anksiyete depresyon ölçeği skoru ($12,71 \pm 2,93$), hem hiç atağı olmayan hastalara göre ($18,75 \pm 3,59$), hem de 2 ve daha fazla atağı olan hastalara göre ($18,00 \pm 4,31$) daha düşüktü ($p=0,013$) (Tablo 4.13) (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4).

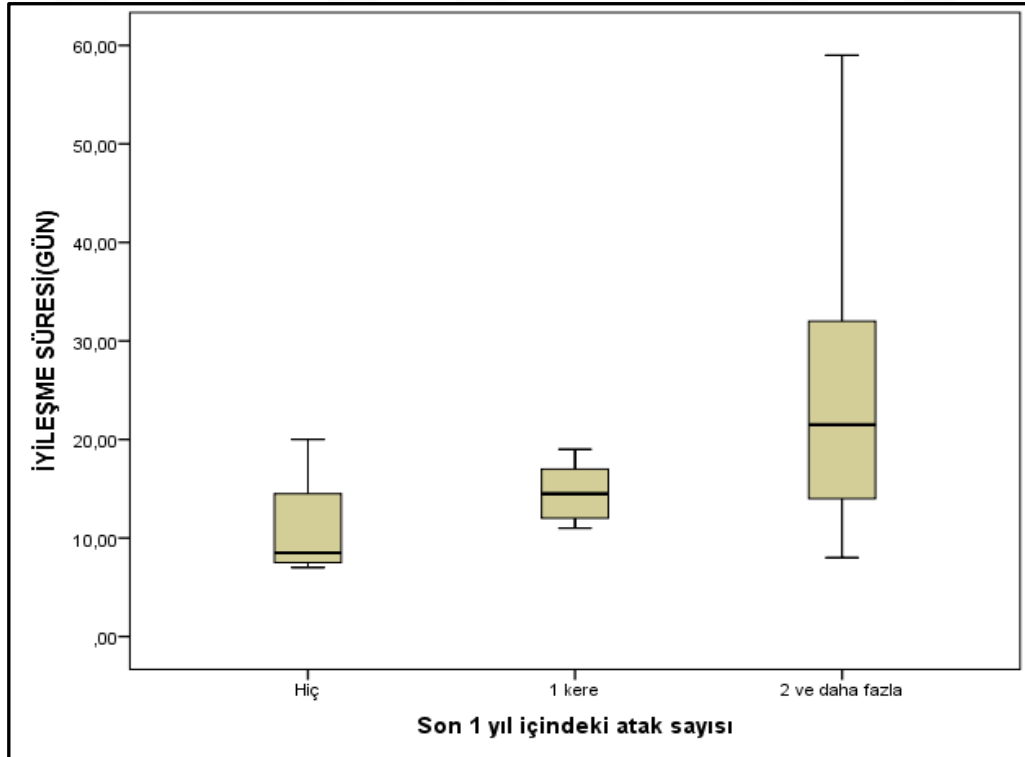
Tablo 4.13. Son bir yıldaki atak sayılarına göre hastaların yaş, BMI ve sigara kullanımı gibi demografik bilgileri

	Son 1 yıl içindeki atak sayısı									p
	Hiç			1 kere			2 ve daha fazla			
	Ort.	s.s.	Medyan	Ort.	s.s.	Medyan	Ort.	s.s.	Medyan	
Yaş (yıl)	73,75	±8,30	71,50	63,14	±13,84	62,00	68,39	±9,33	68,50	0,254
BMI (kg/m ²)	23,75	±3,59	24,50	27,86	±4,06	28,00	24,83	±4,68	24,00	0,243
Sigara kullanımı (paket/yıl)	74,00	±51,09	53,00	35,83	±12,81	40,00	45,67	±25,27	45,00	0,202
Antibiyotik kullanımı süre (gün)	6,00	±4,00	8,00	5,00	±5,51	5,00	6,67	±5,56	7,00	0,744
Steroid kullanımı doz (mg)	40,00	±,00	40,00	36,43	±9,45	40,00	42,22	±21,57	40,00	0,628
Steroid kullanımı süre (gün)	7,00	±2,58	7,00	6,86	±3,13	6,00	8,11	±4,48	7,00	0,828
Hastanede yatış süresi (gün)	7,25	±2,99	7,00	10,14	±4,53	10,00	13,72	±10,32	13,00	0,300
İyileşme süresi (gün)	11,00	±6,06	8,50	16,43	±5,47	16,00	24,89	±13,23	21,50	0,031
Hastane anksiyete depresyon ölçeği	18,75	±3,59	19,50	12,71	±2,93	12,00	18,00	±4,31	18,00	0,013
CAT skoru	12,75	±6,95	13,00	17,43	±5,19	19,00	19,89	±5,80	18,50	0,183

BMI: Vücut Kitle İndeksi; **CAT:** KOAH Değerlendirme Testi



Şekil 4.3. Son bir yıldaki atak sayılarına göre hastane anksiyete depresyon ölçeği karşılaştırması



Şekil 4.4. Son bir yıldaki atak sayılarına göre iyileşme süresi karşılaştırması

Son bir yıldaki atak sayılarına göre solunum fonksiyonu test değerleri incelendiğinde; atak sayısı ile solunum fonksiyonu test değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Son bir yıldaki atak sayılarına göre solunum fonksiyonu test değerleri

	Son 1 yıl içindeki atak sayısı									p
	Hiç			1 kere			2 ve daha fazla			
	Ort.	s.s.	Medyan	Ort.	s.s.	Medyan	Ort.	s.s.	Medyan	
FEV1 (%)	46,75	±23,73	42,50	39,00	±12,30	36,00	33,88	±14,61	29,00	0,337
FEV1 (L)	1,21	±0,49	1,08	1,06	±0,55	1,03	0,83	±0,35	0,72	0,154
FVC (%)	50,75	±18,79	46,00	50,00	±17,47	56,00	43,82	±14,38	40,00	0,668
FVC (L)	1,72	±0,34	1,65	1,70	±0,75	1,93	1,41	±0,56	1,32	0,261
FEV1/FVC	66,00	±13,64	63,00	58,86	±12,69	54,00	55,71	±15,12	54,00	0,468

Son bir yıldaki atak sayılarına göre kan gazı analiz değerleri karşılaştırıldığında; atak sayısı ile kan gazı sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Son bir yıldaki atak sayılarına göre kan gazı analiz değerleri

	Son 1 yıl içindeki atak sayısı									P
	Hiç			1 kere			2 ve daha fazla			
	Ort.	s.s.	Medyan	Ort.	s.s.	Medyan	Ort.	s.s.	Medyan	
PH	7,45	±0,04	7,44	7,45	±0,09	7,44	7,41	±0,05	7,41	0,325
PCO ₂	31,75	±5,91	31,00	34,00	±10,89	31,00	44,72	±13,04	40,50	0,070
PO ₂	65,75	±17,91	63,50	56,29	±6,97	52,00	68,72	±16,42	66,00	0,196

İyileşme süresi ile cinsiyet, eğitim durumu, gelir düzeyi, sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. İyileşme süresi ile demografik özelliklerin karşılaştırılması

		İyileşme Süresi(Gün)			P
		Ort	s.s.	Medyan	
Cinsiyet	Kadın	17,00	±7,96	14,00	0,381
	Erkek	22,18	±13,03	19,00	
Eğitim durumu	İlkokul	21,41	±12,16	19,00	0,623
	Ortaokul	26,00	±25,46	26,00	
	Lise	18,00	±6,75	15,50	
	Üniversite	14,33	±11,02	9,00	
Gelir düzeyi	1000 TL'den az	22,53	±14,51	19,00	0,811
	1000 - 3000 TL arası	18,67	±7,45	18,00	
Sigara kullanımı (şimdi)	Hayır	21,64	±12,49	19,00	0,408
	Evet	16,50	±9,11	12,50	
Sigara kullanımı (geçmişte)	Hayır	14,63	±7,29	12,50	0,053
	Evet	23,33	±12,80	20,00	

İyileşme süresi ile ek hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. İyileşme süresi ile ek hastalık varlığı karşılaştırılması

		İyileşme Süresi(Gün)			P
		Ort	s.s.	Medyan	
Kalp yetmezliği	Hayır	20,83	±12,38	17,00	0,854
	Evet	21,33	±11,96	19,50	
Hipertansiyon	Hayır	23,47	±13,93	19,00	0,263
	Evet	17,33	±8,06	16,50	
Koroner arter hastalığı	Hayır	22,09	±13,18	19,00	0,533
	Evet	17,29	±7,23	14,00	
Aritmi	Hayır	21,04	±12,53	17,00	0,709
	Evet	19,50	±7,71	19,50	
Diabetes mellitus	Hayır	20,78	±12,92	19,00	0,655
	Evet	21,50	±9,09	20,50	
Kronik böbrek yetmezliği	Hayır	20,52	±11,86	19,00	0,650
	Evet	26,50	±19,09	26,50	
Kronik bronşit	Hayır	20,62	±10,61	19,00	0,880
	Evet	21,19	±13,50	15,00	

İyileşme süresi ile ek hastalık, MMRC skoru, ilaç kullanımı, KOAH alevlenme tipi, hastalık şiddeti, NIMV ihtiyacı, antibiyotik kullanımı, balgam kültürde üreme ve inhaler uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. İyileşme süresi ile ilaç kullanımı, antibiyotik kullanımı karşılaştırılması

		İyileşme süresi (gün)			p
		Ort	s.s.	Medyan	
LABA	Hayır	20,93	±12,08	19,00	***
	Evet	.	.	.	
LAMA	Hayır	21,29	±12,15	19,00	0,345
	Evet	11,00	±.	11,00	
LAMA+LABA	Hayır	20,93	±12,08	19,00	***
	Evet	.	.	.	
LABA+IKS	Hayır	20,93	±12,08	19,00	***
	Evet	.	.	.	
LABA+IKS+LAMA	Hayır	19,44	±7,94	17,00	0,945
	Evet	21,60	±13,67	19,00	
LABA+IKS+LAMA+PDE-4	Hayır	20,77	±12,69	17,50	0,472
	Evet	22,33	±5,03	23,00	
LABA+IKS+LAMA+TEOFİLİN	Hayır	21,25	±12,71	19,00	0,889
	Evet	19,40	±9,45	14,00	
Antibiyotik Kullanımı Beta-Laktam	Hayır	16,85	±6,59	19,00	0,268
	Evet	24,25	±14,54	22,00	
Antibiyotik Kullanımı Makrolid	Hayır	17,56	±7,41	17,50	0,220
	Evet	26,45	±16,16	27,00	
Antibiyotik Kullanımı Flourokinolon	Hayır	21,83	±12,98	19,00	0,733
	Evet	17,50	±7,64	17,00	

*** Veri olmadığı için hesaplanmamıştır,

LABA: Uzun etkili beta agonist, **LAMA:** Uzun etkili antikolinerjik, **IKS:** Inhale kortikosteroid, **PDE-4:** fosfodiesteraz-4 inhibitörü

İyileşme süresi ile MMRC skoru, KOAH alevlenme tipi, hastalık şiddeti, NIMV ihtiyacı, balgam kültürde üreme ve inhaler uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. İyileşme süresi ile MMRC skoru, KOAH alevlenme tipi, hastalık şiddeti, NIMV ihtiyacı, balgam kültürde üreme ve inhaler uyumu karşılaştırılması

		İyileşme süresi (gün)			p
		Ort	s.s.	Medyan	
MMRC skoru	Evre 3	19,00	±17,37	13,00	0,316
	Evre 4	21,60	±10,46	19,00	
	Evre 5	21,73	±9,74	20,00	
KOAH Alevlenme Tipi (Anthonisen)	Alevlenme Tipi 1	24,27	±14,37	20,00	0,389
	Alevlenme Tipi 2	18,29	±8,60	19,00	
	Alevlenme Tipi 3	16,43	±8,08	14,00	
Hastalık Şiddeti (Gold Evresi)	Gold Evresi A	11,00	±.	11,00	0,092
	Gold Evresi B	10,33	±3,21	9,00	
	Gold Evresi C	19,25	±10,31	17,50	
	Gold Evresi D	24,18	±12,95	20,00	
NIMV ihtiyacı	Hayır	19,09	±10,30	16,00	0,158
	Evet	28,00	±16,59	23,00	
Balgam kültürde üreme	Hayır	19,35	±12,28	16,50	0,183
	Evet	24,44	±11,50	23,00	
Balgam kültürde üreyen mikroorganizma	<i>Candida albicans</i>	14,00	±.	14,00	0,234
	<i>E.coli</i>	11,00	±.	11,00	
	Gr negatif basil	14,00	±.	14,00	
	<i>H. influenzae</i>	27,00	±,00	27,00	
	<i>P. aeruginosa</i>	35,67	±11,15	40,00	
	<i>S. maltophilia</i>	20,00	±.	20,00	
İnhaler uyumu	Yetersiz	21,96	±12,28	19,00	0,112
	Yeterli	12,00	±5,00	12,00	

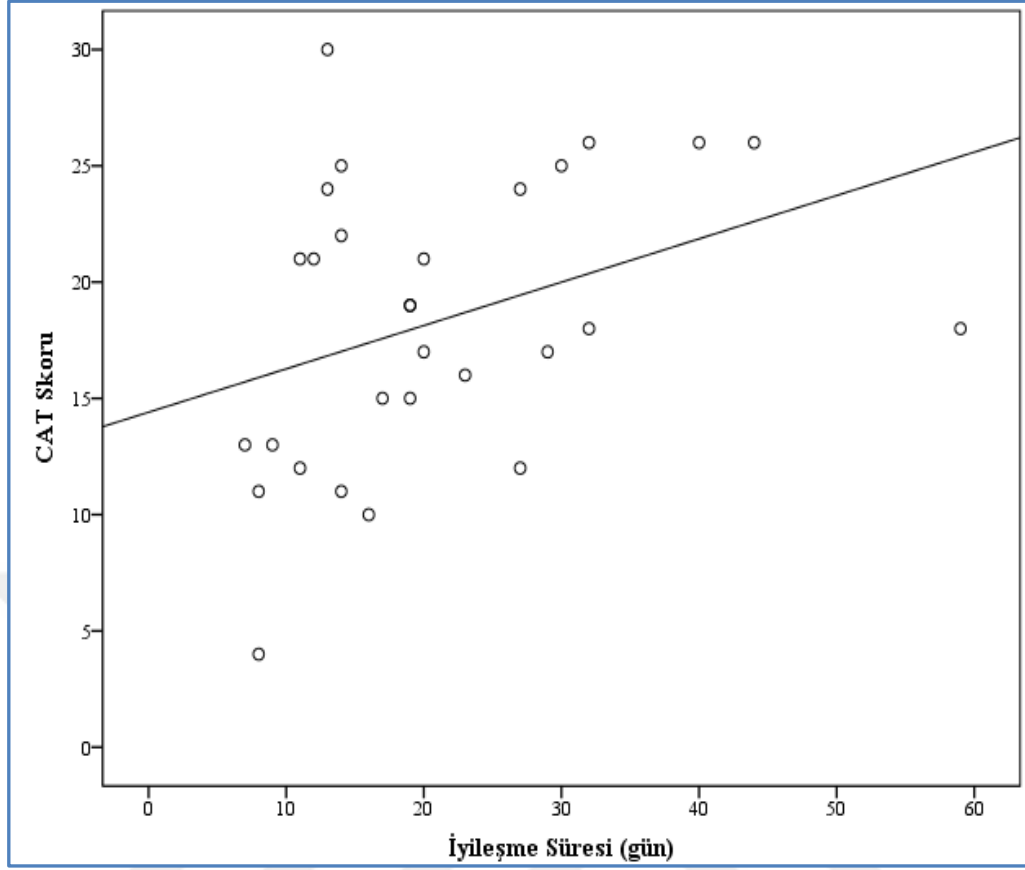
MMRC: Modified Medical Research Council, **NIMV:** Non- invazif mekanik ventilasyon

İyileşme süresi ile yaş, BMI, CAT skoru, sigara kullanımı, solunum fonksiyon testi parametreleri, kan gazı analiz parametreleri, antibiyotik ve steroid kullanımı, hastanede yatış süresi (gün), hastane anksiyete depresyon ölçeği skalası puanı arasındaki korelasyona bakıldığında; iyileşme süresi ile CAT skoru arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı ($p=0,023$) bir korelasyon olduğu görüldü (Tablo 4.20) (Şekil 4.5).

Tablo 4.20. İyileşme süresi ile yaş, BMI, CAT skoru, sigara kullanımı, solunum fonksiyon testi parametreleri, kan gazı analiz parametreleri, antibiyotik ve steroid kullanımı, hastanede yatış süresi (gün), hastane anksiyete depresyon ölçeği skalası puanı arasındaki korelasyon

	İyileşme süresi (gün)
Yaş	0,642
BMI (kg/m²)	0,111
CAT skoru	0,023
Sigara kullanımı (paket/yıl)	0,966
FEV1 (%)	0,477
FEV1 (L)	0,503
FVC (%)	0,935
FVC (L)	0,935
FEV1/FVC	0,396
PH	0,426
PCO₂	0,576
PO₂	0,890
Antibiyotik kullanımı süre (gün)	0,343
Steroid kullanımı doz (mg)	0,826
Steroid kullanımı süre (gün)	0,860
Hastanede yatış süresi (gün)	0,156
Hastane anksiyete depresyon ölçeği skalası puanı	0,448

BMI: Body Mass Index, **CAT:** Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test



Şekil 4.5. İyileşme süresi ile CAT skoru arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

KOAH tam olarak geri dönüşümü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. KOAH'ta hava yolunda inflamasyon görülmektedir ve inflamasyon yalnızca akciğerler ile sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir. Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, şiddeti ve sıklığı artan alevlenmeler ile seyreder (31). KOAH alevlenmesi, ek tedaviyle sonuçlanan solunum semptomlarının akut kötüleşmesi olarak tanımlanır (94). KOAH alevlenmeleri, hastalığın progresyonu, morbidite ve mortalite açısından oldukça önemlidir ve üzerinde durulması gereken bir durumdur (75). Bu nedenle çalışmamızda KOAH'ta alevlenme ve iyileşme süreci üzerine etkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2016 yılında dünyada 251 milyon KOAH olgusu olduğu bildirilmiştir(101). Yine, 2015 yılında KOAH'a bağlı 3.17 milyon ölümün olduğu ve bunun tüm ölümlerin %5'ini oluşturduğu vurgulanmıştır. KOAH ölümlerinin %90'ı düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. KOAH daha çok erkeklerde görülmekte ve ileri yaşta ortaya çıkmaktadır. En önemli risk faktörü ise sigaradır (76). Ancak bu veriler ülkelere ve sosyodemografik özelliklere göre değişiklik göstermektedir. Örneğin gelişmiş ülkelerde kadınlar arasında yüksek sigara içme oranlarıyla birlikte kadın KOAH olgularının da sayısı artmaktadır. Yine kadınlarda ev içi hava kirliliğine maruz kalma (örneğin pişirme vb. için kömür kullanımı) düşük sosyoekonomik düzeyi olan ülkelerde kadınlarda KOAH nedenlerinden birisidir (76). Bizim çalışmamızda örneklem grubumuza baktığımızda ortalama yaşı 67,86 yıl olan toplam 29 hasta dahil edilmiştir. Bunların 22'si (%75,86) erkek olup, 7'si (%24,14) kadındı ve bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Çalışmamız bir prevalans ya da insidans çalışması değildir. Ancak örneklem grubumuzun demografik verilerinin literatür ile uyumlu olması ve hasta popülasyonumuzun geneli temsil etmesi daha güvenilir sonuç elde edilmesi açısından çalışmamızın gücünü arttırmaktadır. Geçmişte sigara kullanım oranının oldukça yüksek olması, örneklem grubumuzun eğitim seviyesinin göreceli olarak düşük olması ve gelir düzeylerinin göreceli olarak düşük olması literatürü destekleyen bir diğer

sonucumuzdur. Atak sayısı ile demografik veriler arasındaki ilişkiye baktığımızda ise cinsiyet, eğitim durumu ve gelir düzeyi ile atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Komorbidite, KOAH ile direkt ilişkili olsun ya da olmasın, beraber görülen bir ya da daha fazla hastalığı tanımlar. KOAH'ta görülen komorbiditeler başlıca kas iskelet sistemi problemleri (örn. güçsüzlük), beslenme bozuklukları, kaşeksi, atheroskleroz, iskemik kalp hastalığı, pulmoner arteryal hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, anemi, depresyon ve akciğer maligniteleri olarak bildirilmiştir. Eşlik eden bu hastalıklar KOAH şiddetini, atağını ve prognozunu etkileyebileceği gibi bunların mortalite üzerine de olumsuz etkileri vardır. Yine komorbiditelerin atak sıklığını arttırdığı ve beraberinde hospitalizasyon ile mortaliteyi arttırdığı daha önce bildirilmiştir (31, 59). Bu bağlamda, komorbiditelerin belirlenmesi, uygun şekilde tedavi edilmesi KOAH yönetimi açısından dikkate alınmalıdır. Bizim çalışmamızda hastalarımızda görülen başlıca komorbiditeler kalp yetmezliği (%20,69), hipertansiyon (%41,38), koroner arter hastalığı (%24,14), aritmi (%6,9), diabetes mellitus (%20,69) ve kronik böbrek yetmezliği (%6,9) idi. Eşlik eden hastalıklara göre atak sayıları karşılaştırıldığında ise eşlik eden hastalık ile son bir yıldaki atak sayıları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu durum hastalık olan ve olmayanlar olarak altgrup yapıldığında örneklem sayısının düşük olmasına atfedilebilir. KOAH yönetimi başlıca üç aşamada ele alınır. Birincil korumada hastalık ortaya çıkmadan risk faktörlerinin eliminasyonu ve hastalığın önlenmesi yer alır. İkincil koruma; erken tanı ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesine yönelik risk faktörlerinin azaltılması, aktif tarama ve erken dönem KOAH tedavisini kapsar. Üçüncü aşamada ise KOAH'ın tedavisi ve komplikasyonların önlenmesi amaçlanır. KOAH'ın medikal tedavisine baktığımızda stabil KOAH'ta ilaç tedavisi başlıca bronkodilatörler (antikolinerjik, beta-2 agonistler, metilksantinler), kortikosteroidler (sistemik ve inhaler), fosfodiesteraz-4 inhibitörleri ve diğer ilaç tedavileri olarak 4 grupta sınıflandırılır (77). GOLD tarafından semptomlar, yaşam kalitesi, spirometrik evreleme ve alevlenme sıklığını dikkate alan bir evreleme sistemi önerilmiştir (78). Bu değerlendirme sistemi hastayı pek çok yönü ile ele alma avantajını sunar ve buna uygun tedavi

seçeneklerini belirler. Buna göre A grubu, düşük risk ve az semptom içerir. B grubu düşük risk, fazla semptom olan hastaları kapsar. C grubu yüksek risk, az semptom ve D grubu yüksek risk, fazla semptom hastaları kapsar (78). Stabil KOAH'ta GOLD tarafından hastalık evresine göre antikolinerjik, beta-2 agonist, inhaler kortikosteroid ve/veya diğerk ilaçlar ile farklı kombine tedavileri önerilmiştir. Bizim alışmamızda bir hasta (%3,45) Gold A, 3 hasta (%10,34) Gold B, 8 hasta (%27,59) Gold C ve 17 hasta (%58,62) Gold D evresindedir. Genel olarak baktığımızda hastalarımızın çoğunluğu C ve D evrelerindedir, yani yüksek risklidir. Bununla birlikte toplam 6 hastada ise NIMV ihtiyaı vardı. Aldıkları tedaviye baktığımızda ise 1 hasta (%3,45) LAMA, 20 hasta (%68,97) LABA+IKS+LAMA, 3 hasta (%10,34) LABA+IKS+LAMA+PDE-4 ve 5 hasta (%17,24) LABA+IKS+LAMA+Teofilin kullanmaktaydı. Kullanılan ilaçlar ile atak sayısı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Son bir yıldıki atak sayısına göre GOLD evrelemesine baktığımızda ise hiç atak geçirmeyenler daha çok evre B hasta grubu iken, 1 kere atak geçirenler daha çok evre C ve birden fazla atak geçirenler daha çok evre D grubu hastalardan oluşuyordu. Yani atak sayısı arttıkça hastalık şiddeti de artıyordu. Bir diğerk ifadeyle daha ileri hastalık evresi olan hastalar daha sık atak geçiriyordu.

KOAH patofizyolojisine baktığımızda küçük hava yollarında daralma, inflamasyon, obstrüksiyon ve parankimal yıkım görülmektedir. inflamatuvar süreç alveollerde kayba ve akciğerklerin elastisitesinde bozulmalara böylece elastik geri dönüş basıncında azalmaya neden olur. Sonuç olarak, hava yollarının ekpirasyon sırasında açık kalmasını engeller, yani hava akım kısıtlaması olur (31). Alevlenmeler ise net bir şekilde aydınlatılamasa da, bazı faktörler ile ilişkisi gösterilmiştir. Bunun en önemli nedenleri bakteri ya da virüs ya da her ikisinin birlikte neden olduğu enfeksiyonlardır. Alevlenmeler hava yolundaki nötrofiller başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin, sitokinler, kemokinler ve proteazlar ile C-reaktif protein gibi akut faz reaktanlarının artış göstermesiyle karakterizedir (75). Papi ve arkadaşları (79) tarafından yapılan bir çalışmada alevlenmelerin yaklaşık %80'inde bakteri ya da virüslerin neden olduğu enfeksiyonlar gösterilmiştir. Bakteriyel ajanlardan en sık *Haemophilus influenzae*, *streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*; virüslerden Rhinovirüs, respiratuvar sinsityal

virüs en sık gösterilen ajanlardır. Bunun dışında atipik mikroorganizmalar da ataklara neden olabilir. Diğer yandan hava kirliliği (parçacıklar, ozon) ve soğuk ısı değerleri yine ataklara neden olabilir (79). Anthonisen, KOAH alevlenmelerini Tip 1 (ciddi ataklar), Tip 2 (orta dereceli ataklar) ve Tip 3 (hafif dereceli ataklar) olarak 3 gruba sınıflamıştır (80). Bizim çalışmamızda son bir yılda 4 hastanın (%13,79) hiç atağı yokken, son bir yıldaki atak sayısı 1 olan 7 hasta (%24,14), 2 ve daha fazla atağı olan 18 hasta (%62,07) vardır. KOAH alevlenme tipi 15 hastada (%51,72) Tip 1, 7 hastada (%24,14) Tip 2 ve 7 hastada (%24,14) Tip 3'tür. Hastaların çoğunun Anthonisen sınıflamasına göre Tip 1 ve GOLD sınıflamasına göre C-D evre olması yani ileri evre olması tutarlıdır ve örneklem grubumuzun daha ileri evre hastalardan oluştuğunu göstermektedir. Enfeksiyona yönelik antibiyotik tedavisi kullanımına baktığımızda beta-laktam oranı %57,14, makrolid kullanım oranı %37,93 ve flourokinolon kullanım oranı %20,69 olarak bulunmuştur. Yani hastaların çoğunluğu antibiyotik tedavisi almıştır. Balgam kültüründe %31.03 hastada üreme saptanmıştır. KOAH alevlenmesinde alternatif tanımlar için akciğer görüntülemesi, kardiyak problemler için elektrokardiyografi, tam kan sayımı, biyokimyasal testler, sekresyon ya da balgam incelenmesi önerilmektedir. Kan gazının değerlendirilmesi ve solunum yetmezliğin belirlenmesi oldukça önemlidir. Tedavinin ana hedefi mevcut alevlenmenin negatif etkilerini minimize etmek ve sonrakileri önlemektir. Ağır tabloya sahip alevlenmeler akut solunum yetmezliği ile ilişkili olabilmektedir. Parsiyel oksijen basıncı, parsiyel CO₂ basıncı ve pH değerlerine göre uygun solunum desteği sağlanmalıdır. Respiratuvar asidoz, oksijen destek tedavisine rağmen inatçı hipokesimisi olan ve yardımcı solunum kaslarını kullanan, karında paradoks hareketleri olan veya interkostal çekilmeleri olan şiddetli dispneli hastalarda NIMV endikedir (81, 82). Bizim sonuçlarımıza göre 6 hastada NIMV ihtiyacı vardı. Ancak son bir yıl içindeki atak sayısına göre baktığımızda NIMV ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine kan gazı sonuçlarına göre pH, PCO₂ ve PO₂ değerleri ile son bir yıl içindeki atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

KOAH alevlenmesi hastaneye yatışların önemli bir nedenidir. Bahadori ve arkadaşlarının (83) sistematik derlemesinde, daha önce hastanede yatmış olmak,

dispne, oral kortikosteroid kullanımı, uzun dönem oksijen tedavisi alıyor olmak, düşük sağlık düzeyi veya kötü yaşam kalitesi ve düşük fiziksel aktivite hastaneye tekrar başvurular ve yatışlar için risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda lojistik regresyon analizi yapılarak hastaneye yatışlar için risk faktörleri tanımlanmamıştır. Benzer şekilde; son bir yılda 2 ve daha fazla atağı olan hastaların iyileşme süresi son bir yıl içinde atağı olmayan hastalara göre (24,89 vs. 11,00) daha yüksektir. Çalışmamızın ilgi çekici sonuçlarından bir tanesi de bir defa atak geçiren hastaların anksiyete depresyon skorlarının birden fazla atak geçirenlere göre ve hiç atak geçirmeyenlere göre daha düşük oluşudur. Bu durumu birden fazla atak geçirenlerin yaşadığı hastalık ve atak durumunu kabullenmesi ve kendilerini olaya adapte etmelerine atfedebiliriz.

KOAH alevlenmesi için risk faktörleri daha önce literatürde farklı popülasyonlarda birçok kez çalışılmıştır. Montserrat-Capdevilla ve arkadaşları (84) kohort çalışmalarında 3 yıldan daha uzun süre KOAH'ı olan 512 hastayı 2 yıl süreyle takip etmiştir. Alevlenme insidansını ilk yıl %61.7, ikinci yıl %63.9 olarak bulmuştur. İlk yıl alevlenmeleri için önceki hastane başvurusu, orta-ileri evre dispne ve Charlson İndeksi; ikinci yıl takipleri için ise kadın cinsiyet, önceki hastane başvuruları, sigara içmek (aktif içmek/ içip bırakmak) ve zorlu vital kapasite değerleri risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Müllerova ve arkadaşlarının (85) retrospektif kohortlarında ise 3 yıllık sürede en az bir yıl süre ile takip edilen 40 yaş üstü 58,589 hasta dahil edilmiş ve risk faktörleri tanımlanmıştır. Toplam alevlenme oranı ise %23 olarak bulunmuştur. Dispne skoru, kadın cinsiyet, komorbiditeler alevlenme için risk faktörü olarak bulunmuştur. Yunanistan popülasyonunda ülke çapında yürütülen bir çalışmada ise GOLD evre IV KOAH Alevlenmesi ve hastaneye yatış için risk faktörü olarak belirlenmiştir (86). Pavlovic ve arkadaşlarının (87) çalışmasında da yaş, hastanede kalış süresi, FEV1/FVC oranı, CRP seviyesinin 10 mg/L üzerinde olması ve respiratuvar komorbiditeler KOAH alevlenmesi için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Görüldüğü üzere literatürdeki çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Bunun nedeni hastaların değerlendirme kriterlerinin farklı olması, regresyon analizinde kullanılan bağımsız değişkenlerin farklı olması, hasta özelliklerinin ve

KOAH şiddetinin heterojenite göstermesi, komorbiditelerin, örneklem grubunun yaş ve cinsiyetlerinin farklılıklar göstermesi gibi birçok faktöre atfedilebilir.

Çalışmamızın önemli bir sonucu da hastanede yatış süresi ve iyileşme süreleridir. İyileşme süresi, 2 veya daha fazla atak geçirenlerde 1 kere atak geçirenlere, 1 kere atak geçirenlerde hiç atak geçirmeyenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Yani atak sayısı arttıkça iyileşme süresi de artmaktadır. Benzer şekilde hastanede yatış süresi de 2 ve daha fazla atak geçirenlerde yüksek bulunmuştur; ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda hastalık şiddeti arttıkça, kışın, obez ve kronik öksürüğü olanlarda alevlenme süresi daha uzun bulunmuş ve 3 haftadan fazla iyileşme süreci için risk faktörü olarak saptanmıştır (88). Bir başka çalışmada hastalık şiddeti akut alevlenmenin iyileşme süreci için en önemli faktör olarak belirtilmiştir (89). Bizim çalışmamızda direkt olarak hastalar hafif, orta veya şiddetli KOAH olarak altgruplara ayrılmasa da atak sıklığının indirekt olarak hastalık şiddetini göstermektedir ve genel olarak bulgularımız literatür ile uyumludur (88, 89).

KOAH Değerlendirme Testi (CAT) skoru KOAH hastalarının yönetiminde kullanılan geçerli bir değerlendirme yöntemidir. Feliz-Rodrigues ve ark. (90) tarafından KOAH alevlenmesi ile hospitalize edilen 45 hastanın değerlendirildiği çalışmada rekürren hospitalizasyon olan hastalarda CAT skoru daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca yazarlar bu çalışmada CAT skoru arttıkça iyileşme süresinin de arttığını vurgulamışlardır. Ayrıca iyileşme süresi ile arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. CAT skoru arttıkça iyileşme süresi de artmaktadır. Bir diğer çalışmada, CAT skorunun atak sırasında artış gösterdiği ve bu nedenle hastalık semptom şiddetini gösterdiği belirtilmiştir (91). Sadece yatan hastalarda değil ayaktan takip edilen KOAH alevlenmelerinde de CAT skorunun alevlenme sırasında arttığı, iyileşme ile düşüş gösterdiği ve bu nedenle hastalık şiddeti ile korele olduğu bilinmektedir (92). Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da CAT skoru ile iyileşme süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. CAT skoru arttıkça iyileşme süreci uzamaktadır. Düşük CAT skoruna sahip hastalar daha çabuk iyileşmektedir. Diğer yandan, MMRC skoru

median değerleri evre ilerledikçe artış gösterse de istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Sınırlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Örneklem sayımızın düşük olması ve hastanemizin üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olması nedeniyle hasta başvurusunu etkileyebileceği ve böylece hasta seçme kriterlerinde biasa neden olabileceği çalışmamızın sınırlılıklardandır. Hastaların kas iskelet sistemi bulguları yönünden karşılaştırılmamış olması ve fonksiyonel düzeylerinin ya da günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmemiş olması sınırlılık olarak belirtilmelidir. Yine rneklem sayısının düşük olması nedeniyle komorbidite varlığın atak sayısı için risk faktörü olup olmadığının belirlenmesine yönelik lojistik regresyon analizi yapılamamıştır. Bunun yerine ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Kültür sonuçlarına göre tanımlanan ajanların verileri ile hastalık süresi, toplam takip süresi gibi faktörlerin eksik olması ise çalışmamızın diğer sınırlılığı olarak belirtilmelidir. Ayrıca çalışmamızın başlangıcında 237 hastanın değerlendirilmesi sonucunda 29 hastanın çalışmaya dahil edilmesi de dışlama kriterlerinin çok sayıda olması nedeniyledir ve bu da çalışmamızın sınırlılığı olarak düşünülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- KOAH alevlenmeleri, hastalığın progresyonu, morbidite ve mortalite açısından oldukça önemlidir ve üzerinde durulması gereken bir durumdur.
- Çalışmamıza ortalama yaşı 67,86 yıl olan toplam 29 hasta dahil edildi. Bunların 22'si (%75,86) erkek, 7'si (%24,13) kadındı. Hastaların çoğunluğunun eskiden sigara içme öyküsü vardı. Hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı en sık görülen komorbiditeler idi. Eşlik eden hastalıklar ile son bir yıldaki atak sayıları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.
- Çalışmamızda 1 hasta (%3,45) Gold A, 3 hasta (%10,34) Gold B, 8 hasta (%27,59) Gold C ve 17 hasta (%58,62) Gold D evresinde idi. Genel olarak baktığımızda, hastaların çoğunluğu C ve D evrelerinde idi, yani yüksek riskli gruptaydılar. Kullanılan ilaçlar ile atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Son 1 yıldaki atak sayısına göre GOLD evrelemesine bakıldığında, hiç atak geçirmeyenler daha çok Evre B hasta grubu iken, 1 kere atak geçirenler daha çok Evre C ve birden fazla atak geçirenler daha çok Evre D grubu hastalardan oluşuyordu. Yani atak sayısı arttıkça hastalık şiddeti de artıyordu.
- KOAH alevlenme tipi 15 hastada (%51,72) Tip 1, 7 hastada (%24,14) Tip 2 ve 7 hastada (%24,14) Tip 3 idi. Hastaların çoğunun Anthonisen sınıflamasına göre Tip 1 ve GOLD sınıflamasına göre C-D evre olması, yani ileri evre olması tutarlıdır ve örneklem grubumuzun daha ileri evre hastalardan oluştuğunu göstermektedir.
- Kan gazı sonuçlarına göre pH, PCO₂ ve PO₂ değerleri ile son bir yıl içindeki atak sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- Son bir yılda 2 ve daha fazla atağı olan hastaların iyileşme süresi son bir yıl içinde atağı olmayan hastalara göre (24,89 vs. 11,00) daha yüksekti.

Sonuç olarak, KOAH ataklarını ve iyileşme sürecini etkileyebilecek faktörlerin değerlendirildiği bu çalışmada, hastanemizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması, eğitim kliniğinin olması, yerleşmiş ve oturmuş bir ekolün

bulunması, sevk alan önemli bir merkez olması gibi özellikleri nedeniyle sonuçlarımızın güvenilir olduğu ve KOAH olan hastalarda atak ve iyileşme süreci ile ilişkili faktörlerin belirlenmesine ve bu hastaların klinik yönetimine katkıda bulunacağı kanaatindeyiz. Yine de KOAH atak sıklığı ve şiddeti ile ilişkili prospektif ve uzun dönem takipli çalışmalar beklenmektedir.



7. ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Alevlenme Ve İyileşme Süreci

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH) bağlı alevlenmeler hastalığın prognozunu ve klinik durumu olumsuz yönde etkilemektedir. KOAH alevlenme ve iyileşme süreci ile ilişkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışma, Ocak 2016 ile Ocak 2018 arasında KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan 40 yaş ve üstü hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Eşlik eden astım-KOAH overlap sendromu, bronşektazi veya interstisyel akciğer hastalığı, pnömoni, obstrüktif uyku apne sendromu ve akciğer malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Semptomsuz geçen 2 ardışık gün “iyileşme süresi” olarak kabul edildi. Atak süresince hastane yatışları devam ettiği süreçte hastalar günlük değerlendirildi, taburcu olduktan sonra hastaların 2 gün ara ile telefon görüşmesi ile semptomları sorgulandı ve kaydedildi. Vücut kitle indeksi, sigara içme öyküsü, eşlik eden komorbiditeler, HADS (Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği) skoru, eşlik eden kronik bronşit varlığı, CAT skoru, mMRC skoru, GOLD evresi, önceki yıldaki alevlenme sayısı, kullanılan ilaçlar, alevlenme tipi, kan gazı analizi, spirometrik değerler, iyileşme periyodu, noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, balgam kültürü, antibiyotik kullanımı, sistemik steroid kullanımı, mortalite ve inhaler uyumu değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 22’si (%75,86) erkek olmak üzere toplam 29 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 67.86 ± 10.58 idi. Ortalama FEV1 $\%37.00 \pm 15.62$ idi. On yedi hasta (%58,62) D evresindeydi. Bir önceki yıl alevlenme öyküsü olmayan 4 hasta (%13,79), bir önceki yıl 1 alevlenme öyküsü olan 7 hasta (%24,14) ve önceki yılda 2 veya daha fazla alevlenme öyküsü olan 18 hasta (%62,07) vardı. GOLD evre D olan hastalarda, önceki yıllara göre 2 veya daha fazla alevlenme (%94,12) öyküsü daha fazlaydı ($p < 0.001$). Ortalama iyileşme süresi 20.93 ± 12.08 gündü. İki ya da daha fazla alevlenme öyküsü olanlarda (24.8 ± 13.2 gün), önceki yılda alevlenme öyküsü olmayanlara (11.0 ± 6.0 gün) göre iyileşme süresi anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.031$). Ayrıca iyileşme

süresi ile CAT skoru arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı ($p=0,023$) bir korelasyon olduğu görüldü. İyileşme süresi ile yaş, BMI, sigara kullanımı, solunum fonksiyon testi parametreleri, kan gazı analiz parametreleri, antibiyotik ve steroid kullanımı, hastanede yatış süresi (gün), hastane anksiyete depresyon ölçeği skalası puanı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuçlar: Bu çalışma, KOAH alevlenme ve iyileşme döneminin önceki yıl alevlenme öyküsü ve hastaların CAT skorları ile ilişkili olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: KOAH, Alevlenme, İyileşme



8. ABSTRACT

Exacerbation and Recovery Process in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Background: Exacerbations due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) negatively affect the prognosis and clinical status of the disease. We aimed to investigate the factors that may be associated with exacerbation and recovery period in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Methods: This study was performed on patients hospitalized for exacerbation of COPD over 40 years of age between January 2016 and January 2018. Patients with concomitant asthma-COPD overlap syndrome, bronchiectasis or interstitial lung disease, pneumonia, obstructive sleep apnea syndrome, lung malignancy were excluded from the study. The duration up to 2 days in the absence of symptoms was considered to be a recovery period. Patients were evaluated daily during hospital stay during hospital stay; After discharge, the patients were questioned and recorded by phone call with 2 days intervals. Body mass index, smoking history, accompanying comorbidities, HADS (Hospital Anxiety And Depression Scale) score, presence of concomitant chronic bronchitis, CAT score, mMRC score, GOLD stage, number of exacerbation in previous year, drugs used, exacerbation type, blood gas analysis, spirometric values, recovery period, need for non-invasive mechanical ventilation, sputum culture, antibiotic use, systemic steroid use, mortality, inhaler compliance were evaluated.

Results: The study included a total of 29 patients, 22 (75,86%) of which were men. The mean age of the patients was 67.86 ± 10.58 years. The mean FEV1 was $37,00\% \pm 15,62$. Seventeen patients (58,62%) were in stage D. There were 4 patients (13,79%) who had no exacerbation, 7 patients (24,14%) who had 1 exacerbation and 18 patients (62,07%) who had 2 or more exacerbation history in previous year. Patients with GOLD stage D were significantly more likely to have 2 or more exacerbations (94,12%) in previous year compared to other stages ($p < 0.001$). The mean recovery period was 20.93 ± 12.08 days. The recovery period

was significantly longer in patients who had a history of 2 or more exacerbations (24.8 ± 13.2 days) than patients who had no history of exacerbation (11.0 ± 6.0 days) in previous year ($p=0.031$). In addition, there was a moderate positive correlation between recovery time and CAT score ($p=0.023$). No significant correlation was found between recovery time and age, BMI, smoking, spirometric parameters, blood gas analysis parameters, antibiotic and steroid use, duration of hospitalization (day), and hospital anxiety and depression scale score.

Conclusions: This study showed that COPD exacerbation and recovery period were associated with exacerbation history in the previous year and patients' CAT scores.

Key Words: COPD, Exacerbation, Recovery

9. KAYNAKLAR

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 176(6): 532-55.
2. Chapman K, Mannino D, Soriano J, Vermeire P, Buist AS, Thun M, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2006; 27(1): 188-207.
3. Kocabaş A. KOAH: Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim. Eds: Umut, S, Erdinç, E: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Toraks Kitapları 2000(2): 8-26.
4. Baykal Y. KOAH üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24: 3-18.
5. Sağlık İstatistikleri. 1964-1994. SB APK Dairesi Yayınları, Ankara 1995.
6. Ünüvar N. Turkey National Burden of Disease and Cost-Effectiveness Study, National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Ministry of Health 2006.
7. World Health Organization. The World health report: 2004: Changing History 2004.
8. World Health Organization. Tobacco World Atlas 2003.
9. Halbert R, Natoli J, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino D. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* 2006; 28(3): 523-32.
10. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet* 2005; 366(9500): 1875-81.
11. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, et al. The burden of obstructive lung disease initiative (BOLD): rationale and design. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2005; 2(2): 277-83.
12. Özbay B, Uzun K, Arslan H, Zehir I. Functional and radiological impairment in women highly exposed to indoor biomass fuels. *Respirology* 2001; 6(3): 255-8.
13. Toraks Derneği. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1(1.25).

14. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph 2006; 38: 41-70.
15. Bartu Saryal S, Acıcan T. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Güncel Bilgiler Işığında KOAH, Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2003; 12-32.
16. Wiedemann HP, Stoller JK. Lung disease due to alpha 1-antitrypsin deficiency. Current Opinion in Pulmonary Medicine 1996; 2(2): 155-60.
17. Yıldırım N. Stabil KOAH'da uzun süreli inhaler kortikosteroid tedavi. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Umut S, Yıldırım N (Eds) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-4 İstanbul, Turgut Yayıncılık 2005; 126-36.
18. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. The American Journal of Human Genetics 2002; 70(5): 1229-39.
19. Clement J, Woestijne KVD. Rapidly decreasing forced expiratory volume in one second or vital capacity and development of chronic airflow obstruction. American Review of Respiratory Disease 1982; 125(5): 553-8.
20. Jindal S, Aggarwal A, Chaudhry K, Chhabra S, D Souza G, Gupta D, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences 2006; 48(1): 23-9.
21. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi Ve Risk Faktörleri. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni 2010; 1(2): 105-13.
22. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54(8): 737-41.
23. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları Temel başvuru kitabı. Bölüm V ve XVII, Copyright 2011.
24. Mirici A, Kocabaş A. Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul; Galenos Yayıncılık 2008.
25. Lenfant C, Pauwels R. Global Initiative for Chronic obstructive pulmonary disease. Baltimore: National Institutes of Health–WHO 2001.
26. Hansel TT, Barnes PJ. An atlas of chronic obstructive pulmonary disease: CRC Press 2004.

27. Yıldırım N. Akciğer Fonksiyon Testleri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitapları, Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ 2004.
28. Saryal S. Solunum fonksiyon testleri. Bartu Saryal S, Acıcan T (Editörler). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2003; 35-48.
29. Society AT. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120.
30. Quanjer P, Lebowitz M, Gregg I, Miller M, Pedersen O. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. European Respiratory Journal 1997; 10(24): 2-8.
31. Erdiñ E, Polatlı M, Kocabaş A, Yıldırım N, Gürgün A, Saryal S, et al. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2010. Türk Toraks Dergisi 2010; 11(1): 1-66.
32. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2013; 187(4): 347-65.
33. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. American Journal of Respiratory and Care Medicine 2006; 173(12): 1316-25.
34. Mador MJ, Modi K. Comparing various exercise tests for assessing the response to pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention 2016; 36(2): 132-9.
35. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K-C, Meyer T, Watz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Chest 2011; 140(2): 331-42.
36. Umut S, Erdiñ E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları 2000(2).
37. Erdiñ E, Gürgün A. Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tedavi. İstanbul Tıp Kitabevi 2010; 813-7.
38. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. Eur Respiratory Soc 2013.

39. Skavlan NG, Tønnesen P. The effects of smoking cessation related to COPD. *Ugeskrift for Læger* 2013; 175(18): 1266-9.
40. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström K, Gratiou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *European Respiratory Journal* 2007; 29(2): 390-417.
41. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *The Cochrane Library* 2012.
42. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *European Journal of Internal Medicine* 2008; 19(7): 499-504.
43. Stephenson A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershon AS, Austin PC, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Archives of Internal Medicine* 2011; 171(10): 914-20.
44. Feldman G, Siler T, Prasad N, Owen R, Higgins M, Kramer B. Efficacy and Safety of Indacaterol 150 µg Once-Daily in COPD: A 12-Week Study. C48 COPD: Pharmacological Treatment Beta Agonist: American Thoracic Society 2009; 4548.
45. Rafii R, Albertson TE, Louie S, Chan AL. Update on pharmaceutical and minimally invasive management strategies for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Medicine* 2011; 2011.
46. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 171(9): 972-7.
47. Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respiratory Soc* 2014; 44(6): 1521-37.
48. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61(9): 772-8.
49. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age and Ageing* 2002; 31(2): 137-40.

50. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults: accredited by NICE. *Thorax* 2013; 68(Suppl 2): 1-30.
51. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 188(8): 13-64.
52. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD005305.
53. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 1995; 333(13): 817-22.
54. Bott J, Carroll M, Conway J, Keilty S, Ward E, Brown A, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *The Lancet* 1993; 341(8860): 1555-7.
55. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1995; 151(6): 1799-806.
56. Plant P, Owen J, Elliott M. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2000; 355(9219): 1931-5.
57. Tiong LU, Davies R, Gibson P, Hensley M, Hepworth R, Lasserson T, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. 2006; 18(4): CD001001.
58. van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *The European Journal of General Practice* 1996; 2(1): 17-21.
59. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal* 2009; 33(5): 1165-85.
60. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity—a common inflammatory phenotype? *Respiratory Research* 2006; 7(1): 70.

61. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Córdoba-Lanús E, de Fuentes MM, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133(6): 1336-43.
62. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 164(6): 1008-11.
63. Polatli M, Çakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicerioglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2008; 26(2): 97-102.
64. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD-C, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 62(2): 115-20.
65. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166(5): 675-9.
66. Gürgün A, Gürgün C. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyovasküler sistem. *Tüberküloz ve Toraks* 2008; 4: 464-71.
67. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, Fournier G, Tremblay A, Poirier P, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Disease* 2008; 5(1): 35-41.
68. Karapolat H, Eyigör S, Gürgün A, Kirazlı Y, Başoğlu ÖK, Durmaz B. Erkek KOAH hastalarında osteoporozun değerlendirilmesi. 2007; 13(3).
69. Cote C, Zilberberg M, Mody S, Dordelly L, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2007; 29: 923-9.
70. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schönhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *European Respiratory Journal* 2006; 27(2): 390-6.
71. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009; 180(8): 692-700.

72. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67(6): 361-70.
73. Aydemir Ö, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Validity and reliability of Turkish version of hospital anxiety and depression scale. *Turk Psikiyatri Derg* 1997; 8(4): 280-7.
74. Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, Yılmaz ND, Kırkıl G, Naycı SA, et al. Reliability and validity of Turkish version of COPD assessment test. *Tuberkuloz ve Toraks* 2012; 60(4): 314-20.
75. Celli B, Barnes P. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224-38.
76. Organization WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fact Sheet 2017 (315).
77. Vestbo J, Hurd S, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 187(4): 347-65.
78. WHO N. Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Executive Summary 2001.
79. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 173(10): 1114-21.
80. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, Hershfield E, Harding G, Nelson N. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Internal Medicine* 1987; 106(2): 196-204.
81. Asiimwe AC, Brims FJ, Andrews NP, Prytherch DR, Higgins BR, Kilburn SA, et al. Routine laboratory tests can predict in-hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Lung* 2011; 189(3): 225-32.
82. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159(1): 158-64.
83. Bahadori K, FitzGerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation—systematic review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007; 2(3): 241-51.

84. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal J, Barbé F, Galván L. Risk factors for exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2016; 20(3): 389-95.
85. Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open* 2014; 4(12): 006171.
86. Alexopoulos EC, Malli F, Mitsiki E, Bania EG, Varounis C, Gourgoulisanis KI. Frequency and risk factors of COPD exacerbations and hospitalizations: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive Lung Disease Epidemiology and health ecoNomics: GOLDEN study). *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2015; 10: 2665-74.
87. Pavlovic R, Stefanovic S, Lazic Z, Jankovic S. Factors associated with the rate of COPD exacerbations that require hospitalization. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2017; 47(1): 134-41.
88. Husebø G, Bakke P, Aanerud M, Hardie J, Grønseth R, Eagan T. How long does a COPD exacerbation last?—Predictors for duration more than 3 weeks. *European Respiratory Journal* 2014; 44(Suppl 58): 1072.
89. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161(5): 1608-13.
90. Feliz-Rodriguez D, Zudaire S, Carpio C, Martínez E, Gómez-Mendieta A, Santiago A, et al. Evolution of the COPD Assessment Test score during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: determinants and prognostic value. *Canadian Respiratory Journal* 2013; 20(5): 92-7.
91. Chetta A, Olivieri D. The COPD Assessment Test in the evaluation of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Expert review of Respiratory Medicine* 2012; 6(4): 373-5.
92. Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Vasilevska K, Stoleski S, Mijakoski D. Course of COPD Assessment Test (CAT) Scores During Bacterial Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated in Outpatient Setting. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2015; 9: 39-45.
93. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786-96.

94. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>
95. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 662-71.
96. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Vengi P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 48-55.
97. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.
98. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(2): CD004403.
99. Grolmund E, Kutz A, Marlowe RJ, Vögeli A, Alan M, Christ-Crain M, et al. Long-term Prognosis in COPD Exacerbation: Role of Biomarkers, Clinical Variables and Exacerbation Type. *COPD* 2015; 12(3): 295-305.
100. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Available from: <http://goldcopd.org>
101. WHO (2017). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). WHO, Geneva, Switzerland 2017.