

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA İNSOMNİ  
PREVALANSI VE BRONKODİLATÖR İLAÇ KULLANIMI İLE  
İLİŞKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Merve ÖZDOĞAN ALGIN**

**TRABZON 2022**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA İNSOMNİ  
PREVALANSI VE BRONKODİLATÖR İLAÇ KULLANIMI İLE  
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Merve ÖZDOĞAN ALGIN**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL**

**TRABZON 2022**

## TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, kendisini dinleyerek, anılarını paylaşarak yolunda yürüyebilme şansını yakaladığım değerli hocam, anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Tevfik Özlü'ye...

Örnek aldığım, düşünce ve davranışlarıyla izinden gideceğim, tezimin her aşamasında hoşgörü ve sabırla yardımcı olan, asistanı olmaktan gurur duyduğum kıymetli hocam Prof. Dr. Yılmaz Bülbül'e...

Hayat enerjisiyle, öğretileriyle, çok yönlü bilim insanı oluşuyla hayatıma yön verecek olan, sesi, sözleri kulağımda küpe, değerli hocam Prof. Dr. Funda Öztuna'ya...

Her konuda bilgi ve tecrübesine başvurduğum, kapısı hep açık, insancıl yaklaşımı ile kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, her ortamda gösterdiği zerafeti ile örnek aldığım kıymetli hocam Öğr. Üyesi Dr. Olcay Ayçiçek'e...

Asistanlık sürecimde büyük desteğini gördüğüm, her hareketiyle ilham veren, bilgi ve tecrübelerinden kazandıklarımla daha cesur ve emin adımlar atmamı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Mehtap Pehlivanlar Küçük'e...

Asistanlığımın zorlu süreçlerini çekilebilir kılan, bazen omuz, bazen aile olan Sevil Ayaydın Mürtezoğlu, Elvan Şentürk Topaloğlu, Özge Argın, Ayşegül Pehlivanlar ve tüm asistan arkadaşlarıma...

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, özverili tüm hemşire ve personellerimize...

Adım atmamı öğreten, elimden sınırsız tutan, yürüyüşünü benimsediğim, hayat kılavuzum, mesleki ahlakı öğrendiğim, hayatımdaki dağ, canım babama...

Ben olmamı sağlayan, en büyük sevgim, en büyük desteğim ve dayanağım, dünyam anneme...

Çocukluğum, büyürken en sağlam güvenişlerim kardeşlerime...

En yakınım, dinlendiğim, huzurum, yol arkadaşım eşim Emrecan'a...

Sevincim, gülümseyişim, hayatımın rengi, anlamı kızım Ayşe'me...

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Merve ÖZDOĞAN ALGIN

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT .....	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji, Prevelans, Hastalık Yüğü, Mortalite.....	7
2.1.3. Risk Faktörleri .....	8
2.1.3.1. Yaş ve Cinsiyet .....	8
2.1.3.2. Genetik Faktörler .....	9
2.1.3.3. Havayolu Hiperreaktivitesi .....	9
2.1.3.4. Enfeksiyon .....	9
2.1.3.5. Akciğer Büyüme ve Gelişmesinde Sorunlar.....	9
2.1.3.6. Tütün Ürünleri .....	10
2.1.3.7. Coğrafi ve Sosyoekonomik Konum.....	10
2.1.3.8. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği.....	10
2.1.3.9. Organik ve İnorganik Mesleki Toz ve Kimyasallar.....	10

2.1.3.10.	Beslenme
.....	1
0.....	.....
2.1.4. Patogenez ve Fizyopatoloji.....	11
2.1.5. Tanısal Yaklaşım .....	12
2.1.5.1. Tanı .....	12
2.1.5.2. Semptomlar .....	12
2.1.5.3. Fizik Muayene .....	13
2.1.5.4. Spirometrik İnceleme.....	14
2.1.5.5. KOAH Değerlendirmesi .....	14
2.1.5.6. KOAH Tedavisi .....	16
2.1.5.6.1. Beta-2 Agonistler .....	16
2.1.5.6.2. Antikolinerjikler .....	17
2.1.5.6.3. Metilksantinler .....	18
2.2. Uyku .....	19
2.2.1. Uykuda Solunum Fizyolojisi .....	20
2.2.2. Uyku Bozuklukları.....	21
2.2.2.1. İnsomni .....	21
2.2.2.2. Diğer İnsomniler .....	25
2.2.2.3. İzole Semptom ve Varyantlar .....	25
2.2.3. Athens İnsomni Skalası .....	25
2.2.4. Epworth Uykululuk Ölçeği.....	26
2.2.5. Uyku Hijyen İndeksi.....	27
2.3. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalarında İnsomni .....	28
2.3.1. KOAH Tedavisi ve İnsomni .....	29
2.3.1.1. Beta Agonistler .....	29

2.3.1.2. Antikolinergikler.....	29
2.3.1.3. Teofilin.....	29
2.3.1.4. Kortikosteroidler .....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. Örneklem Grubu.....	31
3.2. Yöntem .....	31
3.3. İstatistiksel Analiz .....	32
4. BULGULAR .....	33
5. TARTIŞMA .....	46
6. SONUÇLAR .....	51
7. KAYNAKLAR .....	54

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AASM:</b>	American Academy of Sleep Medicine
<b>AAT:</b>	Alfa-1 antitripsin
<b>AİS:</b>	Atina İnsomni Skalası
<b>AKOS:</b>	Astım-KOAH Overlap Sendromu
<b>BOLD:</b>	Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü
<b>BPH:</b>	Benign Prostat Hiperplazisi
<b>cAMP:</b>	Siklik Adenozin Monofosfatı
<b>CAT:</b>	KOAH Değerlendirme Anketi
<b>CO<sub>2</sub>:</b>	Karbondioksit
<b>DALY:</b>	Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılları
<b>DLCO:</b>	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
<b>DSM:</b>	Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
<b>EEG:</b>	Elektroensefalografi
<b>FEV<sub>1</sub>:</b>	Zorlu ekspiryum manevrasının 1. saniyesinde akciğerden atılan gaz hacmi
<b>FVC:</b>	Zorlu Vital Kapasite
<b>GOLD:</b>	Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>HIV:</b>	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
<b>ICD:</b>	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
<b>ICSD:</b>	Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>İKS:</b>	İnhaler kortikosteroid
<b>KOAH:</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>LABA:</b>	Uzun Etkili Beta Agonist

<b>LAMA:</b>	Uzun Etkili Antimuskarinik
<b>MMP:</b>	Matriks Metalloproteinaz
<b>mMRC:</b>	modified Medical Research Council Dyspnea Scale
<b>NREM:</b>	nonREM
<b>PaCO<sub>2</sub>:</b>	Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
<b>PaO<sub>2</sub>:</b>	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
<b>pH:</b>	Potansiyel Hidrojen
<b>REM:</b>	Hızlı Göz Hareketleri
<b>SABA:</b>	Kısa Etkili Beta 2 Agonist
<b>SAMA:</b>	Kısa Etkili Antimuskarinik
<b>SFT:</b>	Solunum Fonksiyon Testi
<b>SPSS:</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TNF:</b>	Tumör Nekroz Faktörü
<b>VKİ:</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>VLPO:</b>	Ventrolateral Preoptik
<b>YLD:</b>	Maluliyet/Sakatlık Nedeniyle Kaybedilen Yıllar
<b>YLL:</b>	Erken Ölümler Nedeniyle Kaybedilen Yıllar

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Kırk yaş ve üzeri hastalarda spirometre yapılması önerilen durumlar .....	4
Tablo 2.	Bronkodilatör sonrası hava akımı kısıtlılığının şiddetinin derecelendirilmesi .....	5
Tablo 3.	KOAH risk faktörleri .....	8
Tablo 4.	KOAH'ta eşlik edebilen komorbiditeler .....	14
Tablo 5.	Nefes darlığı semptomunun mMRC skalası ile ölçümü .....	15
Tablo 6.	CAT değerlendirmesi .....	15
Tablo 7.	Beta-2 agonistlerin etki başlangıç süreleri, yarı ömür saatleri ve kullanım şekilleri .....	17
Tablo 8.	KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatörler .....	18
Tablo 9.	Kısa süreli insomni tanı kriterleri .....	23
Tablo 10.	Kronik insomni tanı kriterleri .....	24
Tablo 11.	Athens insomni skalası .....	25
Tablo 12.	Epworth uykululuk skalası .....	26
Tablo 13.	Epworth uykululuk skalasına göre puanlama .....	26
Tablo 14.	Uyku hijyeni indeksi .....	27
Tablo 15.	Çalışmaya dahil edilme ölçütleri .....	31
Tablo 16.	KOAH olgularının demografik özellikleri .....	33
Tablo 17.	KOAH ağırlığına göre hastaların sigara içme oranları .....	34
Tablo 18.	KOAH ağırlığına göre Athens skorlarının karşılaştırılması .....	34
Tablo 19.	KOAH ağırlığına göre Epworth değerlerinin karşılaştırılması .....	35
Tablo 20.	AASM tanı kriterlerine göre KOAH olgularımızda insomni tanısı alanlar .....	35
Tablo 21.	KOAH olgularında cinsiyete göre insomni tanısı olanlar .....	35
Tablo 22.	KOAH olgularında sigara içimine göre insomni tanısı olanlar .....	36
Tablo 23.	KOAH ağırlığına göre insomni tanılı olguların dağılımı .....	36
Tablo 24.	KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatör ve teofilin kullanım zamanları .....	37
Tablo 25.	KOAH olgularında tedavi zamanlarına göre Epworth değerleri .....	37
Tablo 26.	KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatör/teofilin kullanım zamanları ile yapılan gruplandırma ile Athens insomni skorları .....	38
Tablo 27.	KOAH olgularında sadece uzun etkili bronkodilatör kullanım zamanları ile yapılan gruplandırma ile Athens insomni skorları .....	38

Tablo 28.	KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatör ve teofilin kullanımına göre insomni sıklığı .....	39
Tablo 29.	KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatör/teofilin kullanım zamanlarına göre insomni tanısı alanlar .....	39
Tablo 30.	KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatör sabah ve akşam ya da Teofilin ile beraber alındıklarındaki kullanım saatlerine göre insomni tanısı alanlar .....	40
Tablo 31.	İnsomni varlığına göre Charlson komorbidite indeksi değerleri ...	40
Tablo 32.	AASM tanı kriterlerine göre insomni varlığına etki eden risk faktörlerinin univariate analizi.....	42
Tablo 33.	AASM tanı kriterlerine göre insomni varlığına etki eden risk faktörlerinin multivariate analizi .....	44
Tablo 34.	KOAH olgularında insomni prevalansı .....	47

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	ABCD Değerlendirme Aracı .....	5
Şekil 2	Uyku sırasında solunumu etkileyen faktörler .....	21
Şekil 3	Uyku bozuklukları sınıflamasında insomni .....	22



## ÖZET

**Amaç:** KOAH olgularında uyku bozuklukları görülebilmekte olup bu hastalarda sıklıkla kullanılan bronkodilatör ilaçların uyku düzenini etkileyebileceği hipotezinden yola çıkılarak, çalışmamızda KOAH olgularında insomni sıklığı ve nedenlerinin araştırılması ve kullanılan ilaçların insomni üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan KOAH hastaları çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, semptomları, komorbid hastalıkları, kullandıkları tedavileri, hastane sisteminde kayıtlı mevcut solunum fonksiyon testi (SFT) değerleri kaydedildi. Tüm katılımcıların modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi (mMRC) dispne skoru, Epworth Uykululuk Ölçeği, Athens insomni skoru ve Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) kriterleri doğrultusunda insomni varlığı sorgulandı. Bronkodilatörlerden uzun etkili beta 2 agonist, uzun etkili antikolinergikler ve teofilin tedavilerinin insomni prevalansı üzerindeki etkileri incelendi. Kısa etkili beta 2 agonistler, kısa etkili antikolinergikler ve inhaler kortikosteroidler, kısa süreli etkileri nedeniyle istatistiksel analize dahil edilmedi.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması  $68.47 \pm 11.13$  yıl olan (K:  $65.09 \pm 16.37$ , E:  $68.86 \pm 10.36$ ) toplam 215 hasta (193 erkek, 22 kadın) dahil edildi. Hastaların %29.8'inde hafif, %36.7'sinde orta, %33.5'inde ağır KOAH mevcuttu. KOAH olgularının %37.7'sinde insomni saptandı. Hastaların kullandıkları uzun etkili bronkodilatör ve teofilin tedavileri incelendiğinde, sadece uzun etkili bronkodilatör alanların %34.4'ünde, uzun etkili bronkodilatör ve uzun etkili bronkodilatör ile beraber teofilin alanların %59.5'inde, insomni olduğu tespit edildi ( $p=0.007$ ). Uzun etkili bronkodilatör ile beraber teofilin kullananlarda insomni riskinin, uzun etkili ilaç kullanmayanlara göre 4.923 kat yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0.011$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda uzun etkili bronkodilatörlerin insomni prevalansı üzerinde etkilerinin olduğu, bu etkinin teofilin ile güçlendiği görüldü. Literatürde sınırlı veri bulunan bronkodilatör ve insomni ilişkisinin, KOAH olgularında tedavi

düzeni üzerindeki önemi ve poliklinik kontrollerinde tedavi yanında insomninin de sorgulanması gerektiği vurgulandı.

**Anahtar Sözcükler:** inhaler tedavi, insomni, KOAH, prevalans, uyku bozukluğu



## ABSTRACT

**Objective:** Taking under consideration that sleep disorders are reported to be an important health problem in COPD cases, and on the basis of the hypothesis stating that frequently used bronchodilators in these patients may disrupt sleep patterns, this study was aimed to investigate the frequency and causes of insomnia in patients with COPD and to investigate the effects of bronchodilators on insomnia.

**Material and Methods:** Patients with COPD who applied to Karadeniz Technical University Chest Diseases between January 2019 and December 2020 and who met the inclusion criteria were included in the study. The patients' demographic characteristics, symptoms, comorbid illnesses, treatments used and their inpatient SFT values were recorded. The existence of insomnia in all participants were questioned using the mMRC dyspnea scale, the Epworth Sleepiness Scale, the Athens insomnia scale and the American Academy of Sleep Medicine insomnia criteria. The effects of long acting beta agonists, long acting anticholinergics and theophylline treatments on the prevalence of insomnia were studied. Short-acting beta 2 agonists, short-acting anticholinergics and inhaler corticosteroids were not included in the statistical analysis due to their short acting nature.

**Findings:** 215 patients with an average age of  $68.47 \pm 11.13$  years (F:  $65.09 \pm 16.37$ , M:  $68.86 \pm 10.36$ ) (193 male, 22 female) were included. Of the patients; %29.8 had mild, %36.7 had moderate, %33.5 had severe COPD. Insomnia was detected in %37.7 of COPD cases. Insomnia was detected in %59.5 of the patients using long acting bronchodilators with theophylline, and in %34.4 of the patients using only long acting bronchodilators ( $p=0.007$ ). It was detected that the insomnia risk was 4.923 times higher in patients using long acting bronchodilators with theophylline, compared to non-users of long acting bronchodilators ( $p=0.011$ ).

**Results and Conclusion:** In our study, it was observed that long acting bronchodilators have effects on insomnia prevalence, and that this effect was intensified when they were taken with theophylline. It was emphasized that the relationship between bronchodilators and insomnia, which has limited data in the literature, is

important on the treatment regimen in patients with COPD and that insomnia should be questioned alongside treatment in clinic controls.

**Key Words:** COPD, inhaler treatment, insomnia, prevalence, sleep disorder



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik obstruktif akciğer hastalarının (KOAİ) yaklaşık %40-50'sinde uykuya başlama ve sürdürmede güçlük ve/veya insomni saptandığı raporlanmaktadır (1). KOAİ olgularında uyku bozukluklarının varlığı komorbidite olarak kabul edilmektedir ve kılavuzlar hastaların takibinde KOAİ semptomlarına sekonder uyku bozukluğu olup olmadığının sorgulanması gerektiğini önermektedir (2).

KOAİ güncellenmiş Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2022 raporuna göre, zararlı partikül veya gazlara önemli derecede maruziyet sonucu, anormal akciğer gelişimini de içeren, konakçı faktörlerin önemli olduğu, havayolunda ve/veya alveollerde oluşan patolojik süreç sonucunda kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (3,4). Burden of Lung Disease/Obstruktif Akciğer Hastalıkları Yüğü (BOLD) çalışmasında yapılan anketlere ve bronkodilatör öncesi ve sonrasında yapılan spirometri değerlerine göre 40 yaş ve üzerinde evre 2 ve üzeri KOAİ olanların prevalansı kadınlar için %8.5, erkekler için %11.8, genel olarak ise %10.1 olarak bildirilmiştir (4).

KOAİ'ta öksürük, balgam ve dispne gibi solunumsal semptomların yanı sıra %40-50 oranında sıklıkla karşılaşılan semptom da uyku bozukluklarıdır (1). KOAİ'ta uyku boyunca, özellikle REM evresinde, kimyasal, mekanik veya kortikal uyarılara karşı solunum cevabı azalmıştır; parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) artmış, parsiyel oksijen basıncı (PO<sub>2</sub>) azalmıştır. Sağlıklı insanda bu değişiklikler olumsuz bir etkiye neden olmazken, KOAİ'li olgularda uyku bozuklukları, noktürnal desaturasyon gibi önemli sorunlara sebep olabilmektedir (5). Bu hastalarda zaten azalmış olan kas kontraktilesi, uyku sırasında daha da azalmakta, anatomik olarak düzleşmiş ve aşağıya doğru yer değiştirmiş diyafram fonksiyonu bozulmaktadır. Bunların sonucunda KOAİ'ta dakika ventilasyonu Non-REM (NREM) döneminde %16, rapid eye movement (REM) döneminde ise %32 oranlarında azalmaktadır (6).

İnsomni, uyku için elverişli bir ortam ve uygun şartlar varken, uykuya başlamada ve sürdürmede güçlük ile gün içinde hastanın yorgunluk, dikkatsizlik gibi

belirtiler göstermesi ve aktivitelerinde kısıtlılık oluşması olarak tanımlanmaktadır. Genel popülasyonda insomni prevalansı %10-20 olarak raporlanmıştır (7). Epidemiyolojistlerin farklı toplumlarda yapmış oldukları çalışmalarda toplanan verilere göre insomni prevalansı insomni semptomlarına göre, gündüz etkileri olan insomni semptomları, uyku memnuniyetsizliği ve insomni teşhisi olarak 4 farklı tanıma göre kategorize edilmiştir. İnsomni semptomlarına göre prevalans incelendiğinde, genel popülasyonun yaklaşık üçte biri The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) insomni kriterlerinin en az birini karşıladığı görülmüştür. DSM-IV insomni tanı kriterlerine göre insomni prevalansı %6 olarak belirlenmiştir. Prevalans kadınlarda ve ileri yaşta artmaktadır (8).

KOAH olgularında insomni prevalansı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda KOAH'ta uyku bozukluklarının prevalansı %34-78, insomni prevalansı ise %23-53 olarak raporlanmıştır (9,10).

İnsomni tanı kriterleri sırasıyla; yeterli olanaklara rağmen uykuya dalmada, sürdürmede güçlük veya dinlendirici olmayan uyku varlığı, uyku bozukluğunun strese ve/veya gün içi aktivitelerinde bozulmaya neden olması, en az 1 aydır sürmesi ve haftada en az 3 kez gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır (11). KOAH'lılarda öksürük, aşırı mukus üretimi, nikotin kullanımı, sigara bırakma, artmış solunum çabası, hipoksi, hiperkapni ve hastalığın tedavisinde kullanılan ajanların insomniye neden olduğu düşünülmektedir (6,12). Astım, kronik bronşit ve amfizemli 2187 hastanın katıldığı bir çalışmada, uykuya başlama ve sürdürmede bozukluk ve gün için artmış uyku halinde doğrusal bir ilişki olduğu; ancak sadece astım tanısı olanlarda böyle bir ilişkinin olmadığı görülmüştür (13).

KOAH olgularında yapılan ilaç çalışmalarında bronkodilatör olarak sıklıkla kullanılan teofilin etken maddesinin, hastada gece öksürüğüne sebep olarak uyku güçlüğü yaratabildiği bildirilmiştir (5).

KOAH tedavisinde kullanılan beta 2 adrenerjik reseptör agonisteri, obstrüktif akciğer hastalığını tedavi etmek için kullanılan yaygın bir ilaç grubudur. Bu ilaçlar, salbutamol, albuterol, levalbuterol, terbutalin gibi kısa etkili beta 2 agonistleri (SABA) ile formoterol, salmeterol gibi uzun etkili beta 2 agonistleri (LABA) ve ultra uzun etkili

beta 2 agonistleri (indakaterol, vilanterol, olodaterol) içerir. Beta 2 agonistleri bronşiyal düz kaslarda gevşemeye neden olarak bronkodilatasyon sağlar. Sempatomimetikler olarak, beta 2 agonistlerinin tümü, uyarıcı etkilere neden olma potansiyeline sahiptir ve bu yönüyle insomni, beta 2 agonistlerinin yan etkisi olarak bildirilmiştir (14). Çalışmalarda bronkodilatör ilaçların uyku kalitesi üzerine karışık etkileri olduğu gösterilmiştir (15). Beta 2 adrenerjik agonistlerin, inhaler kortikosteroidler ile beraber kullanılmadıkça, tek başlarına insomniye neden olmadıkları bildirilmiştir (16). KOAH tedavisinde kullanılan inhaler antikolinergikler arasında ipratropium bromür ve uzun etkili bir ajan olan tiotropium bulunur. Etki mekanizmaları, hava yollarındaki muskarinik reseptörlere bağlanarak bronşiyal düz kas gevşemesidir. Bu ilaçlar sempatomimetik olmadığından beta 2 agonistlerine göre daha az uyarıcı etkiye neden olurlar (14). KOAH'ta yaygın olarak kullanılan bir diğer tedavi de inhaler kortikosteroidlerdir. 1950' li yıllarda piyasaya sürülen kortikosteroidler, patofizyolojisi enflamatuvar süreçlere dayanan hastalıkların tedavisinde kullanılan en başarılı ilaçlardır. Ancak oral steroidlerin; her ne kadar sistemik yan etkileri inhaler formda azalmışsa da, diğerlerinden daha fazla hiperaktiviteye, insomniye, hatta psikoza neden oldukları bildirilmiştir (16). Diğer bir bronkodilatör olan teofilin, 70 yıldan uzun süredir solunum yolu hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan bir metilksantin türevidir. Bir bronkodilatördür, ancak aynı zamanda mukosilyer klirensi de arttırır. Teofilin alan hastalar arasında uyku bozukluğu yaygın bir şikayettir. Yapılan prospektif bir çalışmada teofilin tedavisi alan astımlı hastaların %55' inde uykuyu sürdürmede güçlük görülmüştür (17).

Obstruktif akciğer hastalarında insomni prevalansına dair çalışmalar bulunmakta; ancak bu hastalarda kullanılan inhaler tedavilerin insomni üzerinde etkileri ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışmada KOAH olgularında insomni prevalansı, nedenleri, inhaler ilaçların ve tedavi saatlerinin insomni üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım

GOLD raporu en son 2022 tarihinde güncellenmiş olup bu rapora göre KOAH, zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyet sonucu oluşan, konakçının anormal akciğer gelişimini de içeren, bireysel faktörlerden etkilenen, havayolu veya alveollerdeki patolojik süreç sonucu persistan solunum semptomları ve hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (3). KOAH'ın ana semptomu dispnedir. En yaygın görülen diğer semptomlar ise öksürük ve balgamdır. Bununla birlikte semptom sıklığı belirlenen hasta popülasyonuna ve hastalığın ağırlık derecesine göre değişmektedir. Örneğin hafif KOAH'lı hastalarda öksürük en sık görülen semptom olarak bildirilmiştir (18). Nefes darlığı, öksürük, balgam ve sık alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olması ile KOAH'tan şüphelenilmeli ve spirometri ile tanı doğrulanmalıdır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kırk yaş ve üzeri hastalarda spirometre yapılması önerilen durumlar

Spirometri yapılması gereken durumlar	Özellikleri
Dispne	Zamanla progrese olan Egzersiz ile kötüleşen Kalıcı
Kronik öksürük	Aralıklı ve kuru olabilir Tekrarlayan hırıltı
Kronik balgam	
Risk faktörleri varlığı	Sigara Hasta özellikleri (İleri yaş, genetik faktörler, konjenital veya yapısal anomaliler vb.) Kömür, gübre maruziyeti Mesleki toz, buhar, kimyasal maruziyet
Ailede KOAH öyküsü veya çocukluk faktörleri olanlar	Düşük doğum ağırlığı, çocuklukta geçirilen solunum yolu enfeksiyonları vb.

Spirometri ile zorlu vital kapasite (FVC) ve bu manevranın 1. saniyesinde ekshale edilen hacim (FEV<sub>1</sub>) ölçülmeli ve FEV<sub>1</sub>/FVC hesaplanmalıdır. Bronkodilatör

sonrası  $FEV_1/FVC < \%80$  olması obstrüksiyon varlığını,  $FEV_1/FVC < \%70$  olması persistan hava akımı kısıtlılığı varlığını doğrular (3). Hava akımı kısıtlılığının derecesini belirlemek ise için GOLD sınıflamasının kullanımı önerilmektedir (Tablo 2) (3).

**Tablo 2.** Bronkodilatör sonrası hava akımı kısıtlılığının şiddetinin derecelendirilmesi

Evre	Ağırlık	FEV <sub>1</sub> değeri
GOLD 1	Hafif	FEV <sub>1</sub> beklenenin $\geq \%80$ ve üzerinde
GOLD 2	Orta	FEV <sub>1</sub> beklenenin $\geq \%50$ 'si ile $< \%80$ 'i arasında
GOLD 3	Şiddetli	FEV <sub>1</sub> beklenenin $\geq \%30$ 'u ile $< \%50$ 'si arasında
GOLD 4	Çok Şiddetli	FEV <sub>1</sub> beklenenin $< \%30$ 'u

FEV<sub>1</sub>: Zorlu ekspiryum manevrasının 1. saniyesinde akciğerden atılan gaz hacmi

Tahmin edilen değer yüzdesi olarak ifade edilen FEV<sub>1</sub>; GOLD 1 - 4 arası evrelemede kullanılmaktadır. Semptomların ve alevlenme risklerinin derecelendirilmesi mMRC veya KOAH Değerlendirme Anketi (CAT: COPD Assessment Test) ile yapılmakta olup ABCD şeklinde gruplandırılmaktadır (Şekil 1) (3).

Spirometri ile doğrulanmış tanı

Hava akımı kısıtlılığının değerlendirilmesi

Bronkodilatör sonrası FEV <sub>1</sub> /FVC < %70	
Evre	FEV <sub>1</sub> (tahmini %)
GOLD 1	$\geq 80$
GOLD 2	50 – 79
GOLD 3	30 – 49
GOLD 4	< 30

#### Semptomların/alevlenme riskinin değerlendirilmesi

##### Orta /Ciddi Alevlenme Öyküsü

$\geq 2$  alevlenme  
veya  
 $\geq 1$  yatış gerektiren  
alevlenme öyküsü  
0 veya 1 alevlenme  
(hastaneye yatış  
gerektirmeyen)

<b>C</b>	<b>D</b>
<b>A</b>	<b>B</b>

mMRC 0-1  
veya CAT <10

mMRC  $\geq 2$  veya CAT  
 $\geq 10$

**Şekil 1.** ABCD değerlendirme aracı

Spirometri sonuçlarıyla; yani hava akımı kısıtlılığı derecesiyle orantısız semptomları olan KOAH olgularında Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Ölçümü (DLCO) yapılması önerilmekte. Akciğer difüzyon kapasitesi, bir gazın alveolokapiller membrandan bir birim zamanda yüksek basınçtan düşük basınçla doğru geçişini tanımlar. Çözünürlüğü ve hemoglobine afinitesi oksijenden fazla olan karbonmonoksit gazının transferi sadece diffuzyon ile sınırlıdır. Gazın %0.3'ü karbonmonoksit, %10 helyum veya metan, %21 oksijen ve gerisi nitrojenden oluşur (19). DLCO < %60 olması hava akımı kısıtlılığının derecesinden bağımsız olarak artan ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (20).

GOLD 2022 kılavuzunda erken KOAH, hafif KOAH, gençlerde KOAH ve pre-KOAH şeklinde tanımlamalar vurgulanmıştır. Hastalık yaşamın erken dönemlerinde başlayıp, uzun zaman sonra semptom verebilir; ki bu erken KOAH olarak tanımlanmaktadır. Erken KOAH sıklıkla teşhis edilmeyen, dolayısıyla tedavi edilemeyen, tanısı konduğunda ise koruyucu yöntemler ile hastalığın kendisinin ya da ilerlemesinin engellenebileceği bir hastalık yükü ile ilişkili olması nedeniyle önem arz etmektedir. Hafif KOAH tanımı;  $FEV_1 > 80\%$  olan, klinik olarak hafif; yani hava akım kısıtlamasının şiddetinin az olduğunu vurgulamakta olup yaşamın her döneminde görülebilir, progresif seyredebilir veya ilerlemeyebilir. Semptomların, fonksiyonel durumun ve yapısal anomaliğin; yani hastalığın erken dönemidir. Gençlerde KOAH; 25-50 yaş arasında görülen KOAH olarak tanımlanmıştır (3). Bu yaş grubundaki hastalarda ailede solunum yolu hastalıkları, 5 yaş öncesi solunum yolu hastalıkları nedeniyle hastane yatış öyküleri ve sık enfeksiyonlar bildirilmiştir (21). Pre-KOAH tanımı ise her yaşta görülebilen, hava akımı kısıtlaması olmadan ( $FEV_1 / FVC \geq 70\%$ ) semptomların olduğu dönemdir ve progresif olabilir veya ilerlemeyebilir. Bu hastaların akciğerlerinde erken patolojik değişiklikler görülebilir, semptomlara yapısal/işlevsel anormallik eşlik edebilir, ilerleyen dönemlerde hava akım kısıtlılığı gelişebilir, KOAH için eşik değere ulaşmadan akciğer fonksiyonlarında hızlı düşüş görülebilir veya hastalık hiç ilerlemeyebilir. Normal akciğerden pre-KOAH akciğerine geçişin erken aşamasında en önemli faktörlerden biri terminal bronşiolinharabiyetidir (3,22). İleri evreye ilerlemesini önlemek için riskli veya teşhis edilmemiş prelinik evre sırasında saptanması önem taşımaktadır (23).

### 2.1.2. Epidemiyoloji, Prevalans, Hastalık Yüğü, Mortalite

KOAH tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (24). KOAH prevalansı, ülkelere, coğrafi bölgelere, yaşam tarzına, sosyokültürel yapıya, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar gösterebilmekte; ayrıca prevalansı saptamak için kullanılan yöntemlere göre de sonuçlar farklı çıkabilmektedir (25). Popülasyon temelli doğru KOAH prevalans tahmin çalışmalarının olmaması nedeniyle bir grup araştırmacı tarafından, 2002 yılında Portland, ABD’de kurulan Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü (BOLD: Burden of Lung Disease), ülkelerin KOAH prevalansı, risk faktörleri, sosyal ve ekonomik yüklerini içeren, kendi verilerini toplamalarında koordinasyon, standardizasyon ve destek sağlamayı amaçlayan uluslararası bir gruptur (25,26).

40 yaş ve üzeri bireylerde KOAH prevalansını ve risk faktörlerini değerlendirmek için, pre- ve post-bronkodilatörlü spirometri içeren standartlaştırılmış metodoloji kullanan BOLD çalışmasına göre gelişmiş ülkelerde KOAH evre 2 ve daha yüksek olanların sıklığı genel olarak %10,1, erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5 olarak belirlenmiştir. Tüm dünya ülkelerinde ise KOAH prevalansı ülkeler ve coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar göstermekte ve %3-21 arasında değişmektedir. Her bir sağlık sorununun yükünü ölçmek için geliştirilen, erken yaş ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan Sakatlığa Ayarlanmış Yaşam Yılları (DALY: Disability Adjusted Life Years) ölçütü, kaybedilen bir sağlıklı yıl olarak değerlendirilmektedir (27,28,29). Dünya genelinde KOAH 2013 yılı itibarıyla DALY’lerin beşinci önde gelen nedeni olmuştur (28). KOAH dünya sağlık örgütü tarafından, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde, dünyada üçüncü ölüm nedeni olarak vurgulanmaktadır (30). Sağlık Bakanlığı tarafından, ölüm nedenlerini tahmin etmeye yönelik yapılan “Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Study)” çalışmasında “Türkiye’deki Ulusal Ölüm Sebepleri” başlığı altındaki sınıflamada en sık görülen ölüm nedenleri arasında, iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklardan sonra, KOAH’ın üçüncü sırada olduğu belirtilmektedir (31,32).

İnsomni, uyku için elverişli bir ortam ve uygun şartlar varken, uykuya başlamada ve sürdürmede güçlük ile gün içinde hastanın yorgunluk, dikkatsizlik gibi belirtiler göstermesi ve aktivitelerinde kısıtlılık oluşması olarak tanımlanmaktadır.

İnsomni prevalansı genel popülasyonda %10-20, KOAH'ta ise %23-53 olarak raporlanmıştır (7,9,10).

### 2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH, genetik yatkınlık ve çevresel maruziyet arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır (28). Sigara kullanımı KOAH için en önemli risk faktörüdür. KOAH'ta sigaraya atfedilen risk %40-70 arası değişmektedir (25). İç ve dış ortam hava kirliliği, biomass ve toz maruziyeti, pasif sigara içiciliği, malnutrisyon, erken yaşlarda geçirilen enfeksiyonlar, genetik yatkınlık, artmış havayolu duyarlılığı ve astım da KOAH gelişimine katkıda bulunan önemli risk faktörleridir (33). KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** KOAH risk faktörleri

Bireysel Faktörler	Çevresel Faktörler
Yaş ve cinsiyet	Tütün ve tütün ürünlerinin aktif veya pasif maruziyeti veya kullanımı
Genetik faktörler (Alfa 1-antitripsin eksikliği)	Coğrafi ve sosyoekonomik konum
Havayolu hiperreaktivitesi / Astım	İç ve dış ortam hava kirliliği
Enfeksiyonlar	Organik ve inorganik mesleki toz ve kimyasallar
Akciğer büyüme ve gelişmesinde sorunlar	Beslenme ile ilgili faktörler <ul style="list-style-type: none"><li>• Yüksek tuzlu diet</li><li>• Antioksidandan fakir beslenme</li><li>• Doymamış yağ asidinden eksik beslenme</li><li>• Oksidanlar</li></ul>
Düşük doğum ağırlığı	

#### 2.1.3.1. Yaş ve Cinsiyet

Yaş, KOAH için bir risk faktörüdür (34). 60 yaş ve üzerinde KOAH prevalansının arttığı bilinmektedir (35). Günümüzde kadınlarda KOAH'a bağlı mortalite oranı, Amerika Birleşik Devletleri'nde, erkeklerden daha fazla olduğu

bildirilmiştir (36,37). Yapılan bir çalışmada 5 yıllık survival oranları kadınlarda %86.9, erkeklerde %76.3 olarak sonuçlanmıştır (38).

### **2.1.3.2. Genetik Faktörler**

En bilinen genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) enzim eksikliğidir (39). 40 yaş altında, akciğer bazallerinde dominant amfizemi olan hastalarda alfa-1 antitripsin eksikliği KOAH için en önemli majör risk faktörüdür (40). Alfa-1 antitripsin eksikliğinde, proteolitik enzimler sebebiyle akciğer matrix bileşenleri, alveoleryapılar ve akciğer damarları hasar görür. Bu da amfizem ağırlıklı kronik obstruktif akciğer hastalığı olarak kendini gösterir (41). Ancak KOAH'lı hastaların %1-2'si bu AAT eksikliğini kalıtsal olarak alır. Yapılan çalışmalarda KOAH'a neden olabilecek aday genler için daha fazla araştırmaya gerek duyulduğu belirtilmektedir (42).

### **2.1.3.3. Havayolu Hiperreaktivitesi**

Bronş aşırı duyarlılığı öyküsü olan veya astım tanısıyla tedavi görenlerde kronik bronşit riski 10 kat, amfizem riski 17 kat, KOAH riski 12.5 kat artmaktadır (43).

### **2.1.3.4. Enfeksiyon**

Erken yaşamda enfeksiyona maruz kalma, kişide bronşektazi ve havayolunda aşırı duyarlılık gelişimine neden olmaktadır (44). HIV ve akciğer tüberkülozu hava akımı kısıtlılığı yapılarıyla KOAH için önemli risk faktörleri olarak bilinmektedirler (28,45).

### **2.1.3.5. Akciğer Büyüme ve Gelişmesinde Sorunlar**

Prenatal dönem, doğum, doğum sonrası, çocukluk ve ergenlik döneminde gelişen akciğer hasarı akciğerin normal büyümesini etkileyebilir (46). Düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerde ileriki yaşamda KOAH gelişme riski artmaktadır (47). Annenin sigara içimi, düşük doğum ağırlığı, çocuklukta sigara dumanına maruziyet, çocukluk astımı, çocuklukta geçirilen solunumsal enfeksiyonlar KOAH gelişme riskini arttırmaktadır (48).

### **2.1.3.6. Tütün Ürünleri**

Sigara KOAH için en önemli risk faktörüdür. Proteolitik, anti-proteolitik dengesizliğe, bronş aşırı duyarlılığına ve inflamatuvar etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Sigara akciğer kanseri, KOAH ve periferik aterosklerozun ana nedenidir (49).

### **2.1.3.7. Coğrafi ve Sosyoekonomik Konum**

Düşük sosyo ekonomik statüsün genel olarak solunum yolu hastalığı üzerindeki etkisi, daha kötü barınma, daha tehlikeli mesleki maruziyet, daha kötü beslenme, daha yüksek sigara içme oranı ve çocuklukta geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarına bağlanmaktadır (50).

### **2.1.3.8. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği**

Hava kirleticileri bronşialreaktivitede artışa, hava yolunda oksidativ strese, pulmoner ve sistemik enflamasyona, viral enfeksiyonların amplifikasyonuna ve hava yollarında silier aktivitede azalmaya neden olabilmektedir (51). Dış ortam hava kirleticilerinden bazıları asetaldehid, arsenik bileşikleri, benzen, kadmiyum bileşikleri, karbon tetraklorür, kloroform, kömür ocağı gazları, etilen oksit, iç ortam hava kirleticilerinden bazıları ise bakteri, mantar, mikroorganizmalar, nitrojen oksit, fomaldehid, mineral lifler, pestisitlerdir (52).

### **2.1.3.9. Organik ve İnorganik Mesleki Toz ve Kimyasallar**

KOAH'a neden olan mesleki etmenler başlıca mineraller (kömür, cam elyaf, yağ buharı, çimento, silis ve silikatlar, asbest), metaller (osmiyum, vanadyum ve kaynak dumanı) ve organik tozlar(pamuk, tahıl, ahşap) olarak tanımlanmıştır (53).

### **2.1.3.10. Beslenme**

Vitamin yetersizliği, havayolu enflamasyonuan yol açarak KOAH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Yeterli meyve ve sebze tüketiminin KOAH semptomlarında ve spirometrik değerlerin iyileşmesinde önemli rolleri vardır (54).

#### 2.1.4. Patogenez ve Fizyopatoloji

KOAH, küçük havayollarında, akciğer parankiminde ilerleyici, kronik enflamasyon ve yapısal değişikliklerle karakterize, genetik-epigenetik-çevresel faktörlerin etkili olduğu heterojen bir immundisregulasyon hastalığıdır. Kronik enflamasyon; parankimde destrüksiyon ile amfizeme, hem de tamir ve savunma mekanizmalarının bozulması ile küçük hava yollarında fibrozise neden olur. KOAH patogenezinde yer alan mekanizmalar oksidatif strese yol açan kronik enflamasyon, oksidan-antioksidan dengesizliği ve proteaz-antiproteaz dengesizliği varlığıdır. Kronik bronşit ve amfizemdeki kronik enflamasyonda rol oynayan başlıca hücreler nötrofiller, monosit/makrofajlar ve CD 8 T-lenfositlerdir. Bu enflamatuvar hücreler sitokinler, kemokinler ve kemoatraktanlar gibi bir dizi enflamatuvar aracı madde salgırlar. Nötrofillerden salınan IL-8, lökotrien B4 ve TNF-alfa gibi mediatörler hava yolu enflamasyonunda rol oynar (55,56). Aynı zamanda nötrofillerden salınan reaktif oksijen radikaller, proteinaz 3, katepsin G, nötrofilelastaz, matriksmetalloproteinaz (MMP) 8 ve 9 gibi sitokin ve mediatörler alveol duvar elastinini ve kollajen yapısını enzimatik olarak yıkıma uğratarak amfizem oluşturur ve mukus sekresyonunu artırır (57). Makrofajlar IL6, IL8, IL10, TNF-alfa, lökotrien B4 gibi sitokinleri ve kemokinleri salarak bazı enflamatuvar hücreleri ve MMP2, MMP9, MMP12, MMP14 gibi proteinazları aktive eder (55). T lenfositler, salgıladıkları perforin, garanzim B, TNF-alfa gibi enzimler ve sitokinlerle hava yolu epitel destrüksiyonuna, alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine ve sitotoksik etkisi ile doku hasarına neden olur (58). Alevlenmelerde periferik eozinofil sayısı artar ve bu durum alevlenmelerde steroidlerin etkili olmasının bir açıklaması olabilir (59). Periferik eozinofilisi olan hastaların inhaler kortikosteroidlerle daha iyi tedavi edildiği bildirilmiştir (56). Yüksek eozinofil düzeylerinde inhaler kortikosteroidlerin etkisi artmaktadır. Kan eozinofili <100 hücre/mikrolitre ise inhaler kortikosteroidlerin etkisinin çok az olduğu ya da hiç olmadığı bilinmektedir. Kan eozinofil seviyesi > 300 hücre/mikrolitre ise inhaler kortikosteroid tedaviden fayda görme olasılığı artmaktadır (3). KOAH'lılarda oksidatif stresin bir sonucu olarak telomer kısalması, hücre yaşlanma, DNA hasarı, mitokondrial disfonksiyon, azalmış otofaji mekanizmaları sonucunda akciğerlerde hızlı bir yaşlanma görülmektedir. Sonuç olarak KOAH'ta enflamatuvar hücre infiltrasyonu, bu infiltrasyonun neden olduğu kronik enflamasyon ve tamir

mekanizmalarının uygunsuz çalışması sonucu gelişen yapısal değişiklikler; hava yolları, akciğer parankimive pulmoner damarlarda görülür.

### **2.1.5. Tanısal Yaklaşım**

#### **2.1.5.1. Tanı**

Nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam semptomları ile beraber sık solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü veya risk faktörlerine maruziyet varlığında kronik obstruktifakciğer hastalığından şüphelenilir ve SFT ile tanı doğrulanır. Bronkodilatör sonrası  $FEV_1/FVC < \%80$  olması obstrüksiyon varlığını,  $FEV_1/FVC < \%70$  olması persistan hava akımı kısıtlılığı varlığını doğrular. Spirometri sonuçlarıyla orantısız semptomları olan kronik obstruktif akciğer hastalarında DLCO yapılması önerilmekte. DLCO  $< \%60$  olması azalmış egzersiz kapasitesi, artan semptomlar, daha kötü sağlık durumu ile diğer klinik değişkenlerden ve hava akımı kısıtlılığının derecesinden bağımsız olarak artan ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3).

#### **2.1.5.2. Semptomlar**

KOAH'ın ana semptomları nefes darlığı, öksürük, balgam, hışıltı ve göğüste sıkışma hisidir. KOAH kısıtlılığının en önemli nedeni dispnedir. Hastalar dispneyi nefes almada güçlük, göğüste ağırlık, hava açlığı veya nefes nefese kalmak olarak ifade ederler. Kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda dakika ventilasyonu ve iş yükünün artmasıyla ölü boşluk ventilasyonu oluşur. Bu da  $CO_2$  düzeyinde artış ile ilişkili olarak solunumsal motor "output"u artırır. Sonuçta bireyler nefes darlığı hissederler. Ekshalasyon boyunca hava yollarında oluşan basit mekanik distansiyon da KOAH'lılarda nefes darlığı etiolojisindeki bir diğer nedendir (60).

Kronik öksürük KOAH'ta sıklıkla ilk semptomdur ve genellikle başlarda hasta tarafından göz ardı edilir. Kronik öksüğün nedeni tütün maruziyetine sekonder goblet hücre sayısında artış ve mukozal metaplazi nedeniyle mukus sekresyonunun artışıdır. Balgam artışı ve balgamın viskozitesindeki artış, silier epitel diskinezisine ve bronşial sekresyonun yavaşlamasına neden olur. Bu değişiklikler de mikrobial kolonizasyona, enflamasyona, oksidatif strese ve bronşial obstrüksiyona zemin hazırlar. KOAH tedavisinde ana hedeflerden biri de öksürük tedavisidir; çünkü öksürük hastanın

yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir (61). Hışıltı genellikle astım ya da astım-KOAH overlap sendromunda görülmesi rağmen bazı kronik obstruktif akciğer hastalarında da görüldüğü bilinmektedir. KOAH'lılarda hışıltı akut solunum yetmezliği, hastane yatışı, acil başvurusu ve mortalite ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (62). Diğer önemli semptom ve komorbiditeler arasında uyku bozuklukları ve dolayısıyla gündüz aşırı uyku hali, depresyon, ciddi hastalıkta ise kilo kaybı ve anoreksia görülmektedir (63,64,65). Kronik obstruktif akciğer hastalarında komorbiditeler Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** KOAH'ta eşlik edebilen komorbiditeler (64,65)

Hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi, koroner arter hastalığı
Venöz tromboembolizm, pulmoner hipertansiyon, pulmoner fibrozis, AKOS, uyku bozuklukları
Akciğer, pankreas, özefagus, meme kanseri
Serebrovasküler olay
Metabolik sendrom, malnutrisyon, obezite, kaşeksi, diabetes mellitus, dislipidemi, karaciğer sirozu, gastroözefageal reflü
Anemi
Osteoporoz, kas-iskelet güçsüzlüğü
Glokom
Depresyon

### 2.1.5.3. Fizik Muayene

Hafif-orta KOAH'ta akciğer fonksiyonlarında ciddi bir bozukluk oluşana kadar fizik muayene bulguları belirgin olmaması nedeniyle fizik muayene KOAH tanısında tek başına yeterli değildir; ancak ağır KOAH'ta fizik muayene bulguları oldukça spesifik ve duyarlıdır. Ayrıca KOAH alevlenmelerinin erken tanısında da oldukça yararlıdır. Ağır KOAH'ta takipne belirgindir. Hastalar öne eğilip, kollarını dayayarak solunmak için yardımcı solunum kaslarını çalıştırır; bu soluma çabasının olduğu oturma biçimine tripod pozisyonu denir. Bazı hastalarda büyük dudak solunumu; yani ekspirasyon sırasında dudaklarını büzerek üfleme şeklinde nefes verme çabası görülmektedir (66). Büyük dudak, ekspirasyonda hava yollarından distale doğru

pozitif basınç oluşmasını sağlar. Bu şekilde obstruktif akciğer hastalığında ekspirasyonun başında kapanan küçük hava yollarını açarak hava hapsini; yani alveoler ölü boşluk oluşmasını engeller, alveollerin boşalmasını kolaylaştırır, ekspirasyon süresini kısaltır, soluk volümünü artırır, solunum hızını, kas yorgunluğunu, gaz değişim bozukluğunu ve dispneyi azaltmaktadır. Perküsyonda hipersonorite, oskültasyonda solunum seslerinde azalma, ekspirasyonda uzama, ciddi havayolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer , hışıltılı solunum, ronkus ve raller duyulabilmektedir. Ağır KOAH'lılarda göğüs ön-arka çapı artmıştır. Alt lateral göğüs duvarının inspirasyonda içe çekilmesi de ağır KOAH bulgusudur ve Hoover belirtisi adını alır. Takipne, siyanoz, clubbing, pulmoner hipertansiyon bulguları ve sağ kalp yetmezliği diğer önemli bulgulardandır. Kor pulmonale gelişen olgularda periferik pretibial ödem ve jugulervenöz dolgunluk olabilir (67)

#### **2.1.5.4. Spirometrik İnceleme**

Solunum fonksiyon testi, soluk alıp verme sırasında oluşan akım ya da volüm değişikliklerinin zamanın türevi olarak ölçülmesi esasına dayanan fizyolojik bir testtir. Spirometri uygulaması sırasında kullanılan standart manevra, zorlu ekspirasyon manevrası olarak da adlandırılır; hızlı ve derin inspirasyonun ardından, total akciğer volümü düzeyinde maksimal ekspirasyon yapılması şeklindedir. Obstrüksiyon varlığını kanıtlamada FEV<sub>1</sub>/FVC oranı kullanılmaktadır (68). Bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub>/FVC < %80 olması obstrüksiyon varlığını, FEV<sub>1</sub>/FVC < %70 olması persistan hava akımı kısıtlılığı varlığını doğrulamaktadır (3). Hava akımı kısıtlılığının derecesini belirlemek için GOLD sınıflamasının kullanımı önerilmektedir (Tablo 2).

#### **2.1.5.5. KOAH Değerlendirmesi**

Nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam semptomları olan, sık solunum yolu enfeksiyonu öyküsü veya risk faktörlerine maruziyeti olan hastalarda kronik obstruktif akciğer hastalığı düşünülmeli ve tanıyı doğrulamak için spirometri yapılmalıdır. İlk olarak 1952 yılında Fletcher tarafından solunum sıkıntısının derecesinin kantitatif değerlendirilmesi amacıyla yayınlanan beş nokta skalası (MRC: Medical Research Council), hafif efordan ağır egzersize kadar çeşitli aktiviteler karşısında hastanın nefes darlığının düzeyi konusunda bilgi

vermektedir (60) (Tablo 5). Semptom derecelendirmesi açısından mMRC dispne skalasına ek olarak, KOAH'ın artık sadece nefes darlığından oluşmadığı bilindiğinden, daha kapsamlı semptom değerlendirmesi için CAT kullanılmalıdır (Tablo 6).

**Tablo 5.** Nefes darlığı semptomunun mMRC skalası ile ölçümü

Derecesi	Derece	Dispne şiddeti
0.	Derece	Nefes darlığı yok
1.	Derece	Yokuş çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı var
2.	Derece	Düz zeminde nefes darlığı nedeniyle yaşlılarına göre daha yavaş hareket etmek veya durmak zorunda kalıyor
3.	Derece	Düz zeminde 100 metre veya birkaç dakika yürüdüktan sonra durmak zorunda kalıyor
4.	Derece	Eve bağımlı olması ve giyinmek gibi hafif aktiviteler sırasında bile nefes darlığı olması

**Tablo 6.** CAT Değerlendirmesi

Semptom	Skala	Semptom
Hiç öksürmüyorum	1 – 2 – 3 – 4 – 5	Sürekli öksürüyorum
Hiç balgam yok	1 – 2 – 3 – 4 – 5	Göğsüm balgam dolu
Sıkışma hissi yok	1 – 2 – 3 – 4 – 5	Göğsüm çok sıkışıyor
Yokuş çıkarken veya bir kat merdiven çıkarken nefes darlığı hissetmiyorum	1 – 2 – 3 – 4 – 5	Yokuş çıkarken veya bir kat merdiven çıkarken nefes darlığı hissediyorum
Bütün ev işlerini yapıyorum	1 – 2 – 3 – 4 – 5	Ev işlerini yaparken çok zorlanıyorum
Hastalığıma rağmen evden dışarı çıkma konusunda kendime güveniyorum	1 – 2 – 3 – 4 – 5	Hastalığım nedeniyle evden dışarı çıkma konusunda kendime hiç güvenmiyorum
Deliksiz uyuyorum	1 – 2 – 3 – 4 – 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle deliksiz uyuyamıyorum
Halsizliğim yok	1 – 2 – 3 – 4 – 5	Hiç enerjim yok

Kronik obstruktif akciğer hastasını değerlendirirken, hastaları çok yönlü değerlendiren ve uygun tedavi seçeneği sunan KOAH birleşik değerlendirme şeması kullanılmaktadır (Şekil 1). Birleşik değerlendirmede öncelikle semptom sorgulaması yapılmaktadır. mMRC veya CAT anketi kullanılarak hastalar A ve C grupları; yani daha az semptomu sahip olanlar veya B ve D grupları; yani daha çok

semptoma sahip olanlar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Sonrasında geçen 1 yıl içindeki alevlenme sayısına ve geçen yılda alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsüne göre hastalar A ve B grupları; yani düşük alevlenme riskine sahip olanlar ve C ve D grupları; yani yüksek alevlenme riskine sahip olanlar şeklinde sınıflandırılarak ABCD şeklinde 4 ayrı gruba ayrılırlar (3).

#### **2.1.5.6. KOAH Tedavisi**

KOAH tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar, bronkodilatörler, glukokortikoidler, metilksantinler, fosfodiesteraz 4 inhibitörleri, mukolitikler ve gerektiğinde antibiyotiklerdir. Semptom kontrolünde temel tedaviyi oluşturan bronkodilatörler beta-2 agonistler, antikolinerjikler ve bu iki grubun kombinasyonundan oluşan ilaçlar olarak 3 gruba ayrılmaktadır (3).

##### **2.1.5.6.1. Beta-2 Agonistler**

İnsan hava yolu düz kas hücrelerinde beta-2 adrenerjik reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörlerin trakeadan terminal bronşiyollere kadar tüm hava yolu düz kaslarında bulunduğu bilinmektedir. Beta-2 agonistler, solunum yolu düz kas hücrelerinde siklik adenozin monofosfatı (cAMP) artırarak dilatasyon sağlamaktadır. SABA, LABA ve ultra LABA olmak üzere üç alt gruba ayrılır (69,70). Etki başlangıç süreleri, yarı ömür saatler ve kullanım şekilleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Beta-2 agonistlerin etki başlangıç süreleri, yarı ömür saatleri ve kullanım şekilleri (69).

<b>Beta 2 Agonistler</b>	<b>Etki Başlangıcı</b>	<b>Etki Süresi</b>	<b>Kullanım Şekli</b>
<b>SABA</b>			
Salbutamol	< 5 dakika	3-6 saat	100-200 µg; gerektiğinde, (maksimum günde 4 kez)
Terbutalin	< 5 dakika	4-6 saat	500 µg; gerektiğinde, (maksimum günde 4 kez)
<b>LABA</b>			
Salmeterol	15 dakika	12 saat	50-100 µg; günde iki kez
Formeterol	~ 7 dakika	12 saat	12-24 µg; günde iki kez
<b>Ultra- LABA</b>			
Olodaterol	~ 5 dakika	12 saat	5 µg; günde bir kez
Vilanterol	~ 5 dakika	12 saat	55 µg; günde bir kez
İndakaterol	~ 5 dakika	24 saat	150-300 µg; günde bir kez

SABA: Kısa etkili beta agonist, LABA: Uzun etkili beta agonist

#### 2.1.5.6.2. Antikolinergikler

Parasempatik sinirlerin uyarılması sonrasında salınan asetilkolin, muskarinik reseptörlere bağlanır ve bronkokonstriksiyona sebep olur. Bu sinirler bronş ve küçük hava yollarının uyarılmasına neden olurlar ancak bronşiyol ve alveollere kadar uzanmazlar. Akciğerlerde M1, M2 ve M3 olmak üzere üç çeşit muskarinik reseptör vardır. Antikolinergik ilaçlar muskarinik reseptörlere bağlanarak bronkokonstriksiyonu inhibe ederler. M1 reseptörleri kolinerjik gangliyonda bulunur, tüm bronkomotortonusün kontrolünde görev alır. M2 reseptörleri asetilkolinin sinaptik aralıktan geri alımını düzenler (oto-regülasyon). M3 reseptörleri ise postsinaptik kavşakta ve pulmoner vasküler düz kasta yer alır (70). Antikolinergik ilaçlar sadece bronkokonstrüksiyonu inhibe ederler, inflamatuvar mediatörler üzerine etkinliği yoktur. SAMA olan ipratropium ve oksitropium, aynı zamanda, inhibitör nöronal M2 reseptörünü de bloke ederek bronkodilatasyona sebep olmaktadır. KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatör ilaçlar Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatörler (70)

<b>İlaçlar</b>	<b>Etki Süreleri</b>	<b>İlaçlar</b>	<b>Etki Süreleri</b>
----------------	----------------------	----------------	----------------------

<b>Beta 2 Agonistler</b>		<b>Antikolinergikler</b>	
<b>SABA</b>		<b>SAMA</b>	
Fenoterol	4-6 saat	İpratropium Bromid	6-8 saat
Levalbuterol	6-8 saat	Oksitropium Bromid	7-9 saat
Salbutamol	4-6 saat		
Albuterol	4-6 saat		
Terbutalin	4-6 saat		
<b>LABA</b>		<b>LAMA</b>	
Formoterol	12 saat	Aklidinyum Bromid	12 saat
Arformoterol	12 saat	Tiotropium	24 saat
Salmeterol	12 saat	Glikopironyum Bromid	24 saat
İndakaterol	24 saat	Umeklidiyum	24 saat
Tulobuterol	24 saat		
Vilanterol	24 saat		
Olodaterol	24 saat		
Abediterol	24 saat		
<b>SAMA + SABA</b>		<b>LAMA + LABA</b>	
İpratropium+Salbutamol	6-8 saat	Umeklidinyum+Vilanterol	24 saat
İpratropium+Fenoterol	6-8 saat	Aklidinyum+Formoterol	12 saat
		Glikopironyum+İndakaterol	24 saat
		Tiotropium+Olodaterol	24 saat

SABA: Kısa etkili beta agonist, LABA: Uzun etkili beta agonist

### 2.1.5.6.3. Metilksantinler

Ksantin türevlerinin kesin etkileri hakkında tartışmalar devam etmektedir. Seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitörleri olarak hareket edebilirler; ancak aynı zamanda önemli tartışmalı konular olan bir dizi bronkodilatör olmayan etkileri de olduğu bildirilmiştir. Metilksantin grubu ilaçlar ucuz olması ve inhaler grubu ilaçlar gibi hasta uyum sorunu olmaması nedeniyle KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanımlarını sınırlayıcı en önemli nedenler; bronkodilatör etkilerinin diğer bronkodilatör grup ilaçlardan daha az olması, terapotik kan düzeylerinin dar olması ve diğer ilaçlarla sık etkileşmeleridir (3,71). Ancak bronkodilatör etkilerinin beta 2 agonistlerden, anti inflamatuvar etkilerinin de inhaler kortikosteroidlerden az olması nedeniyle kullanımları gittikçe azalmaktadır. Metilksantinlerin etkileri, orta düzeyde bronkodilatör ve antienflamatuar etki, solunum kas gücünde artış, pulmoner damar direncinde azalma, kardiyak outputta artış, solunum merkezi stimülasyonu, glomeruler filtrasyon hızında artış şeklinde sıralanabilir. Özellikle steroide dirençli ve sık alevlenen hastalarda düşük doz teofilinin antienflamatuar etki açısından faydalı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (3).

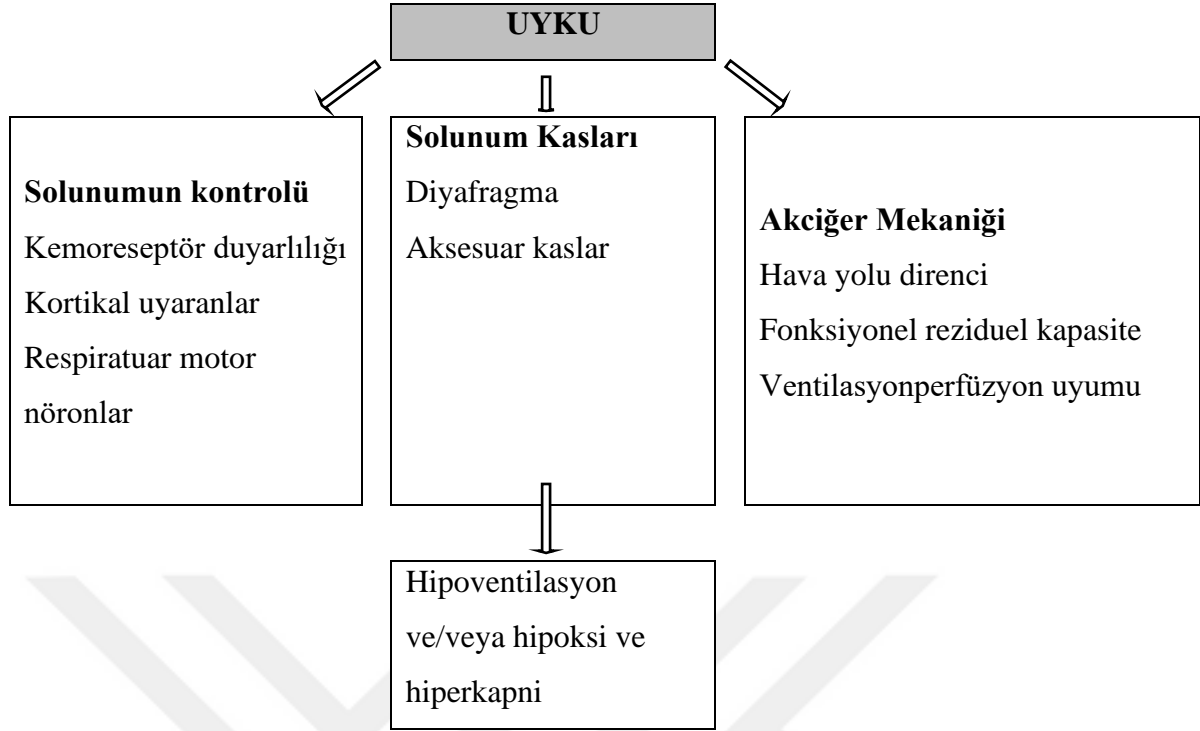
## 2.2. Uyku

Uyku, canlıların çevresiyle iletişiminin farklı uyarılarla, geçici ve geri döndürülebilir şekilde, kaybolma halidir ve uyku esnasında kişinin dış tepkimelere cevap eşiği yükselmektedir. Sağlıklı uyku emosyonel durum ve davranışların düzenlenmesi, biyolojik, fiziksel ve zihinsel sağlığın korunması açısından insan hayatında çok büyük önem taşımaktadır (72). Canlıların tümünün işlevselliğini devam ettirebilmek için uykuya ihtiyaçları vardır. Maslow'un insan gereksinimleri hiyerarşisinde uyku, en temel gereksinimler olan fizyolojik gereksinimler arasında yer alır. Diğer bir deyişle uyku yaşam için zorunludur. Hayatın üçte biri uykuda geçmektedir. Dolayısıyla uyku ile ilgili yaşanan sorunlar yaşam kalitesi üzerinde çok fazla etkilidir (73). Uyku, eş zamanlı olarak gelişen bir dizi fizyolojik olay sonucunda oluşur. Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde kortikal ve subkortikal beyin bölgeleri yer alır. Öncelikle ön hipotalamustaki döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar ile hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdeğin (VLPO) uyarılması ile uykunun başladığı bilinmektedir. Uyanıklığı ise lateral hipotalamustan gelen oreksinerjik, beyin sapından gelen kolinerjik, noradrenerjik ve serotonerjik aktivasyonun artması ve arkahipotalamustan gelen histaminerjik uyarılar sağlamaktadır. Bunların azalması da uykuyu başlatmaktadır (74). Elektroensefalografi (EEG) ilk kez 1929 yılında Hans Berger tarafından geliştirilmiş bir yöntem olup geniş bir nöron grubunun spontan elektriksel aktivitesindeki dalgalanmaların kafatası yüzeyinden kaydedilme işlemidir. Bu yöntem beynin yapısal özelliklerinden çok o andaki fonksiyonel durumunu yansıtmaktadır. Bu nedenle uyku ve uyanıklıkta farklı özellikler göstermektedir. Normal uyku sırasında EEG'de NREM uykusu (SWS = Slow Wave Sleep) ve REM uykusu olmak üzere iki dönem izlenmektedir. Uykunun yaklaşık %20-25'lik bölümü REM, diğeri ise NREM (%70-75) döneminde geçmektedir. Erişkinler uykuya NREM dönemi ile başlar ve en az 80 dakika sonra REM dönemine geçer ve gece boyu her 90 dakikada bir NREM, REM döngüsü 4-5 kez tekrarlar. NREM 3 evreden oluşmaktadır. Evre 1 ile uykunun ilk siklusu başlar ve yaklaşık 1-7 dakika sürer, uyku-uyanıklık arası geçiş dönemidir. Alfa dalgası kaybolurken yerini düşük voltajlı yavaş aktivitelere bırakır, ardından verteks bölgesinde yüksek amplitüdü keskin dalgalar belirir. Evre 1'i takiben Evre 2 başlar ve yaklaşık 25 dakika süren, yüzeysel uyku dönemidir. Frontosantral uyku içcikleri ve

K kompleksleri görülen evre 2 uykunun yaklaşık yarısını oluşturur. Evre 3 ise derin uyku dönemidir. Yüksek amplitüdü, yavaş dalgalı, yaygın, düzensiz dalgalandırılır. Bu dönemde vücutta meydana gelen değişimlerin vücudun dinlenmesi ve yenilenmesini sağladığı kabul edilmektedir. NREM uyku, gece uykusunun büyük kısmını oluşturan uyku tipi olup parasempatik sinir sistemi dominanttır. Derinliği giderek azalır ve takibinde REM periyoduna geçiş olur. Bütün vital fonksiyonlar NREM'de yavaşlamıştır. Organizma dinlenim periyoduna girmiştir. REM döneminde ise yavaş dalga uykusu giderek hafiflerken uykunun başlangıcından 45-90 dk. sonra hızlı göz hareketleri ile karakterize, heyecan verici rüyaların görüldüğü bir periyoddur. REM periyodunun süresi ortalama 15 dakikadır; fakat 1 saate kadar uzayabilir. Uyku kalitesinin etkilenmesiyle, NREM dönemini oluşturan evreler ya normal süresinden daha az görülmekte ya da REM evresi gibi bir uyku evresi ortadan kalkabilmektedir (75).

### **2.2.1. Uykuda Solunum Fizyolojisi**

Normalde, uyku esnasında hafif hipoventilasyona neden olan fizyolojik adaptasyonlar vardır. Azalmış solunuma bağlı olarak azalmış solunum sistemi merkez kontrolü ve buna bağlı olarak azalmış tidal volüm ve azalmış dakika ventilasyonu, sirkadian ritme bağlı olarak havayolunda oluşan hafif bronkokonstriksiyon, interkostal kaslarda; özellikle aksesuar kas aktivitesinde azalma nedeniyle göğüs kafesinin solunuma olan katkısının azalması, solunum kaslarındaki hipotoniyesekonder fonksiyonel rezidüel kapasitede düşme, diafragma kasının aşağı doğru yer değiştirmesi ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğuna neden olacak şekilde akciğer kompliansında düşme uyku esnasında gelişen normal fizyolojik adaptasyonlardır (10). Yardımcı solunum kasları ve üst solunum yolu kasları uykuda, özellikle de REM döneminde, solunum işlevine katkıda bulunmaz. Uyku sırasında üst hava yolu kaslarındaki tonus kaybının artması da üst hava yolu direncinin artışına yol açmaktadır. Bu fizyolojik değişiklikler sağlıklı bireylerde gaz değişimini olumsuz yönde etkilemezken, solunum yetmezliği olanlarda hipoksemiye yol açmaktadır (Şekil 2) (76).



**Şekil 2.** Uyku sırasında solunumu etkileyen faktörler (76)

## 2.2.2. Uyku Bozuklukları

### 2.2.2.1. İnsomni

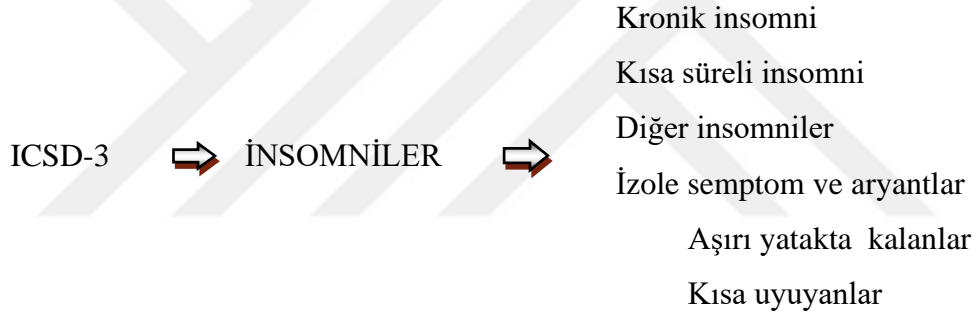
Normal uyku döngüsünün bozulması yetersiz uyku ve uzun süreli uyanıklığa neden olarak uykusuzluk, kabus görme, gündüz yorgunluğuna sebebiyet verir. Son araştırmalarda uyku bozukluklarının her dört yetişkinden birini etkilediğini gösterilmiştir (77).

Uyku hastalıkları ile ilgili ortak bir dil kullanmak, standart bir tanı ve tedavi yaklaşımı belirlemek amacı ile ilk sınıflama 1979 yılında yapılmıştır. 1991 yılında AASM tarafından revize edilerek International Classification of Sleep Disorders-1 (ICSD-1) ismi ile yayınlanmıştır. 2005 yılında bilinen tüm uyku ve arousal bozuklukları tanımlanarak, uyku bozuklukları 8 ana başlık altında toplanmış ve ICSD-2 olarak adlandırılmıştır. 2014 yılında ise AASM mevcut sınıflamayı tekrar revize ederek, ICSD-3 olarak yeniden yayınlanmıştır (78).

İnsomni tanısı için DSM-5, ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision: Uluslararası Hastalık Sınıflaması; 10.

revizyon) ve ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders-3; Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması-3, 2014) olmak üzere çeşitli tanı ve sınıflandırma referansları vardır (78,79).

İnsomni; uyku yakınmaları arasında en sık görülen uyku bozukluğu olup ICSD-3 sınıflamasına göre birinci sırada yer almaktadır (80,81). Türkiye’de Türk Uyku Tıbbı Derneği tarafından yapılan çok merkezli alan araştırmasında erişkin nüfusun %62.8’inin yılda birkaç kez uykuya dalma sorunu yaşadığı, tanı düzeyinde insomnininde %15.3 olduğu belirlenmiştir. ICSD-3’te uykusuzluk; kronik uykusuzluk bozukluğu, kısa süreli uykusuzluk ve diğer uykusuzluk bozuklukları olarak sınıflandırılmış; ayrıca günlük yaşamda karşılaşılan yatakta aşırı zaman harcama ve kısa süreli uyku gibi bazı uyku sorunları sınırlı belirtiler ve normal farklılıklar olarak ele alınmıştır (Şekil 3) (82).



**Şekil 3.** Uyku bozuklukları sınıflamasında insomni (ICSD-3) (80,81,82)

AASM tanı kriterlerine göre insomni tanısı koyabilmek için uykuya başlamada ve sürdürmede güçlük, istenilenden daha erken saatte uyanma, uygun olan yatma zamanında yatmaya direnç gösterme ve aile ya da bakıcı müdahalesi olmadan uyuma güçlüğü bulgularından bir veya daha fazlasının haftada en az üç kez olması gerekmektedir. Ayrıca bunlara gündüz yorgunluk/halsizlik, uyku ile ilgili memnuniyetsizlik, dikkat veya bellek bozukluğu, işlevsellikte bozulma, duygudurum bozuklukları/irritabilite, gündüz uykululuğu, davranış sorunları, enerji ve motivasyon azalması, hata ve kaza yapmaya eğilimli olma şeklindeki yakınma ve belirtilerin en az biri ya da daha fazlasının eşlik etmesi gerekmektedir. Bunların yanında uyku bozukluğunun başka bir uyku hastalığı ile açıklanamıyor olması gerekmektedir (78,80,81,82). Üç aydan kısa süreli olgular kısa süreli/akut insomni, üç aydan daha

uzun süreli olgular ise kronik insomni olarak sınıflandırılmaktadır (81). Kısa süreli insomni ve kronik insomni tanı kriterleri Tablo 9 ve 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Kısa süreli insomni tanı kriterleri. 5 ana kriterin (A-E) tümü bulunmalıdır (81)

<b>Kısa süreli insomni tanı kriterleri</b>
<b>A) Hasta/hasta yakını/bakıcının ifadesine göre aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması</b>
1. Uykuya başlama zorluğu
2. Uykuyu devam ettirme zorluğu
3. İstenenden erken uyanma
4. Uygun uyku saatinde yatağa gitmek istememesi
5. Ebeveyn veya bakıcı müdahalesi olmadan uykuya dalmada güçlük
<b>B) Hasta/hasta yakını/bakıcının ifadesine göre gece uyku bozukluğuna bağlı gündüz aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması</b>
1. Halsizlik, yorgunluk
2. Dikkat, konsantrasyon veya bellek bozukluğu
3. Sosyal, ailesel, mesleki veya akademik performans bozukluğu
4. Duygudurum bozukluğu
5. Gündüz uyku hali
6. Kişilik bozuklukları (agresiflik, dürtüsellik, hiperaktivite )
7. Motivasyon ve enerji kaybı
8. Hata ve kaza yapma eğilimi
9. Uyku ile ilgili genel memnuniyetsizlik
<b>C) Uyku uyanıklık yakınmalarının, yetersiz süre veya uygunsuz ortam şartları (ses, karanlık, güvenlik, konfor vb. ) ile açıklanamaması</b>
<b>D) Uyku bozukluğu ve gündüz semptomlarının 3 aydan kısa süredir devam ediyor olması</b>
<b>E) Uyku ve uyanıklık bozukluğu başka bir uyku hastalığı ile açıklanamamalıdır</b>

**Tablo 10.** Kronik insomni tanı kriterleri. 6 ana kriterin (A-F) tümü bulunmalıdır (81)

---

**Kronik insomni tanı kriterleri**

---

**A) Hasta/hasta yakını/bakıcının ifadesine göre aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması**

1. Uykuya başlama zorluğu
2. Uykuyu devam ettirme zorluğu
3. İstenenden erken uyanma
4. Uygun uyku saatinde yatağa gitmek istememesi
5. Ebeveyn veya bakıcı müdahalesi olmadan uykuya dalmada güçlük

---

**B) Hasta/hasta yakını/bakıcının ifadesine göre gece uyku bozukluğuna bağlı gündüz aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması**

1. Halsizlik, yorgunluk
2. Dikkat, konsantrasyon veya bellek bozukluğu
3. Sosyal, ailesel, mesleksi veya akademik performans bozukluğu
4. Duygudurum bozukluğu
5. Gündüz uyku hali
6. Kişilik bozuklukları (agresiflik, dürtüsellik, hiperaktivite )
7. Motivasyon ve enerji kaybı
8. Hata ve kaza yapma eğilimi
9. Uyku ile ilgili genel memnuniyetsizlik

---

**C) Uyku uyanıklık yakınmalarının, yetersiz süre veya uygunsuz ortam şartları ile açıklanamaması**

---

**D) Uyku bozukluğu ve gündüz semptomlarının haftada en az 3 kere olması**

---

**E) Uyku bozukluğu ve gündüz semptomlarının en az 3 aydır devam ediyor olması**

---

**F) Uyku ve uyanıklık bozukluğu başka bir uyku hastalığı ile açıklanamamalıdır**

---

Kadınlar erkeklere göre yaklaşık iki kat daha fazla insomni tanısı alırlar. Uykusuzluk semptomları yaşla beraber artar. Düşük gelir ve eğitim düzeyine sahip bireylerde uykusuzluk sıklığı artar. İşsizlerde, çalışanlara göre daha sık görülmektedir. Ayrı yaşayanlar, boşanmış ve dullarda daha sık görülmektedir (83).

### 2.2.2.2. Diğer İnsomniler

Uykuyu başlatma veya devam ettirme güçlüğü olan; ancak kronik insomni ve kısa süreli insomni tanımına uymayan hastalardır (82).

### 2.2.2.3. İzole Semptom ve Varyantlar

Aşırı yatakta kalanlar; uzamış uyku latansı ve gece uyku sırasında uzun uyanıklık periyotları ile olan; ancak diğer insomni semptomlarını ve gündüz fonksiyon bozukluklarını içermeyen klinik bir tablodur. Erişkinlerde sıklıkla yorgun geçen günler sonrasında gereğinden uzun süre yatakta kalmaktan kaynaklanır.

Kısa uyuyanlar; uyku veya uyanıklık yakınması olmaksızın 6 saatten kısa uyumasıdır. Bu olgularda insomni bulguları olmaksızın bir kısmında doğal olarak uyku süresi kısa iken, bir kısmı kendi isteği ile uyku süresini kısaltmaktadır (82).

### 2.2.3. Athens İnsomni Skalası

Uykusuzluğun ciddiyetinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan Atina Uykusuzluk Ölçeği (AİS), ICD-10'a dayanmaktadır. AİS sekiz parametreden oluşmakta ve toplam skor 0-24 arasında değişmektedir (Tablo 11). Athens insomni skalasına göre  $\geq 6$  puan insomni tanısını koydurmaktadır (79).

**Tablo 11.** Athens insomni skalası

Sorular	Puanlama			
	0	1	2	3
Uykuya başlaması nasıl?	Çok iyi	Hafif gecikmeli	Belirgin gecikmeli	Çok gecikmeli / Uyuyamıyor
Gece boyunca uyanıyor mu?	Yok	Nadir	Orta derecede	Ciddi şekilde / Uyuyamıyor
Sabah uyanma saati	Normal	Biraz erken	Orta derecede	Çok erken / Uyuyamıyor
Toplam uyku süresi	Yeterli	Az yeterli	Yetersiz	Çok yetersiz / Uyuyamıyor
Genel uyku kalitesi	Yeterli	Biraz yetersiz	Belirgin yetersiz	Çok yetersiz / Uyuyamıyor
Gün içinde kendini iyi hissetme	Normal	Hafif kötü	Orta kötü	Çok kötü

Gün içinde fonksiyonel durumu	Normal	Hafif azalmış	Belirgin azalmış	Çok azalmış
Gün içinde uykululuk hali	Yok	Hafif uykulu	Belirgin uykulu	Çok uykulu

#### 2.2.4. Epworth Uykululuk Ölçeği

Güniçi aşırı uykululuğun değerlendirilmesi amacıyla bazı sorgu formları geliştirilmiştir. Bunlar uyku yapısının ve kalitesinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bunlar içinde en sık kullanılanlardan biri Epworth uykululuk ölçeğidir. Epworth uykululuk skalası; 1991 yılında gündüz uykululuk halini belirlemek için M.W. Johns tarafından geliştirilmiştir. Kişinin son zamanlardaki aşırı uykululuk halini ölçen bir testtir. Kolay uygulanabilir olması açısından uyku bozukluklarında sıklıkla kullanılan bu testte son bir aydaki uykululuk hali sorgulanmaktadır. Sekiz sorudan oluşan test sonucu 0-24 arasından puanlanmaktadır (Tablo 12). Puan arttıkça uykululuk derecesi artmaktadır (Tablo 13) (84).

**Tablo 12.** Epworth uykululuk skalası (84)

Sorular	Puanlama			
	Hiç 0	Nadiren 1	Sıklıkla 2	Herzaman 3
Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklar mısınız?				
Televizyon seyrederken uyuklar mısınız?				
Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada ya da tiyatrodaki uyuklar mısınız?				
Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklar mısınız?				
Öğleden sonra uzanınca uyuklar mısınız?				
Birisiyle oturup konuşurken uyuklar mısınız?				
Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklar mısınız?				
Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklar mısınız?				

**Tablo 13.** Epworth uykululuk skalasına göre puanlama (84)

Epworth Puanı	Yorumlama
0-5	Düşük güniçi normal uykululuk

6-10	Artmış günüçi normal uykululuk
11-12	Hafif günüçi aşırı uyku hali
13-15	Orta günüçi aşırı uyku hali
16-24	Ciddi günüçi aşırı uyku hali

### 2.2.5. Uyku Hijyen İndeksi

Mastin ve arkadaşları tarafından 2006 yılında geliştirilmiştir (85). Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği 2015 yılında Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (86). Uyku hijyeni indeksini oluşturan maddeler ICSD’de yetersiz uyku hijyeni için tanı ölçütlerinden türetilmiştir. 13 sorulu ankette katılımcının uyku hijyenini oluşturan uyku davranışlarını ne sıklıkta yaptığı sorulmakta ve bu şekilde uyku hijyeni varlığı değerlendirilmektedir (Tablo 14). 13-65 arası değişen skorlamada yüksek skorlar kötü uyku hijyenini göstermektedir (85).

**Tablo 14.** Uyku hijyeni indeksi (85)

Sorular	Puanlama				
	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
Gün içinde 2 saat veya daha uzun süre gündüz uykusuna yatarım	1	2	3	4	5
Yatağa gittiğim saatler günden güne değişir	1	2	3	4	5
Yataktan kalkış saatim günden güne değişir	1	2	3	4	5
Yatmadan evvelki 1 saat içinde terleyene kadar egzersiz yaparım	1	2	3	4	5
Haftada 2-3 defa alıştığım kalkış saatimden geç kalkarım	1	2	3	4	5
Yatmadan önceki 4 saat içinde veya yattıktan sonra alkol, tütün, kafein kullanırım	1	2	3	4	5
Yatmadan önce uyanıklığımı artıran bir şeyler yaparım (örn. video oyunları oynamak, internet kullanmak veya temizlik yapmak gibi)	1	2	3	4	5
Yatağa giderken stresli, öfkeli, üzgün veya gergin olurum	1	2	3	4	5
Yatak odasında televizyon seyretmek, okumak, yemek yemek veya ders çalışmak gibi işler yapar mısınız?	1	2	3	4	5
Uyuduğunuz yatak rahatsız edici mi? (Örneğin, kötü bir döşek veya yastığım, çok kalın veya ince bir yorganım var)	1	2	3	4	5

Uyuduğunuz oda rahatsız edici mi?(Örneğin, çok ışık alıyor, çok havasız, çok sıcak, çok soğuk veya çok gürültü) )	1	2	3	4	5
Yatmadan önce dikkatimi vermem gereken önemli işler yaparım. (Örneğin, faturaları ödemek, program yapmak veya çalışmak gibi)	1	2	3	4	5
Yataktayken düşünür, plan yapar veya endişelere kapılırım	1	2	3	4	5

### 2.3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında İnsomni

KOAH'ta %34 ila %78 oranında uyku bozuklukları olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda KOAH'ta insomni sıklığı ise %23-53 olarak raporlanmıştır (9,10). KOAH'lı hastalardaki insomni prevalansı farklı çalışmalarda araştırılmıştır ve sonuç olarak KOAH olmayan bireylere göre KOAH'ta insomni prevalansının arttığına dair ortak kanıya varılmıştır. KOAH'ta uyku bozuklukları patogenezi uyku fizyolojisindeki değişiklikler, nefes darlığı, öksürük, balgam gibi solunumsal yakınmalar, hipoksemi, hiperkapni, enflamasyon, KOAH tedavisi, komorbiditeler ve/veya nikotin kullanımı ile ilişkili, bunlardan bir veya daha fazlasının varlığında gelişen kompleks ve multifaktöriyel bir süreçtir. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında öksürük, balgam, dispne gibi solunumsal yakınmalar, nikotin kullanımı ya da sigara bırakma, artmış solunum çabası, nokturnal hipoksi, artmış sempatik aktivite, anksiyete ve depresyon, KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar insomniye neden olabilmektedir (6,10). KOAH'lı hastalarda dakika ventilasyonu NREM uykusunda yaklaşık %16, REM uykusu sırasında yaklaşık %32 düşebilir. Uyanıklık esnasında solunum sadece metabolik kontrol altında değildir, konuşma ve yutma gibi istemli süreçlerden de etkilenir. Uyku sırasında ise kemoreseptörler ve solunum merkezleri solunumun tek kontrolörleri haline gelir. PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> ve pH düzeyleri solunumu etkiler. Sonuç olarak uyku esnasında PaO<sub>2</sub> 3-10 mmHg kadar düşebilir, PaCO<sub>2</sub> 2-8 mmHg kadar artabilir. Yüksek oksijen rezervi olan kişilerde bu, oksijen saturasyonunda hafif bir düşüşün habercisi olabilir; ancak sınırlı rezervi olan hastalarda belirgin oksijen desaturasyonu ile sonuçlanır. Bu nedenle gündüz oksijen saturasyonu, KOAH olanlarda gece desaturasyonunun en güçlü belirleyicileri arasındadır (87). Sonuç olarak bu hastalarda gece üst solunum yolu direnci ve obstrüksiyonu artmakta, kas kontraktilesi azalmakta, özellikle REM uykusunda göğüs kafesi hareketleri azalmakta, düzleşmiş ve aşağı doğru yer değiştirmiş diyafragma fonksiyonu

bozulmakta, yardımcı solunum kaslarının kullanımı artmakta, oksijen desatürasyonu artmakta, hipoksi ve hiperkapni gelişmekte, solunumsal yakınmaları nedeniyle uykuları bölünmekte ve sık arousallar izlenmektedir. (6).



### **2.3.1. KOAH Tedavisi ve Insomni**

#### **2.3.1.1. Beta Agonistler**

Beta 2 adrenerjik reseptör antagonistleri KOAH tedavisinde kullanılan yaygın bir ilaç sınıfıdır. Beta 2 agonistler bronşial düz kaslarda genişleme sağlayarak bronkodilatasyona neden olur. Beta agonistlerin uyku üzerindeki etkileri ile ilgili çeşitli sonuçlar mevcuttur. Sempatomimetiklerde olduğu gibi beta 2 agonistlerde uyarıcı etkileri sebebiyle, uykuya dalmayı zorlaştırarak insomniye neden olduğu bildirilmiştir (14). Ancak bir çalışmada 20 astım hastasına 3 gün polisomnografi yapılmış, 1 gecelik adaptasyondan sonra rastgele hastalara 1 gece 24 mikrogram formoterol, diğer gece de plasebo verilmiş. Sonuçta formoterol alan hastaların %50 sinde solunumsal şikayetler daha az, uyku kalitesinin ise daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (88). Başka bir çalışmada da inhaler tedavinin uyku üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır (15).

#### **2.3.1.2. Antikolinerjikler**

Antikolinerjikler hava yollarındaki muskarinik reseptörlere bağlanarak bronşial düz kaslarda gevşemeye yol açarak bronkodilatasyona neden olurlar (1). Antikolinerjiklerin insomni yaptığına dair net veri bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada orta ile ağır KOAH'lı 36 hastada, günde 4 kez nebulize ipratropium bromür ile 4 haftalık bir tedavi, plaseboya kıyasla uyku kalitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiş (89). Bu ilaçlar sempatomimetik olmadıklarından beta 2 agonistlere göre daha az uyarıcı etkiye sahiptirler. Bu nedenle hem KOAH hem de uyku bozukluğu olan hastalarda tedavide tercih edilebilmektedirler (1).

#### **2.3.1.3. Teofilin**

Teofilin, obstruktif akciğer hastalıklarında kullanılan, bronkodilatör özellikleri olan bir metilksantindir. Metilksantinler adenozin reseptör antagonistleridir. Yavaş dalga uykusunda rol oynadığı düşünülen adenozin, uyanıklık sürdükçe beyinde artmakta, uyku uyarılmakta ve uyku başladığında da adenozin düşmektedir. Bu nedenle adenozin, uykunun düzenlenmesinde etkilidir. Metilksantinler ise adenozin reseptör antagonisti olmaları nedeniyle uyku bozukluğu yapabilmektedir (75). Aynı

zamanda gece öksürüğüne sebep olarak insomniye sebep olabilmektedir (5). Teofilin, sağlıklı bireylerde uyku başlangıcını geciktirir ve sık uyanmaları artırır; ancak adenozin reseptör antagonistleri oldukları için KOAH'lılarda terapötik etkilerinin, zararlı etkilerini antagonize ederek uyku kalitesinde iyileşme sağlama özellikleri olduğu da bilinmektedir (90).

#### **2.3.1.4. Kortikosteroidler**

Oral steroidler uykuyu etkilemekte ve KOAH tedavisinde kullanılan diğer ilaçlara göre daha sık insomniye neden olmaktadır. İnhaler formda kullanılsa bile hiperaktivite, insomni veya psikoza neden olabilmektedir (16). Yüksek eozinofil düzeylerinde inhaler kortikosteroidlerin etkisi artmaktadır. Kan eozinofili <100 hücre/mikrolitre ise inhaler kortikosteroidlerin etkisinin çok az olduğu ya da hiç olmadığı bilinmektedir. Kan eozinofil seviyesi > 300 hücre/mikrolitre ise inhaler kortikosteroid tedaviden fayda görme olasılığı artmaktadır (3).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, KTÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı sonrasında Ocak 2019 ve Aralık 2020 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine başvuran ve en az 3 aydır KOAH tanısı almış ve inhaler tedavi kullanmakta olan olgular dahil edilerek gerçekleştirildi.

#### 3.1. Örneklem Grubu

Belirtilen tarihler arasında kliniğimize başvuran, KOAH uyumlu semptomları ve risk faktörleri olan hastalar içinden, hastanemizde kayıtlı solunum fonksiyon testleri obstrüktif kusur olarak yurumlanan olgular GOLD kriterleri doğrultusunda KOAH olarak değerlendirildi (3). Dahil edilme kriterlerini karşılayan olgular çalışmaya dahil edildi (Tablo 15). Kabul ölçütlerine uymayan, hemodiyaliz tedavisi alan, gebe olan, malignite nedeniyle kanser kemoterapisi alan, tedavi gerektiren psikiyatrik hastalığı olan ve araştırmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar ise çalışmaya dahil edilmedi.

**Tablo 15.** Çalışmaya dahil edilme ölçütleri

<b>Dahil Edilme Kriterleri</b>
18 yaş ve üzeri
Sözel iletişim kurulabilen
Kişi, yer ve zaman oryantasyonu olan
En az 3 aydır kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan
Araştırmaya katılmayı kabul eden bireyler

#### 3.2. Yöntem

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm hastaların imzalı onam formları alındı. Ardından basılı anket formları kullanılarak yüz yüze hasta verileri elde edildi. Hastaların demografik özellikleri, vücut kitle indeksleri (VKİ), sigara içme öyküleri, ek hastalıkları, mMRC dispne skoru, Epworth uyku bozukluğu skoru, uyku hijyeni ve Athens insomni skoru sorgulandı. Her hasta için Charlson Komorbidite indeksi kaydedildi. Hastane kayıtlarında var olan solunum fonksiyon testi dikkate alınarak

GOLD'a göre KOAH ağırlıkları tespit edildi. AASM kriterlerine göre hazırlanan sorgu formu kullanılarak insonmi tanısı konuldu veya dışlandı (80,81,82). Hastaların KOAH tedavisi için kullandığı ilaçlar kaydedildi. SAMA, SABA ve İKS tedavisi alan hastalar, ilaç etkilerinin kısa süreli olmaları nedeniyle çalışmamızda istatistiksel analize dahil edilmedi.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Hasta anket formunda toplanan veriler IBM SPSS V23 programı aracılığıyla analiz edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk Testi ile incelenmiştir. Üç ve üzeri gruplarda normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare Testi kullanılmıştır ve çoklu karşılaştırmaları Bonferroni Düzeltmeli Z Testi ile yapılmıştır. AASM-4 tanı kriterlerine göre insonmi varlığına etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde Binary Lojistik Regresyon Analizi kullanılmıştır. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde, nicel değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum - maksimum) şeklinde belirlenmiş olup önem düzeyi  $p<0.050$  olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 193 (%89.8) erkek, 22 (%10.2) kadın olmak üzere 215 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması kadınlarda  $65.09 \pm 16.37$ , erkeklerde  $68.86 \pm 10.36$  olarak bulundu. Solunum fonksiyonlarına göre kategorize edildiğinde hastaların 1/3 kadarında ağır KOAH (%33.5) saptandı. Hastaların %61.4'ü sigarayı bırakmış, %21.4'ü aktif sigara içicisiydi. Hastalara ait detaylı demografik bilgi Tablo 16'da verildi.

**Tablo 16.** KOAH olgularının demografik özellikleri

Demografik Özellikleri		N	%
Cinsiyet (N: 215)	Kadın	22	10.2
	Erkek	193	89.8
Vücut Kitle İndeksi (N: 213)	Zayıf ( $VKİ < 18.5$ )	5	2.3
	Normal ( $18.5 \leq VKİ < 24.9$ )	70	32.9
	Kilolu ( $25 \leq VKİ < 29.9$ )	73	34.3
	Obez ( $VKİ \geq 30$ )	65	30.5
Eğitim Durumu (N: 215)	Okuryazar değil	13	6.7
	İlköğretim	138	71.1
	Lise	24	12.4
	Üniversite	19	9.8
Sigara Kullanımı (N: 215)	Kullanmamış	37	17.2
	Bırakmış	132	61.4
	Aktif İçici	46	21.4
KOAH Ağırlığı (N: 215)	Hafif	64	29.8
	Orta	79	36.7
	Ağır	51	23.7
	Çok Ağır	21	9.8
mMRC Dispne Skoru (N: 215)	0	13	6
	1	113	52.6
	2	59	27.4
	3	26	12.1
	4	4	1.9
KOAH Tedavi Grupları (N:215)	SABA	37	17.21
	SAMA	1	0.47
	SABA + SAMA	59	27.44
	LAMA	132	61.39
	LABA	22	10.23
	LABA + LAMA	11	5.12
	LABA + İKS	128	59.53
	LAMA + LABA + İKS	12	5.58
	İKS	36	16.74
	TEOFİLİN	37	17.21

SABA: Kısa etkili beta agonist, LABA: Uzun etkili beta agonist, İKS: İnhaler kortikosteroid

KOAH ağırlığı ile sigara içme durumu karşılaştırıldığında; hafif KOAH olan hastaların %18.8'i, orta KOAH şiddeti olan hastaların %22.8'i, ağır KOAH'lı hastalarının %21.6'sı ve çok ağır KOAH'lı hastaların ise %23.8'i ise aktif sigara içmekteydi (p=0.857) (Tablo 17).

**Tablo 17.** KOAH ağırlığına göre hastaların sigara içme oranları

KOAH ağırlığı	Sigara			p
	Kullanmamış	Bırakmış	Aktif İçici	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Hafif	14 (21.9)	38 (59.4)	12 (18.8)	0.857
Orta	10 (12.7)	51 (64.6)	18 (22.8)	
Ağır	10 (19.6)	30 (58.8)	11 (21.6)	
Çok ağır	3 (14.3)	13 (61.9)	5 (23.8)	

KOAH ağırlığına göre Athens insomni skorları Tablo 18'de gösterilmiştir. Ancak Athens insomni skorları yönünden KOAH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.254).

**Tablo 18.** KOAH ağırlığına göre Athens skorlarının karşılaştırılması

KOAH ağırlığı	Athensİnsomni Skoru			p
	N	Ort±SD	Ort (min -maks)	
Hafif	64	4.69 ± 3.62	3 (0-13)	0.254
Orta	79	6.14 ± 4.31	5 (0-16)	
Ağır	51	5.41 ± 4.75	4 (0-18)	
Çok ağır	21	5.1 ± 3.92	4 (0-13)	

KOAH ağırlığına göre Epworth uyku skoru Tablo 19'da verilmiştir. KOAH ağırlığına göre Epworth uyku skoru yönünden istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (p=0.063).

**Tablo 19.** KOAH ağırlığına göre Epworth değerlerinin karşılaştırılması

KOAH ağırlığı	Epworth			p
	N	Ort±SD	Ort (min -maks)	
Hafif	64	2.05 ± 1.96	2 (0-9)	0.063
Orta	79	2.85 ±2.04	3 (0-9)	
Ağır	51	2.78 ± 2.48	2 (0-11)	
Çok ağır	21	2.67 ± 1.62	2 (0-6)	

AASM tanı kriterlerine göre 72 hastaya (%33.5) kronik insomni, 9 hastaya ise kısa süreli insomni tanısı (%4.2) konuldu (Tablo 20).

**Tablo 20.** AASM tanı kriterlerine göre KOAH olgularımızda insomni tanısı alanlar

İnsomni	N	%
Yok	134	62.3
Var		
Akut	9	4.2
Kronik	72	33.5

Cinsiyete göre incelendiğinde erkeklerin %38.9’unda, kadınların ise %27.3’ünde insomni saptandı (Tablo 21).

**Tablo 21.** KOAH olgularında cinsiyete göre insomni tanısı olanlar

Cinsiyet	İnsomni		p
	Yok	Var	
	N (%)	N (%)	
Erkek	118 (61.1)	75 (38.9)	0.357
Kadın	16 (72.7)	6 (27.3)	

Sigara içimine göre incelendiğinde aktif içicilerin %37’sinde, Sigarayı bırakmışların %38.6’sında, içmemiş olan hastaların ise %35.1’inde insomni görüldü (Tablo 22)

**Tablo 22.** KOAH olgularında sigara içimine göre insomni tanısı olanlar

Sigara	İnsomni		p
	Yok N (5)	Var N (%)	
İçmemiş	24 (64.9)	13 (35.1)	0.921
Bırakmış	81 (61.4)	51 (38.6)	
Aktif içici	29 (63)	17 (37)	

KOAH ağırlıklarına göre insomni olgularının dağılımı Tablo 23'te gösterilmiştir. Buna göre hafif KOAH'luların %34.4'üne, orta KOAH'luların %44.3'üne, ağır KOAH'luların %37.3'üne ve çok ağır KOAH'luların %23.8'üne insomni tanısı konuldu.

**Tablo 23.** KOAH ağırlığına göre insomni tanılı olguların dağılımı

KOAH ağırlığı	İnsomni		p
	Yok N (%)	Var N (%)	
Hafif	42 (65.6)	22 (34.4)	0.321
Orta	44 (55.7)	35 (44.3)	
Ağır	32 (62.7)	19 (37.3)	
Çok ağır	16 (76.2)	5 (23.8)	

Hastaların %54.9'u sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez uzun etkili bronkodilatör kullanmakta; %16.3'ü sadece sabah, %1.9'u ise sadece akşam olmak üzere günde bir kez uzun etkili bronkodilatör kullanmaktaydı. Katılımcıları %15.3'ü uzun etkili bronkodilatör+ teofilin kullanmaktaydı (Tablo 24).

**Tablo 24.** KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatör ve teofilin kullanım zamanları

<b>Uzun Etkili/Teofilin Kullanımı Zamanı</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Kullanmayan (SAMA, SABA, İKS kullanan)	21	9.8
Uzun Etkili (Sabah Tek Doz)	35	16.3
Uzun Etkili (Akşam Tek Doz)	4	1.9
Uzun Etkili (Sabah ve Akşam)	118	54.9
Sadece Teofilin	4	1.9
Uzun Etkili+ Teofilin	33	15.3

SAMA: Kısa etkili antimuskarinik, SABA: Kısa etkili beta agonist, İKS: İnhaler kortikosteroid

KOAH olgularımızda ilaç kullanım zamanı değerlendirildiğinde, tek başına uzun etkili bronkodilatör kullananlar ile ve LAMA/LABA tedavileriyle birlikte teofilin kullanan hastaların, sabah, akşam, sabah ve akşam ya da herhangi bir saatte teofilin ile beraber uzun etkili ilaç kullanmaları ile Epworth uyku skorları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 25).

**Tablo 25.** KOAH olgularında tedavi zamanlarına göre Epworth değerleri

<b>Uzun Etkili Bronkodilatör/Teofilin Kullanımı</b>	<b>N</b>	<b>Epworthdeğeri</b>		<b>p</b>
		<b>Ort. ± SD</b>	<b>Ort (min -maks)</b>	
Kullanmayan (SAMA, SABA, İKS kullanan)	21	3.1 ± 2.28	3 (0-8)	0.412
Uzun Etkili (Sabah Tek Doz)	35	2.69 ± 2.48	3 (0-9)	
Uzun Etkili (Akşam Tek Doz)	4	3.25 ± 2.06	3.5 (1-5)	
Uzun Etkili (Sabah ve Akşam)	118	2.3 ± 1.82	2 (0-8)	
Sadece Teofilin	4	4 ± 2.45	3.5 (2-7)	
Uzun Etkili+Teofilin	33	2.88 ± 2.46	2 (0-11)	

SAMA: Kısa etkili antimuskarinik, SABA: Kısa etkili beta agonist, İKS: İnhaler kortikosteroid

Hastalarımızda tedavi kullanım zamanları ile (Tablo 26) ve sadece uzun etkili bronkodilatör kullanım zamanları ile Athens insomni skorları karşılaştırıldığında arada anlamlı fark bulunmadı (Tablo 27).

**Tablo 26.** KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatör/teofilin kullanım zamanları ile yapılan gruplandırma ile Athens insomni skorları

Uzun Etkili Bronkodilatör/Teofilin Kullanım Zamanı	N	Athens İnsomni	
		Skoru	p
		Ort. ± SD	
Kullanmayan (SAMA, SABA, İKS kullanan)	21	4.86 ± 3.32	
Uzun Etkili (Sabah Tek Doz)	35	4.5 ± 3.50	
Uzun Etkili (Akşam Tek Doz)	4	1.5 ± 4.21	0.087
Uzun Etkili (Sabah ve Akşam)	118	5.6 ± 4.21	
Sadece Teofilin	4	8.75 ± 2.22	
Uzun Etkili + Teofilin	33	5.43 ± 4.21	

SAMA: Kısa etkili antimuskarinik, SABA: Kısa etkili beta agonist, İKS: İnhaler kortikosteroid

**Tablo 27.** KOAH olgularında sadece uzun etkili bronkodilatör kullanım zamanları ile yapılan gruplandırma ile Athens insomni skorları

Uzun Etkili Bronkodilatör Kullanım Zamanı	N	Athens İnsomni	
		Skoru	p
		Ort. ± SD	
Kullanmayan (SAMA, SABA, İKS kullanan)	21	4.86 ± 3.32	
Sabah Tek Doz	35	4.49 ± 3.50	0.542
Akşam Tek Doz ve Sabah ve Akşam	122	5.44 ± 4.22	

SAMA: Kısa etkili antimuskarinik, SABA: Kısa etkili beta agonist, İKS: İnhaler kortikosteroid

Sadece uzun etkili bronkodilatör alanların ise %34.4'ünde, uzun etkili bronkodilatör+teofilin birlikte kullananlar ile sadece teofilin alanlar bir grup halinde sınıflandırıldığında ise hastaların %59.5'inde insomni olduğu tespit edildi (p=0.007) (Tablo 28).

**Tablo 28.** KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatör ve teofilin kullanımına göre insomni sıklığı

Uzun Etkili Bronkodilatör/Teofilin Kullanımı	N	İnsomni		P
		Yok	Var	
Kullanmayanlar (SAMA, SABA, İKS kullanan)	21 (100)	16 (76.2)	5 (23.8)	
Sadece Uzun Etkili Bronkodilatör	157 (100)	103 (65.6)	54 (34.4)	0.007
Uzun Etkili Bronkodilatör + Teofilin veya Sadece Teofilin	37 (100)	15 (40.5)	22 (59.5)	

SAMA: Kısa etkili antimuskarinik, SABA: Kısa etkili beta agonist, İKS: İnhaler kortikosteroid

Tedavisinde uzun etkili bronkodilatör/teofilin olmayanların %'23.8'inde, sabah uzun etkili bronkodilatör alanların %31.4'ünde, sabah-akşam uzun etkili bronkodilatör alanların %36.4'ünde, uzun etkili bronkodilatör+teofilin kullananların %60.6'sında insomni varlığı tespit edildi (p=0.051) (Tablo 29).

**Tablo 29.** KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatör/teofilin kullanım zamanlarına göre insomni tanısı alanlar

Uzun Etkili Bronkodilatör/Teofilin Kullanım Zamanı	N	İnsomni tanısı		P
		Yok	Var	
Kullanmayan (SAMA, SABA, İKS kullanan)	21	16 (76.2)	5 (23.8)	
Uzun Etkili (Sabah Tek Doz)	35	24 (68.6)	11 (31.4)	0.051
Uzun Etkili (Akşam Tek Doz)	4	4 (100)	0 (0)	
Uzun Etkili (Sabah ve Akşam)	118	75 (63.6)	43 (36.4)	
Sadece Teofilin	4	2 (50)	2 (50)	
Uzun Etkili + Teofilin	33	13 (39.4)	20 (60.6)	

SAMA: Kısa etkili antimuskarinik, SABA: Kısa etkili beta agonist, İKS: İnhaler kortikosteroid

İlaçlar, sabah akşam kullanım durumularına göre kategorize edildiğinde (Tablo 30), insomni sıklığı sabah tek doz uzun etkili bronkodilatör ve sadece teofilin alanlara göre (%33.3), akşam ilaç kullananlarda daha yüksek (uzun etkili bronkodilatör ve/veya teofilin: %54.1) bulundu ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.096).

**Tablo 30.** KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatör sabah ve akşam ya da teofilin ile beraber alındıklarındaki kullanım saatlerine göre insomni tanısı alanlar

Uzun Etkili Bronkodilatör Kullanım Zamanı	İnsomni			p
	N	Yok	Var	
Kullanmayanlar (SAMA, SABA, İKS kullanan)	21 (100)	16 (76.2)	5 (23.8)	0,096
Uzun Etkili (Sabah Tek Doz) + Sadece Teofilin	39 (100)	26 (66.7)	13 (33.3)	
Uzun Etkili (Sabah ve Akşam)	118 (100)	75 (63.6)	43 (36.4)	
Uzun Etkili (Akşam Tek Doz) ve Teofilin+Uzun Etkili	37 (100)	17 (45.9)	20 (54.1)	

SAMA: Kısa etkili antimuskarinik, SABA: Kısa etkili beta agonist, İKS: İnhaler kortikosteroid

İnsomni varlığına göre Chalson Komorbidite İndeksi (CCI) ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,721) (Tablo 31).

**Tablo 31.** İnsomni varlığına göre Charlson komorbidite indeksi değerleri

Charlson Komorbidite İndeksi	N	İnsomni			Ort (min - maks)	p
		Yok	Var	Ort		
İndeks skoru	215	Ort. ± SD	Ort (min - maks)	Ort. ± SD	Ort (min - maks)	0.721
		2.13 ± 1.12	2 (1-5)	2.12 ± 0.98	2 (1-5)	

Hastalarda insomni gelişimine etki etmesi muhtemel risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile incelendi (Tablo 32,33).

Model tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde, kadın cinsiyetin, insomni riskini 0.59 kat düşürdüğü görüldü ( $p=0.292$ ). İnsomninin kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmesine rağmen (83) çalışmamızda genel bulguya ters şekilde sonuçlanmasının nedeninin örneklem grubumuzun çoğunluğunu erkeklerin oluşturmasına bağlandı. KOAH için en önemli risk faktörü olan sigara tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ele alındığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, insomni riski sigarayı bırakmış hastalarda 1.162 kat, aktif içicilerde ise 1.082 kat artmaktadır. mMRC, Athens insomni skoru, KOAH tedavisinde uzun etkili bronkodilatör ile birlikte teofilin alanlar ve BPH varlığı tek değişkenli regresyon analizinde insomni için anlamlı risk oluşturanlardı. mMRC skoru arttıkça insomni riskinin 1.484 kat arttığı ( $p=0.018$ ) görüldü. Athens insomni skorlaması ile AASM kriterlerine göre insomni tanısı arasında belirgin bir ilişki mevcuttu ve Athens skoru arttıkça AASM insomni riski 20.886 kat artmış saptandı ( $p<0.001$ ). Hem uzun etkili bronkodilatör, hem de teofilin kullananlarda insomni saptanma riskinin, uzun etkili kullanmayanlara göre 4.923 kat yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0.011$ ). Uzun etkili bronkodilatör akşam kullananlar veya teofilin ve uzun etkili bronkodilatörü birlikte kullananlarda insomni olma riski uzun etkili kullanmayanlara göre 3.765 kat yüksek tespit edildi ( $p=0.030$ ). Uzun etkili bronkodilatör ile teofilin alanlar veya sadece teofilin kullanan grupta insomni saptanma riskinin uzun etkili bronkodilatör veya teofilin kullanmayanlara göre 4,693 kat yüksek olduğu görüldü ( $p=0.012$ ). BPH olan KOAH olgularımızda insomni olma riski BPH olmayanlara göre 2.275 kat yüksek saptandı ( $p=0.025$ ).

Model multivariate olarak incelendiğinde kadın cinsiyetin insomni riskini 1.046 kat arttırdığı görüldü ( $p=0.961$ ). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde insomni için anlamlı risk oluşturanlar yaş, mMRC ve Athens insomni skoru idi. Yaş arttıkça insomni riski 0.949 kat düştüğü görüldü ( $p=0.035$ ). Athens insomni skorlaması ile insomni tanısı alanlarda AASM tanı kriterleri ile insomni saptanma riski 37.52 kat yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Diğer değişkenler ile insomni riski arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0.050$ ).

**Tablo 32.** AASM tanı kriterlerine göre insomni varlığına etki eden risk faktörlerinin univariate analizi

Değişken	İnsomni		Univariate	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p
Cinsiyet				
Erkek	118 (61.1)	75 (38.9)	R	
Kadın	16 (72.7)	6 (27.3)	0.59 (0.221-1.575)	0.292
Yaş	68.6±11.1	68.27±11.1	0.997 (0.973-1.022)	0.835
Eğitim				
Okuryazar değil	8 (61.5)	5 (38.5)	R	
İlköğretim	88 (63.8)	50 (36.2)	0.909 (0.282-2.929)	0.873
Lise	15 (62.5)	9 (37.5)	0.96 (0.239-3.853)	0.954
Üniversite	8 (42.1)	11 (57.9)	2.2 (0.52- 9.299)	0.284
VKİ				
Zayıf	4 (80)	1 (20)	R	
Normal	46 (65.7)	24 (34.3)	2.087 (0.221-19.725)	0.521
Şişman	41 (56.2)	32 (43.8)	3.122 (0.333-29.312)	0.319
Obez	42 (64.6)	23 (35.4)	2.19 (0.231-20.773)	0.494
Sigara				
İçmiyor	24 (64.9)	13 (35.1)	R	
Birakti	81 (61.4)	51 (38.6)	1.162 (0.543-2.487)	0.698
İçiyor	29 (63)	17 (37)	1.082 (0.439-2.668)	0.864
KOAHA Ağırlığı				
Hafif	42 (65.6)	22 (34.4)	R	
Orta	44 (55.7)	35 (44.3)	1.519 (0.769-2.999)	0.229
Ağır	32 (62.7)	19 (37.3)	1.134 (0.526-2.441)	0.749
Çok Ağır	16 (76.2)	5 (23.8)	0.597 (0.193-1.845)	0.37
mMRC	1.4±0.88	1.69±0.88	1.489 (1.072-2.068)	<b>0.018</b>
Athens İnsomni Tanısı				
İnsomni Yok	109 (88.6)	14 (11.4)	R	
İnsomni Var	25 (27.2)	67 (72.8)	20.866 (10.141-42.933)	<b>&lt;0.001</b>

Epworth				
GAUH Yok	134 (62.6)	80 (37.4)	R	
GAUH Var	0 (0)	1 (100)	---	---
Uyku Hijyeni İndeksi	24.41±3.25	24.78±3.25	1.034 (0.951-1.123)	0.434
BPH				
Yok	116 (65.9)	60 (34.1)	R	
Var	17 (45.9)	20 (54.1)	2.275 (1.11 – 4.662)	<b>0,025</b>
Charlson Komorbidite İndeksi	2.13±0.98	2.12±0.98	0.996 (0.768-1.292)	0.977
Uzun Etkili/Teofilin				
Yok	16 (76.2)	5 (23.8)	R	
Uzun Etkili (Tek Doz Sabah)	24 (68.6)	11 (31.4)	1.467 (0.428-5.028)	0.542
Uzun Etkili (Tek Doz Akşam )	4 (100)	0 (0)	---	---
Uzun Etkili (Sabah ve Akşam)	75 (63.6)	43 (36.4)	1.835 (0.628-5.359)	0.267
Sadece Teofilin	2 (50)	2 (50)	3.2 (0.354-28.95)	0.301
Teofilin+Uzun Etkili	13 (39.4)	20 (60.6)	4.923 (1.449-16.73)	<b>0.011</b>
Uzun Etkili Kullanım Saatleri				
Yok	16 (76.2)	5 (23.8)	R	
Uzun Etkili (Sabah Tek Doz) + Sadece Teofilin	26 (66.7)	13 (33.3)	1.6 (0.48-5.34)	0.445
Uzun Etkili (Sabah ve Akşam)	75 (63.6)	43 (36.4)	1.835 (0.628-5.36)	0.267
Uzun Etkili (Tek Doz Akşam) ve Teofilin + Uzun Etkili	17 (45.9)	20 (54.1)	3.765 (1.14-12.43)	<b>0,03</b>
Uzun Etkili/ Teofilin Kullanımı				
Yok	16 (76.2)	5 (23.8)	R	
Sadece Uzun Etkili	103 (65.6)	54 (34.4)	1.68 (0.583-4.83)	0,337
Uzun Etkili+Teofilin ve Sadece Teofilin	15 (40.5)	22 (59.5)	4.693 (1.414-15.58)	<b>0,012</b>
Diüretik				
Yok	101 (65.6)	53 (34.4)	R	
Sabah	27 (51.9)	25 (48.1)	1.765 (0.933-3.34)	0.081
Akşam	5 (71.4)	2 (28.6)	0.762 (0.143-4.062)	0.75

Sabah ve akşam	1 (50)	1 (50)	1,906 (0,117 - 31,078)	0,651
----------------	--------	--------	---------------------------	-------

R: Referans

**Tablo 33.** AASM tanı kriterlerine göre insomni varlığına etki eden risk faktörlerinin multivariate analizi

Değişken	İnsomni		Multivariate	
	Yok	Var	OR (%95 CI)	p
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	118 (61.1)	75 (38.9)	R	
Kadın	16 (72.7)	6 (27.3)	1.046 (0.174-6.298)	0.961
Yaş	68.6±11.1	68.27±11.1	0.949 (0.904-0.99)	<b>0,035</b>
<b>Eğitim</b>				
Okuryazar değil	8 (61.5)	5 (38.5)	R	
İlköğretim	88 (63.8)	50 (36.2)	0.961 (0.153-6.048)	0.966
Lise	15 (62.5)	9 (37.5)	0.667 (0.068-6.524)	0.727
Üniversite	8 (42.1)	11 (57.9)	4.298 (0.446- 41.408)	0.207
<b>VKİ</b>				
Zayıf	4 (80)	1 (20)	R	
Normal	46 (65.7)	24 (34.3)	0.825 (0.05-13.695)	0.893
Şişman	41 (56.2)	32 (43.8)	1.009 (0.061-16.68)	0.995
Obez	42 (64.6)	23 (35.4)	0.838 (0.05-13.914)	0.902
<b>Sigara</b>				
İçmiyor	24 (64.9)	13 (35.1)	R	
Birakti	81 (61.4)	51 (38.6)	2.756 (0.685-11.093)	0.154
İçiyor	29 (63)	17 (37)	1.159 (0.26-5.26)	0.88
<b>KOAH Ağırlığı</b>				
Hafif	42 (65.6)	22 (34.4)	R	
Orta	44 (55.7)	35 (44.3)	0.726 (0.243-2.163)	0.565
Ağır	32 (62.7)	19 (37.3)	0.491 (0.135-1.79)	0.281
Çok Ağır	16 (76.2)	5 (23.8)	0.168 (0.03-0.923)	<b>0.040</b>
mMRC	1.4±0.88	1.69±0.88	0.86 (0.481-1.539)	0.612

Athens				
İnsomni Tanısı				
İnsomni Yok	109 (88.6)	14 (11.4)	R	
İnsomni Var	25 (27.2)	67 (72.8)	37.52 (12.505- 112.579)	<0.001
Epworth				
GAUH Yok	134 (62.6)	80 (37.4)	R	
GAUH Var	0 (0)	1 (100)	---	---
Uyku Hijyeni İndeksi	24.41±3.25	24.78±3.25	1 (0.867-1.155)	0.997
BPH				
Yok	116 (65.9)	60 (34.1)	R	
Var	17 (45.9)	20 (54.1)	1.845 (0.637-5.349)	0,259
Charlson Komorbidite İndeksi	2.13±0.98	2.12±0.98	1.53 (0.948-2.47)	0,082
Uzun Etkili/Teofilin				
Yok	16 (76.2)	5 (23.8)	R	
Uzun Etkili (Tek Doz Sabah)	24 (68.6)	11 (31.4)	---	---
Uzun Etkili (Tek Doz Akşam )	4 (100)	0 (0)	---	---
Uzun Etkili (Sabah ve Akşam)	75 (63.6)	43 (36.4)	---	---
Sadece Teofilin	2 (50)	2 (50)	---	---
Teofilin+Uzun Etkili	13 (39.4)	20 (60.6)	---	---
Uzun Etkili Kullanım Saatleri				
Yok	16 (76.2)	5 (23.8)	R	
Uzun Etkili (Sabah Tek Doz) + Sadece Teofilin	26 (66.7)	13 (33.3)	0.736 (0.063-8.664)	0.808
Uzun Etkili (Sabah ve Akşam)	75 (63.6)	43 (36.4)	1.66 (0.131-21.065)	0.696
Uzun Etkili (Tek Doz Akşam) ve Teofilin + Uzun Etkili	17 (45.9)	20 (54.1)	4.852 (0.821-28.673)	0,081
Uzun Etkili/ Teofilin Kullanımı				
Yok	16 (76.2)	5 (23.8)	R	
Sadece Uzun Etkili	103 (65.6)	54 (34.4)	---	---

Uzun Etkili+Teofilin ve Sadece Teofilin	15 (40.5)	22 (59.5)	0.441 (0.056-3.46)	0,436
<b>Diüretik</b>				
Yok	101 (65.6)	53 (34.4)	R	
Sabah	27 (51.9)	25 (48.1)	---	---
Akşam	5 (71.4)	2 (28.6)	---	---
Sabah ve akşam	1 (50)	1 (50)	---	---

R: Referans



## 5. TARTIŞMA

KOAH prevalansı, 40 yaş ve üzeri toplumlarda %10.1 genel olarak bildirilmekte ve erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. BOLD (Obstruktif Akciğer Hastalıkları Yüğü) çalışmasında 40 yaş ve üzerinde olgularda KOAH prevalansı kadınlar için %8.5, erkekler için %11.8 bildirilmiştir (4). Ülkemizde 122 merkezde yapılan prospektif kohort bir çalışmada da, 776 kronik obstruktif akciğer hastasının, bizim çalışmamıza benzer şekilde, %11.9'unu kadınlar, %88.1'ini erkekler oluşturmaktaydı (91).

Çalışmamızda hastalar KOAH ağırlıklarına göre (FEV<sub>1</sub> değerlerine) sınıflandırıldıklarında, hastaların %29.8'i hafif, %36.7'si orta, %23.7'si ağır ve %9.8'i çok ağır KOAH şeklinde sıralanmıştır. Çok sayıda hastayı kapsayan (1960 hasta) bir başka çalışmada, ağırlıklarına göre olgular sıralandığında, olguların dağılımının bizim oranlarınıza benzer (orta şiddetli KOAH oranı %51.4, hafif şiddetli KOAH oranı %30.6, ağır KOAH oranı %15.3, çok ağır KOAH oranı ise %2.7) olarak raporlanmıştır (92). Hastalığın ağırlığı ile ilişkili olabilecek diğer bir parametre; mMRC dispne skorlaması dikkate alındığında, çalışmamızda KOAH'luların en ağırlıklı grubunu mMRC kategori 1 olguların oluşturduğu (%52 oranında) saptanmıştır. Çok daha fazla sayıda hasta ile yapılan ve 40425 hastayı kapsayan bir çalışmada en ağırlıklı grubu mMRC skoru 2 olanlar %44 oluşturmaktaydı (93).

Sigara kullanımı KOAH için en önemli risk faktörüdür ve popülasyon temelli, uzun süreli çalışmalarda KOAH'ta sigaraya atfedilen risk %39.6 ve %76.2 arası değişmektedir (25, 94, 95). **Örneklem grubumuzun %61.4'ü sigarayı bırakmış, %21.4'ü aktif sigara içicisi, %17.2'si de sigara içmemişlerden oluşmaktaydı.** Sigarayı bırakmış KOAH'lular ile aktif sigara içicisi KOAH'lular arasında yapılan ve 151 hastayı kapsayan bir çalışmada, sigarayı bırakmış; ancak pasif içici olanların oranı %43.05, aktif içicilerin oranı ise %26.49 olarak bulunmuştur (95). Diğer yandan eğitim düzeyi ile KOAH gelişimi arasında ilişki olabileceği bildirilmektedir. Nitekim Gershon ve arkadaşları tarafından yayınlanan sistematik bir derlemede, eğitim düzeyi düşük olanlarda KOAH gelişme riski, yüksek olanlara göre daha fazla bulunmuştur

(96). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde olgularımızın %71.1'ini ilköğretim mezunu hastalar oluşturmaktaydı.

Yapılan çalışmalarda KOAH'ta insomni sıklığı %23-53 olarak raporlanmıştır (9,10,15). Vaidya ve ark tarafından 100 stabil KOAH, 50 sağlıklı kişi üzerinde yapılan bir çalışmada KOAH olgularında insomni prevalansı %39 olarak bulunmuştur (9). Yapılan bir başka çalışmada 183 KOAH olgusunun %27.3'ünde insomni saptanmıştır (15). Yedi farklı çalışmada (4 cross-sectional, 3 vaka-kontrol çalışması) KOAH olgularında insomni prevalansı %24.6-%44.3 olarak raporlanmıştır (Tablo 34) (97). Çalışmamızda AASM tanı kriterlerine göre insomni prevalansı literatüre benzer şekilde %37.7 olarak bulunmuştur.

**Tablo 34.** KOAH olgularında insomni prevalansı (97)

Referans	Metod, N	İnsomni değerlendirilmesi	Prevalans
Cormick ve ark., 1986 (98)	Vaka kontrol, 50	Anket	Uykuya başlamada güçlük %36, sık uyanma %76
Bellia ve ark., 2003 (99)	Vaka kontrol, 734	EPESE anketi	%24.60
Budhiraja ve ark., 2011 (100)	Prospektif crosssectional, 3282	DSM-IV	%32.9
Budhiraja ve ark., 2012 (15)	Cross sectional, 183	Anket	%27.3
Xiang ve ark., 2014 (101)	Vaka kontrol, 142	Hamilton Depresyon Ölçeği	%47.2
Ford ve ark., 2015 (102)	Cross sectional 2002'de 30,970 2007'de 23,344 2012'de 34,509	Görüşme	2002'de %39.9 2007'de %44.3 2012'de %43.9
Ban ve ark., 2018 (103)	Cross sectional, 192	İnsomni ağırlık indeksi	%25

İnsomni prevalansının genel olarak kadınlarda ve ileri yaşlarda arttığı raporlanmaktadır (8,104,105); ancak çalışmamızda cinsiyet ile insomni arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.357). Olgularımızda yaş arttıkça insomni riskinde

hafif düşme olduğu görülmüştür. Benzer şekilde Quera-Salva ve arkadaşları tarafından yapılan ve yaşları 16-91 arası değişen 1003 hastada yapılan bir çalışmada da, erkeklerde 35-44 yaş aralığında insomninin kadınlara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (106).

Literatürde genel olarak KOAH ağırlığı arttıkça uyku bozukluklarının arttığı belirtilmekle birlikte, insomninin de arttığına dair anlamı veri bulunmamaktadır (5,87,107).Yapılan bir çalışmada 183 olguda KOAH ağırlığı hafif olanların %33.3'ünde, orta olanları %30.6'sında, ağır olanların %35.8'inde, çok ağır olanların %13.5'inde insomni saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda ağır olgularda insomni daha sık saptanmış olmakla birlikte (Orta KOAH: %44.3, Ağır/Çok KOAH: %61.1), bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p=0.321$ ). Model tek değişkenli logistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde KOAH ağırlığı ile insomni arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, çoklu değişken regresyon analizinde çok ağır KOAH'lılarda insomni riskinin 0.168 kat düştüğü görüldü ( $p=0.040$ ).

Çalışmamızda hem tek değişkenli hem de çok değişkenli regresyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, özellikle sigara bırakan kişilerde insomni riskinin ilginç olarak artmış olduğu saptandı. Bu bulgu muhtemelen KOAH ağırlığı arttıkça, sigara bırakma oranlarının da artışı ile ilişkili değerlendirilebilir. Model tek değişkenli regresyon analizi ile değerlendirildiğinde insomni için anlamlı risk oluşturanlar Mmrc dispne skoru ( $p=0.018$ ) ve benign prostat hiperplazisi ( $p=0,025$ ) olarak saptandı. Athens insomni skoru ile de doğal olarak ilişki saptandı ( $p<0,001$ ). Athens insomni skorlamasının, AASM'ye göre insomni tanısı koydurma riski tek değişkenli regresyon analizinde 20.886 kat, çok değişkenli regresyon analizinde ise 37.52 kat yüksekti ( $p=<0,001$ ).

Mortaliteyi tahmin etmek için oluşturulan bir indeks olan Charlson komorbidite indeksi skorlamasında (CCI), 1-2 puan hafif, 3-4 puan orta, 5 ve üzeri puan ise mortaliteyi ciddi şekilde arttırmaktadır (108). Yapılan bir çalışmada 575 insomni hastasında ortalama CCI değerleri 0-2.2 arasında bulunmuştur (109). Olgularımızda CCI ortanca değerleri 2 olarak bulunmuş ve CCI indeksinin insomni riskini anlamlı olarak ancak hafifçe azalttığı saptanmıştır. İnsomniye neden olan komorbiditeler diyabetes mellitus, hipertansiyon, depresyon, psikiyatrik hastalıklar,

epilepsi, konjestif kalp yetmezliği, obstruktif akciğer hastalıkları, sırt problemleri ve prostat hastalıklarıdır (110,111).

Çalışmamızda KOAH'lılarda bronkodilatörlerin insomni üzerine etkileri incelenmiş, ancak özellikle uzun etkili bronkodilatatörler ve teofilin değerlendirmeye alınmıştır. Kısa etkili SABA ve SAMA'nın düzensiz kullanımı ve hangi saatlerde alındığının tespitinin zorluğu dikkate alınarak çalışma kapsamında değrlendirilmemiştir. Diğer yandan inhale kortikosteroidlerin de uyku üzerine akut etkisinin olmayacağı dikkate alınarak analiz dışında tutulmuştur. Olgularımızın %54.9'u uzun etkili bronkodilatörü sabah ve akşam, %16.3'ü sabah tek doz, %1.9'u akşam tek doz kullanmaktaydı. Hastaların %1.9'u sadece teofilin, %15.3'ü teofilin ve uzun etkili bronkodilatör ilacı beraber kullanmaktaydı. Katılımcıların %9.8'i ise bu iki grup ilacı kullanmayanlar (SAMA, SABA ve/veya İKS kullananlar) idi. Literatürde bronkodilatör tedavi ile insomni arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Beta agonistler sempatomimetik olmaları sebebiyle uyarıcı etkiye sahip oldukları bilinmektedir (14). Bir çalışmada 183 KOAH olgusunun 105'inin uzun etkili bronkodilatör kullanmakta olduğu ve bunların da %21'inin insomnisinin olduğu saptanmıştır (15). Başka bir çalışmada ise stabil KOAH'ı olan 12 hastada salmeterol kullanımı uyku esnasında oksijen saturasyonunu iyileştirmiş; fakat uyku mimarisi üzerinde herhangi bir etki bulunamamıştır (112). Metilksantinlerin adozin reseptör antagonisti olmaları, gece öksürüğü yapabilmeleri ve santral sinir sistemi uyarıcı etkileri olması nedeniyle uykuyu başlatmada güçlüğe neden oldukları bilinmektedir (5,17,75). Bizim çalışmamızda da sadece uzun etkili bronkodilatör alanların %34.4'ünde insomni saptanmışken, uzun etkili bronkodilatör+teofilin veya sadece teofilin alanlar gruplandırıldığında insomni daha yüksek oranda (%59.5) bulundu ( $p=0.007$ ). Tek değişkenli regresyon analizinde, uzun etkili+teofilin alanlarda insomni riskinin 4.923 kat ( $p=0.011$ ), uzun etkili+teofilin ve sadece teofilin kullanan grupta da 4.693 kat ( $p=0.012$ ) arttığı tespit edildi. Uzun etkili bronkodilatörlerin tek başına ve/veya teofilin ile beraber kullanımlarına göre Epworth uyku skorları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (0.412).

Literatürde bronkodilatörlerin zamanlaması ile insomni arasında ilişkiye ait sınırlı veri mevcuttur. Bir çalışmada formoterol veya tiotropiumdan birini (veya her

ikisini) kullanan katılımcılarda daha düşük insomni prevalansı olduğu ve insomni tanısı olan veya olmayan hastaların inhalerlerini yatmadan önce hangi saatte aldıklarının herhangi bir farkı olmadığı ortaya koyulmuştur (15). Tedavi zamanlarının insomni üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla hastalarımızuzun etkili bronkodilatörü sabah, akşam veya sabah+akşam kullanımlarına göre sınıflandırıldığında uzun etkili bronkodilatörü sabah tek doz kullananların %31.4'ünde, sabah+akşam kullananların %36.4'ünde ve günün herhangi bir saatinde teofilin ve uzun etkili bronkodilatör kullanan hastaların ise %60.6'sında insomni saptandı ( $p=0.051$ ). KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların Athens insomni skorları ile ilişkisi değerlendirildiğinde; uzun etkili bronkodilatör/teofilin kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p= 0.087$ ).

Çalışmamızda komorbid hastalık olarak prostat hiperplazisinin varlığı ile insomni riski arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve riskin 2.275 kat arttığı tespit edilmiştir. Bir çalışmada da 2179 hastada uyku bozukluğu yapabilecek ek hastalıklardan benign prostat hiperplazisinin insomni ile ilişkisine bakılmış ve hastaların %60.9'unda insomni raporlanmıştır (113).

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 22 kadın (%11.9), 193 erkek (%88.1) toplam 215 KOAH olgusu dahil edildi.
2. Yaş ortalamaları K: 65.09±16.37, E: 68.86±10.36 yıl idi.
3. Katılımcıların çoğunluğu (%64.8) kilolu ve obez kategorisindeydi.
4. KOAH ağırlıklarına göre sınıflandırıldıklarında, hastaların %29.8'i hafif, %36.7'si orta, %23.7'si ağır ve %9.8'i çok ağır KOAH şeklinde sıralandı.
5. mMRC dispne skorlaması dikkate alındığında, KOAH'lıların en ağırlıklı grubunu mMRC kategori 1 olguların oluşturduğu (%52 oranında) saptandı.
6. Örneklem grubumuzun %61.4'ü sigarayı bırakmış, %21.4'ü aktif sigara içicisi, %17.2'si de sigara içmemişlerden oluşmaktaydı.
7. Olgularımızın çoğunu (%71.1) ilköğretim mezunu hastalar oluşturmaktaydı.
8. Çalışmamızda AASM tanı kriterlerine göre insomni prevalansı %37.7 (akut insomnisi olanlar %4.2, kronik insomnisi olanlar %33.5) olarak bulundu.
9. İnsomni sıklığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (0.357).
10. Yaş ile insomni arasında hafif oranda negatif bir ilişki bulundu. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş arttıkça 0.997 kat (p=0.835), çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise 0.949 kat (p=0.035) düştüğü görüldü.
11. Ağır olgularda insomni daha sık saptandı (Orta KOAH: %44.3, Ağır/Çok KOAH: %61.1); ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.321). Model tek değişkenli logistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde KOAH ağırlığı ile insomni arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte, çoklu değişken regresyon analizinde çok ağır KOAH'lılarda insomni riskinin 0.168 kat düştüğü görüldü (p=0.040).

12. Sigarayı bırakmış hastalarda, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli regresyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, insomni riskinin artmış olduğu saptandı.
13. mMRC'nin insomni riskini univariate risk analizinde 1.489 kat arttırdığı görüldü ( $p=0.018$ ). Model çok değişkenli analiz edildiğinde ise mMRC insomni riskini düşürüyordu; ancak anlamını da yitiriyordu ( $p=0.612$ ).
14. Athens insomni skorlamasının, AASM'ye göre insomni tanısı koydurma riski tek değişkenli regresyon analizinde 20.886 kat, çok değişkenli regresyon analizinde ise 37.52 kat yüksekti ( $p<0,001$ ).
15. Olgularımızda Charlson komorbidite indeksi ortanca değerleri 2 olarak bulunmuş ve CCI indeksinin insomni riskini anlamlı olarak; ancak hafifçe azalttığı görüldü. Komorbiditelerden benign prostat hiperplazisinin, tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, insomni riskini 2.275 kat arttırdığı saptandı ( $p=0.025$ ).
16. Olgularımızın %54.9'u uzun etkili bronkodilatörü sabah ve akşam, %16.3'ü sabah tek doz, %1.9'u akşam tek doz kullanmaktaydı. Hastaların %1.9'u sadece teofilin, %15.3'ü teofilin ve uzun etkili bronkodilatör ilacı beraber kullanmaktaydı. Katılımcıların %9.8'i ise bu iki grup ilacı kullanmayanlar (SAMA, SABA ve/veya İKS kullananlar) idi.
17. Sadece uzun etkili bronkodilatör alanların %34.4'ünde insomni saptanmışken, uzun etkili bronkodilatör+teofilin veya sadece teofilin alanlar gruplandırıldığında insomni daha yüksek oranda (%59.5) bulundu ( $p=0.007$ ). Tek değişkenli regresyon analizinde, uzun etkili+teofilin alanlarda insomni riskinin 4.923 kat ( $p=0.011$ ), uzun etkili+teofilin ve sadece teofilin kullanan grupta da 4.693 kat ( $p=0.012$ ) arttığı tespit edildi.

18. Hastalarımız uzun etkili bronkodilatörü sabah, akşam veya sabah+akşam kullanımlarına göre sınıflandırıldığında uzun etkili bronkodilatörü sabah tek doz kullananların %31.4'ünde, sabah+akşam kullananların %36.4'ünde ve günün herhangi bir saatinde teofilin ve uzun etkili bronkodilatör kullanan hastaların ise %60.6'sında insomni saptandı ( $p=0.051$ ).
19. Tedavi zamanlamalarının Athens insomni skorları ile ilişkisi değerlendirildiğinde; uzun etkili bronkodilatör/teofilin kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p= 0.087$ ).



## KAYNAKLAR

1. George CF, Bayliff CF. Management of insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2003;63(4):379-87.
2. Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbe F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *European Respiratory Review*, 2011;20 (121): 183-194.
3. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of copd, global initiative for chronic obstructive lung disease 2022 report (Internet). Erişim adresi: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf)
4. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139(4):752-63.
5. McNicholas WT, Verbraecken J, Marin JM, Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *European Respiratory Review*. 2013; 22(129):365-75.
6. Bulbul Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında uyku sorunları. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2013; 1(1): 80-85.
7. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA*. 2013; 309(7): 706–716.
8. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*. 2002; 6(2): 97-111.
9. Vaidya S, Gothi D, Patro M. Prevalence of sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease and utility of global sleep assessment questionnaire: An observational case–control study. *Ann Thorac Med*. 2020; 15(4): 230–237.
10. Gothi D. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Sleep Med* 2015; 10(1): 11-21.
11. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3(5): 7-10.
12. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med*. 2015; 11(3): 259–270.
13. Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest*. 1987; 91:540-6.

14. Bercovitch RS, Tsai SC. Respiratory medications and sleep. *Current Respiratory Care Reports*. 2012; 1:123-130.
15. Budhiraja R, Parthasarathy S, Budhiraja P, Habib MP, Wendel C, Quan SF. Insomnia in patients with COPD. *Sleep*. 2012; 35:369–75.
16. Gonçalves R, Togeiro SMG. Drug-induced sleepiness and insomnia: an update. *Sleep Sci*. 2013; 6(1):36-43.
17. Schweitzer PK. Drugs that disturb sleep and wakefulness. principles and Practice of Sleep Medicine. Fifth Ed. 2011, p. 542-560.
18. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, Ferrer M, Kardos P, Levy ML, et al. Patient-centred assessment of COPD in primary care: experience from a cross-sectional study of health-related quality of life in Europe. *Prim Care Respir J*. 2012; 21:329–336.
19. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017; 49:1600016.
20. de-Torres JP, O'Donnell DE, Marín JM, et al. Clinical and prognostic impact of low diffusing capacity for carbon monoxide values in patients with global initiative for obstructive lung disease I COPD. *Chest*. 2021: 872-878.
21. Cosío BG, Pascual-Guardia S, Borrás-Santos A, et al. Phenotypic characterisation of early COPD: a Prospective Case–control study. *ERJ Open Res*. 2020; 6(4):00047-2020.
22. McDonough J.E., Yuan R., Suzuki M., Seyednejad N., Elliott W.M., Sanchez P.G., Wright A.C., Geffter W.B., Litzky L., Coxson H.O., et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2011; 365:1567–1575.
23. Choi JY, Rhee CK. Diagnosis and treatment of early chronic obstructive lung disease (COPD). *J Clin Med*. 2020; 9(11): 3426
24. Adeloye D, Agarwal D, Barnes PJ, Bonay M, van Boven JF, Bryant J, Caramori G, Dockrell D, D'Urzo A, Ekström M, Erhabor G, Esteban C, Greene CM, Hurst J, Juvekar S, Khoo EM, Ko FW, Lipworth B, López-Campos JL, Maddocks M, Mannino DM, Martinez FJ, Martinez-Garcia MA, McNamara RJ, Miravittles M, Pinnock H, Pooler A, Quint JK, Schwarz P, Slavich GM, Song P, Tai A, Watz H, Wedzicha JA, Williams MC, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Research priorities to address the global burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the next decade. *J Glob Health*. 2021; 11: 15003.
25. Abul Y, Özlü T. Epidemiology of COPD in Turkey. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2013; 1(1):7-12.
26. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.

27. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Raporuna Bakışı. Türk Toraks Derneği, 2021.
28. Karadeniz G. Yazar EE. KOAH'ın tanımı epidemiyolojisi ve risk faktörleri. (Ed. Çörtük M.). Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi Kitapları, 2021.
29. Arslan DT, Ağırbaş İ. Sağlık çıktılarının ölçülmesi: QALY ve DALY". Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi. 13 (2017): 99-126.
30. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet].2020. Erişim adresi: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
31. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of obstructive lung disease initiative (BOLD): Rationale and Design. COPD 2005; 2: 227-83.
32. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020; 396:1204-22.
33. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, Smith GD, Upton M, Hawthorne V, Sin DD, Man SFP, Eeden SV, Mapel DW, Vestbo J. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal 2006 27: 627-643.
34. Türk Toraks Derneği. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi uzlaşma raporu. TDD A-1, Ankara. 2010:5-63.
35. Alsubheen SA, Beauchamp M, Ellerton C, Goldstein R, Alison J, Dechman G, Haines KJ, Harrison S, Holland A, Lee A, Marques A, Spencer L, Stickland M, Skinner EH, Brooks D. Age and sex differences in balance outcomes among individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at risk of falls. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Apr; (19):166-173.
36. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.(Internet). 2021. Erişim adresi: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf)
37. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. Eur Respir J. 1997; 10(4):822-7.
38. Perez TA, Castillo EG, Ancochea J, et al. Sex differences between women and men with COPD: a new analysis of the 3CIA study. Respir Med. 2020;171:106105.
39. McGrady T, Mannino DM, Malanga E, Thomashow BM, Walsh J, Sandhaus RA, et al. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

- patients reporting alpha-1 antitrypsin deficiency in the WebMD lung health check database. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. 2015; 2(2):141-50.
40. World Health Organization. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997; 75(5):397-415.
  41. Köhnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*. 2008 Jan; 121(1):3-9.
  42. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Metaanalyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: A summary of 20 years' research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 618-31.
  43. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59-65.
  44. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007; 370(9589):765-73.
  45. Byanova K, Kunisaki KM, Vasquez J, Huang L. Chronic obstructive pulmonary disease in HIV. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2021; (15): 71-87.
  46. Emiralioglu N, Aslan D. çocukluk çağı akciğer hastalıklarında sağlıklı beslenmenin önemi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2021.
  47. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373:111-22.
  48. Bush A. COPD: A pediatric disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008; (5): 53-67.
  49. Karlıkaya C, Öztuna F, Aytumur Solak Z, Özkan M, Örsel O. Tütün kontrolü. *Toraks Dergisi* 2006; 7(1): 51-64.
  50. Kartaloğlu Z. Sosyoekonomik Durum ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. Jan/Feb2013, Vol. 12 Issue 1, p87-96. 10p.
  51. Ko FWS, Hui DSC. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2012; 17(3):395-401.
  52. Çilingir BM. Hava kirliliği ve akciğer. *J Contemp Med*. 2016; (6): 131-137.
  53. Şahan C. Mesleki KOAH tanısına yaklaşım. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2019; 7(2): 67-73.
  54. Tsiligianni IG, van der Molen T. A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD. *Respiratory Research* 2010, (11):171.

55. Brashier BB, Kodgule R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2012. (60): 17-21
56. Barnes J. Inflammatory endotypes in COPD. 2019; 74(7):1249-1256. Macnee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007;28:479-513.
57. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. In Saryal S, Acıcan T. ed. *Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*; 2003: 21-33.
58. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive lung disease. *Nature Reviews* 2008; 8: 183-92.
59. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24 hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes. Results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014;15:122.
60. Demir G, Akkoca, Doğan R, Saryal S, Karabıyıköğlü G. KOAH'ta dispne ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51(4): 365-372.
61. Avdeev SN , Vizel AA, Abrosimov VN, Zaicev AA, Ignatova GL, Khamitov RF, Mikhaylusova MP, Shapovalova JS, Pavlysh EF, Trofimov BI, Emelyanov AV, Martynenko TI , Martynenko VA, Kostina NE, Chizhov DA, Chizhova OY, Kuzubova NA, Makova EV , Makarova EV. management of cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of the multicenter randomized placebo-controlled clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1243-1253.
62. Huang WC, Tsai YH, Wei YF, Kuo PH, Tao CW, Cheng SL, Lee CH, Wu YK, Chen NH, Hsu WH, Hsu JY, Wang CC, Lin MS. Wheezing, a significant clinical phenotype of COPD: experience from the Taiwan Obstructive Lung Disease Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 7(10):2121-6.
63. Tsiligianni, I., Kocks, J.W.H. Daytime symptoms of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Prim. Care Respir. Med*. 2020; 30: 6.
64. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:95-109.
65. G. Viegi, F. Pistelli, D. L. Sherrill, S. Maio, S. Baldacci, L. Carrozzi. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *European Respiratory Journal*. 2007, 30 (5) 993-1013.
66. Solomen S, Aaron P. Breathing techniques – A review. *IJPESH*. 2015; 2: 237-41.

67. B Maitre, T Similowski, JP Derenne. Physical examination of the adult patient with respiratory diseases: inspection and palpation. *European Respiratory Journal* Sep 1995, 8 (9) 1584-1593.
68. Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş, Yıldız Ö, Kıyan E, Gemicioğlu B, Saryal S. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. *TurkThorac J.* 2019;20(1):69-89.
69. Billington CK, Penn RB, Hall IP.  $\beta_2$  Agonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;237:23-40.
70. Demirci NG, Sariaydın M, Günay S. KOAH tedavisinde yeni bronkodilatörler ve kombinasyonları. *Tuberk Toraks* 2016;64(3):240-245.
71. Yılmaz A, Sezgi C, Yılmaz H, Tanriverdi H. KOAH olgularında teofilinin yan etkileri ile hasta yaşı ve kan elektrolitleri arasındaki ilişki. 2011; 25(2):81-87.
72. Haylı ÇM. Zihinsel engelli çocuklar ve annelerinde uyku sorunları ve çözüm önerileri. *J Turk Sleep Med.* 2022;9:1-4.
73. Şayık D, Açıköz A, Mutlu F. Koronavirüs pandemisinde sağlık personellerinin uyku kalitesi: meta-analiz. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2021;1:1-6.
74. Şahin L, Aşçıoğlu M. Uyku ve uykunun düzenlenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences).* 2013; 22(1): 93-98.
75. Saygın M, Özgüner MF. Uykunun mikro yapısı ve mimarisi. *Uyk. Bült.* 2020; 1 (1): 19-29.
76. Öztürk Ö. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Uyku. *Solunum* 2011;13(2): 67-77.
77. İnönü Köseoğlu H. COVID-19 pandemisi ve uyku bozuklukları: COVID-somnia. *Tuberk Toraks* 2021;69(3):387-391.
78. Genç S, Dikmen N. Yeni uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3): ICSD-3 ile uykuda solunum bozuklukları sınıflamasındaki değişiklikler. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg.* 2017; 8(31): 23-31.
79. Sun JL, Chiou JF, Lin CC. validation of the taiwanese version of the athens insomnia scale and assessment of insomnia in taiwanese cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2011; 41(5):904-914.
80. Keskin N, Tamam L. Uyku bozuklukları: sınıflama ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2018;27(2):241-260.
81. Ursavaş A. Yeni uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3) uykuda solunum bozukluklarında neler değişti? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2014; 2 (2): 139-151.

82. Demet MM. İnsomniler. *J Turk Sleep Med*. 2016;3(1):37-3.
83. Schutte-Rodin S; Broch L; Buysse D; Dorsey C; Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4(5):487–504.
84. Gümüştakım RŞ, Kuş C, Uzkar M. Tıp fakültesi öğrencilerinde gündüz uykululuğunun ve uyku hijyeninin değerlendirilmesi. *J Turk Sleep Med* 2020; 7(1):52-62.
85. Odabaşıoğlu ME, Dedeoğlu T, Kasırğa Z, Sünbül F. üniversite öğrencilerinde uyku hijyeni. *GUSBD* 2017; 6(4): 204-212.
86. Özdemir PG, Boysan M, Selvi Y, Yıldırım A, Yılmaz E. Psychometric properties of the turkish version of the sleep hygiene index in clinical and non-clinical samples. *Comprehensive Psychiatry*, 2015; 59:135–140.
87. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015; 11(3): 259-70.
88. Konermann M, Lück G, Rawert B, Pirsig W. Effect of the long-acting beta-2 agonist inhalant formoterol on the quality of sleep of patients with bronchial asthma. *Pneumologie*. 2000;54(3):104-9.
89. Martin RJ, Bartelson BL, Smith P, Hudgel DW, Lewis D, Pohl G, Koker P, Souhrada JF. Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. *Chest*. 1999 May;115(5):1338-45.
90. Martin RJ, Pak J. Overnight theophylline concentrations and effects on sleep and lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):540-4.
91. Suerdem M, Gunen H, Akyildiz L, Cilli A, Ozlu T, Uzaslan E, Abadoglu O, Bayram H, Cimrin AH, Gemicioglu B, Misirligil Z. Demographic, clinical and management characteristics of newly diagnosed copd patients in Turkey: a real-life study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15:261-267.
92. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, et al. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008;63:402-407.
93. Mullerova H, Lu C, Tabberer M. Prevalence and Burden of Breathlessness in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Managed in Primary Care. 2014; . *PLoS ONE* 9(1): e85540.
94. Murgia N, Gambelunghe A. Occupational COPD—The most under-recognized occupational lung disease? *Respirology, special issue: Occupational Lung Health*. 2022; 27(6): 399-410.

95. Bozkurt N, Bozkurt AI. Effects of active/passive smoking exposure in patients with COPD. *Ankara Med J*, 2022;(1):93-103.
96. Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and SocioEconomic Status: a Systematic Review. *Journal of COPD*, 2012; 9:216–226.
97. Li SQ, Sun XW, Zhang L, Ding YJ, Li HP, Yan YR, Lin YN, Zhou JP, Li QY. Impact of insomnia and obstructive sleep apnea on the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Medicine Reviews*.2021;58.
98. W. Cormick, L.G. Olson, M.J. Hensley, N.A. Saunders. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1986;41:846-854.
99. V. Bellia, F. Catalano, N. Scichilone, R.A. Incalzi, M. Spatafora, C. Vergani, et al. Sleep disorders in the elderly with and without chronic airflow obstruction: the SARA study. *Sleep*.2003; 26:318-323.
100. R. Budhiraja, T. Roth, D.W. Hudgel, P. Budhiraja, C.L. Drake. Prevalence and polysomnographic correlates of insomnia comorbid with medical disorders. *Sleep*. 2011;34:859-867.
101. Y.T. Xiang, T.S. Wong, J. Tsoh, G.S. Ungvari, C.U. Correll, F.W. Ko, et al. Insomnia in older adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Hong Kong: a case-control study. *COPD*. 2014; 11:319-324.
102. E.S. Ford, T.J. Cunningham, W.H. Giles, J.B. Croft. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among U.S. adults from 2002 to 2012. *Sleep Med*. 2015;16: 372-378.
103. W.H. Ban, H. Joo, J.U. Lim, H.H. Kang, H.S. Moon, S.H. Lee. The relationship between sleep disturbance and health status in patients with COPD. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018;13:2049-2055.
104. Husby R, Lingjærde O. Prevalence of reported sleeplessness in northern Norway in relation to sex, age and season. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;81:542-547.
105. Weyerer S, Dilling H. Prevalence and treatment of insomnia in the community: results from the upper bavarian field study. *Sleep*. 1991;14(5):392-8.
106. Quera-Salva MA, Orluc A, Goldenberg F, Guilleminault C. Insomnia and use of hypnotics: study of a French population. *Sleep*.1991;14:386-391.
107. Batum M, Batum Ö, Can H, Kısabay A, Göktalay T, Yılmaz H. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında evrelere göre uyku yakınmalarının şiddetinin değerlendirilmesi. *Journal of Turkish Sleep Medicine*. 2015;3:59-64.

108. Huang YQ, Gou R, Diao YS, Yin QH, Fan WX, Liang YP, Chen Y, Wu M, Zang L, Li L, Zang J, Cheng L, Fu P, Liu F. Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(1):58-66.
109. Soysal P, Smith L, Dokuzlar O, Isik AT. Relationship between nutritional status and insomnia severity in older adults. *JAMDA* 2019; 1593-1598.
110. Byrne EM. The relationship between insomnia and complex diseases-insights from genetic data. *Genome Med*. 2019;11(1):57.
111. Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1099-107.
112. Ryan S, Doherty LS, Rock C, Nolan GM, McNicholas WT. Effects of salmeterol on sleeping oxygen saturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;79(6):475–81
113. Chartier-Kastler E, Leger D, Comet D, et al. Prostatic hyperplasia is highly associated with nocturia and excessive sleepiness: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2012;2(3):e000505.

