

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BOLU İL MERKEZİNDE KRONİK OBSTRÜKTİF
AKCİĞER HASTALIĞI PREVALANSININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Suat KONUK

BOLU – 2009

TEŞEKKÜR

Çalışma disiplini, edindiği bilgi, birikim ve deneyimleri yeni koşullara süratle uygulayabilme yeteneği ile kendime örnek aldığım, asistanlık sürem boyunca eğitimim için her türlü fedakarlığa katlanmış, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam, Doç. Dr. Tuncer TUĞ'a;

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. E. Bahar KURT'a, öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Fahrettin TALAY'a;

Rotasyonlarım süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım Dahiliye Anabilim Dalı öğretim üyeleri, Radyodiagnostik Anabilim Dalı öğretim üyeleri, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Rotasyonum süresince, hayatımın çok özel bir döneminde yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, hekimlikleriyle olduğu kadar insanlıklarıyla da kendime örnek aldığım Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Peri Meram ARBAK'a ve öğretim üyeleri Doç. Dr. Öner BALBAY ve Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA'ya;

Yardımlarından dolayı Bolu İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Aile Hekimliği Bürosu çalışanlarına;

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemşire ve personeline;

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem ve babama;

Hayatıma kattığı tüm güzellikler için kızım Lila Su'ya;

Son olarak hayatımı paylaştığım, varlığıyla bana güç veren, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca gösterdiği sonsuz destek, anlayış ve yardımları için eşim Dr. Neşe KONUK'a teşekkür ederim.

Dr. Suat KONUK

ÖZET

Konuk S. Bolu İl Merkezinde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Prevalansının Değerlendirilmesi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Tezi, Bolu 2009.

Günümüzde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tüm dünya ülkelerinde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Diğer hastalıkların mortalite oranlarının yıllar içinde düşmesine karşılık KOAH prevalansı ve mortalitesi giderek artış göstermektedir. Bu araştırma Bolu il merkezinde KOAH prevalansını belirlemek amacıyla yapıldı. Bolu il merkezinde oturan, ev tespit fişlerinden rastgele yöntemle seçilen 35 yaş ve üstü 500 kişiye solunum fonksiyon testi yapıldı. Çalışmaya katılan bireylerden 285'i (%57) erkek, 215'i (%43) kadın idi. Solunum fonksiyon testi "The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease" (GOLD) kriterleri ile birlikte değerlendirildiğinde KOAH prevalansı %8.6 (43 kişi) bulundu. KOAH tespit edilen hastaların hiç biri hafif evrede değildi. %34.88'i orta, %41.86'sı ağır ve %23.25'i çok ağır evrede idi. KOAH tespit edilen hastaların %97.67'sinde sigara içme öyküsü vardı. Çalışmaya katılan erkeklerin %9.82'sinde (28 kişi), kadınların %6,97'sinde (15 kişi) KOAH saptandı. Sonuç olarak KOAH'ın, Bolu il merkezinde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: KOAH, epidemiyoloji, prevalans

ABSTRACT

Konuk S. Prevalence of Chronic Obstructive Lung Disease in Bolu Province of Turkey. Abant İzzet Baysal University İzzet Baysal Faculty of Medicine, Thesis in Pulmonary Medicine, Bolu 2009. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is increasingly recognized as a leading cause of global morbidity and mortality. In this study, we aimed to investigate COPD prevalence in Bolu province of Turkey. Adult population over 35 living in central Bolu was enrolled to the study. They were selected according to random methods based on regional inhabitant listings. 500 adult persons were finally enrolled to the study. Of 500, 285 (57%) were males and 215 (43%) were females. Spirometry was evaluated according to GOLD criteria. COPD prevalence was found as 8.6% (n:43). GOLD Stage distribution of COPD cases were as follows: None was in mild stage. 34.9%, 41.9% and 23.3% of COPD patients was in moderate, severe and very severe stage, respectively. 97.7% of COPD patients had a smoking history. COPD prevalence was 9.82% (n:28) in male COPD patients, and 6.9% (n:15) in female patients. In conclusion, COPD is an important public health problem in central Bolu province.

Key Words: COPD, epidemiology, prevalence

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Hastalığın Sınıflandırılması.....	4
2.3. Ayırıcı Tanı.....	8
2.4. Epidemiyoloji.....	9
2.5. Risk Faktörleri.....	9
2.5.1. Konakçı ile İlgili Faktörler.....	10
2.5.2. Çevresel Faktörler.....	14
2.6. KOAH'ın Klinik Özellikleri.....	16
2.7. Patogenez ve Fizyopatoloji.....	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	20
3.1. Araştırmanın Şekli ve Yapıldığı Yer.....	20
3.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi.....	20
3.2.1. Araştırmanın Değişkenleri.....	20
3.3. Veri Toplama Araçlarının Özellikleri.....	21

3.4. Verilerin Toplanması.....	22
3.5. Bilgilendirilmiş Onam.....	22
3.6. Araştırmaya Alma ve Araştırmadan Dışlama Kriterleri.....	22
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Tanımlayıcı Bulgular.....	24
4.2. Karşılaştırmalı Bulgular.....	31
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53

EKLER

EK 1: Hastane Etik Komitesi İzin Belgesi

EK 2: Anket Formu

SİMGELER ve KISALTMALAR

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

ERS: Avrupa Solunum Topluluğu

ATS: Amerikan Toraks Derneği

GOLD: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim

FEV₁: İlk saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

FVC: Zorlu vital kapasite

MRC: Medical Research Council

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

NHANES 3: Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması

ECRHS: Avrupa topluluğu solunumsal sağlık araştırması

IPERBOC çalışması: KOAH'ın İspanya'daki epidemiyolojisi çalışması

PLATİNO projesi: Latin Amerikada'ki KOAH prevalansını tespit etme projesi

DALY: Ölümle uygunlaştırılmış yaşam yılı

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BOLD çalışması: “Akciğer Hastalıklarının Yüğü” çalışması

ICD: Uluslararası Hastalık Klasifikasyonu

AAT: alfa-1 antitripsin

TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

C5a: Kompleman 5a

TIMP-2: Metalloproteinaz-2 Doku İnhibitör Geni

mEH: Mikrozomal Epoksid Hidrolaz

GST: Glutasyon S-transferaz

MSİ: Mikrosatellit DNA İnstabilitesi

CFTR: Kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyicisi

MMEF: Maksimal Mid Expiratuvar Flow

PM₁₀: 10mm'den küçük inhale edilebilen partiküler madde

BKİ: Beden Kitle İndeksi

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

MMPs: Matriks metalloproteinaz

SLPI: Sekratuar lökoproteinaz inhibitör

PEF: Zirve Ekspiratuvar Hacim

BTS: İngiliz Toraks Derneği

NICEPOD: Kuzey İrlanda KOAH epidemiyolojisi ve yüğü

TABLÖLER

Tablo		Sayfa
1	KOAH'ta kullanılan solunum fonksiyon testleri.	5
2	Güncelleştirilmiş GOLD kriterlerine göre KOAH evrelendirilmesi	7
3	KOAH için risk faktörleri	10
4	Araştırma grubunun genel özellikleri	24
5	Araştırma popülasyonunun meslek grupları	25
6	Araştırmaya katılan bireylerin farklı solunum fonksiyon testi sonuçları	26
7	Araştırmaya katılan bireylerde öksürük, balgam çıkarma, hırıltı atağı ve nefes darlığı gibi semptomların sıklığı	27
8	Araştırmaya katılan bireylerin MRC dispne skalasına göre nefes darlığı özellikleri	27
9	Çalışma grubumuzdaki bireylerin sigara kulanma özellikleri	28
10	Çalıştığı işyerinde toz veya kimyasal duman veya gaz maruziyeti bulunan bireylerin oransal dağılım özellikleri	28
11	Çalışma grubundaki KOAH'lı hastaların tanı, obstrüksiyon parametreleri ve semptom özellikleri	29
12	KOAH'lı olgularımızda risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımı	30
13	KOAH'lı olgularımızın KOAH evrelerine göre dağılımı	30
14	KOAH'lı hastaların SFT sonuçları, sigara maruziyeti (paket-yıl) ve yaş ortalamaları ile KOAH tespit edilmeyen bireylerin karşılaştırılması	31
15	Araştırmaya katılan bireylerin sigara, mesleksi maruziyet, biomass maruziyeti ve pasif sigara dumanının, FEV ₁ (beklenenin) yüzdesi ve FEV ₁ /FVC değerleri ile ilişkisi	32
16	Halbert ve arkadaşlarına (73) göre dünyadaki KOAH prevalans tahminleri	36
17	Ülkemizde sınırlı sayıda yapılan KOAH prevalans çalışmaları	45

18	KOAH'ta 1990 yılında gerçekleşen ve 2020 yılı için öngörülen küresel yük	47
19	Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye genelinde tüm hastanelerde kronik bronşit, amfizem ve astım nedeniyle taburcu edilen ve ölen hasta sayıları	50

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
1	Obstüktif hastalarda volüm-zaman eğrisi	6
2	KOAH'ta zorlu ekspiratuar eğri ile obstrüksiyon ilişkisi	6
3	Kronik bronşit, amfizem ve astım hastalarına ait alt grupları gösteren oransız “Venn” şeması.	8

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tam olarak reversibl olmayan bir hava akımı kısıtlanması ile kendini gösteren önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması, akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal enflamatuvar yanıtla bağlantılı olarak gelişmekte ve genellikle ilerleyici özellik göstermektedir. Sigara kullanımı KOAH gelişiminin en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar KOAH akciğerleri tutan bir hastalık olsa da ciddi sistemik sonuçlara yol açabilmektedir (1).

Dünya’da KOAH önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya üzerinde 600 milyon KOAH’lı hasta olduğu ve bu hasta grubunun her yıl 2.5 milyonunun öldüğü tahmin edilmekle birlikte bu rakamın önümüzdeki yıllarda daha da artması beklenmektedir. Uzun süre sigara içiminin ve zararlı gaz ve partiküllerin kronik inhalasyonunun yol açtığı hastalık, akciğer fonksiyonlarında %50’ye ulaşan kayıplar gelişinceye kadar ciddi belirti vermemektedir. Bu durum, mevcut hastaların sadece %25’inin sağlık kuruluşlarınca bilinmesine yol açmaktadır (2). Genel olarak KOAH’lı hastaların düşük sosyokültürel düzeydeki yaşlı, yoksul hastalar oluşu ve hekimlerin, hastalığın erken tanısı ve etkin tedavisi konusunda yeterli birikim ve duyarlılığa sahip olmamaları, hastalığın uzun süredir ihmal edilmesine yol açmıştır.

Türkiye’de 2.5-3 milyon KOAH’lı hastanın bulunduğu tahmin edilmektedir. Sağlık Bakanlığı’nın 2000 yılı verilerine göre, KOAH’lı hastaların her yıl 158 bini hastanelere yatırılmakta ve bu hastaların yaklaşık 2000’i hastanelerde ölmektedir. Ülkemizde sigara içme alışkanlığının yaygın olması, KOAH tanısının temelini oluşturan spirometrik testlerin birinci basamak sağlık kuruluşlarımızda yeterli düzeyde kullanılmaması, hastalığın tanı, korunma, tedavi ve izlenmesi konusunda gözlenen yetersizlikler, KOAH’ın Türkiye açısından da ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu düşündürmektedir (3).

KOAH mortalitesi yıllar içerisinde giderek artış göstermektedir. Buna rağmen ülkemizde KOAH prevalansı ile ilgili çalışmalar çok yetersizdir. Biz de bu araştırmayla, Bolu il merkezinde KOAH prevalansını tespit etmeyi amaçladık. Çalışmamız; KOAH prevalansı ile ilgili Batı Karadeniz bölgesinde yapılmış olan büyük boyutlu çalışmalardan biridir.

Bu çalışmanın, lkemizdeki KOAH prevalansı ile ilgili olarak yapılması planlanan araştırmalara da önemli katkılar sağlayabileceğine inanmaktayız. Ayrıca, KOAH'ın Bolu'daki yaygınlığını ve nedenlerini belirlemenin, koruyucu hekimlik açısından da önemli yararlar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tam olarak geri dönüşlü olmayan bir hava akımı kısıtlanması ile kendini gösteren önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyici özellik göstermekte, akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal inflamatuvar yanıtla bağlantılı olarak gelişmekte ve primer olarak sigara kullanımından kaynaklanmaktadır. Her ne kadar KOA akciğerleri tutan bir hastalık olsa da ciddi sistemik sonuçlara yol açabilmektedir (1). KOA terimi amfizem ve kronik bronşit hastalıklarını içermektedir. Amfizem patolojik bir tanımlamadır ve çeşitli zararlı etkenlere karşı terminal bronşiyollerin distalindeki akciğer kısımlarında fibrozis olmadan duvar destrüksiyonu ile giden anormal ve kalıcı hava yolu genişlemesidir. Kronik bronşit klinik bir tanımlamadır ve birbirini izleyen iki yılın en az üç ayının çoğu günlerinde öksürük ve balgam çıkarma semptomlarının ön planda izlendiği bir dönemdir (4).

Thomas L. Petty ve arkadaşlarının belirttiğine göre, KOA terimi ilk defa 1966'da Burrows ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (5). Burrows ve arkadaşları, İngiltere'deki kronik bronşitli hastalarla Amerika Birleşik Devletleri'ndeki amfizemli hastaların ortak özellikler gösterdiğini ve bu hastalık spektrumunun KOA olarak tanımlanabileceğini ileri sürdüler. 1970'lerde KOA'nın tanımı hakkında yapılan çalışmaların özetine göre KOA: "Kronik bronşit ile amfizemin bir karışımıdır. Sigara içimi ile birlikte ve öksürük, nefes darlığı, erken morbidite ve mortaliteyle karakterizedir". 1980'lerde KOA'nın tanımı hakkında yapılan çalışmaların sonucuna göre KOA: "İlerleyici hava yolu kısıtlanması ile birlikte sigara içenlerin hastalığıdır. Yaş arttıkça kötüleşir ve ailesel özelliği vardır" (5).

KOA'nın tanımı, yıllar içerisinde ortaya konan yeni klinik araştırmalarla değişiklik göstermiştir. Avrupa Solunum Derneği'nin (ERS) 1995'te bildirdiği uzlaşma raporuna göre KOA: "Düşük maksimum ekspiratuvar akım ve yavaşlamış zorlu akciğer boşalması ile karakterize, yavaş ilerleyen ve genellikle geri dönüşümsüz bir bozukluktur." (6). Amerikan Toraks Derneği'ne (ATS) göre KOA: "Kronik bronşit veya amfizeme bağlı hava akımında kısıtlanma ile karakterize bir hastalık

durumudur. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyici olup, kısmen reversibilite gösterebilir ve hava yolu hiperreaktivitesi de tabloya eşlik edebilir.” (7).

KOAH’ın değişik topluluk ve dernekler tarafından farklı tanımlamaları nedeniyle bu hastalıkla mücadelede genel bir strateji belirlemede güçlükler bulunmaktadır. Bu sorunu fark eden ATS ve ERS, 1995’de KOAH’lı hastaların tanı ve tedavi standartlarını belirledikleri raporu güncelleştirmek amacıyla 2004 yılında bir araya geldiler. KOAH’lı hastaların tanı ve tedavi standartlarını belirlemede ortak hareket etmeyi amaçlayan bir uzlaş raporu olan Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)’i yayınladılar (2). Bu girişim KOAH’la mücadelede dünya çapındaki en büyük oluşum kabul edildi ve KOAH’ın ortak tanımı yapıldı. Bu tanıma göre KOAH: “Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur ve tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava yolu kısıtlanması ile karakterizedir. Hava yolu kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve başta sigara olmak üzere zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerin anormal inflamatuvar cevabıyla birliktedir. KOAH öncelikle akciğerleri etkilese de önemli sistemik etkileri de vardır.” GOLD 2006 yılında tekrar güncellenmiştir. Yeni tanıma göre: “Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tam olarak geri dönüşlü olmayan bir hava akımı kısıtlanması ile kendini gösteren önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyici özellik göstermekte, akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal enflamatuvar yanıtla bağlantılı olarak gelişmekte ve primer olarak sigara kullanımından kaynaklanmaktadır. Her ne kadar KOAH akciğerleri tutan bir hastalık olsa da ciddi sistemik sonuçlara yol açabilmektedir.”

Bronşektazi, kistik fibrozis, bronşiolitis obliterans, astım ve tüberküloza ikincil fibrozis gibi hastalıklarda da geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması görülebilir. Fakat bu hastalıklar, KOAH tanımı içinde değerlendirilmezler (8).

2.2. Hastalığın Sınıflandırılması

KOAH'lı hastalar birbirlerinden farklı özellikler gösterirler. Bu nedenle hastaları standart bir şekilde sınıflandıracak bir evreleme sisteminin kullanılması, hastalığın izlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracağı düşünülmüştür.

Böyle bir sistemin epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda, sağlık harcamalarının planlanmasında, prognozun belirlenmesinde ve klinik önerilerin uygulanmasında sayılamayacak kadar çok yararı vardır (9).

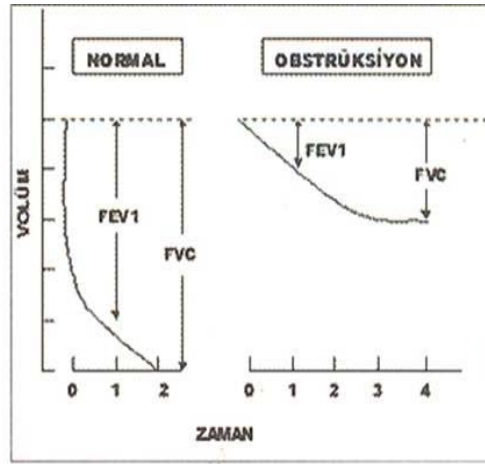
KOAH'lı hastalarda hastalığın ağırlığını evrelendirmek üzere nefes darlığı, hava akımının sınırlanması ve gaz alışverişindeki anormallikler gibi faktörlerin birlikte değerlendirilmesi idealdir. Ancak, bu faktörler arasındaki ilişkiyi niceliksel olarak tanımlayan hiçbir veri yoktur (10). Solunum fonksiyon testleri KOAH'ın tanısı, şiddetinin belirlenmesi ve hastalık seyrinin izlenmesi ve prognozunun belirlenmesi için kullanılmaktadır (11). KOAH'lı hastalarda morbidite ve mortalite ile en yakından bağıntılı parametre “birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm” (FEV₁) olduğu için, hastalığın ağırlığı, hava yolu obstrüksiyonunun derecesine göre belirlenir. Daha önce hastalığın belirlenmesinde birçok spirometrik sınıflandırma kullanılıyordu. ERS'nin 1995'de kabul ettiği sınıflandırmaya göre hastalık, FEV₁/FVC'nin kadınlarda beklenenin %89'unun, erkeklerde %88'inin altında olması koşuluyla, FEV₁ beklenen değerin %70 ve üzerinde ise hafif KOAH, %50-69 ise orta şiddette KOAH, %50'nin altında ise ağır KOAH olarak tanımlanmıştı (6).

Tablo 1: KOAH'ta kullanılan solunum fonksiyon testleri.

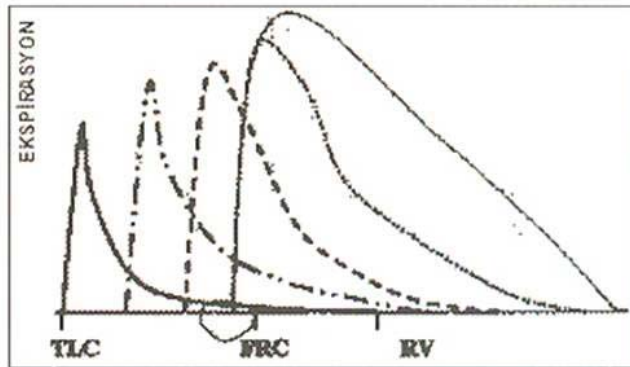
Ekspiratuvar akımlar	FEV ₁ , FVC, FEF 50, FEF 75, PEF _R
Havayolu rezistansı	Raw, Gaw, SRaw, sGaw
Akciğer volümleri	TLC, RV, FRC, VC
Akciğer gerilme güçleri	V/P eğrisi, PL _{max} , PL _{max} /TLC, C _{st} , L, K
Ventilasyon	VE, MVV
Kas gücü	P _{imax} , P _{emax}
Küçük havayolları	SBNT Frequency dependence of compliance CV, V _{max} 50, VisoV
Gaz değişimi ve transportu	PaO ₂ , PaCO ₂ , VD/VT, SaO ₂ , CaO ₂ Q, SOD, A-aDO ₂ , DLCO, Q _s /QT, V sintigrafi, Q sintigrafi, Multipl inert gaz eliminasyonu

Toraks Derneği'nin 2000 yılında kabul ettiği sınıflandırmaya göre hastalık, FEV₁/FVC'nin kadınlarda beklenenin %89'unun, erkeklerde %88'inin altında olması koşuluyla, FEV₁ beklenen değerin %70'inden yüksek ise hafif, %50-70 ise orta şiddette, %50-35'i ise ağır ve %35'inin altında ise çok ağır KOAH olarak kabul edildi (9).

Zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan FEV₁ ölçümünün kolaylığı ve hava yolu dinamiğini yansıtan parametrelere oranla değişkenliğinin daha az olması nedeniyle havayolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir. Hem volüm-zaman, hem de akım-volüm eğrilerinden elde edilebilir (11).



Şekil 1. Obstrüktif hastalarda volüm-zaman eğrisinde FEV₁ ve FVC azalır.



Şekil 2. KOAH'ta zorlu ekspiratuar eğri konkavlaşır, obstrüksiyonun şiddeti arttıkça bu etki belirginleşir.

2006 yılında GOLD'un yayınladığı çalışma raporuna göre Toraks Derneği'nin kabul ettiği sınıflandırma da değişmiştir (1). Bu sınıflandırmaya göre, Evre I hafif KOAH'tır. Hafif hava yolu kısıtlanması (FEV₁/FVC beklenen değerin

<70%'i, fakat FEV₁ beklenenin $\geq$ %80) ile birlikte genellikle (her zaman bulunmamakla birlikte) kronik öksürük ve balgam eşlik edebilmektedir. Bu evrede kişi akciğer fonksiyonlarının bozuk olduğunun farkında olmayabilir. Evre II orta KOAH'tır. Hava yolu kısıtlanmasının kötüleşmesi (FEV₁ beklenen değerin %50'si ile %80'i arasındadır) ve egzersiz dispnesiyle birlikte semptomlarda ilerleme ile karakterizedir. Bu evre, hastaların nefes darlığı nedeniyle tedavi aradığı evredir. Evre III ileri KOAH'tır ve FEV₁/FVC beklenen değerin %70'inden düşük, fakat FEV₁ beklenenin % 30 ile 50 arasındadır. Evre IV çok ileri KOAH'tır. Ciddi hava yolu kısıtlanması (FEV₁<%30) veya solunum yetmezliğinin varlığı veya sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları ile karakterizedir (Tablo 2).

Hastalarda bu komplikasyonlar var ise, FEV₁ beklenin %30 unun üzerinde olsa bile bu hastalar evre IV (çok ileri KOAH) kabul edilir (1).

Tablo 2: Güncelleştirilmiş GOLD kriterlerine göre KOAH evrelendirilmesi.

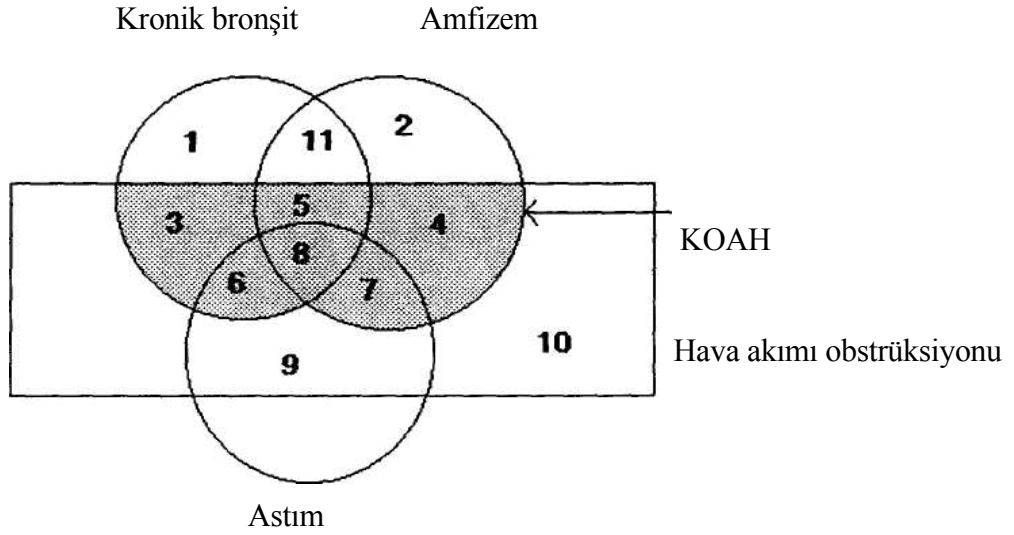
	Evre	FEV ₁ /FVC (beklenen değere göre)	FEV ₁ % (beklenen değerin %'si olarak)
Evre I:	Hafif KOAH	< %70 Kronik semptomlar var veya yok	$\geq$ 80 Kronik semptomlar var veya yok
Evre II:	Orta KOAH	< %70 Kronik semptomlar var veya yok	80 –50 Kronik semptomlar var veya yok
Evre III:	İleri KOAH	< %70 Kronik semptomlar var veya yok	50–30 Kronik semptomlar var veya yok
Evre IV:	Çok ileri KOAH	< %70 Kronik semptomlar var veya yok	<30 Kronik semptomlar var veya yok

Öksürük, balgam, dispne ve/veya KOAH'a özgü risk faktörleriyle karşılaşma öyküsüne sahip hastalarda, KOAH varlığından kuşulanılmalıdır. Tanı için spirometri yapılmalıdır. Beklenen değere göre FEV₁/FVC $\leq$ %70 olması, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlaması varlığını gösterir kriter olarak kabul edilmektedir. FEF 25-75% değerinin beklenenin %65'inden düşük olması küçük hava yolu obstrüksiyonunun varlığını gösterdiği kabul edilmektedir (1,3).

2.3. Ayırıcı Tanı

KOAH ayırıcı tanısında hava kısıtlaması ile seyreden hastalıklar yer almaktadır. Bu hastalıkların başında astım gelmektedir. Sigara içme öyküsü, tam geri dönüşlü olmayan hava yolu obstrüksiyonu, KOAH'ı düşündüren radyolojik bulgular, difüzyon kapasitesinde düşüklük ve kronik hipoksemi, KOAH tanısını desteklerken atopi ve reversibilite varlığı astım lehine bulgulardır (12-14).

Kronik bronşit, amfizem, astım ve hava akım kısıtlaması arasındaki ilişki "Venn" diagramı ile ortaya konmuştur (Şekil 1) (7,15).



Şekil 3: Kronik bronşit, amfizem ve astım hastalarına ait alt grupları gösteren "Venn" şeması.

Hava yollarındaki obstrüksiyonun tamamen geri dönüşümlü olduğu astım hastaları (alan 9) KOAH'lı kabul edilmez. Obstrüksiyonun geri dönüşümsüz olduğu astım hastalarını, hava yollarında hiperreaktivite ile birlikte kısmen geri dönüşümlü obstrüksiyon bulunan kronik bronşit ve amfizem hastalarından ayırt etmek güçtür (alan 6,7 ve 8). Hava yolu obstrüksiyonuna sahip kronik bronşit ve amfizem genellikle birlikte bulunur. Alan 5 ve bazı olgularda bu iki hastalığa astımda eşlik eder (alan 8). Sigara dumanı gibi kronik iritanlara maruz kalan astımlılarda (alan 6), kronik bronşitin özelliği olarak bilinen kronik produktif öksürük gelişebilir. Hava yollarında obstrüksiyon bulunmayan ve/veya amfizem hastaları (alan 1, 2 ve 11)

KOAH'lı olarak değerlendirilmez. Bronşektazi, kistik fibrozis veya obliteratif bronşiolit gibi özgül etyoloji ve patolojiye sahip hastalıklara bağlı hava yolu obstrüksiyonu bulunan olgular (alan 10) KOAH tanımı dışında kalmaktadır. Benzer şekilde bissinozis, hipogammaglobulinemi, lenfanjiyoleiomyomatozis gibi bazı interstisyel akciğer hastalıkları da kronik hava akımı obstrüksiyonuna sebep olabilirler, ancak KOAH kapsamına alınmazlar (8,9,14).

2.4. Epidemiyoloji

KOAH, dünyada morbidite ve mortalitesi giderek artmakta olan önemli bir sağlık problemidir. KOAH prevalansı ile ilgili tahminler, hastalığın tanımlanması ve hava akımı kısıtlanmasında kullanılan ölçüte göre farklılık gösterebilir. Hava akımı kısıtlanması varlığına dayalı prevalans tahminleri en güvenilir tahminlerdir. Buna karşılık, semptomlar, hastanın ifadesi ve doktor tanısı gibi parametrelere dayalı tahminlerin duyarlılık ve özgüllükleri oldukça sınırlıdır (6, 16).

KOAH, tüm dünyada en sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Başta sigara olmak üzere, mesleksi toz maruziyeti, hava kirliliği, biomass maruziyeti gibi bir çok risk faktörü KOAH gelişimine neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre KOAH 2020 yılında en sık görülen hastalıklar arasında 12. sıradan 5. sıraya, en sık ölüm nedenleri arasında da 6.sıradan 3.sıraya çıkacaktır (15, 16). Her yıl 2,5-3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir ve dünya sağlık örgütünün verilerine göre dünyada 600 milyon KOAH hastası vardır. KOAH üçüncü dünya ülkelerinde en hızlı artan hastalıklar arasındadır. Ölüm oranları sigara içiminin kümülatif etkisini gösterecek şekilde, 45 yaşın üzerindeki hastalarda artmaktadır (3).

Hastalığın oluşturduğu ekonomik ve sosyal yük oldukça ileri boyutlardadır ve giderek artmaktadır. Elimizdeki mevcut prevalans ve morbidite bilgileri hastalığın toplam yükünün oldukça küçük bir bölümünü yansıtmaktadır. Sosyal ve ekonomik açıdan ciddi sorunlar oluşturan ve önlenemez bir hastalık olan KOAH'ın kontrolünde epidemiyolojik veriler önemli bir yer tutmaktadır (3,7).

2.5. Risk Faktörleri

KOAH'la ilişkili risk faktörleri hem konakçı ile ilgili faktörleri hem de çevresel maruziyetleri içermektedir (Tablo 3). Hastalık genellikle bu iki tip faktörün karşılıklı etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Konakçı ile ilgili en iyi tanımlanmış

faktör, seyrek görülen kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir. Temel çevresel faktörler ise sigara dumanı, mesleki tozlar ve kimyasallara (dumanlar, aerosol halindeki iritanlar ve gazlar) ağır maruziyet oluşturan iç/dış ortam hava kirliliğidir (Tablo 3) (3, 9).

Tablo 3: KOAH için risk faktörleri.

	Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Kesinliği bilinen risk faktörleri	Sigara içimi Mesleksel toz ve dumanlar	Genetik faktörler (alfa1-antitripsin yetmezliği)
Olası risk faktörleri	Hava kirliliği Sosyoekonomik durum Beslenme Solunum yolu enfeksiyonları	Diğer genetik faktörler Cinsiyet ırk Düşük doğum ağırlığı Hava yolu aşırı duyarlılığı Aile öyküsü

2.5.1.Konakçı ile İlgili Risk Faktörleri

A. Genetik Risk Faktörleri :

Bazı ailelerde KOAH'ın sık görülmesi ve sigara bağımlısı olan ya da aynı çevresel etkenlere maruziyetin söz konusu olduğu kişilerin bazılarında KOAH gelişmesi, patogeneizde genetik faktörlerin çok önemli bir yerinin olduğuna işaret etmektedir (18).

En iyi kanıtlanmış genetik risk faktörü, nadir görülen kalıtsal alfa 1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. AAT, karaciğer ve alveoler makrofajlardan sentez edilen ve bilinen en az 75 alleli olan bir akut faz proteindir. “M” alleli normal fenotipe sahip alleldir. Ağır AAT eksikliği, S ve Z allellerinde, orta derecede AAT eksikliği, MZ ve MS genotiplerinde görülür (18). Z varyantının homozigotluğu normal M alleleline göre çok önemli oranda AAT eksikliği gösterdiği için, ZZ fenotipi olan insanlarda sigara içmeseler bile solunum fonksiyonlarında belirgin bir azalma saptanabilmektedir (20).

Proinflamatuvar bir sitokin olan Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-alfa), KOAH patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. TNF-alfa genlerinde çok

sayıda poli-morfizm görülür ve bunun sonucunda sentez düzeyinde değişme olur. Genin promoter bölgesinin -308 pozisyonundaki polimorfizmde (TNF-alfa-308), TNF-alfa sentezi artar. Son yıllarda KOAH'a duyarlılıkta genetik faktörlerin rolünü anlamak için yapılan gen polimorfizmi çalışmaları çerçevesinde, TNF-alfa-308 alleli ile yapılmış az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Çalışma sonuçları, TNF-alfa gen polimorfizminin KOAH'taki rolü konusunda kesinlik kazandıramamıştır (21,22).

KOAH patogeneğinde yer alabilecek başka bir medyatör geni vitamin D bağlayan protein olarak da bilinen Gc-globulindir. Gc-globulin vitamin D ile bağlanarak bu vitaminin transportunu sağlamaktadır. Aynı zamanda bu enzim C5a'nın nötrofil kemotaktik aktivitesini artırmaktadır (23). GC*1S, GC*1F ve GC*2 bu serum proteininin üç majör polimorfik allelidir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, GC*1F alleli ile KOAH arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (24). Schellenberg ve arkadaşları, GC*2 allelinin KOAH'a karşı önleyici etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (25).

Metalloproteinaz-2 Doku İnhibitör Geni (TIMP-2) mutasyonu sonucunda bu genin aktivasyonu azalır ve böylece akciğer matriksinde azalmaya neden olan matriks metalloproteinaz enzim aktivitesi artar. Hirano ve arkadaşları, 88 KOAH hastasında TIMP-2 gen polimorfizmini araştırmışlardır (26). Kırk kişilik kontrol grubuyla kıyaslandığında önemli oranda polimorfizm varlığı belirlenmiştir. Son zamanlarda yapılmış olan diğer çalışmalarda da, KOAH hastalarında matriks metalloproteinazların ekspresyonu ve aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir (3,27, 28).

Mikrozomal Epoksid Hidrolaz (mEH) enzimi, sigara dumanındaki reaktif epoksitlerin (naftalin, benzipiren, aflatoksin) detoksifikasyonunu katalize eden önemli bir antioksidan maddedir. Smith ve arkadaşları tarafından 94 amfizemli ve 68 KOAH'lı hastada mEH fenotipleri araştırılmıştır (29). Yavaş mEH fenotipi kontrol grubunda %6, KOAH ve amfizemli hastalarda sırasıyla %19 ve %22 oranlarında bulunmuştur. Stanford ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da mEH genotipleri ile sigara içenlerin solunum fonksiyonlarındaki azalma arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (30).

Glutasyon S-transferazlar (GST'ler) sigara dumanında bulunan aromatik hidrokarbonları detoksifiye eden antioksidan etkinliğe sahip enzimlerdendir. Bu genin polimorfizmi ile KOAH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Yim ve arkadaşlarının, 83 Koreli hasta üzerinde yaptığı çalışmada GST gen polimorfizimindeki sıklık ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (31).

DNA mikrosatellitleri, insan genomunda yaygın olarak konumlanmış kısa nükleotid tekrarlarıdır. Mikrosatellit DNA İnstabilitesi (MSİ) yüksek mutasyon hızı ile bağlantılıdır ve bazı malign hastalıklarda arttığı bildirilmiştir (32). MSİ, KOAH'ta onarım süreçlerinde yer alan genlerin anormalliğine yol açabilir. Siafakas ve arkadaşları, 59 şiddetli KOAH hastası ve 60 sigara bağımlısının balgam hücrelerinde mikrosatellit instabilitesini araştırmışlar, KOAH olmayan olgularda MSİ saptanamamakla birlikte, KOAH olgularının %24'ünde MSİ varlığı kanıtlamışlardır. Buna göre MSİ'nin, KOAH patogenezinde genetik bir role sahip olabileceği sonucuna varmışlardır (33).

Yukarıda saydığımız genlerin dışında; alfa 1-antikimotripsin, alfa 2-makroglobulin, sitokrom P4501A1, hem oksijenaz-1, interlökin-1 kompleksi, kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyicisi (CFTR) gibi genlerin KOAH etyolojisinde rol alabileceği düşünülmekte ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir (34)

B. Risk Faktörü Olarak Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı :

Dutch hipotezi ile bronşlardaki hiperreaktivitenin KOAH gelişiminde risk faktörü olabileceği ortaya atılmıştır. Buna göre kronik hava yolu obstrüksiyonunun temelinde atopik hastalık, hava yolunda hiperreaktivite ve eozinofiliye yatkınlık bulunmakta, dış kaynaklı bir faktör, örneğin sigara içiminin etkisiyle de kronik hava yolu obstrüksiyonu ortaya çıkmaktadır (9). Ancak, daha sonra yapılan çalışmalarda, atopi, IgE ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile sigara içimi ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkiler çok net olarak ortaya konulamamıştır. Burrows ve arkadaşları, hava akımı obstrüksiyonlu 1.467 olguda, ventilasyon yetmezliğine neden olan risk faktörlerini incelemişlerdir. Eozinofili ve total IgE seviyelerinin, FEV₁

azalması ile önemli oranda ilişkili olduğu, ancak astımlı olgular çıkarıldığı zaman bu ilişkinin ortadan kalktığı belirlenmiştir (35).

Sigara içenlerde akciğer fonksiyon kaybının hava yolu aşırı duyarlılığına bağlı olabileceğini gösteren kanıtlar da vardır. Hava yolu aşırı duyarlılığı olan bir grup sigara içende, normal sigara içicilere kıyasla akciğer fonksiyon kaybının daha hızlı olduğu saptanmıştır (36). Ancak bu eğilimin KOAH gelişimi ile ilgisi tam olarak belirlenememiştir. Ayrıca hava yolu aşırı duyarlılığının, KOAH için risk faktörü olmayıp sigara içimi veya diğer çevresel inhalasyonlara bağlı olarak gelişebileceği de ileri sürülmüştür (37). Hafif ve orta derecede hava akımı obstrüksiyonu olan sigara içicilerde, metakolin testi ile hava yolu aşırı duyarlılığı insidansının incelendiği “Akciğer Sağlığı Çalışması”nda insidansın yüksek bulunduğu belirlenmiştir (erkeklerde %59, kadınlarda %85) (38).

C. Düşük Doğum Ağırlığı :

Akciğer gelişimi kişinin doğum ağırlığı ve çocukluk dönemindeki sağlığı ile birlikte annenin gebelikteki ve laktasyon dönemindeki sağlığı ile de ilişkilidir. Maksimum akciğer fonksiyonlarına kavuşamayan kişilerde KOAH gelişme riski artmaktadır (39). Fetal dönemde ve doğduktan sonra akciğer gelişimi zayıf olan kişilerde, sigara içimi akciğer fonksiyonlarının hızla bozulmasına neden olabilmektedir. Hindistan'da 1934-1953 yılları arasında hastanede doğan 38-59 yaşlarındaki 286 olgunun akciğer fonksiyonları ölçülmüş ve olguların doğum ağırlığı azaldıkça FEV₁ kaybının arttığı saptanmıştır. Ortalama 1 pound (454 gram) düşük doğum ağırlığının erkekte FEV₁ düzeyine etkisi 0,09 litre, kız cinsiyette ise 0,06 litre kadar azalma şeklinde olmaktadır (40).

D. Cinsiyet ve Irk

Bir risk faktörü olarak cinsiyetin KOAH gelişimindeki rolü iyi bilinmemektedir. Geçmişte yapılan çalışmaların çoğunda KOAH prevalansı ve mortalitesinin kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (41). Son yıllarda gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar, hastalık prevalansının kadın ve erkeklerde hemen hemen benzer düzeylerde olduğunu göstermektedir (42). KOAH'da mortalite oranlarının, beyaz ırkta diğer ırklara oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (43).

2.5.2. Çevresel Faktörler

A. Sigara

Kronik bronşit ve amfizemin nedenleri 1900'li yılların ortalarından beri araştırılmakla birlikte, ancak ilk defa 1964'de sigaranın etyolojideki rolü üzerinde durulmuş; 1970'lerin başında sigara, KOAH'ın nedenleri arasında, 1980'lerin ortalarında ise KOAH'ın en önemli nedeni olarak tanımlanmıştır (44).

Bir toplumda KOAH prevalansı ve mortalite rakamlarına yön veren en önemli belirleyici, o toplumdaki sigara içme yaygınlığıdır. İçilen sigara sayısı ile yıllık FEV₁ kaybının büyüklüğü arasında çok güçlü negatif bir ilişki vardır. Tütün kullanımı, KOAH gelişme riskinin %80-90'ından sorumludur. 1980'li yıllarda ABD'de KOAH'a bağlı mortalitenin, erkeklerde yaklaşık %85, kadınlarda yaklaşık %70 oranlarında sigarayla ilişkili olduğu belirlenmiştir (7). Çok sayıdaki popülasyon çalışmasında, sigara içmeye son verilmesiyle FEV₁'de yıllık azalma hızının hiç sigara içmeyenlerin düzeyine indiği gösterilmiştir (42).

B. Mesleksel Tozlar ve Kimyasal Dumanlar

Mesleksel maruziyetler KOAH gelişiminde muhakkak sorgulanmalıdır. Organik veya inorganik tozlar ve kimyasal dumanlar ile uzun süreli ve yoğun şekilde karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığında, FEV₁ azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur. Bu etkenlere sigaranın zararlı etkisi de ilave olursa KOAH gelişme riski belirgin olarak artar (8).

Çiftçilik (tahıl ve pamuk gibi) veya tozlu ortamı olan diğer mesleklerde çalışıyor olmak (madenciler, metal işçileri, odun işçileri ve inşaat işçileri gibi), kronik bronşit gelişme riskini iki-üç kat arttırırken, bu risk sigara içimi ile birlikte altı kat artmaktadır. Kömür madeninde çalışan ve 20 yıl boyunca izlenen 2.579 işçi üzerinde yapılan bir kohort çalışmada, işçilerin %12.4'ünde FEV₁'de hızlı düşüş olduğu gösterilmiştir (45). Benzer bir diğer çalışmada da, 35 yıl boyunca çevresel ortam havasında ortalama 2mg/m³ toz yoğunluğunda çalışan ve sigara içmeyen 1.000 kömür madeni işçisinden 80'ninde FEV₁'de en az %20 düşüş olduğu gösterilmiştir (46). Ancak yine de KOAH gelişmesinde sigaranın etkileri, mesleksel etkenlerden çok daha fazladır (3).

C. İ ve Dış Ortamdaki Hava Kirliliği

Dünyanın pek çok bölgesinde insanların çoğu biomass olarak adlandırılan tezek, odun, bitki artıkları gibi katı yakıtları enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Çocukluk ağından itibaren bu katı yakıtların yol açtığı çevresel hava kirliliğinin sürekli olarak solunması ve evlerdeki yetersiz havalandırma koşulları zamanla KOAH'a neden olabilmektedir (47).

Dış ortam hava kirliliği, solunum fonksiyonlarında düşüőe ve kronik bronşite yol açabilir ve KOAH semptomlarını kötüleştirerek, atak sıklığını artırabilir (48). Bir birim havada (m³) bulunan, inhale edilebilen 10mm'den küçük partiküler madde (PM₁₀) miktarında her 10 mcg'lık artışın, KOAH prevalansında %2'lik artışa neden olduğu tahmin edilmektedir (49). Hava kirliliğinin, KOAH mortalitesini diğer risk faktörlerine göre 3 kat daha fazla artırdığı tespit edilmiştir (50).

D. Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik koşulların KOAH oluőmasında bir risk faktörü olabileceği ileri sürölmüştür. Düşük sosyoekonomik koşulları olan kişiler arasında KOAH sıklığı daha fazladır (51). Kalabalık ortamda yaőama, enfeksiyonlar, sigara içimi ve biomass maruziyeti, düşük sosyoekonomik koşulların KOAH gelişimini etkileyen komponentleri olabilir (3, 52, 53).

E. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Çocukluk ağındaki solunum sistemi enfeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını bozarak erişkin yaşta KOAH gelişiminde rol oynayabilirler. Alt solunum yollarının bakteriyel enfeksiyonları da KOAH etyoloji ve patolojisini değişik mekanizmalarla etkileyebilmektedir (53).

F. Beslenme

Malnütrisyon ve kilo kaybı solunum kaslarının gücünün ve kas kütlésinin azalmasına neden olur. Beden kitle indeksi (BKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (54). Diyetle alınan antioksidan özellikteki vitaminlerin (vitamin A, C, E) ve doymamış yaę asitlerinin azlığının yanı sıra fazla tuzlu diyetin de KOAH gelişimi için olası birer risk faktörü olduğu düşünölmektedir (3). 20 yıl süreyle diyetteki antioksidanların etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, meyve ve vitamin E'nin muhtemelen KOAH'a karşı

koruyucu olduğu; vitamin C, beta-karoten, sebze ve balık tüketiminin ise etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bunun tam tersine Tabak ve arkadaşları (55) vitamin C, beta-karoten ve sebzenin koruyucu etkisi olduğunu belirtmektedirler. Diyetle fazla balık tüketiminin riski azaltacağını gösteren çalışmalar şüphelidir (56). Sonuçta meyve, sebze ve balık tüketiminin faydalı olabileceğı düşünülse de eldeki verilerle kesin kriterlere ulaşmak henüz oldukça güçtür.

2.6. KOAH'da Klinik Özellikler

KOAH'ta görülen en önemli semptomlar, öksürük, nefes darlığı ve balgam çıkarmadır (6). Öksürük, balgam çıkarma veya dispnesi bulunan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan hastalarda KOAH tanısı düşünölmelidir. Semptomlar belirgin hale geldiğinde genellikle ventilatuar kapasitenin büyük kısmı kaybedilmiş olmaktadır. Hastalığın ileri dönemlerinde bile her hasta tüm semptomlardan yakınmayabilir (1,6,12)

Genellikle kronik öksürük KOAH'da gelişen ilk semptomdur. Başlangıçta aralıklı iken daha sonra her gün görülür. KOAH'lı hastalar öksürük ataklarını takiben genellikle az miktarda balgam çıkarırlar. Normal kişinin 24 saatte çıkardığı balgam miktarı 10ml kadardır ve genellikle yutulduğundan fark edilememektedir. KOAH'lı hastalarda bu miktar günde 20-30 ml kadardır, ancak 100 ml'ye kadar da artabilir (57).

Hastanın hekime başvurmasına neden olan en önemli semptom dispnedir. Hastalar genellikle, FEV₁ değeri beklenenin %50'si olduğunda hafif egzersizlerde nefes darlığı hissetmeye başlar. Hekime başvurdıklarında FEV₁ değeri çoğunlukla 1.5 litrenin altındadır. Akciğer fonksiyonları bozuldukça, nefes darlığı daha belirgin hale gelir (58).

Hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gün içinde ve günden güne değişkenlik gösteren nonspesifik semptomlardır (59, 60).

Hastalığın ileri evrelerinde ağır hipokseminin gelişimi sonucu siyanoz ortaya çıkabilir. Sabahları ortaya çıkan baş ağrısı hiperkapniyi düşöndürmelidir. Hipoksemik ve hiperkapnik hastalarda, sağ kalp yetmezliği ve ödem gelişebilmektedir. Hastalığın ileri dönemlerinde anoreksi ve kilo kaybı da önemli yakınmalar arasındadır (60, 61).

KOAH'lı hastalarda psikiyatrik sorunlar da gelişebilir. Hipoksi ve nefes darlığı hafıza kaybı ve dikkatte azalmaya neden olabilir. Ayrıca hipoksemik hastalarda periferik nöropati bulgularına sık rastlanmaktadır (57).

Akciğer fonksiyonları ileri derecede bozuluncaya kadar, hava akımı kısıtlanmasını yansıtan fizik muayene bulguları genellikle saptanamayabilmektedir. Aşırı havalanmaya bağlı olarak göğüs ön-arka çapı artar (fıçı göğüs). Diyafragma hareketleri sınırlanır. Göğüs ekspansiyonu azalır. Sonorite artar. Solunum sesleri azalır, ronküsler ve kaba raller duyulabilir, kalp sesleri çoğunlukla derinden duyulur. Terminal dönemde, KOAH hastalarının çoğunlukla öne eğik otururken kollarını dışa doğru açarak ve vücut ağırlığını avuçlarına yükleyerek nefes darlığını azaltacak bir pozisyon aldıkları görülür. Çoğu hasta dudaklarını büzerek ekspirum yapar (büzük dudak solunumu) (57, 58, 61).

Kor pulmonale gelişmesi ile periferik ödem, jugüler venöz dolgunluk, karaciğerde büyüme ve karaciğer palpasyonunda hassasiyet bulguları ortaya çıkar (59,61).

2.7. Patogenez ve Fizyopatoloji

Sigara dumanı başta olmak üzere inhale edilen zararlı partikül ve gazlar, büyük hava yolları, küçük hava yolları, parankim ve vasküler yapılarda inflamasyona yol açar. Gelişen inflamasyonda, makrofaj ve sitotoksik CD8(+) T lenfositlerde sayısal artışın neden olduğu enflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. KOAH'daki enflamasyon astımdan farklı olarak nötrofil ağırlıklı ve persistandır. Hastalık ilerledikçe şiddeti artar. Son yapılan çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfositler ve nötrofil, submukozada ise T lenfositler ve makrofaj infiltrasyonunun egemen olduğu bildirilmiştir. Sitotoksik T hücrelerinin TNF-alfa ve çeşitli sitokinler salgılayarak alveol duvarı hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Sigara dumanı veya diğer irritanlar hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Aktive olan makrofajlar LTB4 veya IL8 gibi sitokinleri ve diğer nötrofil kemotaktik faktörleri salgırlar. Hastaların, bronkoalveolar lavaj ve balgamında makrofaj ve nötrofil sayılarında artış saptanır. Ayrıca LTB4, IL8, E-selektin ve TNF-alfa balgamda artmıştır. Hava yollarında sayıca çoğalan nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgırlar ve parankim harabiyeti ile mukus

hipersekrezyonuna sebep olurlar. Normal şartlarda ortamdaki tüm proteazlar, proteaz inhibitörleri ile nötralize edilirler. Majör proteaz inhibitörleri, alfa1- antitripsin ve epitel kökenli lökoproteaz inhibitörüdür. Diğer antiproteazlar doku kökenli matriks metalloproteinaz inhibitörleridir. Amfizem gelişmiş hastalarda, bronkoalveolar lavajda matriks metalloproteinaz-alfa1 (kollagenaz) ve matriks metalloproteinaz 9 (jelatinaz B) konsantrasyonları artmıştır. (62,63).

KOAH'ın patogenezinde diğer önemli bir nokta oksidan antioksidan dengesizliğidir. KOAH'da oksidanların lehine bir dengesizliğin geliştiğine dair deliller artmaktadır. Oksidatif strese ait belirleyiciler, sigara içicilerin bronş epitelini kaplayan sıvıda, kan, nefes ve idrarlarında gösterilmiştir. Örneğin; hidrojen peroksit (H_2O_2) ve nitrik oksit, sigara dumanı tarafından oluşturulan ya da inflamatuvar hücrelerden serbestleşen ve direkt ölçülebilen oksidanlardır. Bir prostaglandin izomeri olan izoprostan F_2 alfa-3 sağlıklı kontrollere kıyasla, KOAH'lı hastaların hem soluklarında hem de idrarlarında artmış olarak bulunmaktadır. Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek bu yapılarda hasara yol açmaktadırlar (3, 4, 27, 62). Bu şekilde ekstraselüler matriks hasarının yanı sıra, hücre disfonksiyonu ya da ölümüne yol açmaktadırlar. Oksidatif stres, akciğer dokusunda oluşturduğu direkt hasarın yanı sıra, aynı zamanda matriks metalloproteinaz (MMPs) gibi proteinazları aktive ederek, ve alfa-1 antitripsin, sekretuar lökoproteaz inhibitör (SLPI) gibi antiproteinazları inaktive ederek, proteinaz/antiproteinaz dengesizliğine de neden olmaktadır. Oksidanlar, KOAH'da önemli olduğu düşünülen IL-8, TNF-alfa gibi multipl inflamatuvar sitokin genlerinin ekspresyonunu yöneten transkripsiyon faktörü nükleer faktör kapp B'nin ($NF-\kappa B$) aktivasyonu ile inflamasyonu da kolaylaştırmaktadır. Son olarak da oksidatif stres, reversibl hava yolu daralmasında da rol alabilmektedir. Hem H_2O_2 'nin hem de izoprostan F_2 alfa-3'ün hava yolu düz kasları üzerinde kontraksiyon oluşturu etkileri bulunmaktadır (62).

Büyük hava yollarında; silyalı epitel hücrelerinin kaybı, skuamöz metaplazi, bazal membran kalınlaşması, mukus bezlerinin hipertrofisi ve hiperplazisi gibi patolojik değişimler oluşmaktadır. KOAH'ta değişime uğrayan mukus, normal bir bronş sekresyonuna göre daha koyu ve daha yapışkandır. Bronş duvarında inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile birlikte fibrozis de gelişmektedir. Morfolojik

olarak, düz kas kitlesinde artış oluşmaktadır. Hava yollarının submukoza ve adventisyasında inflamasyon, ödem, proteoglikan ve kollajen birikmesiyle kalınlaşma oluşur. Erken evrede ödem ve proteoglikan artışı reversibldir. İnflamasyon kronikleştiğinde, progresif kollajen depolanması ve fibrozis ortaya çıkar ve bu değişiklikler irreversibldir (60).

İç çapı 2 mm. den küçük olan periferik hava yollarında da, inflamasyon, fibrozis, düz kas hiperplazisi ve Clara hücrelerinde azalma görülür. Goblet hücrelerinde hiperplazi vardır. Tüm bu değişiklikler obstrüksiyonu belirginleştirir (60,63).

Parankimdeki temel yapısal değişiklik, alveol destrüksiyonu yani amfizeme neden olur. KOAH'daki amfizem, terminal bronşiyollerin distal hava yolu ünitesinde harabiyete neden olur ve sentrasiner (sentrlobüler) veya panasiner (panlobüler) tiptedir (59,60).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli ve Yapıldığı Yer

Bu araştırma, Bolu il merkezinde KOAH'lı hastaların epidemiyolojik özelliklerinin araştırılması amacıyla randomize (rastgele) olarak planlanmıştır.

Araştırmamızda kullanılan çalışma grubu (popülasyon), Bolu İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı 37 Aile Hekimliği Bürosu'nda kayıtlı bulunan ev halkı tespit fişleri kullanılarak rastgele yöntemle seçilen ve 35 yaş üzerinde olan 500 kişiden oluşturuldu.

3.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

İlk seçilen grup içerisinde olup da çalışmaya katılmayı kabul etmeyen veya evde bulunamayan kişilerin yerine yine randomize olarak belirlenen yedekler kullanıldı.

3.2.1. Araştırmanın Değişkenleri:

Bağımsız Değişkenler:

Araştırmaya katılan bireylerin:

1) Yaşı

2) Cinsiyeti

3) Solunumsal yakınma varlığı: Öksürük, balgam, hırıltılı solunum ve nefes darlığı özellikleri (Yeni oluşan bir semptom ya da süregelen olup olmadığı veya tekrarlama özelliği vb. sorgulanarak)

4) Çalıştığı iş ya da ısınma nedeniyle çevresel olarak maruz kaldığı dumanlı, tozlu ve gazlı ortamlar

5) Tozlu ve dumanlı işlerde çalışma süresi,

6) Sigara kullanımı ve özellikleri: Sigara öyküsü sorgulanacak. Evinde en az bir sigara içicisi olup sigara dumanına maruz kalan ve hiç sigara içmeyenler pasif içici kabul edildi. Hayat boyunca 20 paket sigaradan az değil veya 1 yıl için günde en az 1 sigara içen halen sigara içicisi kabul edildi.

6.1) Sigaraya başlama ve bırakma yaşları

6.2) Günlük içtiği ortalama sigara sayısı

7) Biomass maruziyeti (Tezek, odun ve bitki artıklarını yakma sırasında oluşan gaz ve dumanlara maruz kalmak).

8) Solunum fonksiyon testi değerleri: FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF %25-75 bu ölçütlerin beklenenin %'si olarak değerleri

Bağımlı Değişkenler:

1) KOAH varlığı

3.3. Veri Toplama Araçlarının Özellikleri

Verilerin toplanmasında kullanılan araçlar:

1) Anket formu: Verilerin elde edilmesinde kullanılan anket formunda, araştırma değişkenleri doğrultusunda araştırmaya katılan bireylerin özellikleri, solunumsal semptomları, KOAH ile ilgili risk faktörleri sorgulanmaktadır. KOAH'lı hastalarda risk faktörleri, sigara öyküsü (halen sigara içen veya hayatının bir döneminde sigara içmiş), pasif sigara içiciliği, mesleksen maruziyet (tozlu işler veya kimyasal gaz veya duman maruziyeti) ve biomass maruziyeti olmak üzere 4 grupta incelendi Dispne yakınmalarını standardize etmek için MRC Dispne Skalası kullanıldı (3, 64).

Evre 1: Şiddetli egzersiz dışında nefes darlığı şikayeti olmayanlar.

Evre 2: Hızlı hareket ederken ya da hafif eğimli bir yolu tırmanırken nefes darlığı şikayeti olanlar.

Evre 3: Nefes darlığı nedeniyle yaşlılarına nazaran daha yavaş yürüyen ya da kendi hızında yürürken nefes darlığı nedeniyle durup dinlenmek zorunda kalanlar.

Evre 4: Yüz metre yürüdükten ya da düz zeminde birkaç dakika yürüdükten sonra nefessiz kaldığı için duranlar.

Evre 5: Evden çıkamayacak kadar veya elbiselerini giyerken veya çıkarırken zorlanacak kadar nefes darlığı olanlar.

2) Solunum Fonksiyon Testleri : Solunum fonksiyon testi “spirolab” (Üretici ülke: İtalya, “MIR” marka) model, şarz edilebilir ve taşınabilir spirometri cihazı ile araştırmaya katılan tüm bireylere ayakta yapılmıştır.

3) Boy ve kilo ölçümleri: Araştırmaya katılan bireylere solunum fonksiyon testi yapmadan önce bireylerin ağırlıkları elektronik “Philips”(Üretici ülke: İngiltere) marka tartı ile, boyları ise “Yıldız” (Üretici ülke: Türkiye) marka metre ölçer ile ölçülmüştür.

3.4. Verilerin Toplanması

Çalışmanın verileri 2007 yılının Mayıs, Haziran ve Temmuz aylarında toplanmıştır. Rastgele yöntemle belirlenen 500 kişiden oluşturulan çalışma grubu ile ev ziyaretleri yapılarak yüzyüze görüşülmüştür. Anket formlarındaki bilgiler, bu ziyaretler sırasında ve aynı araştırmacı tarafından yüzyüze görüşme tekniği ile sorgulanarak tamamlanmıştır. Aynı zamanda standardize ölçümler (solunum fonksiyon testi, boy, kilo) alınarak kaydedilmiştir.

Her bireye en az 3 kez solunum fonksiyon testi yapılmış ve en yüksek değerler kaydedilmiştir. GOLD kriterlerine göre solunum fonksiyonlarında obstrüksiyon tespit edilen bireyler KOAH olarak kabul edilmiştir (1,12,65,66).

3.5. Bilgilendirilmiş Onam

Araştırmaya katılan tüm bireylere araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve onam formu imzalatılmıştır.

3.6. Araştırmaya Alma ve Dışlama Kriterleri

Araştırmaya alma kriterleri:

- 1) 35 yaş ve üzerinde olmak
- 2) Bolu il merkezinde oturuyor olmak

Araştırmadan dışlama kriterleri:

- 1) Anket sorularına cevap veremeyecek düzeyde oryantasyon ve kooperasyon sorunu olanlar
- 2) Solunum fonksiyon testi yapamayacak düzeyde genel durumu bozuk olan ve anatomik deformite ya da anomalisi olanlar
- 3) Solunum fonksiyon testi yapmasına engel bir hastalığı olmadığı halde, solunum fonksiyon testi yapılırken, teste uyum gösteremeyen bireyler
- 4) 35 yaşın altındaki bireyler
- 5) Çalışmayı kabul etmeyenler
- 6) Solunum fonksiyon testi yapmadan önceki 1 saat içinde sigara içenler (bu kritere uyan bireylerin solunum fonksiyon testleri en az bir saat ertelenmiştir)
- 7) Uzun etkili beta-2 agonist inhaler, oral beta-2 agonist, uzun etkili antikolinergik veya teofilin (yavaş salımlı) kullanan hastaların solunum fonksiyon testleri ≥ 1 gün ertelenmiştir.

8) Kısa etkili beta-2 agonist inhaler, kısa etkili antikolinergik veya yukarıda belirtilen ilaçlar dışında herhangi bir inhaler kullanan hastaların solunum fonksiyon testleri ≥ 4 saat ertelenmiştir.

9) Testten 30 dakika önce ağır egzersiz yapmış olanlar

10) Dar giysi giymiş olanlar

11) Testten önceki 2 saat içinde ağır yemek yemiş olanlar

12) Testten önceki 4 saat içinde alkol almış olanlar

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Solunum fonksiyon testi sonuçları GOLD kriterleri ile birlikte değerlendirildi (1, 12, 65). Elde edilen veriler ve solunum fonksiyon testi değerleri, “SPSS for Windows version 11.0 (SPSS Inc, Chicago, USA)” paket programında kodlanarak değerlendirildi. Veriler, gruplar için ortalama değerleri ve standart sapma (Ortalama $\pm$ SD) ile birlikte verildi. Ölçüme dayalı değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında, bağımsız gruplarda iki ortalama için önemlilik testi (t testi) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin dağılım farklılıklarının incelenmesinde ki-kare analizi yapıldı. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri temel alındı.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışma grubu 285'i erkek, 215'i kadın toplam 500 kişiden oluşmuştu. Araştırmaya katılan bireylerin cinsiyete göre dağılımı ve yaş, boy, vücut ağırlığı özellikleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4: Araştırma grubunun genel özellikleri.

	Erkek 285 kişi (%57)			Kadın 215 kişi (%43)			Toplam 500 (%100)		
	min	max	Ortalama	min	max	ortalama	min	max	Ortalama
Yaş (yıl)	35	87	63.90±15.96	35	79	52.40±14.36	35	87	58.20±15.37
Boy (cm)	163	192	169.42±8.98	141	174	155.14±7.34	141	192	165.33±8.24
Vücut ağırlığı (kg)	51	105	71.4±13.95	41	104	69.7±13.66	41	105	70.9±13.79

Araştırmaya katılan bireylerin en sık rastlanılan meslek grupları açık isimle belirtilmiştir. Kadınlarda en sık rastlanılan meslek türü ev hanımlığı iken, erkeklerde ise memurluk en sık tespit edilen meslek türü idi. Diğer meslek grupları; aşçılık, bekçilik, belediye işçiliği, bilgisayar ve elektronik mühendisliği, balıkçılık, boyacılık, muazzaf askerlik, çiftçilik, temizlik işçiliği, demiryolu işçiliği, denizcilik, deterjan işçiliği, dökümcülük, elektrikçilik, fırıncılık, güvenlik görevliliği, kahvehanecilik, kalorifercilik, kasaplık, kaynakçılık, köy hizmetleri işçiliği, kuaförlük, lehimcilik, maden mühendisliği, makine teknisyenliği, tornacılık, marangozluk, muhasebecilik, demir- çelik fabrikası işçiliği, oto tamirciliği, pasta imalatçılığı, polislik, sekreterlik, sendikacılık, sigortacılık, yardımcı temizlik görevliliği, temizlik işçiliği, işsizlerden oluşmakta ve çalışan birey sayısı 34 (%6,8) idi (Tablo 5).

Tablo 5: Araştırma popülasyonunun meslek grupları.

Meslek	Kadın	Erkek	Toplam
Ev hanımı	126 (%58,6)	-	126 (%25,2)
Maden işçisi	-	6 (%2,1)	6 (%1,2)
Şöför	-	54 (%18,94)	54 (%10,8)
Tekstil	3 (%1,39)	6 (%2,1)	9 (%1,8)
Ticaret	9 (%4,18)	70 (%24,5)	79 (%15,8)
Memur (büro çalışanı)	27 (%12,55)	90 (%31,5)	117 (%23,4)
İnşaat	-	15 (%5,2)	15 (%3)
Sağlık çalışanı	7 (%32,5)	20 (%7)	27 (%5,4)
Öğretmen	13 (%6,04)	20 (%7)	33 (%6,6)
Diğer	30 (%13,95)	4 (%1,4)	34 (%6,8)
Toplam	215	285	500

Tablo 6: Araştırmaya katılan bireylerin solunum fonksiyon testi sonuçları.

	Kadın			Erkek			Toplam		
	Min.	Max	Ort.	Min	Max	Ort	Min.	Max	Ort.
FEV ₁ (litre)	0.4	4.76	2.48 ±0.7	0.49	4.97	2.79 ±0.78	0.4	4.97	2.58 ±0.76
% FEV ₁ (beklenenin yüzdesi)	23	135	86. ±19.1	28	146	89.39 ±19.8 5	23	146	89.39± 19.2
FEV ₁ /FVC	45	93	80.62 ±9.7	49	100	84.64 ±9.98	45	100	81.94± 9.90
%FEV ₁ /FVC (beklenenin yüzdesi)	56	117	99.03 ±11.6	58	128	99.88 ±11.9 4	56	128	99.49± 11.8
FEF 25-75 (litre)	0,35	4,04	2,18 ±0.61	0,55	4,40	2,74 ±0.79	0,35	4,40	2,48 ±0.73
%FEF25-75 (beklenenin yüzdesi)	13	115	81.08 ±18,1	18	125	82.98 ±19.0 7	13	125	82.26± 18.8

Araştırmaya katılan bireylerde öksürük, balgam çıkarma, hırıltı atağı ve nefes darlığı gibi semptomların sıklığını ortaya koymaktadır. En sık görülen semptom öksürük olarak belirlenmiştir. Kadınlarda ve erkeklerde cinsiyete göre yapılan sınıflandırmada yine en sık semptomun öksürük olduğu görülmüştür (Tablo 7).

Tablo 7: Araştırmaya katılan bireylerde öksürük, balgam çıkarma, hırıltı atağı ve nefes darlığı gibi semptomların sıklığı.

	Kronik	Efor	Soğuk	Kadın (Kronik)*	Erkek (Kronik)*
Genelde öksürüğü olan bireyler	137 (%27,4)	-	-	57 (%26,6)	80 (%28,1)
Balgam çıkarma şikayeti olan bireyler	98 (%19,6)	-	-	38 (%17,7)	60 (%21)
Hırıltı atağı geçiren bireyler	41 (%8,2)	18 (%3,6)	-	12 (%5,6)	29 (%10,2)
Nefes darlığı şikayeti olanlar	90 (%18)	85 (%17)	23 (%4,6)	37 (%17,2)	53 (%18,6)

* Kronik semptom varlığını belirtmektedir.

Araştırmaya katılan bireylerin nefes darlığı düzeylerini ve yaşam kalitelerini ortaya koymak için MRC dispne skalasından faydalanılmıştır. MRC dispne skalasına göre hem kadın hem erkeklerde evre 1'e (şiddetli egzersiz dışında nefes darlığı şikayetinin olmadığı dönem) en sık rastlanılan evre olarak belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8: Araştırmaya katılan bireylerin MRC dispne skalasına göre nefes darlığı özellikleri.

Nefes darlığı özellikleri	Kadın	Erkek	Yüzde
EVRE 1: Şiddetli egzersiz dışında nefes darlığı şikayeti yok	112 (%48,7)	118 (%51,3)	230 (%46)
EVRE 2: Hızlı hareket ederken ya da hafif eğimli bir yolu tırmanırken nefes darlığı	52 (%46,4)	60 (%53,6)	112 (%22,4)
EVRE 3: Nefes darlığı nedeniyle yaşlılarına nazaran daha yavaş yürüyen ya da kendi hızında yürürken nefes darlığı nedeniyle durup dinlenmek zorunda kalanlar	29 (%39,7)	44 (%60,3)	73 (%14,6)
EVRE 4: 100 metre yürüdükten ya da düz zeminde birkaç dakika yürüdükten sonra nefessiz kaldığı için duran	21 (%31,8)	45 (%68,2)	66 (%13,2)
EVRE 5: Evden çıkamayacak kadar veya elbiselerini giyerken veya çıkarırken zorlanacak kadar nefes darlığı olanlar	3 (%15,8)	16 (%84,2)	19 (%3,8)

Araştırmaya katılan bireylerin %57,6'ü halen sigara içicisi (hayat boyunca 20 paket sigaradan az değil veya 1 yıl için günde en az 1 sigara), %18'u sigarayı bırakmış idi (1 aydan daha uzun süre sigara içmeyenler sigarayı bırakmış kabul edildi). Hiç sigara içmemiş bireylerin %76,2'sinde (93 kişi) pasif sigara dumanı maruziyeti vardı. Evinde en az bir sigara içicisi olup sigara dumanına maruz kalan ve hiç sigara içmeyenler pasif içici kabul edildi (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışma grubumuzdaki bireylerin sigara kulanma özellikleri.

	Erkek		Kadın		Toplam	
	sayı	yüzde (%)	sayı	yüzde (%)	sayı	yüzde(%)
Sigara içicisi	186	65,3	102	47,4	288	57,6
Sigarayı bırakmış	69	24,2	21	9,8	90	18
Hiç sigara içmemiş	30	10,5	92	42,8	122	24,4
Toplam	285	100	215	100	500	100

Çalıştığı işyerinde ya da evde ısınma şekli nedeniyle toz veya kimyasal duman veya gaz maruziyeti bulunan bireyler arasında kadınlara göre erkekler daha yüksek bir maruziyet oranına sahipti. Erkeklerde tozlu ortamda çalışma oranı risk faktörü olarak en yüksek risk faktörü olarak belirlendi. Kadınlarda ise gaz ve kimyasal etken inhalasyonu en yüksek risk oranına sahipti (Tablo 10).

Tablo 10: Çalıştığı işyerinde toz veya kimyasal duman veya gaz maruziyeti bulunan bireylerin oransal dağılım özellikleri.

Maruziyet çeşidi	Kadın	Erkek	Toplam
Bir yıl veya daha fazla tozlu bir işte çalışanlar	22/215 (%10,3)	173/285 (%60)	195/500 (%39)
Çalıştığı yerde gaz veya kimyasal dumanlara maruz kalanlar	32/215 (%14,9)	80/285 (%28,1)	112/500 (%22,4)

Küçük hava yolu obstrüksiyonluları tespit ederken FEF % 25-75 değerinin beklenen değerin %65'in altında olması durumu küçük hava yolu obstrüksiyonu

olarak değerlendirildi. Küçük havayolu obstrüksiyonu olan bireylerin oranı, küçük hava yolu obstrüksiyonlu kişilerin prevalansını göstermektedir. Bizim çalışmamızda görülme sıklığına göre genelde öksürüğü ve balgam şikayeti olan bireyler daha fazla idi. Çalışmaya katılan bireyler cinsiyete göre ayrı olarak değerlendirildiğinde semptom görülme sıklığının değişmediği ortaya çıkmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışma grubundaki KOAH'lı hastaların tanı, obstrüksiyon parametreleri ve semptom özellikleri.

	Kadın (KOAH kadın sayısı) n: 15	Erkek: (KOAH erkek sayısı) n: 28	Toplam (KOAH'lı olgu sayısı) n: 43
KOAH prevalans	15 (%6,9)	28 (%9,8)	43 (%8,6)
FEF % 25-75 (beklenen)	13 (%86,6)	24 (% 85,7)	37 (%86,1)
Daha önceden KOAH tanısı olan bireyler	1 (%0,2)	5 (%1)	6 (%1,2)
Genelde öksürüğü olan bireyler	13 (%86,6)	28 (%100)	41 (%95,3)
Balgam çıkarma şikayeti olan bireyler	12 (%80)	27 (%96,4)	39 (%90,7)
Hırıltı atağı geçiren bireyler	11 (%73,3)	16 (%57,1)	27 (%62,8)
Nefes darlığı şikayeti olan bireyler	13 (%86,6)	25 (%89,2)	38 (%88,3)

KOAH tespit edilen bireylerde (n: 43) sigara kullanımının ve diğer risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımını göstermektedir. KOAH'lı hastalarda risk faktörleri, sigara öyküsü (halen sigara içen veya hayatının bir döneminde sigara içmiş), pasif sigara içiciliği, mesleksi maruziyet (tozlu işler veya kimyasal gaz veya

duman maruziyeti) ve biomass maruziyeti olmak üzere 4 grupta incelendi. Evinde en az bir sigara içicisi olup sigara dumanına maruz kalan ve hiç sigara içmeyenler pasif içici kabul edildi (Tablo 12).

Tablo 12: KOAH'lı olgularımızda risk faktörlerinin cinsiyete göre dağılımı.

	Erkek (n:28)		Kadın (n:15)		Toplam (n:43)	
	Sayı	yüzde (%)	sayı	yüzde (%)	sayı	Yüzde(%)
Sigara içicisi	23	82,1	12	80	35	81,4
Sigarayı bırakmış	5	17,9	2	13,3	7	16,3
Hiç sigara içmemiş	0	0	1	6,7	1	2,32
Sigara öyküsü	28	100	14	93,3	42	97,7
Pasif sigara dumanı	0	0	1	0,06	1	0,02
Mesleksel toz maruziyeti	12	42,9	3	20	15	34,9
Biomass maruziyeti	4	14,3	6	40	10	23,3

KOAH'lı olgularımızın en sık GOLD evre 3 (İleri KOAH) olgular olduğu belirlenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13: KOAH'lı olgularımızın KOAH evrelerine göre dağılımı.

	Sayı	Yüzde(%)
Evre 1 (Hafif KOAH)	0	0
Evre 2 (Orta KOAH)	15	34,9
Evre 3 (İleri KOAH)	18	41,9
Evre 4 (Çok ileri KOAH)	10	23,3
Toplam	43	100

4.2. Karşılaştırmalı Bulgular

Tablo 14’de KOAH’lı hastaların spirometrik parametreleri, sigara maruziyeti (paket-yıl) ve yaş düzeyleri, KOAH tespit edilmeyen bireylerin spirometrik sonuçları, sigara maruziyeti (paket-yıl) ve yaş düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. KOAH’lı hastaların FEV₁ yüzdesi (beklenenin) ve FEV₁/FVC oranları, KOAH tespit edilmeyen bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (p<0.05). KOAH’lı hastaların sigara maruziyeti (paket-yıl) ve yaş ortalamaları, KOAH tespit edilmeyen bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 14: KOAH’lı hastaların SFT sonuçları, sigara maruziyeti (paket-yıl) ve yaş ortalamaları ile KOAH tespit edilmeyen bireylerin karşılaştırılması.

	KOAH tespit edilen bireyler			KOAH tespit edilmeyen bireyler			P değeri
	Kadın (± SD) n: 15	Erkek (± SD) n: 28	Toplam Ortalaması (± SD) n: 43	Kadın (±SD) n: 200	Erkek (±SD) n: 257	Toplam Ortalaması (± SD) n: 457	
%FEV ₁ (beklenenin)	68,4 ± 20,9	72,2 ± 21,2	70.2 ± 21.1	90.3 ± 15,1	94.8 ± 18	92.5 ± 17	0.000
FEV ₁ /FVC	61,5 ± 10	63,5 ± 10,2	62.4 ± 10.2	81.2 ± 7.9	89.3 ± 8.1	85.2 ± 8	0.000
Sigara (paket-yıl)	38,1 ± 25	59,7 ± 27	48.9 ± 26	23.1 ± 20,9	27.7 ± 23.4	25.4 ± 22.7	0.000
Yaş	48,3 ± 14	65,1 ± 16,1	57.4 ± 15	47 ± 15	50.6 ± 15.2	48.3 ± 15	0.000

Tablo 15’de Araştırmaya katılan bireylerin sigara, mesleksi toz maruziyeti, biomass maruziyeti ve pasif sigara dumanı maruziyetinin, FEV₁ ve FEV₁/FVC

değerleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Sigara öyküsü olan (sigara içen veya hayatının bir döneminde sigara içmiş) bireylerin beklenenin %'si olarak FEV₁ düzeyleri, sigara öyküsü olmayan bireylerinkine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüktü ($p<0.05$). Mesleksel toz maruziyeti olan, biomass ve pasif sigara dumanı maruziyeti olan bireylerin beklenene göre % FEV₁ düzeyleri ile, mesleksel toz maruziyeti olmayan, biomass ve pasif sigara dumanı maruziyeti olmayan bireylerin değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuyordu ($p<0.05$). Sigara öyküsü, mesleksel toz maruziyeti, biomass maruziyeti ve pasif sigara dumanı maruziyeti olan bireylerin FEV₁/FVC değerleri, sigara öyküsü, mesleksel maruziyeti, biomass maruziyeti ve pasif sigara dumanı maruziyeti olmayan bireylerin FEV₁/FVC değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 15: Araştırmaya katılan bireylerin sigara, mesleksel maruziyet, biomass maruziyeti ve pasif sigara dumanının, FEV₁ (beklenenin) yüzdesi ve FEV₁/FVC değerleri ile ilişkisi.

	% FEV ₁ (beklenenin)			FEV ₁ /FVC		
	Var	Yok	p	Var	Yok	p
Sigara öyküsü	89.8 ± 20,7	92.1 ± 21,1	0.034	79.9 ± 21,9	85.1 ± 22,1	0.001
Mesleksel maruziyet	88.2 ± 19,9	90 ± 20	0.382	80.00 ± 20,8	83.4 ± 21	0.006
Biomass maruziyeti	89.0 ± 20	90.9 ± 20,1	0.570	80.3 ± 20,8	83.6 ± 20,9	0.001
Sigara dumanı maruziyeti	89.8 ± 19,8	88.7 ± 19,7	0.470	80.9 ± 19,9	84.2 ± 19,9	0.002

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, Bolu il merkezinde, 35 yaş ve üzeri nüfusta KOAH prevalansının, %8,6 olduğunu göstermiştir. Çalışmamıza katılan erkeklerin %9,82'sinde, bayanların ise %6,97'sinde KOAH saptanmıştır.

KOAH'ın epidemiyolojik özellikleri konusunda yapılan çalışmalarda iki önemli sorunla karşılaşilmektedir. Bunlardan ilki çalışılacak populasyonun seçimi ve örneklem hatalarıdır (67). Bu durum, hem bu alanda yapılan çalışmaları karşılaştırmakta zorluk yaratmakta, hem de hastalığın zaman içindeki seyrini değerlendirmemizde güçlük oluşturmaktadır. Çalışmamızda, örneklem hatalarını en aza indirmek için, ulaşılması gereken sayıya, Aile Sağlığı Merkezlerinden elde edilen ev haklı tespit fişlerinden küme ve sistematik örnekleme yöntemleri birlikte kullanılarak, randomize bir seçim yaparak ulaşılmıştır. KOAH tanısı için esas aldığımız spirometrik ölçüt ise yaygın olarak kabul görmüş olan GOLD kriterleridir (1).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1990 yılında dünyadaki KOAH prevalansının kadınlar için %0.73, erkekler için %0.93 olduğu tahmin edilmektedir (3). Bu değerler tüm yaş gruplarını yansıttığı için KOAH'ın asıl sorun olduğu ileri yaşlardaki gerçek prevalansın bu sayılardan daha yüksek olacağı öngörülmektedir (3, 8).

Kuzey Avrupa'da son 20 yılda yapılan çalışmaların sonucunda bu bölgede yaşayan erişkin popülasyonda klinik olarak belirgin KOAH varlığının %4-6 düzeylerinde olduğu tahmin edilmektedir. KOAH prevalansının yaş ile yükseldiği ve prevalans ile cinsiyet arasında küçük bir ilişki varlığı da saptanmıştır (68).

Rennard ve arkadaşları Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve 6 Avrupa ülkesinde yaptıkları bir prevalans çalışmasının sonuçlarını 2002 yılında yayınlamışlardır. Bu çalışmada toplam 201.921 kişi telefonla rastgele yöntemle aranmıştır. Telefonla aranan kişilere solunumsal semptomlar, özgeçmiş ve risk faktörlerini içeren bir anket uygulanmıştır. Daha önce KOAH tanısı olan, amfizem veya kronik bronşit tanısından herhangi birisini almış veya kronik bronşit semptomları olan toplam 3.265 kişi (yaklaşık %1,6) tespit edilmiştir (69).

Kanada halkında yapılan bir çalışmada da 55 yaş ve üstündeki popülasyonda KOAH prevalansı %5.7 bulunmuştur (70). Bu oran, erkeklerde %6.3 kadınlarda

%5.2 olarak dağılmıştır. KOAH prevalansının yaşa göre dağılımı ise; 55-64 yaş arası %4.7, 65-74 yaş arası %5.4, 75 yaş ve üzeri %8.3 bulunmuştur. Bu bulgular yaşlılarda KOAH'ın sanıldığından daha fazla olabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ise Bolu il merkezinde, KOAH prevalansının, 35 yaş ve üzeri nüfusta %8,6 olduğu saptanmıştır.

KOAH prevalansı, hastalığın tanısında kullanılan tanımlama yöntemlerine göre değişiklikler göstermektedir. Bu tanımlama yöntemlerinden en çok kullanılanlar, uzman görüşü, doktor tanısı, solunumsal semptomlar ve hava yolu kısıtlanmasının gösterilmesidir. Doktor tanısı kullanılarak yapılan çalışmalar en düşük, solunumsal semptomların varlığına dayalı çalışmalar en yüksek prevalans değerlerini verir. Spirometrik ölçümler ise bu iki ölçüm şeklinin belirlediği prevalans değerleri arasında bir değer verir (71). Semptomlar, hastanın ifadesi ve doktor tanısı gibi parametrelere dayalı tahminlerin duyarlılık ve özgüllükleri oldukça sınırlıdır (57). Bu nedenle çalışmamız, en güvenilir prevalans tahminlerini veren (1, 3), hava akımı kısıtlanması varlığına dayalı bir prevalans çalışması olarak planlandı.

KOAH ile ilgili epidemiyolojik veriler, hastalığın tanımındaki farklılıklar nedeniyle yıllar içinde karmaşıklaşmıştır. ERS'nin 1995'de yayınladığı uzlaşi raporunda hastalık tanımı için kullanılan spirometrik kriterler, yine aynı yıl ATS'nin yayınladığı uzlaşi raporundaki kriterlerden farklı idi (6,7). İngiliz Toraks Derneği'nin (BTS) 1997'de yayınladığı uzlaşi raporunda ise ERS ve ATS'nin kriterleri tekrar modifiye edilmiştir (72). 2004 yılında GOLD'un yayınladığı çalışma raporunda KOAH tanımı tekrar değiştirilmiş ve 2006'da güncelleştirilmiştir (1). Herkes tarafından kabul görmüş KOAH tanımlama kriterleri olmadığı için, dünyada ve ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarında kullanılan tanımlama kriterleri ve araştırmaya alınan popülasyonun özellikleri birbirinden farklılıklar göstermektedir. Bu durum, elde edilen prevalans değerlerinin birbiriyle karşılaştırılmasını engellemektedir. Lindberg ve arkadaşları İsveç'te yaptıkları bir çalışmada, BTS, ERS, GOLD, ATS ve klinik KOAH (semptom veya doktor tanısı) kriterlerine göre KOAH prevalansını, sırasıyla %7.6, %14.0, %14.1, %34.1 ve %12.2 buldular (73). Lindberg'in bulunduğu bu farklı prevalans değerleri, KOAH tanısı için global kriterlerin belirlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Genel olarak, KOAH için insidans, prevalans ve mortalite istatistikleri, gelişmiş ülkelerde daha doğrudur. Ancak yaygın olarak, bu istatistiklerin bile hastalık yükünü olduğundan daha düşük gösterdiğine inanılmaktadır. Klinik olarak KOAH tanı oranı, gelişmiş ülkelerde bile, gerçekte olduğundan daha düşüktür. Çünkü hastalar, hastalık klinik olarak semptomatik olana kadar ve oldukça ilerlemiş safhaya gelene kadar doktora başvurmamaktadırlar (9, 74).

Prescott ve arkadaşları, 14.223 kişilik bir popülasyonda yaptıkları çalışmada KOAH tanısı almış hastaların, düşük sosyoekonomik sınıfta 3 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır (52).

Latin Amerika Toraks Derneği, Latin Amerika'da ki KOAH prevalansını tespit etme projesini (PLATINO projesi) 2002 yılında başlatmıştır (75). Bu projeye göre Latin Amerikadaki değişik ülkelere öncelikle beş büyük şehrin araştırmaya dahil edilmesi düşünülmüştür. Bu şehirler Sao Paulo (Brezilya), Santiago (Şili), Mexico city (Meksika), Bogota (Kolombiya) ve Buenos Aires (Arjantin)'dir. Bu araştırmanın ilk sonuçları 17,8 milyon insanın yaşadığı Sao Paulo (Brezilya)'da tamamlanmıştır (76). FEV₁/FVC oranının %70'in altında olması KOAH tanısı için gerekli spirometrik kriter olarak kabul edilmiştir. Araştırma 40 yaşın üzerinde 963 kişide yapılmıştır. Buna göre Sao Paulo'da 40 yaşın üzerindeki bireylerde KOAH prevalansı %15,8 bulunmuştur. Hem FEV₁/FVC %70'in altında, hem de FEV₁'i beklenenin %80'inin altında olan olgular için bu oran %6 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hem FEV₁/FVC %70'in altında, hem de FEV₁'i beklenenin %80'nin altında olan olguların prevalansı; %8,6' dır. Bu oran çalışmamıza katılan erkeklerin %9,82'sinde, kadınların ise %6,97'sinde saptanmıştır. Bizim çalışmamızın sonucuna göre Güney Amerika ülkelerinin çoğundan daha az, Kuzey Avrupa ve Kanada'dan daha fazla ve gelişmiş ülkelere daha fazla KOAH prevalansı ortaya çıkmıştır. Bu durum, KOAH'ın gelişmiş ülkelere daha az oranda görülmekte olduğunu ve ülkelerin sosyoekonomik düzeyiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Halbert ve arkadaşları (74). KOAH prevalansı ile ilgili toplam 32 çalışmayı bir makalede değerlendirmiş ve sadece 16'sını kaydadeğer bulmuşlardır (Tablo 16).

Tablo 16: Halbert ve arkadaşlarına (74) göre dünyadaki KOAH prevalans tahminleri.

Ülke	Çalışma	Tanı kriteri	Yaş	Prevalansı, %		
				Toplam	Erkek	Kadın
Danimarka	Lange ve ark.	Spirometrik ölçüm	20-90	3.7		
Kanada	Chen ve ark.	Hasta bilgisi	35-44		1.8	3.5
			45-54		1.5	3.6
			55-64		5.0	4.5
Kanada	Lacasse ve ark.	Hasta bilgisi	≥55	5.7	6.3	5.2
Estonya	Meren ve ark.	Hasta bilgisi	15-64	10.7	9.3	11.5
Finlandiya	Pallasaho ve ark.	Hasta bilgisi	20-69	3.7		
Finlandiya	von Hertzen ve ark.	Klinik muayene	≥30		22.1	7.2
İtalya	Viegi ve ark.	Spirometre	≥25	11.0	12.5	11.8
Norveç	Gulsvik	Doktor tanısı	16-69	4.1	3.7	4.6
Norveç	Bakke ve ark.	Klinik muayene	18-70	5.4	5.6	5.2
İspanya	Pena ve ark.	Spirometre	40-69	9.1	14.3	3.9
ABD	Adams ve ark.	Hasta bilgisi	Tüm yaşlar	5.4		
ABD	Mannino ve ark.	Spirometre	≥17	6.8		
İsveç	Lundbäck ve ark.	Hasta bilgisi	35-66	4.1	4.7	4.0
İsveç	Montnemery ve ark.	Hasta bilgisi	20-59	3.7		
Gelişmiş ülkeler	Cerveri ve ark.	Semptomlar	20-44	3.2	3.7	2.8
Dünya	Dünya Sağlık Örgütü	Uzman görüşü	Tüm yaşlar	0.83	0.93	0.73

Halbert ve arkadaşlarına göre, Dünyanın değişik yerlerinde yapılan bu 16 çalışmada, KOAH prevalansı tahminleri %4 ile %10 arasındaki düzeylerde değişmekteydi (74). Bizim çalışmamızın sonucuna göre “Dünya Sağlık Örgütü Uzman Görüşü” sonuçlarından, Kuzey Avrupa, Kanada, ABD ve diğer gelişmiş ülkelerden daha fazla, Güney Amerika ülkelerinin ise çoğundan daha az, KOAH prevalansı ortaya çıkmıştır. Bu durum KOAH’ın gelişmiş ülkelerde daha az görülmekte ve ülkelerin sosyoekonomik düzeyi ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tzanakis ve arkadaşlarının Yunanistan’daki KOAH prevalansını belirleyebilmek için yaptığı çok merkezli bir çalışmada, 888 kişiye solunum fonksiyon testi uygulanmıştır. Araştırmaya alınan bireyler 35 yaş ve üzerinde ve hayatları boyunca en az 100 tane sigara içmiş kişilerden oluşturulmuştur. Bu çalışmada KOAH tanı kriterleri, FEV₁/FVC %70’in altında olması, havayolu reversibilitesinin negatif olması, atopi veya astım düşündürecek bulguların olmaması olarak belirlenmiştir. KOAH prevalansı, erkeklerde %11.6, kadınlarda %4.8 ve her iki cinsde ise %8.4 düzeylerinde bulunmuştur. Yerleşim yerine göre ise Atina’da %6, diğer kentsel bölgelerde %10.1, yarı kentsel bölgelerde %8.5, kırsal bölgelerde %9.1 oranları bulunmuştur (77). Biz çalışmamızda FEV₁/FVC %70’in altında olması, fizik muayene ve anamneze dayalı tanısal yaklaşımla Bolu il merkezinde, 35 yaş ve üzeri nüfusta çalışmamıza katılan erkeklerin %9,8’inde, kadınların ise %6,9’unda KOAH saptanmıştır.

Güney Amerika’da yapılan geniş çaplı bir prevalans çalışmasında, 40 yaş ve üzerindeki KOAH prevalansı; Meksika’da (Meksico City) %7.8, Venezuela’da (Caracas) %12.1, Brezilya’da (Sao Paulo) %15.8, Şili’de (Santiago) %16.9, Uruguay’da (Montevideo) %19.7 bulunmuş ve KOAH tanı kriteri FEV₁/FVC < %70 olarak kabul edilmiştir (78). Brezilya, Şili, Venezuela, Uruguay gibi sosyoekonomik düzeyi bizden daha düşük ülkelerde KOAH prevalansı bizim sonuçlarımıza göre daha yüksek saptanmıştır.

Avrupa Topluluğu solunumsal sağlık araştırması (ECRHS) çalışma grubu, Avrupa Topluluğunda KOAH prevalansını tespit etmek amacıyla 1991’de “ECRHS 1” çalışmasını başlatmıştır (79). Marco ve arkadaşları 2004 yılında bu çalışmadan elde edilen sonuçları güncelleştirilmiş GOLD kriterleri ışığında yorumlamışlardır. Bu

çalışmada çoğu Avrupa ülkesi olmak üzere 16 ülkeden 35 merkeze ait veriler değerlendirilmiştir. Solunum fonksiyon testi yapılan ve solunumsal semptomları sorgulanan kişi sayısı 14.855 kişidir. Çalışma grubu 20 yaş ile 44 yaş arasındaki kişilerden oluşturulmuştur. Çalışma grubunun KOAH prevalansı (evre 0 hariç) %3.6 bulunmuştur. Bu çalışmada KOAH prevalansı evre 0'da %11.8, evre 1'de %2.5 ve evre 2-3'de %1.1 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya alınan bireylerin hiçbirinde evre 4 KOAH tespit edilmemiştir (80). Çalışmanın farklı bir yaş grubunda yapılması, Marco ve arkadaşlarının bulduğu prevalans değerlerini, kendi çalışmamızla kıyaslamaya engel olmakla birlikte bizim çalışmamızda KOAH tespit edilen hastaların %34,88'i orta, %41,86' sı ağır ve %23,25'i çok ağır evrede saptanmıştır. Bu sonuçlar göstermektedir ki Avrupa ülkelerinde KOAH'lı bireyler genellikle hafif evrede iken bizim çalışmamızda saptanan KOAH'lı olgular çoğunlukla ağır KOAH'lı evrede saptanabilmiştir.

Asya-Pasifik ülkelerinde yapılan bir prevalans çalışması 2003 yılında yayınlamıştır (81). Bu çalışmada toplam 12 ülkede KOAH prevalansı incelenmiştir. Otuz yaş ve üzerindeki bireyler çalışmaya alınmıştır. Asya-Pasifik ülkelerinde KOAH prevalansı %6.3 düzeylerinde bulunmuştur. En düşük oran Hong Kong ve Singapur'da %3.5 olarak ve en yüksek oran ise Vietnam'da %6.7 düzeylerinde bulunmuştur. Bizim KOAH prevalansı oranımızın, yukarıdaki çalışmalardaki hem Asya hem Avrupa oranlarına göre, daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Toplumlardaki sigara içme sıklığı o toplumdaki KOAH prevalansı hakkında bilgi verebilir. Bu amaçla Stang ve arkadaşları sigara içme sıklığı ile KOAH prevalansı arasında matematiksel bir model geliştirmiştir (82). Bu modele göre Stang ve arkadaşları Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 yaş ve üzerinde 15.3 milyon KOAH'lı olduğunu tahmin etmişlerdir. Bu değer NHANES 3'ün spirometre ile tespit ettiği 17.1 milyon KOAH'lı hasta sayısına çok yakın bir değer idi. Stang ve arkadaşları bu modeli kullanarak 45 yaş ve üzerinde Almanya'da 2.7 milyon, İngiltere'de 3 milyon, İspanya'da 1.5 milyon, İtalya'da 2.6 milyon ve Fransa'da 2.6 milyon KOAH'lı hasta olduğunu tahmin etmişlerdir. Bizim çalışmamızda KOAH tespit edilen hastaların %97,67'sinde sigara öyküsü öyküsü saptanmıştır. Bizim çalışmamız da Stang ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi KOAH ile sigara birlikteliğini ve ilişkisini doğrulamıştır.

Beck ve arkadaşları, sigara içimi ve akciğer fonksiyonları arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için, 7 ve üzerindeki yaş gruplarında solunum fonksiyon testlerini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada gruplar, 2.817 sigara içmeyen, 664 sigarayı bırakmış olan ve 1.209 sigara içen kişiden oluşturulmuştur. 1.511 kişiden oluşan 7-14 yaş grubunda sigarayı bırakan 43, sigara içen 68 kişi belirlenmiştir. Bu çalışmanın en önemli sonucu, sigara içenlerde solunum fonksiyon testi kaybının 15 yaşında başladığının saptanmasıdır. SFT ölçümlerindeki anormallikler, sigara içenlerde sigarayı bırakanlardan daha önemli bulunmuş ve bu durum erken yaşta sigarayı bırakanlarda akciğer fonksiyonlarında düzelme olabileceğini düşündürmüştür (83).

Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastaların SFT sonuçları, sigara maruziyeti (paket-yıl) ve yaş ortalamaları, KOAH tespit edilmeyen bireylerin sonuçları ile karşılaştırılmıştır. KOAH'lı hastaların beklenenin yüzdesi olarak FEV1 değerleri ve FEV1/FVC oranları, KOAH tespit edilmeyen bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). KOAH'lı hastaların sigara maruziyeti süreleri (paket-yıl) ve yaş ortalamaları da KOAH tespit edilmeyen bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Amerika'da 6 farklı merkezde yapılan bir kohort çalışmasında, 10-18 yaşlarındaki 5.158 erkek ve 4.902 kız çocuğunda, sigaranın akciğer fonksiyonları gelişimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma, 1974- 1989 döneminde yıllık muayeneler şeklinde yapılmıştır ve sigara içimi ile FEV1/FVC ve maksimal ekspirasyon ortası akım (MMEF) azalması arasında doz-yanıt ilişkisi bulunmuştur. Ergen kızların, sigaranın akciğer fonksiyonları gelişimi üzerindeki zararlı etkileri açısından erkeklerden daha duyarlı olduğu saptanmıştır (84).

Pasif sigara içiminin akciğer fonksiyon kaybına neden olduğu ve kronik bronşit riskini artırdığı gösterilmiştir. Radon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, evde pasif sigara içiminde kronik bronşit için olabilirlik oranı 1.90 iken, evde ve işyerinde yoğun (günde 8 saatten fazla) pasif sigara dumanına maruz kalanlarda bu oran 3.07 olarak bulunmuştur (85). Bizim çalışmamızda hiç sigara içmemiş bireylerin pasif sigara dumanına bağlı KOAH oranları %0,023 olarak tespit edildi.

ABD'de yapılan üçüncü ulusal sağlık ve beslenme araştırmasının (NHANES 3) sonuçlarına göre, havayolu obstrüksiyonu tespit edilen bireylerin %70'i daha önce bir doktor tarafından KOAH tanısı almadığı belirlenmiştir (86). İspanya'da yapılan

İPERPOC çalışmasında da, KOAH tespit edilen hastaların %78'i daha önce bir doktor tarafından KOAH tanısı almamış hastalardan oluşmaktaydı. Ağır KOAH tespit edilen hastaların ise sadece %49'u daha önce KOAH ile ilgili herhangi bir tedavi almaktaydı (87). Celli ve arkadaşları, NHANES 3'den elde edilen verileri, KOAH tanımlamalarındaki farklılığın ortaya çıkardığı prevalans değişikliklerini göstermek amacıyla tekrar analiz etmişlerdir. ABD'de 109.483.437 kişilik popülasyonu yansıtan bu prevalans çalışmasında, bir doktor tarafından daha önce kronik bronşit veya amfizem tanısı konulan bireylerin oranı %7.7 iken FEV₁/FVC değeri %70'in altında olan bireylerin oranı %16.8 olarak bulunmuştur (88). Ancak NHANES 3 çalışmasında, reversibilite testi yapılmaması önemli bir eksiklik olarak görünmekte ve KOAH prevalans değerleri içinde astımlı hastaların da var olabileceği olasılığı kuşkusunu uyandırmaktadır.

Japonya'da 1997-2001 yılları arasında yapılan bir prevalans çalışmasında toplam 12.760 kişiye solunum fonksiyon testi uygulanmış ve solunumsal semptomlar sorgulanmıştır (89). Araştırmaya 30 yaşın üzerindeki Japon halkı dahil edilmiştir. KOAH tanısı Japon Solunum Derneği kriterlerine göre (FEV₁/FVC oranı %70'in altında kalan olgular) koyulmuştur. Bu çalışmaya göre 30 yaşın üzerindeki Japon halkında KOAH prevalansı genel nüfus içerisinde %3.6, erkeklerde %4.5, kadınlarda ise %1.8 olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde 50 yaşın üzerinde, kadınlarda da 60 yaşın üzerinde KOAH prevalansının belirgin bir şekilde arttığı dikkati çekmiştir. Erkek bireylerde KOAH prevalansının kadınlara göre daha yüksek bulunması bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu bulgulardır. Fukuchi ve arkadaşları ise Japonyada 2.343 kişiyi içeren ve 40 yaş üzerindeki bir popülasyonda yaptıkları spirometrik incelemede, havayolu obstrüksiyonu prevalansını % 10.9 olarak bulmuşlardır. GOLD kriterlerine göre hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti, obstrüksiyon tespit edilenlerin %56'sında hafif, %38'inde orta, %5'inde ağır, %1'inde ise çok ağır olarak saptamışlardır (90). Bizim çalışmamızda, KOAH tespit edilen hastaların %34,9'u orta, %41,9' u ağır ve %23,3'ü çok ağır evrede saptanmıştır. Fukuchi ve arkadaşlarının çalışmasında hafif evre KOAH en fazla, çok ağır evre KOAH en az saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ağır evre KOAH (%41.86) en fazla iken %0'lık oran ile hafif evre KOAH en az bulunmuştur.

Kuzey İrlanda KOAH epidemiyolojisi ve yükü (NICEPOD) çalışmasında, araştırmaya katılan bireyler semptomatik ve asemptomatik olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada hava yolu obstrüksiyonu için $FEV_1/FVC < \%70$ ve $FEV_1 < \%80$ kriterleri kullanılmıştır. KOAH prevalansı sırasıyla %12.3 ve %2.2 bulunmuştur (91). Araştırma 40 yaş ve üzerindeki popülasyonda yapılmış ve tüm popülasyonda KOAH prevalansı %6.3 bulunmuştur. Bizim çalışmamız 35 yaş ve üzeri kişilerde yapıldı ve KOAH prevalansı tüm popülasyonda %8,6 bulundu.

Kim ve arkadaşları, Güney Kore’de 18 yaş ve üzeri nüfusta; Liu ve arkadaşları ise Çin’de, 40 yaş ve üzeri nüfusta, GOLD kriterlerine göre KOAH prevalansını araştırmışlardır. Her iki çalışmada da $FEV_1/FVC < \%70$ olan tüm bireyler KOAH’lı kabul edilmiştir. Kim ve arkadaşları Güney Kore’de KOAH prevalansını %7.8 olarak bulmuşlardır (92). Liu ve arkadaşları ise Çin’de, 40 yaş ve üzerindeki popülasyonda KOAH prevalansını %9.4 düzeyinde belirlemişlerdir (93). Kim ve arkadaşlarının araştırmaya aldığı bireyler yaş açısından bizim çalışmamıza benzerlik gösterse de, her iki çalışmada da KOAH tanısı için sadece FEV_1/FVC oranının kriter olarak kullanılması, KOAH prevalansının olduğundan daha yüksek düzeyde belirlenmesine neden olabilir.

Yukarıda bahsedilen KOAH prevalans çalışmalarının dışında da bir çok prevalans çalışması değişik ülke ve merkezlerde yapılmış fakat bunların çoğunda ya solunum fonksiyon testleri hiç kullanılmamış ya da retrospektif olarak yapılmıştır (86, 90). Kanada’da anket formları ile yapılan bir çalışmada 55 yaş ve üstündeki KOAH prevalansı %5.7 bulunmuştur (70). Hindistan’da 35.295 kişi üzerinde yapılan bir prevalans çalışmasında kronik bronşit kriterlerini taşıyan bireyler KOAH’lı kabul edilmiş ve KOAH prevalansı %4.1 bulunmuştur (94). Almanya’da 2.7 milyon, İngiltere’de 3 milyon, İspanya’da 1.5 milyon, İtalya’da 2.6 milyon ve Fransa’da 2.6 milyon KOAH’lı hasta olduğu tahmin edilmektedir (82). Ülkemizin tamamına ait KOAH prevalansı ile ilgili yayınlamış yeterli veri yoktur ve kesin rakamlar bilinmemektedir (3,9). İstatistiklerin yetersiz tutulması nedeniyle mortalite ve morbidite hakkındaki bilgiler de güvenilir değildir. İstatistiksel kaynaklar yeterli olmamakla birlikte, yaklaşık 2.5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir (3).

İspanya’da yapılan IPERBOC çalışmasında, 40 yaş üzerinde solunumsal semptom prevalansı incelenmiştir (95). Öksürük, balgam ve nefes darlığı prevalansının sırasıyla %13.5, %10.7 ve %10.4 olduğu belirlenmiştir. Kronik bronşit prevalansı erkeklerde kadınlara oranla anlamlı derece daha yüksek bulunmuştur (erkeklerde %8.3, kadınlarda %1.4, toplamda %4.8). Bizim çalışmamızda ise 35 yaş ve üzerinde öksürük, balgam ve nefes darlığı prevalansı sırasıyla %39,6, %30,2, %27,8 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda elde edilen solunumsal semptom prevalansı IPERBOC çalışmasında tespit edilenden daha yüksek idi. Bizim çalışmamıza alınan bireylerin sigara içme öyküsü ve mesleksen maruziyetinin yüksek oranda olması, şikayetlerin daha yüksek oranda saptanmasına yol açmış olabilir.

Ülkemizde KOAH prevalansı ile ilgili olarak yapılan ilk çalışma 1975 yılına aittir. Baykal’ın Etimesgut, Ortabereket ve Yaprıcık sağlık ocağı bölgelerinde yaptığı çalışmada KOAH prevalansı 40 yaş ve üzeri nüfusta %13,6 bulunmuştur. Bu oran erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2’dir. Ayrıca yaş arttıkça sıklığın da arttığı saptanmıştır. Hiç sigara içmemiş erkek ve kadınlarda, KOAH sıklığı yönünden önemli farklılık bulunmamıştır (96).

Özlü ve arkadaşları 2004 yılında Trabzon’da 30 yaş ve üzeri nüfusta KOAH prevalansını araştırmışlardır. Bu çalışma, GOLD ve ATS KOAH klavuzlarının öngördüğü ölçütleri esas alan ilk prevalans çalışmalarından birisidir. Trabzon il merkezi ve ilçelerini kapsayan bu çalışmada 30 yaş ve üzerinde olan toplam 613 kişi ile yüz yüze görüşme yöntemiyle anket ve solunum fonksiyon testi uygulanmıştır. GOLD kriterlerine göre KOAH prevalansı %0.98 olarak bulunmuştur (97). Bu oran, erkeklerde %1.7, kadınlarda %0.3 düzeylerindedir. ATS kriterleri dikkate alındığında ise KOAH prevalansının erkeklerde %4, kadınlarda %1.6, toplamda ise %2.8 olduğu bildirilmiştir. Özlü ve arkadaşlarının bulduğu KOAH prevalansı, hem bizim bulduğumuz prevalans değerlerinin hem de ülkemizde beklenen prevalans değerlerinin oldukça altındadır.

İzmir’de Konak Sağlık Grup Başkanlığı bölgesinde yaşayan 40-69 yaş arası nüfusta yapılan bir çalışmada KOAH sıklığı araştırılmıştır. Şubat-Mayıs 2003 tarihleri arasında 1.404 kişiye solunum fonksiyon testi uygulanmış ve anket formu doldurulmuştur. GOLD kriterlerine göre KOAH sıklığı erkeklerde %13.3, kadınlarda ise %7.3, toplam nüfusta ise %10.2 olarak bulunmuştur (98).

Malatya İlinde KOAH prevalansını ortaya koymayı amaçlayan bir çalışmada 18 yaşından büyük 654 kişiyle yüz yüze görüşme yöntemiyle anket formu doldurulmuş ve solunum fonksiyon testi ölçümü yapılmıştır. KOAH saptanan hasta oranı %6 (39 kişi) olarak bulunmuştur. Bu hastaların %87,17'si erkek, %12,83'ü ise kadın olup kırk yaşın üzerindeki KOAH prevalansı %7.7 olarak saptanmıştır. Hastaların %20.5'i hafif, %48.7'si orta %25.6'sı ağır, %5.1'i çok ağır evre olarak tespit edilmiştir (99). Bizim çalışmamızdaki KOAH'lı hastaların evrelerine göre dağılımı, %34,88 orta, %41,86 ağır ve %23,25 çok ağır şeklinde idi. Malatya İlinde yapılan çalışmada orta düzeyde KOAH'lı hastalara daha sık rastlanırken, Bolu İlinde ağır düzeyde KOAH'lı hasta grubu en yüksek oranı oluşturmaktaydı.

Kırıkkale İlinde 1 Ekim-15 Kasım 2004 tarihleri arasında kronik hava yolu hastalıklarının prevalansını inceleyen bir çalışmada, rasgele seçilen 14 ilköğretim okulunda öğrencilerin ailelerine verilmek üzere anket formu dağıtılmıştır. Yirmi yaşın üzerinde toplam 9.853 kişiden alınan bilgiler değerlendirilmiş ve kronik bronşit prevalansı %13.7 olarak saptanmıştır. Bu oran erkeklerde %14.5, kadınlarda %13.0 düzeylerinde bulunmuştur (100).

Aralık 2003-Ocak 2004 tarihleri arasında Adana İlinde yapılan BOLD çalışmasında da, bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı, hastalık gelişimini etkileyen risk faktörleri ve hastalık yükü araştırılmıştır. Araştırma 806 kişi üzerinde yapılmış ve KOAH prevalansı erkeklerde %29.3, kadınlarda %9.9 ve her iki cinsiyette %19.1 olarak bulunmuştur (101).

Ekici ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 40 yaş üzerinde olup sigara içmeyen fakat biomass maruziyeti olan veya olmayan kadın popülasyonu birbiri ile karşılaştırılmıştır. Biomass maruziyeti olmayan kadınlarda hava yolu obstrüksiyonu ($FEV_1/FVC < \%70$) prevalansı %13.6 iken, biomass maruziyeti bulunan kadınlarda %28.5 olarak belirlenmiştir (102). Kiraz ve arkadaşları da, Kayseri İlinde kırsal bölgede biomass maruziyeti olan kadınlarla şehirde yaşayan ve biomass maruziyeti bulunmayan kadınları karşılaştırmışlardır. Çalışmaya kırsal bölgeden 242 kadın, şehirden ise 102 kadın alınmıştır. KOAH prevalansı kırsal bölgedeki kadınlarda %12.4, şehirdeki kadınlarda ise %3.9 düzeylerinde bulunmuştur (103). Her iki çalışmanın farklı metodlar kullanması ve sadece kadın cinsiyette yapılması, kendi

çalışmamızla kıyaslanmalarına engel oluşturmakla birlikte, bizim çalışma grubumuzda şehirde yaşayan kadın populasyonunda KOAH sıklığı %6,97 olarak belirlenmiştir.

Perez-Padilla ve arkadaşlarının Meksika'da yaptığı bir araştırmada biomass maruziyeti tespit edilen kadınlarda olabilirlik oranı kronik bronşit için 3.9, kronik bronşit ile birlikte kronik hava akımı obstrüksiyonu için 9.7 bulunmuştur (104). Kolombiya'da odun ateşine bağlı ev içi hava kirliliğinde obstrüktif hava yolu hastalığı için olabilirlik oranı 3.4 olarak bulunmuştur (105).

Çalışmamızda mesleksen maruziyeti olan, biomass ve pasif sigara dumanı maruziyeti olan bireylerin beklenenin %'si olarak FEV₁ değeri ile, mesleksen toz maruziyeti olmayan, biomass ve pasif sigara dumanı maruziyeti olmayan bireylerin beklenenin %'si olarak FEV₁ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sigara öyküsü, mesleksen, biomass veya pasif sigara dumanı maruziyeti olan bireylerin FEV₁/FVC değerleri, sigara öyküsü, mesleksen toz maruziyeti, biomass ve pasif sigara dumanı maruziyeti olmayan bireylerin FEV₁/FVC değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.05$).

Dünya KOAH gününde değişik illerde kurulan KOAH çadırlarında elde edilen sonuçlar kısmen de olsa ülkemizdeki KOAH prevalansı ile ilgili bilgi vermektedir. İzmir'de 2003 yılında kurulan KOAH çadırında 40 yaş ve üzerinde 505 kişiye solunum fonksiyon testi yapılmış ve FEV₁/FVC oranı %70'in altında olan olguların oranı %7.8 olarak bulunmuştur (106). Zonguldak İl merkezinde 2004 yılında kurulan KOAH çadırında 18 yaşından büyük 305 kişiye yapılan solunum fonksiyon testi sonuçları analiz edilmiş ve FEV₁/FVC oranı %70'in altında tespit edilen olguların oranı %9.2 bulunmuştur (107). Başka ülke ya da şehirlerde yapılan çalışmalardan elde edilen verileri, Bolu İl merkezinde yapılan kendi çalışmamızla kıyasladığımızda, KOAH prevalansının kullanılan yöntem ve tanımlamaya göre de değişkenlik gösterebileceği ileri sürülebilir (Tablo 17).

Tablo 17: Ülkemizde sınırlı sayıda yapılan KOAH prevalans çalışmaları.

Yazar	Şehir	N	Yaş grubu	Erkek prevalans (%)	Kadın prevalans (%)	Tanısal ölçüm kriteri	Toplam prevalans (%)
Kocabaş (46)	Adana	806	40+	29.3	9.9	FEV ₁ /FVC≤%70	19.1
Güzelant (43)	İzmir	1404	40+	13.3	7.3	Anket, FEV ₁ /FVC≤%70	10.2
Demir (49)	İzmir	505	40+			FEV ₁ /FVC≤%70	7.8
Günen (44)	Malatya	614	18+	15.4	1.5	Anket, FEV ₁ /FVC≤%70	6
Kiraz (48)	Kayseri	344	40+			FEV ₁ /FVC≤%70	12.4 (Kırsal) 13.8 (Şehir)
Örnek (50)	Zonguldak	305	18+	10.7	6.5	FEV ₁ /FVC≤%70	9.2
Özlü (42)	Trabzon	613	30+	4	1.6	Anket, FEV ₁ /FVC≤%70	2.8

Sigara, mesleksel toz maruziyeti, hava kirliliği, biomass maruziyeti gibi bir çok risk faktörü KOAH gelişimine neden olmaktadır (3, 67). Bolu il merkezinde KOAH prevalansının yüksek bulunmasının nedenleri sigara içiminin %57,6'lık yüksek oranı ve mesleksel maruziyet ile yaygın kullanıma bağlı biomass maruziyeti olabilir.

KOAH gelişmesinde en önemli risk faktörü sigaradır (108). Gelişmiş ülkelerdeki KOAH riskinin %90'nından sigara sorumludur (3). 1998 PİAR araştırma raporuna göre ülkemizde erkeklerin %62,8'i, kadınların %24,3'ü, 45 yaş üzeri nüfusumuzun %43,6'sı sigara kullanmaktadır (109). Bolu il merkezinde sigara içme sıklığı % 57,6'lık oran ile Türkiye ortalaması olan %43'ün üzerinde bulunmuştur (109).

Çalışmamızda, GOLD kriterlerine göre, ağır derecede KOAH'lı hastaların daha yüksek oranda bulunması ve bunların çoğunun KOAH'lı hasta grubu içerisinde sigara içmeye devam ediyor olması KOAH'ın takip ve tedavisi konusundaki

yetersizlikleri hakkında da fikir vermektedir. Çalışmamızda KOAH'lı hastalar içerisinde aktif sigara içicilerinin %97,7 gibi yüksek bir oranda tespit edilmesi ve toplam popülasyonda bu oranın %57,6 düzeyinde saptanması, KOAH ile mücadelede en önemli aşamanın yani sigara kullanımının engellenmesinin yeterince başarılamamış olduğunu göstermektedir.

Çevresel sigara dumanına (pasif içicilik) maruziyetin aktif içicilikle benzer riskler taşıdığı gösterilmiştir (110). Çalışmamızda hiç sigara içmeyenlerin, sigara dumanına maruz kalma oranı yani pasif içicilik %76,2 gibi oldukça yüksek bir düzeyde bulunmuştur. Bu oran, Bolu'da KOAH'ın kontrol edilmesi çabalarında, sigarayla mücadelenin önemini de göstermektedir.

KOAH olgularının %90'nın nedeninin sigara olduğu düşünüldüğünde, sigarasız toplum için daha çok şeyler yapılması gerekmektedir (110).

Dış ortam hava kirliliği KOAH için diğer bir risk faktörüdür (111). Bir birim havada (m^3) bulunan, inhale edilebilen 10 mm'den küçük partiküler madde (PM_{10}) miktarında her 10 mcg/lık artışın, KOAH prevalansında %2'lik artışa neden olduğu tahmin edilmektedir (49). Devlet İstatistik Enstitüsü'nün verilerine göre yıllık ortalama PM_{10} konsantrasyonunun en yüksek olduğu iller sıralamasında Bolu 2005-2006 yıllarında Türkiye 19'uncusu (43 mcg/ m^3) olmuştur. 2007 yılı verilerine göre, kükürtdioksitin (SO_2) oluşturduğu hava kirliliği temel alındığında Bolu ilimiz, Aydın ilimizin ardından 69 mcg/ m^3 seviyesi ile ikinci sırada yer almıştır (112). Bolu'da SO_2 ve PM_{10} konsantrasyonlarının yüksek seviyelerde seyretmesinin, KOAH prevalansındaki artışa katkıda bulunduğuna inanmaktayız.

KOAH erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmesine rağmen, son yapılan çalışmalarda kadınlardaki KOAH prevalans değerlerinin hızla arttığı ve erkeklere yaklaştığı belirlenmiştir (113). Bunun en önemli nedeni, günümüzde, kadınların erkeklere yakın bir oranda sigara içmesi yani sigara içiciliğinin kadınlarda artmasıdır (3, 9). KOAH için en önemli risk faktörlerinden olan sigara ve mesleki maruziyetin Bolu il merkezinde yaşayan KOAH'lı kadın hastalarda, erkeklere yakın bir oranda görülmesi bu durumu çok iyi açıklamaktadır. Çalışmamızda belirlenen KOAH grubumuzdaki erkeklerin %14,8'inde, kadın hastaların ise %40'ında biomass maruziyetinin olması, kadınlardaki KOAH nedenleri arasında biomass maruziyetinin de önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir.

KOAH dünyada en hızlı artan hastalıklar arasındadır. KOAH'ın mortalite oranı da yıllar içerisinde hızla artış göstermektedir. Mortalite hızı tüm yaş grupları için erkeklerde 4.55/1000, kadınlarda ise 4.19/1000'dir. Erkek ve kadın cinsiyetler arasında ve 55 yaş altında benzer mortalite oranları izlenirken, daha ileri yaşlarda erkeklerde ölüm oranları artmakta, 70'li yaşlarda kadınlardaki düzeyin iki katından fazla oranlara ulaşmaktadır (3).

Ölümle uygunlaştırılmış yaşam yılı (DALY) indeksi, kronik hastalıkların sebep olduğu erken ölüm ve maluliyet nedeniyle oluşan kayıpları da göz önüne alan bir indekstir. KOAH 1990'da DALY değeri en yüksek 12. hastalık olarak (29.1×10^6 yıl DALY ile) kaydedilmiştir (Tablo 18). Sigara içme sıklığındaki ve yaygınlığındaki değişmelerle birlikte, 2020 yılına kadar KOAH'ın, ölüm nedenleri arasında 3. sıradaki en önemli hastalık olacağı, tütün kullanımındaki azalmanın bu artışı pek etkilemeyeceği öne sürülmüştür. Yapılan tahminlere göre 1990'da 3 milyon olan tütün kaynaklı ölümler 2020'de 8.4 milyona yükselecektir. Benzer şekilde KOAH'ın DALY değerinin 57.6×10^6 /yıl (1990'daki değerin iki katı) olacağı, bu değerin önemli bir kısmının (52×10^6 /yıl) gelişmekte olan ülkelerde bulunacağı tahmin edilmektedir (67). Bu bilgiler ve geleceğe ilişkin tahminler, toplumsal maliyeti büyük bir sağlık sorunuyla karşı karşıya olduğumuzu ve yakın gelecekte sorunun boyutunun artacağını göstermektedir (Tablo 18).

Tablo 18: KOAH'ta 1990 yılında gerçekleşen ve 2020 yılı için öngörülen küresel yük.

	1990	2020
Mortalite	6. ölüm nedeni	3. ölüm nedeni
Morbidite (DALY)	29.1×10^6 yıl (12. neden)	57.6×10^6 /yıl (5. neden)

Bir çok ülkede KOAH mortalitesinde artış görülmektedir. KOAH'ın uluslararası mortalitesi değişik ülkelerde birbirinden çok farklılık gösterir (16,114). Bu farklılığın nedenleri sigara içme davranışlarındaki farklılıklar, çevresel etkenler, genetik faktörler ve enfeksiyonlar olabilir.

ABD'de en sık görülen dördüncü ölüm nedeni olan KOAH, ölüm nedenleri sıralamasındaki ilk 10 hastalık arasında ön sıralara yükselen tek hastalıktır. ABD'de

1966-1986 yılları arasında serebrovasküler ve kardiyak nedenli ölümlerde %22 azalma görülürken, yaşa göre düzenlenmiş KOAH nedenli ölüm hızları %71 oranında artmıştır. İlk kez 2000 yılında 59.118 erkek hastaya karşılık 59.936 kadın hastanın KOAH nedeniyle ölmesi de yıllar içinde değişen epidemiyolojik verilere örnektir. KOAH, İngiltere'de de 25 yıl önce sigara tüketimine bağlı olarak her iki cinsten de diğer ülkelerden daha yaygındı. Son 30 yılda erkeklerde KOAH'a bağlı mortalite azalırken, kadınlarda yükselmektedir (3).

ABD'de 1950-1985 arasındaki dönemde KOAH mortalitesinde dört katlık bir artış izlenmiştir. Erkekler ve kadınlarda 1985'deki KOAH ölüm hızları sırasıyla 200/100.000 ve 80/1000 bulunmuştur. İngiltere ve Galler'deki ölüm hızları 1971-1990 arasında pek değişmemiş (65-84 yaş grubunda 250-300/100.000), ancak 1980 ABD rakamları ile karşılaştırıldığında 1990-1992 döneminde iki katına varan değerler bulunmuştur (İngiltere için erkeklerde 484/100.000, kadınlarda 225/100.000). Ülkeler arasında yapılan karşılaştırmalarda 65-74 yaş grubunda ölüm hızı Romanya'da en yüksek (400/100.000'in üstünde), Japonya'da ise en düşük hız (100/100.000'in altında) düzeyinde olduğu rapor edilmiştir (67). ABD'de 1998'de KOAH için tespit edilen yıllık maliyet yükü 26 milyar amerikan dolarıdır. Doğrudan harcamalar 13.6 milyar (%52) amerikan doları, dolaylı harcamalar ise 12.4 milyar (%48) amerikan doları olarak tespit edilmiştir (115). ABD'de 2000 yılı için KOAH'ın getirdiği ekonomik yük ise 30.4 milyar amerikan doları olarak tahmin edilmektedir. Bu paranın 14.7 milyar amerikan doları doğrudan harcamalar, 6.5 milyar amerikan doları morbidite ile ilişkili harcamalar ve 9.2 milyar amerikan doları mortalite ile ilişkili harcamalardır (116). Hollanda'da 1993'de KOAH için doğrudan yapılan tıbbi masrafların 346 milyon amerikan doları olduğu tahmin edilmektedir. Hasta başına yıllık maliyetin 876 amerikan doları olduğu tespit edilmiştir. Hollanda'da KOAH için mali yükte, 2010 yılında %60 artış olacağı ve bu yükün 555 milyon amerikan dolarına ulaşacağı tahmin edilmektedir (117). İspanya'da KOAH'ın yıllık maliyetinin 1997 yılı için 238 milyon auro olduğu tespit edilmiştir. Hasta başına bu değer 198 auro olarak saptanmıştır. Ağır KOAH'lı bir hastanın maliyeti, orta şiddette KOAH'lı bir hastadan 3 kat, hafif KOAH'lı bir hastadan da 7 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (118).

Malatya İlinde akciğer hastalıklarına bağlı mortalite oranlarını konu alan bir çalışmada 292 ev ziyareti yapılmıştır. Son 1 yılda ev içinde ölüm olup olmadığı, ölüm varsa ölüm nedeni sorgulanmıştır. Ölenlerin %25'inin herhangi bir akciğer hastalığı nedeniyle, %16'sının KOAH nedeniyle öldüğü tespit edilmiştir (119).

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan bir çalışmada, KOAH akut alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan hastalarda mortalite oranları incelenmiştir. Ocak 2001-Aralık 2003 tarihleri arasında KOAH akut alevlenme nedeniyle başvuran ve hastaneye yatırılan 448 hastaya ait kayıtlar retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada olguların 373'ü (%83.3) erkek, 75'i (%16.7) kadın ve yaş ortalaması 65.30 (38-99) olup 2 kez veya daha fazla yatışı olan 60 hastanın olguların %35.3'ini oluşturduğu saptanmıştır. Olguların 37'sinde (%8.3) hastanede ölüm gözlenmiştir (120).

İstanbul Tıp Fakültesi'nde Ocak-Temmuz 2002 tarihleri arasında göğüs hastalıkları servisinde yatan KOAH'lı olguların yatış süreleri içindeki tanı ve tedavi maliyetleri incelenmiştir. Ortalama yatış süresi 11.9 gün, toplam ortalama maliyet 1.426.461.557 TL (1042\$) iken ortalama günlük maliyet 118.871.796TL (86\$) bulunmuştur. Günlük maliyet olan 86\$; ilaç, tetkik, yatak, noninvazif solunum desteği, nebulizasyon, oksijen, fizyoterapi ve KOAH ile ilgili diğer tüm girişim, tetkik ve tedavi yöntemlerinden oluşmuştur. Maliyetin %29'unu ilaç, %28'ini tetkik, %7'sini yatak ve %36'sını diğer tedavilerin (noninvaziv solunum desteği, nebulizasyon, oksijen ve fizyoterapi) oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada yaş ve cinsiyetin maliyeti etkilemediği tespit edilmiştir (121).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1992 yılında 81.806 hasta Kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla hastaneden taburcu olmuş ve 1.086 hasta kaybedilmiştir. Ölüm oranı 1997 yılında 2.3/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu hastalık tanılarıyla 126.832 hasta yatırılmış ve bunların 1.460'ı ölmüştür. En yaygın ölüm nedenleri arasında KOAH 11. sırada yer almıştır. Son verilere göre 2000 yılında 156.354 hasta bu grup hastalıklarla hastaneden taburcu edilmiş, 1.886 hasta kaybedilmiştir (3). İstatistiklerde Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) kodları kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada KOAH grubu içine astım da dahil edildiği için KOAH mortalitesi hatalı olarak astım nedenli ölümleri de içerir. Türkiye genelinde

tüm hastanelerde kronik bronşit, amfizem ve astım nedeniyle taburcu edilen ve ölen hasta sayıları Tablo 19’de gösterilmiştir.

Tablo 19: Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye genelinde tüm hastanelerde kronik bronşit, amfizem ve astım nedeniyle taburcu edilen ve ölen hasta sayıları.

Yıllar	Taburcu olan	Ölen	Toplam
1992	81.806	1.086	82.902
1997	126.832	1.460	128.292
2000	156.354	1.886	158.240

Bolu İl merkezi nispeten kırsal popülasyonun özelliklerini de taşıdığından sonuçlar, şehirsiz orana kırsal bölgenin etkilerini de yansıtabilir.

Bolu ilinde Haziran 2004- Ocak 2007 tarihleri arasında AİBÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran KOAH’lı hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek, 108 hastanın (96 erkek, 12 kadın) yaş ortalaması $62,5 \pm 10,6$ (36-88) olarak saptanmış. Hastaların büyük bölümünde hastalık şiddeti orta ve ileri derece olarak bulunmuş. Toraks BT çekilen 54 hastanın 342ünde (%6,5) amfizem saptanmış. En sık amfizem türü olarak sentasiner amfizeme rastlanmış. Prick testi yapılan 57 hastada en sık ev tozu akarlarına (14 kişi) duyarlılık saptanmış. Hastalardaki en sık semptomlar sırasıyla nefes darlığı (%97), balgam (%77) ve öksürük (%74) olarak bulunmuş. 7 hasta (%6,5) hiç sigara içmemiş, 41 kişinin ise (%39) çocukluğunda pasif içicilik tarif ettiği gösterilmiştir (122).

Ülkemizde KOAH prevalansı ile ilgili yayınlanmış yeterli veri yoktur ve kesin rakamlar bilinmemektedir (3,9). Ülkemizde yaklaşık 2.5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir. Hastalık kodlamalarındaki eksiklikler ve istatistiklerin yetersiz tutulması nedeniyle mortalite ve morbidite hakkındaki bilgiler de güvenilir değildir (9).

Dünyaya paralel olarak ülkemizdeki KOAH prevalans, morbidite ve mortalitesinin sanıldığından daha yüksek olduğu düşünülmektedir (3). Ülkemizde sigara içme alışkanlığının yaygın olması, KOAH tanısının temelini oluşturan spirometrik testlerin birinci basamak sağlık kuruluşlarımızda yok denecek kadar az kullanılması, hastalığın tanı ve tedavisi konusunda gözlenen ciddi yetersizlikler,

KOAH'ın Türkiye açısından da ciddi bir halk sağığı sorunu olduğunu düşündürmektedir. Sosyal ve ekonomik açıdan ciddi sorunlar oluşturan ve önlenabilir bir hastalık olan KOAH'ın kontrolünde epidemiyolojik veriler önemli bir yer tutmaktadır. Bolu il merkezinde KOAH prevalansı ile ilgili elde ettiğimiz verilerin, ülkemizdeki KOAH prevalansını aydınlatmaya yönelik yapılacak çalışmalara katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Bu çalışma, KOAH prevalansı ile ilgili bölgemizde yapılmış (97,107) büyük çaplı çalışmalardan biridir. KOAH'ın Bolu'daki yaygınlığını ve nedenlerini belirlemenin bu hastalığın önlenmesinde koruyucu hekimlik açısından da halk sağığına yönelik program ve projelere yardımcı olacağını tahmin etmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1) Bolu il merkezinde, GOLD kriterlerine göre 35 yaş ve üzeri nüfusta KOAH prevalansı, %8,6'dır.

2) Çalışmamıza katılan erkeklerin %9,8'inde, kadınların ise %6,9'unda KOAH saptanmıştır.

3) KOAH tespit edilen hastaların %97,7'sinde sigara öyküsü, %0,02'sinde pasif sigara dumanı maruziyeti, %34,8'inde mesleksel maruziyet ve %23,3'inde biomass maruziyeti vardır.

4) Küçük havayolu obstrüksiyonu olanların prevalansı %43,4 olarak saptanmıştır.

5) Hem erkek hem de kadın KOAH 'lı hastalarda temel risk faktörü olarak sigara en önemli etkidir. Diğer risk faktörleri, her iki cins için de pasif sigara dumanı maruziyeti, biomass maruziyeti ve mesleksel maruziyet olarak belirlenmiştir.

6) KOAH tespit edilen hastaların %34,9'u orta, %41,9' u ağır ve %23,3'ü çok ağır evredeki KOAH'lı hastalardan oluşmaktadır.

7) KOAH tespit edilen hastaların çoğunluğu, GOLD kriterlerine göre ağır derecede KOAH'lı hastalardan oluşmaktadır (%41,9).

7. KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD-2006 (www.goldcopd.com. Accessed March 15, 2007).
2. Celi BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper Eur Respir J 2004; 23: 932–946.
3. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Ed: Saryal S, Acıcan T. “Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı”. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 2003; 9-20.
4. Fishman AP. Chronic obstructive lung disease: Overview. Ed: Fishman AP, Elias JA, Grip MA et all. “Fishman’s Pulmonary Disease and Disorders”. Third Edition. McGraw-Hill Company, USA. 1998; 646-658.
5. Petty TL, Master FCCP. COPD in Perspective. Chest 2002; 121:116–120.
6. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB. et all. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8: 1398–1420.
7. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77–121.
8. Senior RM, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, pathophysiology, and pathogenesis. Ed: Fishman AP, Elias JA, Grip MA et all. “Fishman’s Pulmonary Disease and Disorders”. Third Edition McGraw-Hill Company, USA. 1998: 659-681.
9. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi Cilt 1, Ek 2. Ağustos 2000.
10. Fabbri LM, Hurd SS. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update. Eur Respir J 2003; 22: 1–2.
11. Sosyal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı’nda solunum fonksiyon testleri. Ed: Umut S, Erdinç E. “Tanımdan tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı” Toraks Derneği, İstanbul. 2008; 93-95.
12. Buist AS. Definitions: “Asthma and COPD” Ed: Barnes P, Drazen J,

- Pennard S et al. Academic Press. UK. 2002; 3-6.
13. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA. et al . Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–76.
 14. Tathcıoğlu T. Tanım ve ayırıcı tanı. Ed: Umut S, Erdinç E. “Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı” Toraks Derneği, İstanbul. 2000; 1-7.
 15. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B. et al. The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease: Two Approximations From the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003; 124: 474–481.
 16. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006; 27: 188-207
 17. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med.* 1998; 4: 1241-1243.
 18. Chen Y. Genetics and pulmonary medicine.10: Genetic epidemiology of pulmonary function . *Thorax* 1999;54: 818-824.
 19. Sandford AJ, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21: 633-643.
 20. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985; 19: 152-154.
 21. Huang SL, Su CH, Chang SC et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1436-1439.
 22. Keatings VM, Cave SJ, Henry MJ et al. A polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may predispose to a poor prognosis in COPD. *Chest* 2000; 118: 971-975.
 23. Kew RR, Webster RO. Gc-globulin (vitamin D-binding protein) enhances the neutrophil chemotactic activity of C5a and C5a des Arg. *J Clin Invest* 1988; 82: 364-369.
 24. Ishii T, Keicho N, Teramoto S ve ark. Association of Gc-globulin variation with susceptibility to COPD and diffuse panbronchiolitis. *Eur Respir J* 2001; 18: 753-757.
 25. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD et al. Vitamin D binding protein variants

- and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3 Pt 1): 957-961.
26. Hirano K, Sakamoto T, Uchida Y et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases- 2 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 748-752.
 27. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russel KJ et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 240-247.
 28. Betsuyaku T, Nishimura M, Takeyabu K et al. Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1985-1991.
 29. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997; 350: 630-633.
 30. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 469-473.
 31. Yim JJ, Park GY, Lee CT et al. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1 and T1. *Thorax* 2000; 55: 121-125.
 32. Loeb LA. Microsatellite instability: Marker of a mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 5059-5063.
 33. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G et al. Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest* 1999; 116: 47-51.
 34. Sandford AJ, Joos L, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 87-94.
 35. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG et al. A reexamination of risk factors for ventilatory impairment. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 829-836.
 36. Lange P, Parner J, Vestbo J et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-2000.
 37. Burrows B. Epidemiologic evidence for different types of chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1452-1454.

38. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER et al. The lung health study: Airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145 (2 Pt 1): 301-310.
39. Tager IB, Segal MR, Speizer FE ve ark. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 837-849.
40. Stein CE, Kumaran K, Fall CHD et al. Relation of fetal growth to adult lung function in South India. *Thorax* 1997; 52: 895-899.
41. Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG ve ark. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 9-18.
42. Xu X, Weiss ST, Rijcken B et al. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056-1061.
43. Samurkaşoğlu B. Risk faktörleri ve patogenezi. Ed: Çöplü L. “Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı” Güneş Kitabevi, Ankara 2002; 11-23.
44. Yüksel Gürdal E. Sigara ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ed. Özyardımcı N. “Sigara ve Sağlık” Bursa 2002; 136-146.
45. Isidro Montes I, Rego Fernandez G, Reguero J et al. Respiratory disease in a cohort of 2,579 coal miners followed up over a 20-year period. *Chest* 2004; 126: 622-629.
46. Oxman AD, Muir DC, Shannon HS et al. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 38-48.
47. Gani H, Seyfki Z, Çelik VK ve ark. Kırsal alanlardaki kadınlarda biomass maruziyetinin lipid peroksidasyon ve antioksidan enzim aktivitelerine etkileri. *Toraks Dergisi* Nisan 2000; 1:13-18.
48. Wong TW, Tam WS, Yu TS et al. Associations between daily mortalities from respiratory and cardiovascular diseases and air pollution in Hong Kong, China. *Occup Environ Med* 2002; 59: 30-35.
49. Kunzli N, Kaiser R, Rapp R ve ark. Air pollution in Switzerland quantification of health effects using epidemiologic data. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 1361-1370.

50. Schwartz J, Dockery DW. Increased mortality in Philadelphia with daily air pollution concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 600-604.
51. Demir T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında epidemiyoloji ve etyolojik faktörler. Ed: S. Umut. “Kronik obstrüktif akciğer hastalığı seminer notları-3” İstanbul, Ağustos 2001; 9-10.
52. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: Results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 1999; 13: 1109-1114.
53. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117: 286-291.
54. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest* 2002; 121: 370-376.
55. Tabak C, Smit HA, Rasanen L et all. Dietary factors and pulmonary function: a cross sectional study in middle aged men from three European countries. *Thorax* 1999; 54: 1021-1026.
56. Schwartz J. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 393-396.
57. Saryal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Klinik Özellikler. Ed: Çöplü L. “Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı” Güneş Kitabevi, Ankara 2002; 25-35.
58. Acıcan T, Demir G. KOAH’da Klinik Yaklaşım ve Dispnenin değerlendirilmesi. Ed: S. Saryal, T. Acıcan. “Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı” Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 2003; 9-20.
59. Çelik G, Erdem F, Alper D. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ed: N. Numanoğlu. “Solunum Sistemi ve Hastalıkları” 2. Baskı Antıp A.Ş. Ankara 2001; 379-400.
60. Erk M. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Erk M. Ed: Erk M. “Göğüs Hastalıkları” 2.Cilt Santay Limited Şirketi. İstanbul 2001; 661-689.
61. Koçyiğit E. Solunum Sistemi. Molvalılar S. “İç Hastalıkları (Semiyojji)” 2. Baskı Ed: S. Molvalılar. Alfa Basım Yayım Dağıtım. İstanbul 1997; 79-145.
62. Gülbay E, Acıcan T. Patogenez ve İnflamasyon. Ed. Saryal S, Acıcan T. “Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı” Bilimsel

- Tıp Yayınevi, Ankara. 2003; 21-33.
63. Ergan B, Çöplü L. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2001; 32: 100 –105.
64. J C Bestall, E A Paul, R Garrod, R Garnham, P W Jones, J A Wedzicha. Thorax 1999; 54: 581-586 (July).
65. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının tanısı, tedavisi ve önlenmesi için küresel strateji (2006 güncellenmesi) Ed: A. Kocabaş. CSA Global Publishing. İstanbul 2006; 2-12.
66. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi Cilt 1, Ek 1. Nisan 2000.
67. Demir AU. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi. Ed: L. Çöplü. “Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı” Güneş Kitabevi. Ankara 2002; 1-10.
68. European Respiratory Society. European Lung White Book. European Respiratory Society Journals Ltd. Huddersfield. 2003.
69. Rennard S, Decramer M, Calverley PM et all. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: Perspective of Confronting COPD International Survey. Eur Respir J/ 2002; 20: 799-805.
70. Lacasse Y, Brooks D, Goldstein R. Trends in the Epidemiology of COPD in Canada, 1980 to 1995. Chest 1999; 116: 306–313.
71. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ et all. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ 2002; 51: 1-16.
72. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. Thorax 1997; 52: 1-28.
73. Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E et all. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender, and smoking habits. Respiration 2005; 72: 471-479.
74. Halbert RJ, Isonaka S, George D. Et all. Interpreting COPD prevalence estimates: What is the true burden of disease? Chest 2003; 123: 1684-1692.
75. Menezes AM, Victoria CG, Perez-Padilla R. The PLATINO Project:

- methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol* 2004; 17: 4-15.
76. Menezes AM, Jardim JR, Perez-Padilla R et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in Sao Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica* 2005; 21: 1565-1573.
 77. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V et al. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125: 892–900.
 78. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881.
 79. Burney PG, Luczynska C, Chinn S et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-960.
 80. De Marco R, Accordini S, Cerveri I et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120-125.
 81. Regional COPD working group. COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003; 8: 192-198.
 82. Stang P, Lydick E, Silberman C et al. The prevalence of COPD: Using Smoking Rates to Estimate Disease frequency in the general population. *Chest* 2000; 117: 354–359.
 83. Beck GJ, Doyle CA, Schachter EN. Smoking and lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123: 149-155.
 84. Gold DR, Wang X, Wypij D Hastaliği”. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med.* 1996; 335: 931-937.
 85. Radon K, Busching K, Heinrich J Hastaliği” Passive smoking exposure: A risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults? *Chest* 2002; 122: 1086-1090.
 86. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48: 1185-1193.
 87. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the İPERPOC multicentre

- epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-989.
88. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S et all. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; 22: 268-273
89. Takemura H, Hida V, Sasaki T et all. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Japanese people on medical check-up. *Tohoku J, Exp Med* 2005; 207: 41-50.
90. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M et all. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study. *Respirology* 2004; 9: 458-465.
91. Murtag E, Heaney L, Gingles J et all. Prevalence of obstructive lung disease in a general population sample: the NICECOPD study. *Eur J Epidemiol.* 2005; 20: 443-453.
92. Kim DS, Kim YS, Jung KS et all. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 842-847.
93. Liu SM, Wang XP, Wang DL et all. Epidemiologic analysis of COPD in Guangdong province (abstract). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2005; 85: 747-752.
94. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K et all. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48: 23-29.
95. Sobradillo V, Miravittles M, Jimenez CA et all. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 159-166.
96. Güner A. KOAH'lı Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Eğitimi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Ankara 2001.
97. Özlü T, Çetinkaya M, Öztuna F. ve ark. Trabzon'da 30 yaş ve üzeri nüfusta KOAH prevalansı. *Toraks Dergisi* 7. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya, Nisan 2004; 5(Ek 1) TP 628.
98. Güzelant A, Gündoğdu Ü, Ar C. ve ark. Konak Sağlık Grup Başkanlığı bölgesinde yaşayan 40-69 yaş arası nüfusta kronik obstrüktif akciğer

- hastalığı (KOAH) sıklığı araştırması. Toraks Dergisi 7. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya, Nisan 2004; 5 (Ek 1) TP 638.
99. Günen H, Hacıevliyagil S, Gülbaş G. ve ark. Malatya ilinde KOAH prevalansı. Toraks Dergisi 8. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya, Nisan 2005; 6(Ek 1) TP 226.
100. Ekici A, Kurtipek E, Kara T. ve ark. Kırıkkale ilinde kronik hava yolu hastalıklarının prevalansı. Toraks Dergisi 8. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya, Nisan 2005; 6 (Ek 1) TP 250.
101. Kocabaş A, Hancıoğlu A, Türkyılmaz S et all. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey study). American Thoracic Society International Conference. San Diego, May 2006; Publication Page: A 543.
102. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E et all. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. Environ Res 2005; 99: 93-98.
103. Kiraz K, Kart L, Demir R et all. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. Clin Invest Med 2003; 26: 243-248.
104. Perez-Padilla R, Regalado J, Vedal S et all. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(3 Pt 1): 701-706.
105. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S et all. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. Chest 1996; 109: 115-9.
106. Demir A, Büyüksirin M, Erbay G. ve ark. Dünya KOAH günü: KOAH çadırında ölçülen SFT sonuçlarının analizi. Toraks Dergisi 7. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya, Nisan 2004; 5 (Ek 1) PS 182.
107. Örnek T, Tanrıverdi H, Akkoyunlu M. ve ark. Zonguldak il merkezinde dünya KOAH günü deneyimi ve sonuçları. Toraks Dergisi 8. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya, Nisan 2005; 6 (Ek 1) TP 240.
108. Yıldırım N. Sigaradan KOAH ve Akciğer Kanserine. Ed: Umut S, Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitapları. İstanbul 2005; 323-329.
109. PİAR. Sigara alışkanlıkları ve sigarayla mücadele kampanyası kamuoyu araştırması. 1998.
110. Özlü T. Sigara ve Gençlik. Ed: Özyardımcı N. "Sigara ve Sağlık" Bursa

- 2002; 74-84.
111. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Eur Respir J* 2001; 17: 1024-1033.
112. Kükürt dioksit ve partiküler madde (duman) konsantrasyonlarının en yüksek olduğu il ve ilçe merkezleri. ([www.tuik.gov.tr/ veribilgi](http://www.tuik.gov.tr/veribilgi)).
113. Soriano JB, Maier WC, Egger P et all. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; 55: 789-794. 114. Hurd SS. International efforts directed at attacking the problem of COPD. *Chest* 2000; 117 (5 Suppl 2): 336-338.
115. Moscato G, Rampulla C. Costs of occupational asthma and of occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 109-114.
116. DeMeo DL, Weiss ST. *Epidemiology*. Ed: P. Barnes, J. Drazen, S. Pennard et all. "Asthma and COPD" Academic Press UK. 2002; 7-18.
117. Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Joore MA et all. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands. *Respir Med* 1999; 93: 779-787.
118. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C et all. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain: Estimation from a population-based study. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 72-79.
119. Hacıevliyagil S, Günen H, Gülbaş G. ve ark. Akciğer hastalıklarına bağlı mortalite oranları. *Toraks Dergisi* 8. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya, Nisan 2005; 6 (Ek 1) TP 252.
120. Fidan A, Çağlayan B, Sezer M. ve ark. KOAH akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatanlarda mortalite oranları ve mortalite ile ilişkili faktörler. *Toraks Dergisi* 7. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya, Nisan 2004; 5(Ek 1) TP 637
121. Cenik U, Çuhadaroglu Ç, İşsever H ve ark. Yatan KOAH'lı olgularda maliyet analizi. *Toraks Dergisi* 6. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya, Nisan 2003; 4 (Ek 1) TP 096.
122. Talay ve ark. Bolu ilindeki KOAH'lı hastaların özellikleri. *Toraks Dergisi* 11. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya, Nisan 2008; PS 166.

