

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOAH HASTALARININ 35 YAŞ VE ÜZERİ BİRİNCİ
DERECE YAKINLARINDA KOAH PREVALANSININ
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. SİNAN TÜRKKAN
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. HİLAL ERMİŞ**

MALATYA – 2012

İÇİNDEKİLER

TABLolar	2
KISALTMALAR	5
ÖNSÖZ	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)	10
2.1.1 Tanım	10
2.1.2 KOAH'ın yükü	11
2.1.3 Epidemiyoloji	11
2.1.4 Morbidite ve Prevalans	11
2.1.5 Ekonomik Yük	13
2.1.6 Mortalite	13
2.1.7 Risk Faktörleri	14
2.1.9 İnflamasyon ve Patogenez	29
2.1.10 KOAH Fenotipleri	32
2.1.11 Patolojik özellikler	33
2.1.12 Fizyopatoloji	36
2.1.13 KOAH'ın sistemik etkileri ve KOAH'da komorbiditeler	39
2.1.14 Semptomlar	43
2.1.15 Fizik Muayene	44
2.1.16 KOAH'ta tanı yöntemleri	46
2.1.17 Ayırıcı Tanı	54
2.1.18 Evreleme	55
2.1.19 Tedavi	56
3.GEREÇ ve YÖNTEM	71
5. BULGULAR	74
5.TARTIŞMA	93
6.SONUÇ	99
7. ÖZET	100
8. SUMMARY	101
9. KAYNAKLAR	102

TABLÖLER

Tablo 1. KOAH'ta risk faktörleri.....	15
Tablo 2. AAT incelenmesi gereken durumlar.....	18
Tablo 3. Vaka kontrol çalışmaları ile KOAH ile ilişkilendirilmiş aday genlerin listesi.....	24
Tablo 4. KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler.....	29
Tablo 5. KOAH ayırıcı tanısı.....	54
Tablo 6. GOLD raporuna göre KOAH evrelemesi.....	55
Tablo 7. KOAH atak sınıflandırması.....	66
Tablo 8. KOAH atak nedenleri.....	68
Tablo 9. KOAH ataklarının şiddetinin belirlenmesinde dikkat edilecek noktalar.....	69
Tablo 10. Hastaların yaş, FEV1 değerleri ve sigara kullanım süreleri.....	74
Tablo 11. Erkek ve kadın hastalarda yaş, FEV1 değerleri ve sigara kullanım süreleri.....	75
Tablo 12: Sigara öyküsü durumuna göre hastaların FEV1 ve FEV1/FVC durumları.....	76
Tablo 13. Hastaların demografik bulguları.....	77
Tablo 14. Hastaların sosyoekonomik durumuna göre KOAH evreleri.....	78
Tablo 15: Hastaların eğitim düzeyi ve KOAH evreleri ile ilişkisini gösteren tablo.....	79
Tablo 16: Hastaların eğitim durumu ve sigara (paket yılı) ile ilişkisini gösteren tablo.....	80
Tablo 17: Hastaların sosyoekonomik durumu ile sigara (paket yılı) ilişkisi.....	80
Tablo 18: Hastaların vücut-kitle indeksinin cinsiyete göre durumu.....	80
Tablo 19: Hastaların vücut kitle endekslerinin KOAH evresi ile ilişkisi.....	81

Tablo 20: Hastaların KOAH evreleri ve hemoglobin değeri ilişkisini gösteren tablo.....	81
Tablo 21: Hasta yakınlarının yaş, sigara ve FEV1 değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	82
Tablo 22: Hasta yakınlarının sigara durumunun cinsiyete göre karşılaştırılması.....	83
Tablo 23: Hasta yakınlarının demografik bulguları.....	84
Tablo 24: Hasta yakınlarının FEV1 değerlerinin cinsiyete ve sigara durumuna göre karşılaştırılması	85
Tablo 25: Nefes darlığı şikayetinin sigara durumu ile ilişkisi.....	85
Tablo 26: Öksürük şikayetinin sigara ile ilişkisi.....	86
Tablo 27: Hasta yakınlarının FEV1/FVC durumuna göre FEV1 değerleri.....	86
Tablo 28: Hasta yakınlarının cinsiyete göre FEV1/FVC durumu.....	87
Tablo 29: Hasta yakınlarında FEV1/FVC durumuna göre yaş ortalamaları.....	87
Tablo 30: Hasta yakınlarının FEV1/FVC oranını sigara durumu ile karşılaştıran tablo.....	88
Tablo 31: Hastaların FEV1/FVC durumuna göre ortalama sigara hikayeleri.....	88
Tablo 32: Hasta yakınlarının FEV1/FVC durumuna göre indeks hastasının KOAH evresini gösteren tablo.....	89
Tablo 33: Hasta yakınlarının eğitim durumu ile FEV1/FVC durumunu gösteren tablo.....	90
Tablo 34: Hasta yakınlarının sosyoekonomik durumu ile FEV1/FVC	

ilişisini gösteren tablo.....	90
Tablo 35: Hasta yakınlarının eğitim düzeyi ile sigara anemnezini karşılaştıran tablo.....	91
Tablo 36: Hasta yakınlarının sosyoekonomik durumu ile sigara ilişkisini karşılaştıran tablo.....	92
Tablo 37: Hasta yakınlarının reverzibilite testi öncesi ve sonrası FEV1 değerleri.....	92
Tablo 38: 40 yaşından büyük ve sigara öyküsü olan hasta yakınlarının FEV1/FVC durumları.....	92
Tablo 39: Diğer benzer çalışmalardaki sonuçlarla bizim sonuçlarımızın karşılaştırılması.....	96
Tablo 40: Benzer çalışmalar ve bizim çalışmamızda bulguların sigara ile ilişkisi.....	97

KISALTMALAR

AB:	Avrupa Birliği
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AAT:	α -1 antitripsin
AF:	Atriyal fibrilasyon
AKG:	Arter kan gazı
ATS:	American Thoracic Society
AVAC:	Akciğer Volüm azaltıcı cerrahi
BKİ:	Beden kitle indeksi
BNP:	Beyin natriuretik peptid
BT:	Bilgisayarlı tomografi
COPD:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DLCO:	Karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ERS:	European Respiratory Society
FEV₁	Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FRC:	Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC:	Zorlu ekspiratuar volüm
Gaw:	Havayolu iletimi
GOLD:	Global Initiative for Obstructive Lung Disease
GÖR:	Gastro özefajiyal reflü
HDAC:	Histon deasetilaz
IC:	İnspiratuar kapasite
IL-8:	İnterlökin-8
IMV:	İnvaziv mekanik ventilasyon
İPEEP:	İntrinsik ekspirasyon sonrası pozitif havayolu basıncı
FEF_{%25-75}	Zorlu vital kapasitenin % 25 ile % 75'inin atıldığı periyottaki ortalama akım hızı
KAH:	Kroner arter hastalığı
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
MEP:	Maksimal ekspiratuar basınç
MIP:	Maksimal inspiratuar basınç
MMP:	Matriks metalloproteinaz

NFKB: Nükleer faktör kappa B
NIMV: Non-invaziv ventilasyon
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
OUA: Obstrüktif uyku apne
PAB: Pulmoner arter basıncı
PaCO₂: Arteriyel kanda karbondioksit basıncı
PaO₂: Arteriyel kanda oksijen basıncı
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PEF: Pik ekspiratuar akım
PHT: Pulmoner hipertansiyon
PI: Proteaz inhibitör
PTE: Pulmoner Tromboembolizm
Raw: Havayolu rezistans
RV: Sağ ventrikül
RVD: sağ ventrikül disfoksiyonu
SFT: Solunum fonksiyon testleri
sGaw: Spesifik havayolu iletimi
sRaw: Spesifik havayolu rezistansı
TLC: Total akciğer kapasitesi
USG: Ultrasonografi
VA: Alveolar volüm
VC: Vital kapasite
V/Q: Ventilasyon/perfüzyon
YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek, gösterdiği yakın ilgi ve katkılarından dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Hilal Ermiş'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bizlere büyük emekleri geçen, değerli bilgileriyle bizleri aydınlatan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Zeynep Ayfer Aytemur, Doç.Dr. Süleyman Savaş Hacıevliyagil, Doç. Dr. Özkan Yetkin, Yrd. Doç. Dr. Gazi Gülbaş ve;

Bilgileriyle tezimin hazırlanmasında katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Çağatay Taşkapan, Yrd. Doç. Dr. Harika Gözükara Bağ'a;

Asistanlık hayatım sırasında kendilerinden istifade ettiğim ve görevine Ümraniye E.A.H'de devam eden sayın hocam Prof. Dr. Hakan Günen'e;

Çok sevdiğim asistan arkadaşlarım Müge Otlı, Ayşegül Altıntop Geçgil, Deniz Tavlı, Nurcan Kırıcı Berber, Ömer Kaya ve Ünal Akel'e;

Benden önce asistanlık sürelerini tamamlayan ve hizmetlerine uzman doktor olarak devam eden arkadaşlarım Erdal İn, Kadir Yıldız ve Tuncay Yumrutepe'ye;

Gerek tezimin hazırlanması sırasında gerekse tüm asistanlık hayatım boyunca kişisel yardımlarını esirgemeyen solunum fonksiyon testi, bronkoskopi ünitesi ve biyokimya laboratuvarı çalışanları ile serviste görev alan hemşire, sağlık memuru, sekreter, hasta bakıcı ve diğer tüm personel arkadaşlarıma;

Rotasyonlarım sırasında bilgilerini paylaşan, eğitimime katkıda bulunan ismini yazamadığım hocalarım ve asistan arkadaşlarıma;

Eğitim basamağındaki ilk hocalarımız olan anne ve babama;

Manevi desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim sevgili eşim Ayşe Türkkan'a

sevgi, saygı ve şükranlarımı sunar,

Bütün bunları ve de "Gül Yaprakları" diye adlandırdığım oğlum İbrahim Münib ve kızım Hümeysra'yı bana bahşeden Rabbimi hamd ile t'azim ederim.

Dr. Sinan Türkkan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

KOAH, son yıllarda diğer hastalıklar arasında oranı gittikçe artan morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Gelişmekte olan ülkelerde insidans ve prevelansı daha yüksek olan KOAH, bu ülkeler açısından önemli bir sosyoekonomik yük oluşturmaktadır. Hastalığı önleyici ve hastalıktan koruyucu çabalara rağmen, KOAH'ın mortalitesi ve görülme sıklığı önümüzdeki dekatlar boyunca da artacak görünmektedir.

Tam olarak geri dönüşümlü olmayan ve sıklıkla ilerleyici bir hava akımı kısıtlaması ile karakterize olan KOAH için sigara içimi çevresel risk faktörleri içinde başta gelen sebeplerden sayılsa da, sigara içenlerin sadece %15'inde hastalığın gelişmesi, hastalığın oluşumunda diğer başka etkenlerin olduğunu düşündürmektedir. Sigara içimi ve pulmoner fonksiyonlar arasında bir doz-cevap ilişkisi saptanmış olsa da oluşan hava akımı kısıtlılığının bireyler arasında farklılık göstermesi diğer risk faktörlerinin varlığını desteklemektedir.

Alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği KOAH için kanıtlanmış risk faktörlerinden biridir. AAT eksikliği bulunan kişiler –özellikle proteaz inhibitör (PI) tip Z- erken ve ağır amfizem gelişimi açısından risk altındadır. Gerek ikiz kardeşlerde yapılan çalışmalar, gerekse KOAH'lıların aile bireylerinde yapılan çalışmalar, KOAH gelişiminde AAT eksikliği dışında diğer genetik faktörlerin de bulunabileceğini öne sürmektedir (1,2,3).

Biz bu çalışmamızda, kliniğimizde KOAH tanısı konan ve KOAH tanısı ile takip edilen hastalarımızın yakınlarının (kardeş, anne, baba ve çocukları) sosyodemografik verilerini kaydederek onların solunumsal şikayet ve sigara içimi öyküsüne bakılmaksızın AAT enzim düzeylerini ölçmeyi ve bu kişilerde spirometri ile hava akımı kısıtlaması olup olmadığını araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı)

2.1.1 Tanım

KOAH, akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal inflamatuvar yanıtla bağlantılı olarak havayollarında kalıcı, ilerleyici ve bütünüyle geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanmasına yol açan önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Akciğerler dışında yol açtığı önemli bazı akciğer dışı sistemik etkiler de hastalığın şiddetine katkıda bulunabilmektedir. Hava akımı kısıtlılığı bronş hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir. Başta sigara olmak üzere, zararlı partiküller, çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkar. Genetik olarak duyarlı kişilerin risk faktörleri ile uzun süre ve yüksek dozda maruziyetleri sonucu (inhale edilen toplam partikül yüküyle ilişkilidir) kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (1,2).

KOAH'da, kronik hava akımı obstrüksiyonu, hem akciğerlerde gelişen inflamasyonun yol açtığı parankim harabiyeti hem de küçük hava yollarındaki daralma ve peribronşiyal fibrozisten kaynaklandığı için, daha önce “kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu” olarak tanımlanmıştır. Günümüzde kronik bronşit klinik bir tanımlama olarak kullanılırken, amfizem daha çok histopatolojik görünümü ifade etmekte kullanılmaktadır (2,3,4).

Kronik bronşit, başka bir hastalığa (akciğer tüberkülozu, bronşektazi, akciğer absesi gibi) bağlanmayan, birbirini izleyen en az iki yıl boyunca her yıl en az üç ay devam eden, öksürük ve balgam çıkarmadır (2,3). Amfizem ise terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozisin eşlik etmediği destrüksiyon ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (2,3). KOAH'lı hastalarda amfizem ve küçük havayolu hastalığı genellikle bir arada bulunur. Hangisinin daha fazla oranda bulunduğunu belirlemede genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (3,4).

2.1.2 KOAH'ın yükü

KOAH'ta prevalans, morbidite ve mortalite ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı gruplar arasında değişkenlik gösterir; ancak çoğunlukla tütün kullanım alışkanlığı ile doğrudan ilişkilidir. Birçok az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede odun ve diğer biyomas yakıtların kapalı ortamlarda ısınmak ve/veya yemek pişirmek amacıyla kullanımına bağlı dumanına maruz kalma ve buna bağlı hava kirliliğinin de KOAH için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Risk faktörlerine maruziyetin devam etmesi ve dünyadaki yaşlı nüfusun artması nedeniyle, önümüzdeki dönemde KOAH prevalansının ve yükünün artacağı öngörülmektedir (1).

2.1.3 Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünyada en sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (2). Her ne kadara geçmişteki kesinlikten yoksun ve değişken KOAH tanımları prevalans, morbidite ve mortalitesinin sayısal değerlendirmelerini güçleştirmişse de, KOAH sıklığının morbidite ve mortalitesinin son 30 yılda arttığı konusunda görüş birliği vardır (5,6). Ayrıca, KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve hastaların ileri evrelere gelene kadar semptomlarının hafif olması nedeniyle doktora müracaat etmemeleri, bildirimlerin gerçeğin önemli ölçüde altında olmasına neden olmuştur (1).

2.1.4 Morbidite ve Prevalans

Morbidite ile ilgili veriler genelde poliklinik sayıları, acil poliklinik başvuruları ve hastane yatışları gibi ölçütler kullanılarak elde edilmektedir. KOAH'a ait solunum semptomları ve fizik muayane bulguları ile hastalığın şiddeti arasında her zaman paralellik olmaması nedeniyle bazen hastalar tanı almamaktadır (2). Bazen de KOAH'ın ve ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların yeterince bilinmemesi nedeniyle "kurtarıcı tanı" olarak KOAH kullanılabilir (4). Bu nedenle, hastalığın semptom prevalansı ve morbidite

verilerinin güvenilirliği zayıflamaktadır. KOAH tanısında spirometrinin gerekliliğini vurgulayan ve epidemiyolojik çalışmaları standardize eden GOLD rehberlerinin ve uluslararası rehberlerin yaygın kullanımı ile verilerin güvenilirliği artmasına rağmen, yapılan pek çok çalışmada, KOAH hastalarının sadece 1/4'ünün bir sağlık kuruluşu tarafından tanı aldığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de yapılan NHANES III çalışmasında, hava akımı obstrüksiyonu saptanan yetişkinlerin %70'inin KOAH tanısı almadığı görülmüştür. Yine Latin Amerika kentlerinde yapılan PLATINO çalışmasında obstriktif spirometri bulguları saptanan kişilerin %88.7'sinin KOAH tanısı almadığı tespit edilmiştir (7). 1996'da, 16 milyon KOAH hastasının bulunduğu bildirilmiştir. Ancak, gerçek sayının 22 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir. 1982-1997 yılları arasında KOAH hastalarında % 41 artış olduğu bilinmektedir. Son raporlara göre, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yetişkin bireylerdeki genel prevalansın % 4-10 arasında olduğu bildirilmiştir (5). ABD'de 25-75 yaş arası bir örneklem grubunda 1988-1994 yılları arasında yapılan NHANES III çalışmasında (8), hafif KOAH prevalansı ($FEV_1/FVC < \%70$ ve FEV_1 beklenenin $\geq \%80$) %6.9, orta şiddette KOAH prevalansı ise ($FEV_1/FVC < \%70$ ve FEV_1 beklenenin $< \%80$) %6.6 olarak bulunmuştur. Avusturya'da yapılan BOLD çalışmasında Evre I KOAH oranı %26.2, Evre II-IV %10.7 iken bunların sadece %5.6'sı doktor tanılıdır (9).

Ülkemizde KOAH prevalansını araştırmaya yönelik ciddi çalışma sayısı oldukça azdır (10). Bu yöndeki ilk çalışma 1976 yılında Ankara Etimesgut bölgesinde yapılmış olup bu çalışmada KOAH prevalansı 40 yaş üstünde %13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) bulunmuştur. Adana ilinde yapılan BOLD Türkiye çalışmasında da bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı, sabit oran ölçütü kullanıldığında %19.1 saptanmıştır (7). Ülkemizde KOAH prevalansını gösteren güncel bir çalışmada, Günen ve arkadaşları Malatya ilinde KOAH sıklığını 18 yaş üzeri nüfusta % 6.9, 40 yaş üzeri nüfusta ise % 9.1 olarak saptamıştır (11). Bu bilgiler ışığında ülkemizde 3,5-4 milyon civarı KOAH hastası olduğu ve bu hastaların da %10'undan azına teşhis konulduğu tahmin edilmektedir (10).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 1965-97 yılları arasında tüm hastanelerden kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla taburcu olan hasta oranı 3.1 kat, bu hastalıklardan

ölüm oranı ise 5.1 kat artmıştır. 1997’de tüm hastanelerden 127 bin hasta kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla taburcu edilmişken bu rakam 2000 yılında 150 bini bulmuştur (2,3,12).

2.1.5 Ekonomik Yük

KOAH maliyeti yüksek bir hastalıktır. ABD ve Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde yapılan bir araştırmada KOAH’ın genel sağlık harcamalarının %6’sından sorumlu olduğu, bunun da ABD için yıllık 32 milyar dolar, AB için ise toplam 50 milyar dolara tekabül ettiği bulunmuştur (13). Bu konu ile ilgili Türkiye’de yapılmış bir çalışmada Hacıevliyagil ve arkadaşları KOAH’lıların hastane yatış maliyetlerini araştırmış ve 1336 TL olarak saptamışlardır (14). KOAH’ın yol açtığı bu ekonomik maliyetin özellikle az gelişmiş ülkelerde ve bizim gibi gelişmekte olan ülkelere önümüzdeki dönemde artış göstereceği tahmin edilmektedir (10).

2.1.6 Mortalite

KOAH, tüm dünyada giderek artan bir mortalite nedenidir. 1965-98 yılları arasında ABD’de serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle oluşan ölüm oranları yaklaşık %60 kadar azalırken, aynı dönemde KOAH’dan ölümler %163 artmıştır (1,2). Hastalık geçmişte erkeklerin hastalığı diye bilinirken 2000 yılında ABD’de kadınların KOAH nedeniyle ölüm oranları erkeklere yetişmiştir (15). 2004 yılında DSÖ tarafından bildirilen verilere göre tüm yaşlarda en fazla ölüme yol açan hastalıklar arasında KOAH %5.1 ile 4. sırada yer almaktadır (5). ABD ve Kanada verilerine göre KOAH nedeniyle ölüm oranları artmakta iken Avrupa ülkelerinde mortalitede azalmalar başlamıştır. KOAH’la ilişkili ölümlerdeki artışta sigara içme salgınındaki artış ve özellikle gelişmekte olan ülkelere toplum yapısındaki değişimin büyük etkisi bulunmaktadır. Dünyadaki demografik yapıdaki değişim, sigara içme epidemisindeki değişimden daha hızlı seyretmekte ve KOAH’daki artışta daha belirleyici olmaktadır (7,16).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2003 yılında yapılan “Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkinlik Projesi” verilerine göre, KOAH ölüm nedenleri arasında, iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler olaydan sonra 3. sırada (%5.8) yer almaktadır (17).

2.1.7 Risk Faktörleri

KOAH genellikle sigara dumanı ve diğler risk faktörlerine duyarlılıkta büyük farklılığa neden olan genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (7). Sigara içiciliğı önceleri KOAH gelişiminde tek en önemli risk faktörü olarak bilinirken, sonralarda yapılan çalışmalarla çevresel-mesleksenel toz-duman maruziyeti ve pasif sigara içiciliğinin de buna katkısı olduğı gösterilmiştir (18). Yine de hastalık oluşumunda sigara tek başına en önemli role sahiptir. Bununla birlikte sigara içenlerin %10-15’inde KOAH gelişiyor olması sigaraya başlama yaşı, zamanla içilen kümülatif doz ve içilen sigaranın özelliğı gibi faktörlerin KOAH oluşma riskini etkilediğini göstermektedir (19). Sigara araştırılmış en iyi risk faktörü olmakla birlikte epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de KOAH gelişebileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur (1,20). En iyi bilinen genetik risk faktörü olan kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliği de KOAH ile ilişkisi kesinleşmiş risk faktörlerindendir (1).

Tablo 1’de görülen bazı olası risk faktörlerinin de KOAH gelişiminde rol oynayabileceğı düşünölmektedir (1). Bu risk faktörlerine kişi hayatının herhangi bir döneminde maruz kalabilir. Doğumdan önceki dönemde anneye ait risk faktörleri, bebeğın düşük akciğer fonksiyonları ile doğmasına neden olurken, büyüme dönemindeki risk faktörleri kişinin maksimum akciğer fonksiyonlarına ulaşmasını engeller. Bilindiğı gibi kişinin adolesan döneme kadar FEV1 değeri artmakta, 12-35 yaşları arasında akciğer fonksiyonları stabil seyretmekte (plato dönemi), 35 yaşından sonra da düşüş başlamaktadır. Buna göre KOAH gelişimi için risk faktörlerini üç ana sebebe bağlayabiliriz:

- a.) çocukluk döneminde FEV1 artışındaki yetersizlik sonucu adolesan döneme düşük FEV1 düzeyi ile girilmesi;
- b.) plato döneminde risk faktörlerine maruz kalınarak FEV1’deki azalmanın erken başlaması;

c.) yetişkinlik döneminde FEV1'deki azalmanın hızlanması (6).

TABLO 1. KOAH'da Risk faktörleri (5).

Çevresel faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksiliği
Aktif sigara içimi	Genetik faktörler
Pasif sigara içimi	Aile öyküsü
Annenin sigara içimi	Etnik faktörler
Mesleki karşılaşmalar	Yaş
Hava kirliliği	Hava yolu hiperreaktivitesi
Dış ortam	Atopi
İç ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Semptomlar
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyetle antioksidan vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

2.1.7.1 Sigara içiciliği

Sigara, puro, pipo, nargile gibi tütün ürünlerinin KOAH'a yol açtığı birçok çalışma ile ortaya konmuştur ve bu ürünlerden yaygın olarak kullanılanı sigaradır (21). Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin 30 kata kadar arttığı, ABD'de KOAH mortalitesinin erkeklerde yaklaşık % 85'inden, bayanlarda da yaklaşık %70'inden sigaranın sorumlu olduğu bildirilmiştir (3,11).

DSÖ verilerine göre dünyada toplam olarak 1.3 milyar kişi sigara içmektedir. Bu sayının büyük bölümü Çin, Hindistan ve Endonezya'da bulunmaktadır. Ekonomik olarak gelişmekte olan ülkeler arasında bulunan ülkemiz Türkiye, dünyadaki sigara içenlerin üçte ikisini barındıran ilk on ülke arasına girmiştir (22).

Tütün ürünü kullanımı sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Yine DSÖ verilerine göre gelişmiş olan ülkelerde tütün ürünü kullanımı oranı düşük düzeylerde iken geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelere bu oran yüksektir. Buna karşın gelişmiş olan ülkelere sigara içiciliği bakımından kadın/erkek oranları yakın olmasına rağmen

gelişmekte olan ülkelerde bu açıdan erkeklerin oranının belirgin fazla olduğu dikkati çekmektedir (22).

Türkiye’ de ise 1993 -2003 ve 2006 yılları arasında 18 yaş ve üzerinde yapılan sigara prevelans çalışması sonuçları Türkiye’de sigara kullanımında bir azalmaya işaret etmektedir. 2003 yılında yapılan Ulusal Hane Halkı Çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye’de 18 yaş ve üstünde sigara içme oranı %32.1’dir (22). En yüksek sigara içme sıklığı %39 ile Trakya bölgesinde, en düşük sigara içme sıklığı ise %29 ile Güneydoğu Anadolu bölgesindedir. Sigara içme sıklığı köyde oturanlar arasında %29.1, kentte oturanlar arasında ise %36.9 olarak tespit edilmiştir (23).

KOAH gelişiminden %80-90 oranında sorumlu tutulan sigara, günümüzde KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü olarak bilinmektedir. Sigara dumanının etkileri sigara içiminin yoğunluğu ile [günde içilen sigara miktarı (paket) x sigara içme süresi (yıl)] ilişkili olup genellikle KOAH hastalarında 20 paket-yıldan daha uzun bir sigara hikayesi vardır (11). Son 30 yılda yapılan çalışmalarda içilen sigara miktarı ile FEV1’deki yıllık azalma arasında çok güçlü doz-cevap ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Sigara dumanına çok erken yaşlarda maruz kalanlarda akciğer gelişimi de o oranda etkilenmekte ve KOAH bulgularının daha erken ortaya çıkma riski artmaktadır. Risk faktörlerinden uzaklaşma ve sigaranın bırakılması da yıllık FEV1 kaybını azaltan en önemli eylemdir (24). Ancak sigara içip bırakma denemesinde bulunanların sadece %5 civarı başarılı olabilmektedir (25). Öte yandan sigarayı bırakıp yeniden başlayanlarda, akciğer fonksiyonlarının daha olumsuz etkilendiğini belirten çalışmalar da vardır (26).

2.1.7.2. Mesleksel tozlar ve kimyasallar

Mesleksel toz ve kimyasallar (buhar, iritan ve duman) yeterli yoğunluk ve süre karşılaşıldığında KOAH gelişimine neden olabilir. Bu karşılaşmalar hem sigaradan bağımsız olarak KOAH’a neden olabilir, hem de sigara içen kişilerde bu riski artırabilir. Partiküller, iritanlar, organik tozlar ve diğer duyarlılaştırıcılarla karşılaşmalar havayolu hiperreaktivitesine neden olabilir (27). Gerçekten de sigara içicilerdeki KOAH’ın yaklaşık %20 gibi bir oranı mesleki toz-duman maruziyetine atfedilmiştir (28) ve bu oranın sigara

içmeyen riskli mesleklerde çalışan KOAH'lılarla birleştirildiğinde %30'ları bulduğu tahmin edilmektedir (1). Gaz ve partiküllerin yoğunluğu ve miktarı, karşılaşma süresi fonksiyonel etkilenme ile paralellik gösterir (29). KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir (1,7).

2.1.7.3 Genetik etkiler

Sigara kullanımının en önemli risk faktörü olduğu bilinen KOAH'da sigara içen kişilerin sadece %15-20'sinde KOAH gelişmesi nedeniyle günümüzde genetik yatkınlığın hastalık gelişiminde önemli bir rolü olduğu öngörülmektedir. Genetik –çevresel faktörlerin birlikteliği ile meydana geldiği düşünülen KOAH'da, kanıtlanmış bir genetik etiyolojik faktör olan α -1 antitripsin (AAT) eksikliği dışında KOAH gelişimine etkisi olduğu düşünülen birçok aday gen olduğu ileri sürülmektedir (30,31). Bu aday genleri de KOAH'daki fizyopatogenik etkilerine göre de proteaz-antiproteaz sistemi etkileyenler, antioksidan sistemi etkileyenler ve inflamatuvar sistemi etkileyenler diye de ayırabiliriz. Şimdi bu genetik faktörlerin bazılarını kısaca göz atacağız.

2.1.7.3.1 Proteaz- antiproteaz dengesizliği

2.1.7.3.1.1 Alfa-1 Antitripsin (AAT) Eksikliği

KOAH için en iyi bilinen genetik risk faktörü, ağır kalıtsal α -1 antitripsin eksikliğidir. Suçlanmış bu genotipi taşıyan bireyler erken yaşta ağır KOAH gelişme riski taşımaktadırlar (30). Ancak yapılan çalışmalarda AAT eksikliğinin, KOAH'lı hastaların %1'inden azında hastalık gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir (7).

AAT akciğerde nötrofil elastaza karşı koruma sağlar. Eksikliği durumunda alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir. Gelişen amfizem panasiner özellikte olup genellikle akciğer tabanlarından başlar (3). Büyük oranda karaciğerde üretilmekle birlikte, bir miktar da alveolar makrofajlar ve periferik kan monositlerince de üretilmektedir (33). Kromozom 14 üzerindeki bir tek gen tarafından kodlanır. Ağır AAT eksikliğine bağlı

akciğer ve karaciğer hastalıkları otozomal resesif kalıtılır (34,35). Normal AAT düzeyi 150–350 mg/dl ve normal alleli toplumun %90–95’inde bulunan homozigot PI MM allelidir (36). PI*Z fenotipi bulunduran bireyler normalin %20’sinden az enzim üretirler ve bu kişilerde ciddi eksiklik belirtileri oluşur (18). Amfizem riski en çok ZZ homozigotlardadır (3). Ara grupları oluşturan PiSZ heterozigotlarda ise orta derecede risk söz konusudur (36).

Ağır AAT eksikliği bulunan kişilerde değişik oranlarda KOAH geliştiği bilinmekle birlikte, AAT eksikliği bulunan kişiler arasında da hastalığın gelişimini etkileyen diğer genetik faktörlerin olduğuna inanılmaktadır. Sigara içmeyen PI Z bireyler arasında da akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın oldukça değişken olması bunu desteklemektedir. Nitekim bu yönde yapılan çalışmalarda AAT eksikliği bulunan kişilerde akciğer fonksiyonlarındaki azalmanın erkek cinsiyet, hışıltılı solunum semptomları ve solunumsal irritanlara karşı mesleksi maruziyet öyküsü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ağır AAT eksikliğinde potansiyel etkisi olabilecek genetik düzenleyicileri araştıran başka bir çalışmada da endotelial nitrik oksid sentazı (NOS3) kodlayan gendeki polimorfizmin KOAH gelişiminde etkisi olabileceğine vurgu yapılmıştır (37).

AAT eksikliği tanısı AAT düzeyinin ölçülmesi ile konulur ve PI tiplendirmesiyle doğrulanır. Bu testlerin yapılmasını gerektiren durumlar Tablo 2’de gösterilmiştir (3).

TABLO 2. AAT incelenmesi gereken durumlar (4).

- 1.Sigara içmeyen bir kişide hava akımı obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit
- 2.Risk faktörü olmaksızın bronşektazi
- 3.50 yaş altında başlayan KOAH
- 4.Akciğer bazallerinde belirgin amfizem görünümü
- 5.Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım
- 6.Ailede AAT eksikliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü
- 7.Belirgin bir risk faktörünü olmaksızın siroz

2.1.7.3.1.2 Matriks Metalloproteinazları

Matriks metalloproteinazlarının amfizem gelişiminde kilit rol oynadığını ileri süren bazı çalışmalar olmuştur. Makrofajlar tarafından üretilen metalloproteinazlar sigara

içen kişilerin akciğerinde önemli proteolitik görevler üstlenirler. Matriks Metalloproteinaz (MMP)-9 ve MMP-12 makrofaj elastaz aktivitesinin büyük çoğunluğundan sorumludur (37).

MMP-1 (intestinal kollojenaz) ve MMP-12'deki (makrofaj elastaz) matriks metalloproteinaz polimorfizmlerinin akciğer fonksiyonlarında hızlı düşüş ile ilişkili olduğunu belirten yayınlar vardır. Yine bu bağlamda doku metalloproteinaz -2 inhibitörlerinin (TIMP-2) akciğer fonksiyonlarındaki gerilemede potansiyel etkileri araştırılmış ve düşük aktivite sergileyen TIMP-2 polimorfizminin de KOAH ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (38).

2.1.7.3.1.3 Alfa-1 Antikimotripsin

Alfa-1 antikimotripsin de akciğer dokusundaki bir başka proteaz inhibitörüdür. Pankreatik kimotripsin, katepsin-G ve mast hücresi kimazı reverzible şekilde inhibe etmektedir ve nötrofil süperoksit üretimini de baskılamaktadır. Hem hepatositler hem de alveolar makrofajlar tarafından sentez edilmektedir. Bu enzimdeki bir polimorfizmin KOAH ile ilişkisi bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (39,40).

2.1.7.3.1.4 Alfa-2 Makroglobulin

Hepatositler, alveolar makrofajlar ve akciğer fibroblastlarınca sentezlenen alfa-2 makroglobulin, geniş spektrumlu bir antiproteazdır. Bu enzimin eksikliği çok nadirdir ve sebebi tam bilinmemektedir. Herediter alfa-2 makroglobulin eksikliği ile ilgili yapılmış iki çalışmada, vakalarda kronik solunumsal hastalık semptomları bulunmamış fakat bu çalışmalardaki vaka yaşları KOAH gelişebilecek kadar yaşlı değerlendirilmemiş. Bu enzim genindeki polimorfizmden kaynaklı serum enzim düzeyleri normalin %50 altına inen tek bir hastada çocukluktan başlayıp hızlıca progrese olan kronik pulmoner hastalık saptanmıştır (39,40).

2.1.7.3.2 Oksidan-Antioksidan dengesizliği

2.1.7.3.2.1 Glutasyon-S-Transferazlar

Glutasyon S-transferazlar sigara dumanındaki aromatik hidrokarbonların metabolize edilmesinde önemli görevler üstlenirler. Glutasyon S-transferazın M1, T1 ve P1 tiplerindeki çeşitli varyantları KOAH çalışmalarında incelenmiştir (37). Glutasyon S-transferazın P1 tipinin 105. pozisyonundaki bir varyasyon Japon popülasyonunda düşük bazal akciğer fonksiyonları ve akciğer fonksiyonlarında hızlı düşüş ile ilişkilendirilmiştir. M1 genindeki bir polimorfizmin de amfizem ve kronik bronşit ile ilişkisi olabileceği söylenmektedir (40).

2.1.7.3.2.2 Süperoksid dismutaz

Ekstrasellüler süperoksid dismutaz diye adlandırılan SOD3 tip 1 kollajenin çok olduğu akciğer dokusunda, özellikle de büyük havayolları ve alveole komşu alanlarda, fazla miktarlarda bulunur ve akciğer dokusunu inflamasyona karşı koruduğu düşünülmektedir. SOD3 plazma enzim düzeyinde artışla neticelenen bir polimorfizmin sigara içicilerde akciğeri koruyucu etkisinin olduğu , sigara içicilerde daha düşük KOAH gelişme oranları ve KOAH'lılarda da daha az hastane başvurusu ve ölüm ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (40).

2.1.7.3.2.3 Hem-oksiñnaz-1 (HMOX-1)

HMOX-1, muhtemelen artmış olan oksijen radikallerinin bir neticesi olarak, sigara içicilerin akciğerlerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (40). Bu enzimde GT tekrarı şeklinde oluşan bir polimorfizmin HMOX-1 enziminde bir azalmayı netice vererek akciğer dokusunu yüksek oksidatif stres altında bıraktığı ve bunun da amfizeme yol açtđı Japon popülasyonunda yapılmış bir çalışma ile gösterilmiştir (37,40).

2.1.7.3.2.4 Mikrozamal epoksid hidrolaz (EPHX1)

EPHX1 broniyal epitel hücrelerinde üretilir ve sigara dumanındaki epoksid bileşiklerini metabolize eder. Enzim aktivitesinde azalma ile neticelenen polimorfizmlerin KOAH ve amfizem gelişimi için risk oluşturduğu ve hızlı FEV1 düşüşü ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (37,40).

2.1.7.3.3 İnflamasyon ve inflamatuvar mediyatörler

2.1.7.3.3.1 TNF-alfa

İlerleyen bölümlerde de anlatılacağı üzere TNF-alfa, KOAH patogenezindeki anahtar mediyatörlerden biridir. TNF- alfa geninde oluşan bir polimorfizmin yüksek oranda TNF-alfa üretimine yol açtığı, KOAH'lılarla kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, bu polimorfizmin KOAH'lılar arasında daha sık görüldüğü gösterilmiştir (40).

2.1.7.3.3.2 Transforming growth factor beta (TGFB)

TGFB ailesinin 40'tan fazla üyesinden bir olan TGFB1 endotel, epitel ve düz kas hücreleri ile fibroblastlar ve immün sistem hücreleri tarafından üretilir ve ekstrasellüler matriks üretimi, hücre büyümesi ve diferansiyasyonu, doku tamiri ve diğer immün görevleri düzenlerler (41). Serum TGF-B1 enzim düzeyinde artışa yol açan bazı polimorfizmlerin KOAH ve amfizem gelişimini önlediğini gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışma neticeleri TGF-B1'in KOAH'da koruyucu rolü olduğunu destekler şekildedir (40, 41).

2.1.7.3.3.3 Vitamin D bağlayıcı protein

Gc globulin olarak da bilinen vitamin D bağlayıcı protein, makrofaj aktive edici faktörün bir prekürsörüdür ve C5 (kompleman 5) in nötrofil kemotaktik özelliklerini artırmaktadır (40). Bu yüzden vitamin D bağlayıcı fonksiyonunun yanında inflamatuvar

reaksiyonlar üzerine de etkisi bulunmaktadır (39). GC2 allelinin KOAH'a karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilirken, 1S allelinin herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Buna karşın 1F allelinin hava akımı kısıtlaması, amfizem ve hızlı FEV1 azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39,40).

2.1.7.3.3.4 IL 13

Yapılan fare çalışmalarında IL 13'ün aşırı ekspresyonu neticesinde mukus metaplazisinin eşlik ettiği amfizemin geliştiği görülmüştür. Bu nedenle, kronik bronşit komponentinin ağırlıkta olduğu KOAH grubunda IL 13 ile ilgili polimorfizmlerin araştırılması anlamlı sonuçlar verebilir (40).

2.1.7.3.4 Havayolu Hiperreaktivitesi

KOAH ve astım hastalıkları klinik olarak farklı hastalıklar olsalar da obstrüktif havayolu hastalığı bulunan bir kısım hastalar bu iki hastalığın da fizyolojik ve patolojik özelliklerini sergileyebilirler. Bu durum hastalık astım ve KOAH'ın patogenezi ile ilgili bazı ortak mekanizmaları paylaştığını düşündürmektedir. Dutch hipotezi astım ve KOAH'ın patogenezi çevresel ve kişiye ait faktörleri kapsayan tek bir antite olduğunu ileri sürmektedir. Buna göre genetik faktörler (havayolu hiperreaktivitesi ve atopi gibi), endojen faktörler (yaş ve cinsiyet gibi) ve ekzojen faktörler (allerjenler, enfeksiyonlar ve sigara içiciliği gibi) kronik havayolu hastalıklarının patogenezinde etkilidir ve bu faktörlerden hangisinin bulunduğu gelişecek hastalığın tipini belirlemektedir (42).

Havayolu hiperreaktivitesi kişinin atopi durumundan bağımsız şekilde FEV1'deki hızlı azalma ile astım ve KOAH gelişiminden sorumludur. Kromozom 20p'de lokalize olan ADAM 33 (A Disintegrin and Metalloproteinase 33) geninin astım ve hiperreaktivite ile ilişkisi gösterilmiştir. Genel bir popülasyonda yapılan bir çalışmada bu gendeki polimorfizmlerin KOAH gelişiminde ve yıllık akciğer fonksiyonu azalmasında etkin olduğu bulunmuştur (42,43).

2.1.7.3.5 SERPINE 2 Geni

KOAH gelişiminde herhangi bir patogenetik mekanizma ile ilişkilendirilememesine rağmen KOAH gelişimine etki eden bir başka genetik yapı da SERPINE 2 genidir. Boston Erken Gelişmiş KOAH çalışmasının analizleri ile kromozom 2q ve KOAH arasında bir bağlantı bulunduğu ortaya konulmuştur. 2. Kromozom üzerindeki bu alan daha sonra aynı grup tarafından SERPINE 2 ismiyle potansiyel bir aday gen olarak tanımlanmıştır. Bu alan aynı zamanda, akciğere nötrofil kemotaksisinde önemli olan IL8'in reseptör genini de içermektedir. SERPINE 2'nin tripsin benzeri serin proteazların bir inhibitörü olduğu bilinmektedir ve proteaz-antiproteaz dengesine etki ettiği düşünülmektedir. Ancak asıl fonksiyonu koagülasyon ve fibrinolizle ilgilidir. Bir çalışmada KOAH'da artmış protrombotik belirteç düzeylerinin hızlı FEV1 azalmasıyla ilişkisi olduğu belirtilse de bu durumun daha geniş olarak araştırılması gerekmektedir. SERPINE 2'nin gen-sigara içimi ilişkisinden etkilenen bir KOAH yatkınlık geni olduğu ileri sürülmektedir (40,42,43,44).

2.1.7.3.6 Diğerleri

Yukarıda sayılanlar dışında KOAH ve genetik bağlantısını öne süren birçok çalışma vardır. Bunların bir tanesi de ABO kan grupları ile ilgili olmaktadır. A kan grubu olanlarda KOAH sıklığının fazla bulunduğu çalışmalar vardır. Yine immünglobulin eksikliği (IgG ve IgA) bulunan kişilerde, muhtemelen sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonunun bunda tesiri var, anormal akciğer fonksiyonları saptanmış. KOAH'ın HLA ile ilişkisi araştıran çalışmalarda da FEV1 değeri düşük olanlarda B27 antijeninin yüksek olduğu, Bw16 allelinin de düşük olduğu bulunmuştur (39). KOAH gelişimine etkisi olduğu düşünülen birçok aday gen olduğu ileri sürülmektedir (30,31). Aday genlerin listesi tablo 3'de belirtilmiştir (37).

Netice olarak, KOAH'ın inhale edilen duman, toksin ve partiküllere karşı akciğerlerin, dolayısıyla vücudun artmış inflamatuvar cevabı olduğu, genetik polimorfizmlerin de bu hastalığa karşı duyarlılığı artırdığını söyleyebiliriz. Yeni gelişen

moleküler metodlar da riskli genotipleri ve spesifik polimorfizmleri araştırmada ve aydınlatmada yararlı olacaktır (39).

Tablo 3. Vaka -kontrol çalışmaları ile KOAH ile ilişkilendirilmiş aday genlerin listesi (37).

- Alfa-1 antitripsin
- Matriks metalloproteinaz-1
- Matriks metalloproteinaz-9
- Matriks metalloproteinaz-12
- Doku metalloproteinaz inhibitörü-2 (TIMP-2)
- Alfa-1 antikomotripsin
- Hem oksijenaz-1
- Mikrozoal epoksid hidrolaz
- Glutasyon S-transferaz (M1, T1, P1)
- Tümör nekroz faktör- alfa
- Kistik fibroz transmembran regülatörü
- B2 adreno reseptörü
- Human B defensin
- Sitokrom P450A1
- Vitamin D bağlayıcı protein
- HLA
- Lewis ABO kan grupları

2.1.7.4 Pasif sigara içiciliği

Sigara içmeyenlerin sigara dumanı etkisinde kalmasını ifade eden “pasif sigara içiciliği”nin tesirleri özellikle de prenatal ve/veya postnatal dönemde görülür. İntrauterin dönemde annenin sigara kullanması akciğer gelişiminde gerileme ve düşük doğum ağırlığına yol açarken, çocukluk döneminde duman maruziyeti akciğer gelişiminin gerilemesine yol açmaktadır (3,6). Yapılan çalışmalarda, sigara kullanmayan kişilerin çocukluk ve erişkin yaş döneminde çevresel tütün dumanına maruz kalma süresi ve yoğunluğu ile KOAH gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (45).

2.1.7.5 Çevresel kirlilik

KOAH’da bir başka önemli risk faktörü de özellikle iyi havalandırılmayan kapalı ortamlarda yemek pişirmek ve/veya ısınmak amacıyla biyomas yakıtların kullanılmasına

bağlı iç ortam hava kirliliğidir. Dünyada yaklaşık 3 milyar insan ısınmak ve yemek pişirmek için katı yakıt sobaları ve benzeri yöntemleri kullandığı düşünülürse, dünya genelinde biyomas maruziyeti riskinin ne kadar geniş olduğu görülecektir. Bu durum özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve kadınlar arasında önemli görünmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da özellikle kırsal kesimlerde yaşayan kadınlar için bir risk faktörü olduğuna vurgu yapılmaktadır (1,6,11).

Büyük kentlerdeki yüksek düzeyde hava kirliliğinin, KOAH gelişimindeki rolü yeterince açık olmamakla birlikte (6) sigaraya göre oldukça az olduğu tahmin edilmektedir (36). Araç egzoz dumanına bağlı hava kirliliğinin yoğun olduğu büyük karayolları çevresinde yaşayan çocuklarda özellikle dizel motor egzozlarından çıkan nanopartiküllere maruziyet sonucu akciğer gelişimlerinin etkilendiğini belirten yazılar vardır (46). Ayrıca, hava kirliliğinin KOAH ataklarında önemli bir risk faktörü olduğu da bilinmektedir (47).

2.1.7.6 Cinsiyet

Önceleri KOAH'ın erkekleri etkileyen bir hastalık olduğu düşünülürken son yıllarda yapılan çalışmalar kadınlarda sigara içme alışkanlığının artmasına paralel olarak mortalite verilerinin kadın-erkek cinsiyet arasında eşitlendiğini ortaya koymuştur (1). Yapılan son çalışmalarda sigara içiminin akciğer fonksiyonlarına olan zararlı etkilerinin kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (48). Klinisyenler KOAH hastası olan kadınların erkeklere göre daha fazla nefes darlığı şikayetinde bulunduğunu buna karşın daha az oranda öksürük ve balgam ifade ettiklerini ve de hastalığın kadınlardaki seyrinin (hastalığa karşı artmış duyarlılık, hızlanmış FEV1 düşüşü, daha fazla hastane yatışı, daha fazla dispne, KOAH nedeniyle artmış ölüm oranı) erkeklerden farklı olduğunu hatırlatmışlardır (49,50).

2.1.7.7 Düşük doğum ağırlığı

Annelerin, gebelikleri sırasında sigara içmesi, fetus için önemli bir risk faktörü olup, intrauterin büyümeyi ve immün sistemin gelişimini olumsuz etkiler. Düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen çocukların yaşamlarının sonraki dönemlerinde ulaşabilecekleri maksimum akciğer fonksiyonları normalden az olduğundan KOAH gelişme riski

artmaktadır (6). Bebeklerde erken doğum nedeniyle oluşan bronkopulmoner displazide yetersiz akciğer gelişimi vardır. Bebekliklerinde bronkopulmoner displazi tanısıyla tedavi almış kişilerin erişkin dönemde spirometrik obstrüksiyon bulguları ve radyolojik amfizem bulguları taşıdığı gösterilmiştir (51). Ayrıca düşük doğum ağırlıklı bebeklerin RSV (respiratuvar sinsityal virüs) gibi solunum yolu enfeksiyonlarına, sigara dumanına ve hava yolu darlığı gelişimine karşı duyarlı olduğunu gösteren deliller de vardır (52).

2.1.7.8 Sosyoekonomik durum

Düşük sosyoekonomik düzeyle beslenme, mesleki faktörler ve iç-dış ortam hava kirliliği gibi KOAH'ın diğer risk faktörleri bir arada olduğundan, izole olarak sosyoekonomik durumun KOAH'la ilişkisini araştıran çalışma sayısı azdır. Yapılan çalışmalarda toplam gelirle ölçülen düşük sosyoekonomik durumun KOAH için bir risk faktörü olduğu ve bu gruptaki insanların akciğer fonksiyonlarının düşük olmaya meyilli olduğu gösterilmiştir (53).

2.1.7.9 Solunum sistemi enfeksiyonları

Solunum sistemi enfeksiyonlarının KOAH etyolojisi, patogenezi ve KOAH'ın doğal seyrinde etkileri olduğu bilinmektedir. Bu etkiler:

I- Çocukluk dönemi enfeksiyonlarının akciğer gelişimini olumsuz olarak etkilemesi ve bunun sonucunda akciğerin yeterince gelişmemesi,

II- Bakteriyel patojenlerle solunum yolunun kolonizasyonu sonucunda oluşan kronik inflamatuvar yanıtla akciğer hasarının daha da artması ve böylelikle bakteri kolonizasyonu ve akciğer hasarı arasında bir kısır döngü oluşması,

III- Bakteriyel paojenlerle oluşan kronik enfeksiyonun sigaraya karşı oluşan yanıtı potansiyelize etmesi,

IV- Kronik bronşit gelişmiş kişilerde bakterilerin akut ataklara yol açarak KOAH mortalite ve morbiditesini artırması,

V- Alt hava yollarında bakteriyel antijenlerin havayolu aşırı duyarlılığına neden olması (54).

Ayrıca çocuklukta geçirilen enfeksiyonların (RSV, Adenovirüs, vs) yaşamın sonraki yıllarında solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalma ile ilişkili olduğu ve her yeni alt solunum yolu enfeksiyonunun KOAH'da solunum fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırdığı bilinmektedir (6).

2.1.7.10 Beslenme

Diyetle alınan antioksidan özellikteki vitaminlerin (Vitamin A,C,E) ve doymamış yağ asitlerinin, magnezyumun KOAH'a karşı koruyucu etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir. Bunun yanında fazla tuzlu diyetin de KOAH gelişimi için olası bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (36).

Malnutrisyon ve kilo kaybı solunum kas gücü ve kas kütesini azaltarak, egzersiz kapasitesinde azalmaya ve yüksek morbiditeye neden olur. Beden kitle indeksi (BKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (36).

2.1.8 Prognoz ve doğal seyir

KOAH'ın doğal seyri progresif fakat değişkendir, hastalar arasında benzerlik olmayabilir. Risk faktörlerine maruziyetin devam etmesi (ör. sigara içimi) yanında vücut kitle indeksi, egzersiz kapasitesi, eşlik eden hastalıklar ve alevlenmeler prognoz üzerine etkisi olan durumlardır (55,56).

Solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısı kadar prognozun tayininde de kilit rol oynar. KOAH seyri, yıllık FEV₁ azalması ile değerlendirilir. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV₁ değeri, 35 yaşından sonra her yıl yaklaşık 25-30 ml kadar azalır. Bu azalma sigaranın zararlı etkilerine duyarlı kişilerde, günlük sigara tüketimine paralel olarak daha hızlı olup, yılda 150 ml'ye kadar ulaşabilmektedir. Bu duyarlı kişileri, KOAH oluşmadan önce belirleyecek bir test yoktur (2). Bugüne kadar sigaranın bırakılması dışında KOAH'daki akciğer fonksiyon kayıp hızını azaltan herhangi bir yöntem gösterilememiştir (57). Sigaranın bırakılması, FEV₁'deki azalma hızını yavaşlatır ve FEV₁ azalma hızı, hiç

sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerdeki değerlere ulaşır. Bu nedenle sigaranın bırakılması, hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir (2).

Hastalığın gidişi, ‘gün içinde normal değişikliklerin ötesinde akut olarak gelişen ve hastanın stabil durumunda bir kötüleşme’ olarak tanımlanmış olan periyodik alevlenmelerle seyredir. Alevlenmeler solunum fonksiyonları düşük seviyede olanlarda daha siktir. Hastaların çoğu bu dönemi atlatabilse de, takip eden dönemde mortalite artar (58).

İyi yönde bir seyrin belirleyicileri genç yaş, hastalık öncesi yaşam kalitesinin iyi olması, mental durum ve kan basıncının iyi olması, kalp hızının yüksek, kreatin, lökosit ve plazma glukozunun düşük olmasıdır. Düzenli beslenme durumu, sigaranın bırakılması, kapsamlı bir rehabilitasyon da prognozu olumlu etkiler. Hava yolu obstrüksiyonunun geri dönüşümlü olması iyi prognoz göstergesidir. Prognoz ayrıca KOAH’ın sağ ventriküle etkileri ile de yakın ilişkilidir. Pulmoner arter basıncı <20 mmHg olan hastalarda ortalama 5 yıllık yaşam %70 iken, bu değer >20 mmHg olanlarda %50’den az olmaktadır (58).

Ağır hava yolu obstrüksiyonu, hipoksi ve hiperkapni varlığı kötü prognoz göstergesidir. Ancak bu hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi ve non-invaziv ventilasyon yararlı olabilir. FEV₁ değeri, beklenenin %50’sinin altında ise prognoz kötüdür. FEV₁ değeri, 1 litrenin altında olan hastalarda, önemli iş gücü kayıpları gelişir ve oluşan ciddi nefes darlığı nedeniyle hastalar günlük aktivitelerini güçlükle sürdürürler. Bu hastalarda 1 yıl içinde saptanan mortalite yaklaşık %50’dir (2,36,58). Tablo 4’de prognostik öneme sahip parametreler özetlenmiştir.

Tablo 4. KOAH’da prognostik öneme sahip parametreler (59).

- FEV₁
- Alevlenme sayısı ve şiddeti
- Hastane yatış sıklığı
- İleri yaş
- Beden kitle indeksi (BKİ)
- Arteriyel kan gazları
- Uzun süreli oksijen tedavisi
- İnspiratuvar kapasite/total akciğer kapasitesi
- MMRC dispne ölçeği
- BODE indeksi ((FEV1- BKİ- MMRC- 6DYT)
- Maksimal oksijen tüketimi
- Pulmoner hipertansiyon
- Yaşam kalitesi
- Oral kortikosteroid kullanımı
- Komorbiditeler
- Egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme mesafesi, artan hızda mekik yürüme testi)

2.1.9 İnflamasyon ve Patogenez

KOAH’taki inflamasyon, akciğerlerin başta sigara dumanı olmak üzere çeşitli zararlı partikül ve gazlara maruziyeti sonucu ortaya çıkmaktadır ve akciğer parenkimi ve pulmoner vasküler yapıda makrofaj, nötrofil, B hücreleri, lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerin toplanmasıyla karakterizedir (1,60). BAL ve balgam çalışmaları ile KOAH’ı olmayan sigara içicilerde de sigara dumanının oluşturduğu bir inflamasyon bulunduğu, ancak bu inflamasyonun KOAH’da daha belirgin ve abartılı olduğu görülmüştür (61). İnflamasyonun normal sigara içicilerde sigarayı bıraktıktan sonra gerilediği, KOAH’lı olgularda ise sigara bırakıldıktan sonra da devam ettiği görülmüştür (62). Bu artmış ve süregelen inflamasyonun mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemekle birlikte genetik faktörlerin, latent virüs enfeksiyonları (adenovirüs gibi) ve histon deasetilaz aktivitesinde bozulma gibi faktörlerin bu süreçte belirleyici rol oynayabileceği düşünülmektedir (63). Histon asetilasyonu inflamasyona yol açan genlerin transkripsiyonu ile sonuçlanır. Bu sürecin histon deasetilaz ile engellenmesi, bu enzimin artmış oksidanlar

nedeniyle inaktivasyonu yüzünden tam olarak yapılamaz. Bu da KOAH'da steroid dirençli bir inflamasyona yol açmaktadır (61,63).

İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, T lenfositler- özellikle de CD8(+) T lenfositler-, nötrofiller) ve bu hücrelerden salınan değişik mediyatörler (proteazlar, oksidanlar ve toksik peptidler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır (64).

Makrofajlar için KOAH'daki inflamasyonun lider hücreleri denilebilir (65). KOAH'da BAL sıvısında ve balgamda, havayolları ve akciğer parenkiminde normale göre makrofaj sayısının 5-10 kat artmış olduğu ve bu artışın hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (66). Makrofaj sayısındaki bu artma akciğerlere kandan artmış sayıda monosit birikimine, akciğerlerde yaşam sürelerinin uzamış olması ve proliferasyonlarının artmış olmasına ve solunum yollarında bozulmuş makrofaj klirensine bağlı olabilir (60). Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-A), IL-8 diğer CXC kemokinler, monosit kemoatraktik protein-1 (MCP-1), LTB4 ve reaktif oksijen radikalleri salınır. Alveolar makrofajlar ayrıca MMP-2, MMP-9, MMP-12 gibi elastolitik etki gösteren matriks metalloproteinazların salınımına da neden olurlar (66).

Nötrofiller KOAH patogenezinde temel hücre olup nötrofil elastaz başta olmak üzere salgıladıkları diğer proteinazlarla oluşan patolojik değişiklikler ve mukus hipersekresyonundan sorumludur. Salgıladıkları serin proteazlar alveol hasarı yapabilirken aynı zamanda güçlü mukus uyarıcılar olarak Goblet hücreleri ve müköz bezlerden hipersekresyona neden olmaktadır. KOAH'lıların balgam ve BAL sıvısında yüksek oranda aktive olmuş nötrofil bulunurken havayolu ve parankimde daha az sayıdadır. Bunun nedeninin nötrofillerin havayolu ve parankimden hızlı geçişleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (62). KOAH'da alveolar hasar miktarı ile nötrofil sayısı arasında negatif bir ilişki saptanmıştır . Fakat kronik bronşitte nötrofili, mukus hipersekresyonu ile ilişkilidir ve bronşiyal biyopsi ve balgamdaki nötrofil sayıları hastalık şiddeti ile koreledir (63). Nötrofillerin patogenezdaki diğer etkileri de matriks metalloproteinaz üretimi ve oksijen radikali oluşumuna katkı şeklindedir (62).

KOAH patogenezindeki rolleri halen kesin olmamakla birlikte T lenfositlerin KOAH'ta akciğer parankimi, santral ve periferik havayolları ve havayolu düz kasında arttığı görülmüştür. Bu artış oranında CD8+ T hücreleri daha baskındır ancak CD4+ hücrelerde de artış vardır (66). T hücre sayısı ile havayolu obstrüksiyonu ve alveolar hasar arasında da korelasyon olduğu saptanmıştır (67). CD8+ T hücreler salgıladıkları perforin ve granzim gibi litik maddelerle akciğer parenkim hasarı oluşturduğu gibi tip I alveolar hücrelerde apoptozu da indükleyerek patofizyolojiye katkıda bulunur (63). CD4+ hücrelerin bu süreçteki rolleri net olmamakla beraber immünolojik belleğe sahip oldukları, sigara dumanının olmadığı durumlarda da inflamatuvar sürecin devamını sağladıkları düşünülmektedir (60).

KOAH'da balgam, BAL ve havayollarında eozinofil sayısında artma, BAL ve indüklenmiş balgam örneğinde eozinofilik katyonik protein düzeyinde yükselme görülmüştür. Bu durum ataklar sırasında daha belirgindir. KOAH'da eozinofil varlığı kortikosteroidlere duyarlılığın olabileceğini ve beraberinde bir astımın bulunabileceğine işaret edebilir. Eozinofil sayısında artma özellikle alevlenmelerde belirgin olmaktadır(60,66).

Havayolu ve alveol epitel hücreleri KOAH'da inflamatuvar mediatörler için önemli bir kaynaktır (63). Sigara dumanı ile aktive olan epitel hücreleri TNF-a, IL-1b, GM-CSF ve IL-8 gibi mediatörlerin salınımına yol açarak inflamasyona katkıda bulunurken, TGF-B ile de fibroze yol açar (66).

KOAH'daki inflamasyona çeşitli mediatör ve kemokinlerin aracılık ettiği bilinmektedir. IL-6, IL-8, TNF-a ve CRP'nin kanda artmış olması akciğer yanında sistemik bir inflamasyonun varlığını göstermektedir. Balgamdaki nötrofil ve IL-8 düzeyi ile dolaşımdaki TNF-a ve CRP düzeylerinin hastalık şiddetiyle korele olduğu söylenmiştir. TNF-a'nın KOAH'daki kaşeksiden sorumlu olduğu ve NFkB transkripsiyonu ile de yeni inflamatuvar mediatör oluşumuna neden olarak inflamasyonu şiddetlendirdiği bilinmektedir. LTB4 ise güçlü bir nötrofil kemoatraktanı görevi yapar (63,66).

Yukarıda anlatılan patogenetik süreç neticesinde KOAH'da bir oksidan-antioksidan ve proteaz-antiproteaz dengesizliği ortaya çıkar. KOAH'da proteazlar lehine denge bozulmuştur ve nötrofil elastaz, katepsin-G ve proteaz 3 gibi serin proteazların akciğerin elastik ve kollajen yatağını enzimatik yıkımı sonucunda amfizem oluşur (58). Bu proteazlar aynı zamanda MMP gibi doku hasarına yol açan diğer pro enzimleri aktive ederler (66). Dengenin antiproteaz kolunda yer alan AAT, SLPI, elafin ve TIMP enzimlerinde de eksiklik söz konusudur. Sigara dumanından kaynaklanan oksidanlar ve diğer inflamatuvar hücrelerden kaynaklanan oksijen radikalleri de oksidan-antioksidan dengesini oksidan lehine bozmaktadır. Bunun neticesinde de antiproteazların aktivitesi baskılanıp proteazların aktifleşmesi sağlanarak doku harabiyeti, NFkB transkripsiyonu ile yeni inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkması, HDAC2 baskılanması ile steroid direnci oluşmaktadır (63,66).

Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteaz ve antioksidan sistemlerin pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişimine yol açar (68).

2.1.10 KOAH Fenotipleri

KOAH, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlaması ile karakterizedir ve tedavisi daha çok bu hava akımı kısıtlamasının derecesine göre planlanmaktadır. Diğer taraftan KOAH birçok pulmoner ve ekstrapulmoner komorbiditeleri de beraberinde bulundurmaktadır. Bu nedenle hastalığın klinik görünümünde, fizyolojisinde, radyolojik görünümde, tedavi cevabında, akciğer fonksiyonlarındaki kayıpta ve sağkalımda anlamlı derecede heterojenite mevcuttur. Sonuç olarak da FEV1'in KOAH'ın kompleks bir hastalık olduğunu tek başına yeterince izah edemediği ve bu yüzden de FEV1'in hastalığın optimal tanı, değerlendirme ve tedavisi için izole olarak kullanılamayacağı görüşü yaygınlaşmaktadır (69).

KOAH fenotipi tanımı şu şekilde yapılabilir; KOAH'lı hastalar arasındaki klinik açıdan anlamlı sonuçlara (semptomlar, alevlenmeler, tedavi cevabı, hastalığın progresyon

derecesi veya ölüm) etki edebilecek farklılıkları tanımlayan tek veya kombine bir hastalık etkisidir (69).

KOAH fenotiplemesinde kullanılabilecek parametreler (69):

-Klinik görünüm (yaş, cinsiyet, sigara hikayesi, etnik köken, anksiyete ve depresyonun eşlik edip etmemesi klinik görünümü etkileyebilir.)

-Fizyolojik parametreler (FEV1, FVC, havayolu hiperreaktivitesi, diffüzyon kapasitesi, hipoksi, hiperkapni, hayat kalitesi skorları)

-Radyolojik görünüm (amfizem, havayolu duvar kalınlaşması, bronşektazi bulununması ve bunların dağılımı)

-Alevlenmeler

-Sistemik inflamasyon şiddeti

-Komorbiditelerin varlığı

2.1.11 Patolojik özellikler

KOAH'da, santral ve periferik hava yollarında, akciğer parenkiması ve pulmoner vasküler yatakta inflamasyon sonucunda çeşitli patolojik değişiklikler oluşur (66). Bu değişiklikler neticesinde hastalığın kronik bronşit, obstruktif bronşiyolit, amfizem ve pulmoner hipertansiyon gibi farklı klinik görünimleri ortaya çıkar. Akciğer yapısı dışında sistemik bir inflamasyonun da var olduğunu daha önce söylemiştik. Ağır KOAH'da bu beş patoloji beraber bulunabilir (63).

2.1.11.1 Santral hava yolları.

Trakea, bronşlar ve çapı 2-4 mm'den daha geniş bronşiyollerden oluşmaktadır (65). Makrofaj ve CD8 T hücrelerin yoğun bulunduğu bu alandaki patolojik değişiklikler klinik olarak daha çok kronik bronşiti netice verir. Lümen yüzeyinde mukus artışı saptanabilir. Goblet hücre hiperplazisi görülür. Epitelyal atrofi, yerel squamöz metaplazi ve siliyer anormallikler de gözlenir. Kronik bronşitin major histopatolojik bulgusu olan submukozal bronşiyal glandlar büyümüştür. Reid indeksi denilen submukozal mukus gland tabakasının epitel tabanından iç kıkırdak yüzeyi arasındaki havayolu duvarına göre göreceli kalınlığı - normal indeks 0.3'tür- artmıştır (63). Klasik literatürde kronik bronşitte Reid indeksinin 0,5

veya daha fazla olacağı belirtilmektedir. Ancak son yıllarda yapılan bir çalışmada önemli bir grup hastada kronik bronşitte Reid indeksi 0,36 ile 0,55 arasında bulunmuştur (70). Ayrıca hava yollarının kartilaj yapısında bozulma, bağ doku ve düz kas miktarında artış vardır (65).

2.1.11.2 Periferik hava yolları

İç çapı 2 mm.'den küçük olan hava yolları, KOAH'lılarda hava akımına direnç artışının görüldüğü temel bölgelerdir (65). Buradaki patolojik değişiklikler klinikte daha çok obstrüktif bronşiyolit şeklinde görülür (63). Hakim olan inflamatuvar hücreler makrofaj, CD8 T hücreler, B lenfositler, lenfoid foliküller ve fibroblastlardır (66). Lümen kollabe görünümündedir ve mukus artışı göze çarpmaktadır. Normalde bu alanda goblet hücreleri az ve submukozal bezler yokken, klara hücrelerinin goblet hücre metaplasisine uğradığı ve sonuçta periferik havayollarında mukus oluşumuna yol açtığı görülmüştür. Normal sürfaktan tabakasının yerine mukus gelmesi de ekspirasyon sırasında havayollarının erken kapanması ile sonuçlanır. Sigara ve zararlı gazların oluşturduğu inflamasyon çerçevesinde fibroblast ve miyofibroblastların sayısı ve ekstrasellüler matriks artar. İnflamasyona bağlı oluşan hasar-tamir süreci, kollajen içeriğindeki artış ve skar oluşumu ile birlikte havayolu duvarında yapısal değişikliklere yol açar ve bu durum lümeni daraltır, yerleşik hava yolu obstrüksiyonu gelişimine neden olur. Düz kas hipertrofisi vardır. Alveolar tutamak kaybı neticesinde de bronşiyolün parenkimal desteği kaybolur ve elastik rekoil kaybı ile ekspirasyonda bronşiyollerin erken kapanmasına yol açar (63,65).

2.1.11.3 Akciğer parankimi

Gaz değişiminin olduğu respiratuvar bronşiyoller, alveoller ve pulmoner kapiller sistemden oluşur (65). Akciğer parankimindeki temel patolojik anormallikler alveol duvar harabiyeti ve genişlemiş hava boşluklarının oluşmasıdır (Amfizem) (63). Alveolar duvar harabiyeti ile birlikte epitel ve endotel hücrelerinde apoptozis izlenir. Parenkimde makrofajlar, CD8 T lenfositlerden zengin bir inflamasyon gözlenir (66). Hastalığın asinüsteki lokalizasyonuna göre 4 morfolojik tipte amfizem tanımlanmıştır (70). Bunlar;

Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentrlobüler) amfizem: Sentrasiner amfizem asinüsün merkezi bölgesi ve respiratuar bronşiyollerde sınırlı dilatasyon ve yıkımı içerir. Özellikle uzun süreli sigara içicilerde ve pnömokonyozda izlenen amfizem tipidir. Üst loblarda ve alt lobun üst bölgelerinde gelişir.

Panasiner Amfizem: Panasiner amfizem de asinüsteki tüm alveolar duktus, alveolar kese ve respiratuar bronşiyollerin dilatasyon ve yıkımını içerir. Daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. Bu amfizem formu erken yaşta sigaraya bağlı amfizem gelişen hastalarda ve AAT eksikliğinde görülür.

Distal asiner amfizem (paraseptal, subplevral, veya Lokalize amfizem): Terminal respiratuar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken periferik bölgelerde alveollerin duvarlarının hasarlanması sonucu subplevral alanlarda görülür. Distal asiner amfizem apikal böl oluşumuna sebep olabilir ve özellikle gençlerde bölünme rüptürü sonucu spontan pnömotoraks gelişebilir.

Düzensiz amfizem: Daha önce herhangi bir nedenle hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir. Akciğer parankiminde bu tip amfizem dokusuna öncülük eden lezyon sıklıkla küçük nodüler nedbelerdir (örneğin, tüberküloz veya infarkt nedbesi). Bu tip amfizemin yaygınlığı öncülük eden nedbe alanlarının yaygınlığına bağlıdır .

Pulmoner damarlardaki değişiklikler; erken dönemde intimal kalınlaşma ile başlar, bunu düz kas hipertrofisi, CD8+ T lenfositler ve makrofajlar ile inflamatuvar infiltrasyon oluşumu izler. Sigara dumanı ürünleri ve inflamatuvar infiltrasyon ile endotelial disfonksiyon oluşur (71). Hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Damarlardaki bu patolojik değişikliklere hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun da destek vermesiyle pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar (2,63).

KOAH'daki sistemik inflamasyon ve etkilerine de ilerleyen bölümlerde değineceğiz.

2.1.12 Fizyopatoloji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akım kısıtlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir (72).

2.1.12.1 Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Disfonksiyon

KOAH'da lökotrienler, protezlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar mediyatörlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artma meydana gelir (72). Epidermal büyüme faktörünün (EGF), mukus hücre hiperplazisi ve aşırı mukus sekresyonu üzerinde önemli olduğu, sigara dumanı gibi uyaranların mukus sekresyonu üzerine etkilerini düzenlediği ortaya konmuştur (73). Uzun süreli sigara dumanı müsin (MUC) genlerinin üretimini artırmaktadır. Havayolu obstriksiyonu bulunan ve bulunmayan sigara içiciler arasında yapılan bir çalışmada alınan bronşiyal biopsi örneklerinde sigara içen ve havayolu obstriksiyonu bulunan grupta müsin depolanması anlamlı olarak fazla saptanmış ve FEV1/FVC ile korele bulunmuş; bunun da MUC5AC artışıyla ilişkili olduğu görülmüştür (74). Kronik aşırı mukus sekresyonunun atak sıklığını artırarak FEV1'deki azalmayı ve buna bağlı KOAH progresyonunu hızlandırdığı konusunda da veriler vardır (75).

2.1.12.2 Hava akımı kısıtlaması

Zorlu ekspirasyon sırasında gerçekleşen hava akışı, akciğer dokusuna ait 'elastik recoil' gücünde azalma ve akımı engelleyen havayolu direncindeki artmaya bağlı olarak kısıtlanmıştır. Kıkırdak destek içermeyen ve alveolar bağlantılara sahip olan küçük havayolları 'elastik recoil' sayesinde ekspirasyon sırasında dinamik kompresyona maruz kalmaktan kurtulmaktadır. Amfizemde inflamasyona bağlı olarak bu bağlantılar yitilmektedir. KOAH'ta ekspirasyon sırasında meydana gelen bu dinamik kompresyon ile proksimal ve periferik hava yollarında yaşanan patolojinin –müköz bezlerde hiperplazi,

havayolu duvarında kalınlaşma, alveol-bronşiyol tutamalarında kayıp- bir araya gelmesi sonucunda havayolu direnci artış göstermektedir (76).

Normal kişilerde tidal solunum istirahatte ve egzersiz sırasında maksimal akım volüm halkasının içinde kalır. Yani artan ventilatuvar ihtiyacı karşılayacak şekilde akciğer volümlerini ve akım hızını artıracak rezerv vardır. İleri dönem KOAH'lılarda ise ekspirasyonda tidal akım maksimal akım hızına eşittir veya onu geçmiştir. Buna hava akım kısıtlanması denir. Egzersiz sırasında ise bu hastaların gerekli tidal volümü sağlamaları için yüksek volümlerde solumaları gerekir, bu da solunum işini artırır, eforun erken sonlanmasına ve dispneye neden olur (73).

2.1.12.3 Statik ve dinamik hiperinflasyon

Akciğerin elastik recoil özelliğini kaybetmesi, havayolu resistansının artması, ekspiratuvar akımda kısıtlanma, solunum frekansında ve TI/TTOT oranında artışa bağlı olarak ekspirasyon süresi tamamlanmadan yeni inspirasyonun başlaması gibi faktörler pulmoner hiperinflasyona neden olur. Yukarıda da belirtildiği gibi akciğerlerin destek dokusunun yıkımına bağlı olarak periferik havayolları ekspirasyonda erken kapanır ve tidal ekspirasyonun sonunda akciğerlerde bulunan hava volümü artar. KOAH'da ilk artan RV ve FRC'dir, hastalığın ilerleyen dönemlerinde TLC de artar. Bu da istirahat halinde daha yüksek akciğer hacimlerinde nefes alınıp verilmesini gerekli kılmaktadır (73). Bu durum akciğerdeki düşük ventilasyon-perfüzyon oranlarının azaltılması gibi pozitif bir etkiye sahiptir ve gelişebilecek hipoksemiye azaltmaktadır. Ancak hiperinflasyonun olumsuz etkileri de mevcuttur; nefes alıp verme sırasında yenilmesi gereken direnci arttıran hiperinflasyon solunum kaslarını da mekanik anlamda daha yüksek bir yükün altına sokmaktadır (77). Havalanma artışı nedeniyle diyafragma kurvaturunun düzleşmesi ve kas fibrillerinin kasılma öncesi uzunluklarının normale göre kısalması diyafragmanın basınç oluşturma gücünü azaltır. Ayrıca diafragmadaki bu değişimler nedeniyle alt kostaların yanlara açılması ve diyafragma kasının aşağıya abdomene doğru hareketi de kısıtlandığından inspirasyonda sadece üst kostaların öne ve yukarı hareketi gerçekleşir (73). Bu fizyolojik değişimlere bağlı olarak büyük olasılıkla havalanma artışı KOAH'ta ortaya

ıkan egzersiz dispnesinin en önemli belirleyici faktörlerinden bir tanesi olarak kabul edilmektedir (77).

Ekspirasyon sırasında havayollarının erken kapanması akciğerlerde dinamik bir havalanma artışına yol açmaktadır. Bu da akciğerlerde intrensek pozitif ekspirasyon sonu basınç (iPEEP) ile karakterli dinamik hiperinflasyona neden olur. iPEEP dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur. Dinamik hiperinflasyon özellikle egzersiz, anksiyete gibi nedenlerle ventilasyonun arttığı durumlarda belirginleşir. Sağlıklı kişilerde istirahatte IRV oldukça yüksektir, dolayısıyla yoğun egzersizde bile tidal volüm yeterince artabilir. Oysa KOAH’lılarda hava hapsi nedeniyle IC ve IRV azalmıştır, efor sırasında ise bu azalma progresif olarak devam eder (73,77).

2.1.12.4 Gaz değişim bozuklukları

KOAH’lılarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulma ve solunum yetmezliğine yol açar (73). Hipoksemi KOAH’ın sık karşılaşılan özelliklerinden bir tanesi iken karbondioksit retansiyonu ise sadece hastalığın geç dönemlerinde ve ataklarda gerçekleşmektedir (78). KOAH’da hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma V/Q dengesizliğidir. Amfizem patolojisinde parenkim harabiyeti sonucu kapillerin de parçalanması sonucu perfüzyon bozulur, kronik bronşit patolojisinde de lümendeki daralma nedeniyle ventilasyon bozulur. Dolayısıyla amfizem ve kronik bronşitin birlikte bulunduğu KOAH’lı kişilerde V/Q oranı düşük ve yüksek alanlar bir arada bulunur ve fizyolojik şant ve ölü boşluk artar. Yüksek V/Q alanları hipoksemiye, düşük V/Q alanları hipokseminin yanı sıra hiperkapniye yol açmaktadır (73,78).

2.1.12.5 Solunum Kas Fonksiyonları

KOAH’lı kişilerde solunum işinde artma, pulmoner hiperinflasyonun oluşturduğu mekanik dezavantaj, malnütrisyon ve sistemik inflamasyona bağlı kas kütle kaybı ,

elektrolit dengesizlikleri , gaz alışverişinde bozulma gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle solunum kas disfonksiyonu gelişir ve özellikle inspiratuvar kaslar etkilenir (73).

Hiperinflasyon sonucu düzleşen diyafragmanın ventilasyonda aldığı rol azalınca yardımcı solunum kasları daha fazla çalışır. Özellikle egzersiz sırasında bu daha da belirginleşir (73). Ekspiratuvar kaslarda hiperinflasyona bağlı mekanik dezavantaj bulunmaması nedeniyle orta-ileri KOAH'lılardaki ekspiratuvar kas gücü azalmasının elektrolit dengesizliği, arter kan gazındaki değişimler, kardiyak dekompanzasyon, sistemik inflamasyon sonucu gelişen kas kütle kaybı ve steroid miyopatisi gibi mekanizmalara bağlı olabileceği düşünülmektedir (79).

İleri evre hastalıkta görülebilecek kronik hiperkapni de solunum kasında tip I fibrilleri azaltarak, protein sentezi ve myozin ekspresyonunu azaltarak ve mitokondriyal sitokrom oksidazları artırarak solunum kaslarının fonksiyonunun bozulmasına neden olur (73).

KOAH'daki sistemik inflamasyon nedeniyle plazma değeri artan TNF-a da anoreksijenik etkisi ve diğer inflamatuvar etkilerle solunum kas gücü azalmasına katkıda bulunmaktadır (79).

2.1.13 KOAH'ın sistemik etkileri ve KOAH'da komorbiditeler

KOAH'da küçük hava yollarındaki ve alveollerdeki yapısal değişikliklere neden olan kronik enflamasyonun yanı sıra, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte düşük şiddetli sistemik bir enflamasyonun varlığı da kanıtlanmıştır. Özellikle alevlenmeler sırasında sistemik olarak artmış TNF- α , IL-6, IL-8 gibi sitokinler ve CRP ile hava akımı kısıtlanması arasındaki korelasyonun gösterildiği çalışmalar bu hipotezi destekler niteliktedir.(80,81,82)

Akciğerdeki ve sistemik dolaşımdaki inflamasyonun nedeni artmış oksidatif stres ile birlikte dolaşımda artmış olan inflamatuvar hücreler ve proinflamatuvar sitokinlerdir. Bu mediatörlerden bazıları TNF-a, TNF-a reseptörleri (TNFR-55, TNFR-75) TGF-B, LTB4,

IL-6, IL-8, CRP, LBP, Fas ve Fas ligandır. KOAH'da artan TNF-a ve TNF-a reseptörleri kaşeksi, iskelet kas güçsüzlüğü ve yorgunluk ile ilişkili bulunmuşken, TNF-a, IL-1B ve IL-6'nın tromboembolik olaylara yol açabilecek akut faz cevabından (CRP, fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörlerinin oluşması) sorumlu olduğu bilinmektedir. IL-10, IL-11, TGF-B gibi birtakım inhibitör sitokinler ise KOAH'da izlenen inflamatuvar cevabın baskılanmasında rol oynarlar (83).

KOAH'ın sistemik inflamasyon dışındaki diğer sistemik etkileri; nutrisyon anormallikleri, kas-iskelet disfonksiyonu, gastroözefagial reflü, kardiyovasküler, hematolojik, endokrin ve nörolojik bozukluklardır (83).

Pek çok kronik hastalığa eşlik eden zayıflama önemli bir sistemik bulgudur. Yağsız kas kitlesinde azalma ile karakterize kaşeksi ve iskelet kas güçsüzlüğü KOAH'ın sık karşılaşılan sistemik etkilerindendir. Hafif-orta düzeyde obstrüksiyonu olanlarda %15 oranında açıklanamayan kilo kaybı görülürken solunum yetmezliği gelişenlerde bu oran 2-3 katına çıkmaktadır (83). Yapılan bir çalışmada KOAH'lıların %20-50'sinin kötü beslenme sınırları içerisinde yer aldığı belirtilmişse de (84), bu hastalarda kalori alım yetersizliğinin akut alevlenme periyodları dışında KOAH'daki kilo kaybını açıklamada tek başına yeterli olmadığı; kalori alımındaki, metabolizma hızındaki ve vücut kompozisyonundaki değişimin beraber etkimesiyle KOAH'da kilo kaybı geliştiği düşünülmektedir (85). Yine nefes darlığı nedeniyle oluşan egzersiz kısıtlaması ve sedanter yaşam, testosteron ve diğer anabolizan hormonlarda azalma, tedavide kullanılan B2 adrenerejik ilaçlar ve kortikosteroidlerin kaslardaki oksidatif stresi artırması, KOAH'daki sistemik inflamasyon ve oksidatif stres nedeniyle kas protein sentezinin azalması yanında proteoliz ve apoptozisin hızlanması gibi diğer nedenler bu hastalıktaki iskelet kası disfonksiyonu ve kaşeksiyi açıklayacak diğer mekanizmalardır (83). Kilo kaybı ve kaşeksi KOAH'da morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (86).

Kardiyovasküler hastalıklar KOAH'ta en sık görülen komorbid durumlardan biridir. Bunun bir nedeni sigara, ileri yaş ve sedanter yaşam gibi ortak risk faktörlerinin bulunmasıdır. Diğer nedeni de KOAH'daki havalanma artışı nedeniyle artmış intratorasik

basınç artışı ve buna bağlı ventriküler disfonksiyon ile KOAH ile ilişkili pulmoner hipertansiyona bağlı kalp fonksiyonlarında bozulmanın gelişmesidir. KOAH'da FEV1'in kardiyak ölümler için serum kolesterol düzeyi gibi daha önce tanımlanan risk faktörlerinden daha güçlü bir prediktör olduğu belirtilmiştir. Yaklaşık 15 yıl süre ile takip edilen KOAH'lı hasta grubunda kardiyovasküler hastalıklar hastaneye yatışların ve ölümlerin en sık sebeplerinden biri olmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar içinde de koroner arter hastalığı ilk sırada yer almaktadır. Yaşlı KOAH'lılar arasında sol kalp yetmezliği ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu da sırasıyla %20 ve 50 oranlarında bulunmaktadır (83,87).

KOAH'da malnutrisyon, sigara içimi, immobilité ve sedanter yaşam, ileri yaş ve tedavide kullanılan steroidler gibi bir dizi nedene bağlı olarak kemik mineral densitesinde değişme ve osteoporoz da sık görülmektedir. TNF-a, IL-1B ve IL-6'nın osteoklast oluşumunu artırarak buna aracılık ettiği düşünülmektedir (83). Osteoporoz prevalansı erkeklerde %10, kadınlarda %33 iken osteopeni prevalansı erkek ve kadında sırasıyla %60 ve 76 bulunmuştur (88). Bu hastalarda osteoporotik fraktür –özellikle de vertebra fraktürü- riski artacağı aşıkardır. Yapılan bir çalışmada BT'de ağır amfizem bulguları ve düşük BKİ bulunan hastalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak osteoporoz riskinin arttığı bulunmuştur (89). Bu nedenle ileri evre KOAH tanısı konan ve özellikle BKİ düşük saptanan hastalarda oluşabilecek komplikasyonları önlemek amacıyla kemik mineral dansitometrisi ölçümü mutlaka yapılmalı ve uygun tedavi planlanmalıdır (83).

KOAH'da tahmin edilenin aksine, özellikle ilerlemiş hastalıkta anemi prevalansı polisitemiye nazaran yüksektir. Polistemi oranı %5'lerdeyken anemi oranı %30'ları bulmaktadır. Anemi normokrom normositer olup sistemik inflamasyon, beslenme bozukluğu, ilaçlar, böbrek kan akımında azalma ve hipogonadizme bağlı olduğu düşünülmektedir. Tedavide eritropoeitin ve demir takviyesi sistemik oksidatif stresi artıracığından dolayı semptomatik hallerde kan transfüyonu önerilmektedir (83).

Dolaşımdaki artmış sitokin düzeyleri nedeniyle insülin resistansı, tip 2 DM yanında insülin resistansı ve kardiyovasküler hastalıkların bir arada bulunduğu metabolik sendrom görülme riski KOAH'lılar arasında artmıştır (83).

Özellikle ilerlemiş KOAH'ı olan kişilerde dispne, efor kapasitesinde kısıtlanma, sosyal izolasyon ve depresif duygu durumuna yol açmaktadır. Kronik solunum yolu hastalıklarında anksiyete ve depresyon en sık görülen ruhsal hastalıklardır. KOAH'ın temel semptomlarından olan solunum güçlüğü de hastalarda panik atak, anksiyete ve ölüm korkusuna yol açmaktadır. Depresyon saptanan KOAH'lıların daha sık atak geçirdiği, daha sık hastaneye başvurduğu; bu bulguları olan hastalarda hastanede kalış süresinde uzama, yaşam kalitesinde azalma ve mortalitede artma olduğu saptanmıştır (83).

KOAH'lı kişilerde iştah regülasyonu, vücut ağırlığının kontrolü ve termogenezis gibi nöroendokrin fonksiyonlar üzerine etkisi olan leptinin normal sirkadiyen ritminde bozulma saptanmıştır. Ayrıca kronik hipoksi ve sigara içiciliği bu hastalarda periferik nöropatiye yol açmaktadır (90).

KOAH'lılarda sigara içen ancak solunum fonksiyonları normal olan kişilerle karşılaştırıldığında 3-4 kat fazla oranda akciğer kanseri gelişmektedir. Hatta hiç sigara içmeyen KOAH'lılarda bile bu oran artmış görünmektedir (87). Bunun nedeninin KOAH'daki proinflatuvar sitokinlerin tümör anjiogenezisini uyarması ve hücre büyümesi ve metastazı kolaylaştırması olduğu düşünülmektedir (89).

KOAH ile birlikteliği sık olan bir başka klinik durum da obstrüktif uyku apnesidir (OUA). OUA tanısı konulan hastaların yaklaşık %20'sinde KOAH saptanmıştır (83). Ayrıca gastroözefagial reflünün (GÖR) KOAH alevlenmelerini artırdığını ve KOAH ile GÖR'ün birlikteliğinin kontrollere göre daha sık olduğunu gösteren yayınlar vardır (89).

Sonuç olarak; KOAH'lı kişileri değerlendirirken hastaların yaşam kalitesini artırmak, hastalığın komplikasyon, morbidite ve mortalitesini azaltmak amacıyla yukarıda

sayılan sistemik etkileri ve komorbiditeleri araştırmak ve gerekli önlemleri alıp buna göre tedavi planı yapmak gerekmektedir (83).

2.1.14 Semptomlar

KOAH'ın en önemli semptomları öksürük, balgam çıkarma ve efor dispnesidir. Risk faktörlerine maruz kalan –özellikle sigara içen birinde- bu semptomlar KOAH'ı düşündürmelidir. Klinikte hastalık genellikle bir alevlenme nedeniyle başvurduğunda tanı alır. Nefes darlığı hariç, diğer semptomların başlamasından KOAH teşhisinin konulduğu ana kadar -kişiden kişiye değişmekle beraber- çok uzun bir zaman aralığı bulunur. Bunun nedenlerinden biri, öksürük ve balgam çıkarma gibi ilk başlangıç semptomlarını hastaların sigara içmenin veya mesleki/çevresel toz-duman maruziyetinin bir sonucu olarak değerlendirip, önemsememeleridir (91,92,93).

KOAH hastalarında, öksürük genelde ilk başlayan ve uyarıcı olan semptomdur. Hastalığın hafif evrelerinden itibaren bulunan bu semptom yukarıda da belirttiğimiz gibi hastalar tarafından pek önemsenmediğinden hafif evrede tanı alan hasta sayısı azdır. Öksürük refleksi iritan gaz ve tozların akciğerlerde oluşturduğu inflamasyon ve yapısal değişiklikler nedeniyle oluşur. Bu yapısal değişikliklerden biri olan mukus bezlerinin artışı ve hiperplazisi öksürüğün fizyopatolojik nedenidir. Beyaz-gri mukoid özellikte ve günlük 40-50 ml kadar balgam oluşur. Balgam çıkarma başlangıçta sabahları oluşur, ancak hastalık ilerledikçe gün içine yayılabilir. Balgam miktarının artması ve renginin sarı veya yeşile dönmesi havayollarında inflamatuvar mediyatörlerin artışı gösterir ve alevlenmenin bir bulgusu olarak değerlendirilir. Balgam çıkarma semptomları, kronik bronşit komponentinin ön planda olduğu KOAH'lılarda daha sık görülür. Öksürük semptomu başlamış olan kişilerin risk faktörlerinden uzaklaştığı takdirde zaman içinde tama yakın düzelebileceği belirtilmiştir (91,92).

Dispne, solunum işinin anormal olarak bilinç düzeyine çıkmasıdır. Hastaların eforla oluşan dispne şikayeti doktora başvurmalarına neden olur (94). Hastalar, nefes darlığı başlamış olsa bile bu duruma yaşam şekillerini adapte ettiklerinden dolayı şikayetçi olmayabilirler. Nefes darlığı ile başvuran hastaların büyük çoğunluğu bu yüzden hafif

evreyi geçmiş, FEV1 değeri beklenenin %50'sinden dūřuk olan ağır- çok ağır evrede tanı alırlar. Egzersizle başlayan dispne şikayeti progresifdir, hastalık ilerledikçe efor kapasitesi azalır, zamanla istirahatte de oluşur (92,93). İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV₁ genellikle %30'un altındadır. Dispne tek semptom ise amfizem komponenti ön plandadır. Dispne derecesinde ani artışlar alevlenmelere bağlı olabilir. Obstrüksiyon derecesi arttıkça alevlenme sıklığı da artar (91).

Zaman zaman KOAH hastalarında hemoptizi ve göğüs ağrısı şikayeti olabilir. Hemoptizi genellikle inflamasyonlu hava yollarından kaynaklanır. Hemoptizi ortaya çıktığında ayırıcı tanıda bronşektazi, tümör, pnömoni veya kalp yetmezliği dūřnlmelidir. Göęüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp pnömotoraks veya pulmoner emboli gibi komplikasyonlar sonucu ortaya çıkar (95).

KOAH'ta bazen akut alevlenme dönemlerinde hışıltılı solunum işitilebilir. Hastalık ilerleyip hipoksemi geliştiğinde semptomlara siyanoz da eklenir. Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı gelişir (95).

Özellikle yaşlı ve kadın hastalarda anksiyete ve depresyon oldukça sıktır. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkarbi ise kognitif bozukluklar meydana getirir (83).

2.1.15 Fizik Muayene

Hastalığın erken evrelerinde genelde hava akım kısıtlamasının fizik muayene bulguları yoktur, saptansa bile bunların duyarlılığı ve özgüllüğü dūřktr. Fakat hastalık ilerledikçe klasik bulgular görülmeye başlar. Özellikle ileri evredeki hastalarda inspeksiyonda santral siyanoz görülebilir. Hava hapsine bağlı olarak göğüsün ön-arka çapı artmıştır ki buna fıçı göğüs deformitesi denir. Solunumsal şikayetler arttıkça solunum hızı da artar ve ekspirasyonda bzk dudak solunumu gözlenir. Yardımcı solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Alt interkostal aralıklarda paradoksal ie çekilmeyi ifade eden Hoover Belirtisi görülür. Hastalar yardımcı solunum kaslarından daha fazla faydalanabilmek için oturarak ve öne

doğru eğilerek solunum yapmaya çalışırlar. Yine ileri evre hastalarda kor pulmonalenin inspeksiyon bulgularından periferik ödem, juguler venöz dolgunluk görülebilir, palpasyonla karaciğerde büyüme ve hassasiyet fark edilebilir (3,91,92,93,95,96).

Palpasyonda göğüs ekspansiyonunun kısıtlandığı görülür ve vokal fremitus azalmıştır. Göğüs perküsyonu ile hipersonorite fark edilebilir. Oskültasyon bulguları daha kıymetli veriler sağlayabilir. Amfizem derecesine bağlı olarak normal solunum sesi olarak tanımlanan veziküler solunum sesleri belirgin derecede azalır. Zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır, 5 saniyenin altında olması önemli bir havayolu kısıtlanması bulunmadığını gösterir ki KOAH'lıların çoğunda 6 zaman dilimi saniyenin üzerindedir. KOAH'lıların oskültasyonunda ral ve ronküs duyulabilir. KOAH hastaları için duyulan ronküslerin havayolu obstrüksiyonunun derecesiyle ve bronkodilatatörlere yanıt ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Ronküsler KOAH için spesifik değildir ve yokluğunda da önemli derecede obstrüksiyon bulunabilir. Raller sekresyonlara veya basınçların ani eşitlenmesi sırasında küçük havayollarının ani açılmasına bağlı olarak ortaya çıksa da sıklıkla KOAH'daki raller sekresyon artışıyla ilgilidir (92,93,94,95).

KOAH hastalarında kalp muayenesinde tamamen normal bulgular olabileceği gibi hiperaerasyon nedeniyle kalp seslerinin şiddeti belirgin olarak azalmış olarak da alınabilir. Bu hastalarda kalp oskültasyonu en iyi ksifoid alt ucundan yapılır. KOAH'lı bir kişide spirometrik parametreler değişmediği halde dispne artışı görülüyorsa, pulmoner hipertansiyon akla gelmelidir. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri kor pulmonale gelişmiş olgularda duyulabilir (91,95). Sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. KOAH'da aritmi multifaktöriyel nedenlerle gelişebilir, hipoksemi, asidoz, azalmış FEV1, kullanılan ilaçlar buna neden olabilir. KOAH olgularında multifokal atriyal taşikardi (MAT) sıktır ve özellikle de alevlenmelerde sıklığı daha da artmıştır. Bu durumun akılda tutulması KOAH ve MAT birlikteliği olan hastalarda yüksek mortalite oranları bildirilmesi nedeniyle önemlidir (97). Sağ kalp yetersizliğine bağlı periferik ödem, boyun ven dolgunluğu ve hepatomegali saptanabilir. Hepatojuguler reflü pozitif olabilir (91,95).

2.1.16 KOAH'ta tanı yöntemleri

Daha önce değinilen çeşitli risk faktörlerine maruz kalan, özellikle de sigara içimi öyküsü olan orta-ileri yaştaki kişilerde öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı gibi semptomların varlığında KOAH tanısı düşünülmeli ve hava akımı obstrüksiyonunu göstermek için solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Solunum fonksiyon testleri KOAH'ta hem tanının hem de hastalığın ağırlık derecesinin belirlenmesini sağlar. Ayrıca KOAH tanısı için radyolojik inceleme ve diğer tanı yöntemlerine de başvurulmalıdır (91,92,93).

2.1.16.1 Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometrik ölçümler

KOAH kuşkusu olan bütün hastalara kesin tanı için spirometri yapılmalıdır. KOAH'lı kişilerde FEV1 değeri yıllık 30-180 ml arasında düşüş gösterirken normal kişilerde bu değer 30 ml'nin altındadır. Bronkodilatatör sonrası yapılan testte FVC (zorlu vital kapasite), FEV1 ve FEV1/FVC parametrelerinin ölçülmesi gereklidir. FVC, maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmini, FEV1 de bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmini ifade etmektedir. Spirometri ölçümlerinde yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleri kullanılmalıdır. KOAH hastalarında tipik olarak hem FEV1, hem de FVC azalmıştır. KOAH teşhisi için FEV1/FVC değeri, ister pre-bronkodilatatör, isterse de post-bronkodilatatör olsun 0,7'nin altında olmalıdır. Ayrıca diğer ekspiratuar akım hızları da (PEF, FEF25, FEF50, FEF25-75, FEF75) standart ölçümler sırasında hesaplanmaktadır ve FEV1 ile uyumlu olacak şekilde KOAH'lılarda düşük bulunur (91,92).

Solunum fonksiyon testleri, KOAH'ın tanısında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyri ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izleminde kullanılmaktadır. Bu ölçümler içinde FEV1 ölçümünün kolaylığı ve değişkenliğinin az olması nedeniyle hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir. Hastalığın evrelendirilmesinde klinik semptom ve

bulguların yanı sıra FEV1 ve FEV1/FVC oranındaki azalma kriter olarak kullanılmaktadır. Hastalığın tanısında kullanılan FEV1/FVC için kabul gören 0.70 değeri ile hastalığı derecelendirirken FEV1 için kullanılan oranlar basit yaklaşım elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. FEV1/FVC için 0.70 sabit oranının kullanılması tanısal kolaylık sağlamakla birlikte 70 yaş üstü popülasyonda yanlış KOAH teşhisine yol açabilmektedir. FEV1/FVC değeri için prediksyon değeri olarak normalin alt sınırını göz önüne almak yanlış tanının önüne geçebilse de bu yöntem henüz kullanılmamaktadır. FEV1'in azalması hava yollarının obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Bu nedenle erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde FEV1 / FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Bronkodilatör sonrası FEV1 değeri normal olmakla birlikte FEV1 / FVC oranının %70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusudur ve hafif şiddetteki olguları tanımlamaktadır. Orta ve ileri olgularda ise FEV1 / FVC'nin %70'in altında olmasının yanı sıra postbronkodilatör FEV1 değeride %80'den düşüktür. KOAH'da spirometrik incelemeler ilk değerlendirmenin yanı sıra fonksiyonlarda zaman içindeki değişimin izlenmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Genellikle KOAH'lı hastalarda yılda bir ya da iki kez spirometrik izlem yapılması önerilmektedir. Seri ölçümlerde FEV1'in yılda 50 ml'den fazla azalması akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir. Bu kanıya varmak için en az 4 yıllık seri ölçümlere ihtiyaç vardır (3,91,94,95,98).

Akım-volüm ve volüm-zaman eğrileri

Zorlu vital kapasite (FVC) manevrası sırasında spirometrik traseden elde edilir. Test sırasında hem akım-volüm hem de zaman-volüm grafiklerinin birlikte görsel olarak izlenmesi optimal kalite kontrolü için daha yararlıdır. Sayısal değerlerin yanında eğrinin şekli de akciğerin mekanik özelliklerini yansıtır. Akım-volüm halkasında maksimum ekspirasyon eğrisinde ekspirasyon akımlarının pik yaptığı noktaya (PEF) kadar akımı etkileyen faktörler; zorlu ekspirasyonda kasılan ekspirasyon kaslarının gücü, intratorasik büyük havayollarının çapı ve solunum merkezidir. Bu bölüm efora bağlıdır. Eğrinin ikinci bölümü ise efordan bağımsız olup, bu bölümde ekspiratuvar akımların pik yaptığı noktadan

(PEF) itibaren akımı belirleyen güçler havayolu çapı (direnç) ve elastik geri çekim gücüdür. Eğrinin bu kısmı bize daha çok küçük hava yolları hakkında fikir vermektedir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında ilk bulgular eğrinin ikinci bölümünde hava akım hızlarındaki azalmaya bağlı olarak içe doğru bombeleşmedir. Bu bölgeyi sayısal değer olarak FEF 25-75 ile inceleyebiliriz. Amfizemli olgularda ise başlangıçtaki doruktan sonra –elastik liflerdeki kayıptan dolayı- akım hızlarında ani bir düşme meydana gelir. Buna kollaps tipi eğri denir. Halka zamanla rezidüel volümdeki artışa bağlı olarak sola kaymaktadır. Yine zamanla eğrinin iç bükeyliği artmakta, PEF değerleri azalmakta ve başlangıçta genelde normal kalan inspiratuar akımlarda da azalma meydana gelmektedir (91,99,100).

Bronkodilatör yanıt (Reverzibilite)

Tanımından da anlaşılacağı üzere KOAH'daki hava akımı obstriksiyonu kısmen geri dönüşlüdür. Reverzibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmekte, reversibilitenin derecesini saptamakta, hastaların kortikosteroid tedaviden fayda görüp görmeyeceklerini tahmin etmekte ve prognoz tayinininde kullanılır (3). GOLD 400 mcg salbutamol, 1000 mcg terbutalin, 180 mcg ipratropiyum bromür ya da ikisinin kombinasyonunun inhalasyonu sonrası FEV1'de 200 ml mutlak ve prebrkodilatör FEV1'e göre %12'lik değişimi pozitif kabul ederken, astım kriteri olarak 400 ml'nin üzerinde artışı kabul etmiştir (52,99). KOAH'lı hastaların %10-30'unda reversibilite testi pozitifdir (95). Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda, bronkodilatatör dozu arttırılırsa KOAH hastalarının astım hastaları gibi iyi bronkodilatatör yanıtı verebileceği gösterilmiştir (91). Bu nedenle astım ve KOAH'lı hastalar arasındaki ayırım bronkodilatörlere yanıtı bakılarak yapılamaz (58). Bu hastaların astım ve KOAH'ın bir kombinasyonuna sahip olmaları mümkündür, astmatik bronşit terimi bunları tanımlamak için kullanılır. Mekanizmadan bağımsız olarak bu durumlar arasında ayırım yapmak zor olabilir (101).

Bir tek testle bronkodilatatör yanıtın elde edilememiş olması, bronkodilatatör tedavinin yarar sağlamayacağı anlamına gelmediği gibi, FEV1'de önemli artış olmadan da semptomatik düzelme görülebilir (95). Bunun da KOAH'ın özelliği olan dinamik hiperinflasyonda bir azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (94). Bu parametre inspiratuar

kapasitedeki artışla ölçülebilir ve maksimum akımdaki artıştan çok semptomların azalmasıyla daha yakın korelasyon gösterir (102). Stabil KOAH'da 2-4 haftalık oral (0.4-0.8 mg/kg prednizolon) veya 6-8 haftalık inhale (1000 mcg veya daha fazla) kortikosteroid tedaviden sonra FEV1'de bazale göre %12'lik ve ve mutlak değer olarak 200 ml'lik artış pozitif steroid yanıtı olarak kabul edilir. İn hale steroid deneme tedavisine pozitif yanıt, bu ilacın uzun süre kullanımı için endikasyon oluşturmaktadır (3).

Hava yolu rezistansı

Maksimal hava akım hızlarını etkileyen en önemli faktörlerden biri hava yolu direncidir. Hava yolu rezistansı (Raw) hava yolu çapını yansıtan bir parametredir. Hava yolu rezistansının resiproku olan hava yolu iletimi (Gaw) ise hava yollarında her bir birim basınç azalmasına karşılık gelen akımdır. KOAH'da hava yolu lümeninin sekresyonlarla, mukoza hiperplazisi, düz kas hipertrofisi veya konstrüksiyonu ya da amfizemde olduğu gibi elastik recoil azalması sonucu gelişen kollaps ile havayollarının daralması sonucunda Raw artar, Gaw azalır (95).

Raw ölçümü pletismograf gerektirmesi nedeniyle pahalıdır, ayrıca ölçümler büyük varyasyonlar gösterdiğinden deneyimli laboratuvarlarda uygulanması gereklidir. Bu nedenle rutin fonksiyonel incelemede FEV1 ölçümüne üstünlüğü yoktur (98).

Akciğer volümleri

Akciğer volümlerinde erken evrelerdeki ilk değişiklik RV ve FRC'deki artıştır. RV daha da arttıkça FRC, TLC ve RV/TLC oranı artar VC azalır. KOAH'da pulmoner hiperinflasyonun göstergesi olan bu değişikliklerin, hastaların egzersiz kapasiteleri ve hayat kaliteleri hakkında FEV1'e oranla daha anlamlı bilgi verdiği bulunmuştur (103).

Akciğer volümleri kapalı devre helyum dilüsyon, açık devre nitrojen washout yöntemi ve vücut pletismografisi aracılığı ile ölçülebilir. Normal kişilerde bu üç yöntemle birbirine yakın sonuçlar elde edilirken orta-ileri derecede obstrüksiyonu olanlarda gaz

dilüsyon yöntemi ile gerçek değerinden düşük sonuçlar elde edilir. Bunun nedeni amfizem bülleri ve erken kapanan hava yollarını distalinde hapsolmuş havanın bu yöntemle gösterilememesidir. Buna karşılık pletismograf ile akciğerlerde bulunan total gaz volümü ölçülebilir. Her iki yöntem arasındaki fark hava hapsi volümünü verir ki bu da obstriksiyonun değerlendirilmesinde yararlı bir indeks olarak kullanılmıştır (103).

KOAH'da fizyopatogeneze anlatılan yapısal değişikliklerden dolayı hava yollarında erken kapanma olduğunu, bunun da RV ve FRC'de artışa neden olduğundan daha önce bahsedilmişti. Pulmoner hiperinflasyon, FRC'nin %120'nin üzerinde artışı olarak tanımlanır. Hiperinflasyon gelişen olgularda FRC'deki artma IC'deki azalmayla birlikte dir. Yapılan çalışmalarda inspiratuvar kapasitenin klinik parametreler, egzersiz dispnesi ve mortalite üzerine etkili olduğunu gösteren sonuçlar alınmıştır (103).

Diffüzyon kapasitesi

Alveol ve pulmoner kapiller arasındaki gaz transferi pasif difüzyonla sağlanır. Alveole ulaşan oksijen molekülü sırasıyla alveol epitelini döşeyen sıvı tabaka, epitel, bazal membranlar, endotel, plazma ve eritrosit membranını geçerek hemoglobin ile birleşir (103). Diffüzyon kapasitesi (DLCO) karbon monoksit kullanılarak ölçülür. DLCO, sigara içen kişilerde aynı yaştaki içmeyenlere göre diğer solunum fonksiyon bozukluklarının olmadığı durumda dahi daha düşüktür. Bunun nedeni kan karboksihemoglobin düzeylerinin yükselmesine bağlıdır ve sigaranın bırakılmasından sonraki bir hafta içerisinde normale döner (104).

DLCO membran difüzyon kapasitesi ya da kapiller volümde meydana gelen değişiklikler neticesinde azalabilir. Amfizemli olgularda alveolokapiller membranda harabiyet sonucunda difüzyon yapılan total alanın azalması, alveolokapiller membrana komşu kapillerlerde parçalanma sonucunda vasküler yatak kaybı, doku harabiyeti sonucu oluşan büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün alveol epiteline kadar katettiği mesafede genişleme ve ventilasyon-perfüzyon oranında bozulmaya bağlı olarak DLCO azalır. DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveolar volüme oranı olan transfer

katsayısı (DLCO / VA)'nın da azalması obstriksiyon için, dolayısıyla amfizem için tipik bir bulgudur (91). Difüzyon kapasitesi amfizemli hastaları kronik bronşit ve astımlı hastalardan ayırt etmede yararlıdır, çünkü bu iki hastalıkta DLCO normaldir (103).

Solunum kas fonksiyonları

KOAH'da pulmoner hiperinflasyon, havayolu direnci artışı ve hava akım hızlarının azalması nedeniyle diyafragmaların yüksek inspiratuvar yüke karşı çalışması, inspiratuvar kas güçsüzlüğüne yol açar. Solunum kas gücü laboratuarda maksimal ağız oklüzyon basınçları ölçülerek gösterilebilir. Maksimal inspiratuvar basınç (MIP, Pimax) kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılırken elde edilen en yüksek subatmosferik basınçtır. Diyafragma, interkostal ve aksesuar solunum kaslarının fonksiyonlarını yansıtır. KOAH'lı hastalarda belirgin düşme gösterir, bu da KOAH'lıları kronik alveolar hipoventilasyon ve hiperkarbiye götürmektedir. Maksimal ekspiratuvar basınç (MEP, Pmax) ise kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu ekspirasyon sırasında elde edilen en yüksek basınçtır. Ekspiratuvar kasların fonksiyonlarının yanı sıra akciğer ve toraksın elastik recoil özelliklerini yansıtır. Maksimum ekspiratuvar basınçlar ise genellikle hastalığın ileri evrelerine kadar normaldir. Solunum kas fonksiyonları malnütrisyon ve steroid miyopatisi varsa, ya da obstriksiyon düzeyi değişmediği halde dispne ve hiperkarbi varsa da ölçülmelidir (91,92).

2.1.16.2 Arter kan gazları

KOAH'da başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette hiposemi vardır. Bu vakalarda oksimetri ile ölçülen oksijen satürasyonu yeterli bilgi verebilir. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir ki bu durum FEV1'in <%50 olduğu ve yine FEV1'in 1.2-1.5 litre ve altında olduğu hastalarda görülür (91,105). Bu hastalarda oksimetre yeterli olmamaktadır; hipoksemi ve hiperkapni durumunu öğrenmek için arter kan gazı bakılmalıdır. KOAH'lıların uyku ve egzersizlerinde kan gazı anormallikleri daha bariz hale gelir (91). Hipokseminin en önemli fizyopatolojik nedenleri ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve alveolar hipoventilasyondur (103). V/Q dengesizliği, oksijen alınımlı ve karbondioksit atılımının her ikisini de bozmasına rağmen beklenen

PaCO₂ artışı iyi perfüze olan birimlerde alveolar ventilasyonun artması ile önlenir. Ancak ventilasyon artışı hipoksemiye, O₂ disosiyasyon eğrisinin nonlineer şekli nedeniyle düzeltemez. KOAH daha şiddetlendiği zaman total alveol ventilasyonunun azalması sonucunda CO₂ retansiyonu meydana gelir; bu da yukarıda belirtildiği gibi FEV₁ yaklaşık 1.2 litreden az olduğu durumlarda oluşur. FEV₁'i 1.5 litreden fazla olan bir hastada hiperkapninin varlığı santral hipoventilasyon veya OUA olasılığını düşündürmelidir. KOAH'daki hipoksemi inspire edilen O₂ konsantrasyonunu arttırarak kolaylıkla düzeltilebilir ancak bu artış özellikle akut ventilatuar solunum yetmezliği atakları sırasında arteriyel PaCO₂'de de değişken bir artışa neden olabilir (58).

Arter kan gazları alevlenme dönemindeki hastaların durumunu değerlendirmek, NIMV veya IMV ihtiyacı hakkında bilgi edinmek için de önemli bir parametredir (94). Özellikle kronik hiperkapnik hastaların alevlenmelerinde mutlaka bakılmalıdır (91).

2.1.16.3 Radyolojik bulgular

Akciğer Radyografisi

KOAH'da kronik bronşit ve amfizem genellikle birliktedir. Kronik bronşit hastalarının yaklaşık %50'sinde göğüs radyografisi normaldir. Kronik bronşit patolojisinde de anlatıldığı üzere bu hastalıkta submukozal bezlerde hiperplazi ve hipertrofi, duvarda hücre infiltrasyonu ve kaslarda da hipertrofi mevcuttur. Bu patolojiler perihiler bölgede duvarı kalınlaşmış bronşlara bağlı "tren rayı" görünümüne ve parankimde artmış lineer izlere -bronkovasküler dallanma artışı, kirli akciğer görünümü- yol açmaktadır (105,106).

Amfizemde radyografik bulgular; minimal derecedeki amfizemli vakalarda sensitif değildir. İleri derecedeki amfizemli vakalarda duyarlı olmakla birlikte bu olgularda dahi tanı koyduruculuk oranı 2/3'lerde kalmaktadır (107). Amfizemdeki hava hapsine bağlı olarak oluşan radyolojik bulgular:

- Radyolusent görünümde artış

- Düşük diyafragma: Sağ diyafragmanın, midklavikular hatta 7. ön kot ucunda veya aşağıda bulunması ve 1. kosta ile diyafragma arasındaki mesafenin 30 cm'nin üzerine çıkmasıdır. Bazen sağlıklı genç erişkinlerde de olabilir.

-Diyafragmada düzleşme: Kardiyofrenik ve kostofrenik sinüsleri birleştiren çizgi ile diyafragma kubbesi arasındaki mesafenin 1,5 cm'den az olmasını ifade eder. Yan grafide bazen bu durum posterior kostafrenik sulkusu siler ve posterior plevral efüzyonu taklit edebilir.

-Yan grafide toraks ön-arka çapında artma: Retrosternal havalı alanda genişleme vardır. Aortanın ön duvarı ile sternum arasındaki mesafe 3,5 cm'den büyüktür.

-Damla kalp görünümü.

-Kor pulmonale gelişmiş olgularda kalpte ve ana pulmoner arterde genişleme (sağ pulmoner arter çapının erkeklerde 16 mm kadınlarda 14 mm'den geniş olması).

-Periferik oligemi: Periferik akciğer alanlarında kan damarlarının çapında ve sayısında azalma vardır.

-Saydamlık artışı: Avasküler, hava içeren kistik lezyonlara (büller) ve parenkim kaybına bağlı gelişir (91, 106, 107,108).

Yapılan bir çalışmada aşağıdaki dört radyolojik bulgudan iki veya daha fazlasının bulunması halinde amfizem tanısının konulabileceği belirtilmiştir:

-PA grafide diyafragmanın düzleşmesi,

-Akciğerlerde düzensiz radyolüsent alanların mevcudiyeti,

-Lateral grafide retrosternal parlak alanın genişlemesi,

-Lateral grafide diyafragmanın düzleşmesi (108).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

KOAH hastalarının rutin değerlendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) önerilmemektedir. Ancak KOAH tanısında kuşku varsa, büllektomi ya da volüm azaltıcı cerrahi düşünülüyorsa ve KOAH ile birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasında BT yararlıdır (91,105). Bilgisayarlı tomografi ile amfizemde akciğer doku dansitesinde azalma ve buna bağlı olarak düşük yoğunluklu alanlar görülebilir. YÇBT'de amfizem duvarsız veya çok ince duvarlı düşük dansiteli alanlar şeklinde izlenir ve YÇBT ile amfizemin anatomik tipini belirlemek olasıdır (105,108). Pulmoner artere yakın fokal amfizem alanları olarak görülen sentrilobüler amfizem daha çok üst lobları ve dorsal akciğer alanlarını tutar. Panlobüler amfizemde lobülün tamamında harabiyet olduğu için geniş düşük dansiteli alanlar şeklinde görülür ve

sıklıkla alt lobları tutar. Paraseptal amfizem ise daha çok subplevral yerleşim göstererek bül ve bleplerin oluşmasına neden olur (108).

2.1.17 Ayırıcı Tanı

KOAH, astım başta olmak üzere diğer obstrüktif akciğer hastalıkları ve benzer klinik bulgulara sahip akciğer ve kardiyak hastalıklarla karışabilmektedir (65). Tablo 5’de KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar ve farklılıkları görülmektedir.

Tablo 5. KOAH Ayırıcı Tanısı (1).

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

2.1.18 Evreleme

Güncel rehberlere göre KOAH tanısının doğrulanabilmesi, evreleme ve tedavinin izlenmesinde spirometrik inceleme baz alınmaktadır. Hastaları SFT değerlerine göre evrelendirmek hastalığın izlenmesi ve tedavisinin düzenlenmesinde önemlidir. Günümüzde KOAH'ın şiddetine ilişkin spirometrik sınıflandırma dört evreyi kapsamaktadır: Evre 1, hafif; evre 2, orta şiddette; evre 3, ağır; evre 4, çok ağır. 2001 GOLD raporunda yer verilen 5. Kategori (evre 0, risk altında), 'risk altında' (kronik öksürük ve balgam çıkarma, normal spirometri), bu tanıma giren kişilerin mutlaka evre 1'e ilerlediğine ilişkin yeterli kanıt bulunmaması nedeniyle, artık bir KOAH evresi olarak ele alınmamaktadır. Ancak şunu da unutmamak gerekir ki bu semptomlar hastalık kliniği henüz oturmadan hastaları tesbit etmede bir ipucu görevi üstlenebilir. Şiddet derecesinin spirometrik sınıflandırmasında hava akımı kısıtlanması tanımında bronkodilatör sonrası $FEV_1 / FVC < 0.7$ sabit oranının kullanılması önerilmektedir. Yaşlanma süreciyle birlikte akciğer hacimlerinde meydana gelen değişikliklerden dolayı 0.7 sabit oranının kullanılması yaşlılarda hafif hastalık açısından olduğundan fazla KOAH tanısı konulmasına neden olmaktadır (1).

Tablo 6. GOLD raporuna göre KOAH evrelemesi (1).

Evre	Postbronkodilatör FEV_1/FVC	FEV_1 (% beklenen)
Evre I –Hafif	< 0.7	$FEV_1 \geq 80$ (beklenenin)
Evre II-Orta şiddette	< 0.7	$50 \leq FEV_1 < 80$ (beklenenin)
Evre III-Ağır	< 0.7	$30 \leq FEV_1 < 50$ (beklenenin)
Evre IV-Çok ağır	< 0.7	$FEV_1 < 30$ (beklenenin) yada $FEV_1 < 50$ (beklenenin) + kronik solunum yetersizliği

*Solunum Yetersizliği : Deniz seviyesinde nefes alırken $PaO_2 < 60$ mmHg ± $PaCO_2 > 50$ mmHg.

2.1.19 Tedavi

KOAH'daki patolojik değişikliklerin oluşumuna yol açan inflamatuvar süreçten olduğundan, buna paralel olarak akciğer fonksiyonları da progresif olarak bozulmaktadır. Akciğer fonksiyonlarındaki bu ilerleyici kayıp ve semptomların kötüleşmesi zaman içinde tedavinin giderek artırılmasını gerekli kılmaktadır. Bugün için tedavide kullanılan ilaçlardan hiçbirisi akciğer fonksiyonlarındaki bu azalmayı önleyememektedir. Tedavinin temel taşlarından bronkodilatörler FEV1'de çok hafif bir düzelme yapmaktadırlar. Buna karşın semptomlarda, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlamaktadırlar. Bu etkilerinin mekanizmasının, mevcut hiperinflasyonu azaltmak olduğu düşünülmektedir. Etkili bir KOAH tedavi planı dört bileşenden oluşur (109,110). Bunlar;

- 1.Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi
- 2.Risk faktörlerinin azaltılması
- 3.Stabil KOAH tedavisi
- 4.Alevlenmelerin tedavisi

2.1.19.1 Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi

Asıl hedef hastalığın önlenmesi olmakla birlikte, KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli; tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir. KOAH tanısı konulduktan sonra etkili bir tedavi için şunların hedeflenmesi gerekmektedir (110):

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

Stabil KOAH tedavisi hasta eğitimi merkeze yerleştirilerek verilecek farmakolojik ve non farmakolojik tedavilerden oluşmaktadır. Her tedavi rejimi hastaya özgü olduğu için, hastanın tedaviyi kullanabilirliği ve tedaviden faydalanabilirliği ile tedavinin yan tesir ve komplikasyonları takiplerle değerlendirilmelidir (110).

2.1.19.2 Stabil KOAH tedavisi

2.1.19.2.1 Evre I KOAH’da Tedavi

KOAH tedavisinin tüm basamaklarında risk faktörlerinden kaçınma –özellikle de sigaranın bırakılması- yıllık FEV1 kaybını azaltabilen en ucuz yöntemdir. Önlenabilir majör risk faktörleri arasında sigara, mesleki maruziyet ile iç ve dış ortam hava kirliliği başta gelmektedir (110).

Poliklinikte değerlendirilen her hastaya sigarayı bırakması yönünde verilecek birkaç dakikalık konuşma bile sigara içicilerin yaklaşık %5’inin sigarayı bırakmasını sağlayabilir. Sigarayı bırakmak isteyen kişinin başarısız olduğu hallerde ve klinisyenin gerekli gördüğü durumlarda farmakolojik tedaviden de yararlanılabilir. Nikotin replasman tedavileri, antidepresan olarak kullanılan bupropion ve son zamanlarda kullanılmaya başlanılan vareniklin sigara bırakma aşamasında verilebilecek farmakolojik tedavilerdir. Ancak tüm sosyal destek, psikiyatrik ve farmakolojik kombine tedavilere rağmen birinci yılın sonunda sigara içicilerin sadece 1/5-1/4’ü sigarayı bırakabilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla pasif maruziyetin de önemli bir risk faktörü olduğu bir kez daha kanıtlanmıştır (110).

Diğer önlenabilir risk faktörlerinden mesleki zararlı gaz ve partikül maruziyeti ile evlerde kullanılan biyomas yakıtlara bağlı iç ortam kirliliği, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sorun olmaya devam etmektedir. Tozlu, dumanlı ortam bulunan işyerlerine işçi alınırken, kişinin aile hikayesine, genetik yatkınlığına ve sigara kullanım hikayesine dikkat edilmeli ve işyerlerinde koruyucu yöntemlere azami özen gösterilmelidir (110).

Sigaranın bırakılması, mesleki ve çevresel toz ve gazlara maruziyetin sonlandırılması durumunda hastalığın seyrinde gerçek bir değişim sağlanabilmektedir. Tüm KOAH hastalarına yıllık profilaktik influenza aşılması ile uygun rehabilitasyon programı önerilmektedir. Ayrıca 65 yaş üstü ve/veya FEV1 değeri <% 40 (beklenenin) olan hastalara 5 yılda bir pnömokok aşısı önerilmektedir (3,110).

Evre I KOAH tedavisinde lüzüm halinde kullanılacak kısa etkili antikolinerjikler veya beta-2 agonistler kullanılır (1).

2.1.19.2.2 Evre II-IV KOAH'da Tedavi

KOAH'da II. evreden itibaren, I. evredeki belirtilen risk faktörlerinden uzaklaşma ile birlikte diğer profilaktik ve tedavi edici önerilere ilaveten bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatör ile düzenli tedavi ve hastalığın şiddetine göre basamaklı artış gündeme gelmektedir (1). II. evrede günde bir defa kullanılan uzun etkili antikolinerjik (tiotropium) ya da günde iki kez kullanılan uzun etkili beta-2 agonistler (salmeterol, formoterol) ilk seçenek olabilir. KOAH ilerledikçe her iki grup ilaç birlikte kullanılmaktadır. FEV1 değeri %50'nin altında olan ağır ve çok ağır vakalar ile sık alevlenme geçiren olgularda inhale steroidlerin düzenli kullanımı önerilmektedir. İngiliz NICE rehberi sık alevlenme olarak bir önceki yılda iki veya daha fazla alevlenmeyi baz alırken, GOLD rehberinde son 3 yılda üç ataktan fazla alevlenme "sık alevlenme" olarak tanımlanmıştır. Çok ağır KOAH'da kronik solunum yetmezliği gelişen hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) planlanmalıdır. Yine çok ağır ancak seçilmiş vakalarda tedavi amaçlı cerrahi teknikler değerlendirilmelidir (110).

2.1.19.3 Farmakolojik tedavi

İlaç tedavisinin amacı, bronkodilatasyonun sağlanması, inflamasyonun azaltılması ve sekresyonların atılımının kolaylaştırılmasıdır (1).

β_2 agonistler : β_2 -agonistler, düz kas hücrelerinde β_2 -adrenerjik reseptörleri aktive eder. Bu siklik adenosin monofosfatı artırarak bronkodilatasyon sağlar. Terbutalin ve

salbutamoldan dakikalar içinde yanıt alınırken, etkileri 4-6 saat sürer. Buna karşın uzun etkili formoterol ve salmetrolun etkisi 12 saat ve üzerindedir.

Beta-2 agonistler bronkodilatasyon ile hiperinflasyonu azaltarak semptomlarda iyileşme ve egzersiz kapasitesinde artışa yol açarlar. Buna karşın KOAH'ın ilerleyici olan doğal seyrine etki edememektedirler. Bronkodilatör etkisine ilaveten antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkileri de gösterilmiştir (110).

Çarpıntı, aritmi, tremor, hipokalemi, baş ağrısı gibi yan etkileri yanında düzenli dozlarda kullanıldığında bronkoprotektif etkilerine karşı taşiflaksi gelişme riski vardır. İnhalasyon kortikosteroidlerle beraber kullanımı halinde bu riskin önlenilebileceği belirtilmektedir. Beta-2 reseptör down regülasyonu nedeniyle oluşan bu taşiflaksin, KOAH'lı kişilerdeki klinik öneminin astımlılardaki kadar fazla olmadığı düşünülmektedir (11).

Antikolinerjikler : Akciğerlerin dominant inervasyonu kolinerjik sistem tarafından sağlanır. Bu sisteme ait muskarinik reseptörlerin aktivasyonu ile havayolu düz kasında kasılma, mukus sekresyonunda artma, sil hareketinde hızlanma ve vazodilatasyon meydana gelir (110,112).

M1, M2, M3 olmak üzere üç alt tipi bulunan muskarinik reseptörler daha çok büyük havayollarını etkilemektedirler. M1 reseptörler bronkokonstriksiyona, M3 reseptörler bronkokonstriksiyona ve hipersekresyona yol açarken M2 reseptörler ise asetil kolin salınımının feed-back inhibisyonu ile bronkokonstriksiyonu sınırlar (112).

Antikolinerjik ilaçlar muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlarlar. İpratropiyum kısa etkilidir ve günde dört kez kullanılırken, tiotropiyum ise uzun etkili bir ajan olup günde tek doz kullanımı yeterlidir. İpratropiyum bromür non-selektif bir antikolinerjik olduğundan M2 reseptör blokajı nedeniyle salıverilen asetilkolin miktarının artması ilacın etkinliğini azaltabilmektedir. Buna karşın tiotropiyum, M2

reseptörlerden hızlı ayrılması, M1 ve M3 reseptörlerden geç ayrılması nedeniyle ipratropiyumdan üstün görünmektedir (110,112).

Tiotropiyumun etkilerini araştıran ve sonuçları yenile açıklanan UPLIFT çalışmasında; tiotropiyum grubunda placebo grubuna kıyasla FEV1'deki mutlak iyileşmeler çalışma sonuna kadar korunmakla birlikte, tiotropiyumun FEV1 kaybında önemli bir etkisi olmadığı, buna karşın yaşam kalitesinde artış ve ataklarda azalma sağladığı gösterilmiştir (110).

Uzun etkili β_2 -agonistlerle uzun etkili antikolinergikler birlikte kullanıldıklarında, farklı etki mekanizması ve etki süreleri ile tek başına kullanımlarına göre daha iyi bir bronkodilatasyon sağlandığı belirtilmektedir (110).

Antikolinergikler ağız kuruluğu yapmaktadırlar. Glokomu olanlarda göze direk temastan kaçınılmalıdır (112). Nadiren de olsa prostatizm semptomlarına neden olabilmektedir (1). Yapılan bir çalışmada erkek ve beraberinde bir B2 agonist kullananlarda daha fazla olmak üzere akut üriner retansiyonla ilişkilendirilmiştir (113).

Metil ksantinler : Teofilin fosfodiesteraz, adenosin ve prostaglandin inhibisyonu yapıcı, katekolamin salınımını artırıcı, solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini artırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Ucuz oluşları nedeniyle obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmalarına rağmen bronkodilatör etkisi beta-2 mimetikler kadar, antiinflamatuvar etkisi de inhale kortikosteroidler kadar olmaması ve buna ilaveten teofilinlerin tedavi aralığı dar oluşu sebebiyle yan etkilerinin sık olması bu ilaçların KOAH tedavisinde daha geri sıralara düşmesine neden olmuştur. Bulantı, kusma, taşikardi, konvülsiyon gibi yan etkileri olabilir (110).

Kortikosteroidler : KOAH'da sistemik kortikosteroidlerin stabil dönemde yararlı olmaması ve potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (59). KOAH'da sistemik steroidlerin yararlarının kısıtlı olmasının nedeninin HDA (histon

deasetilaz) aktivitesinde azalmaya bağlı olduğunu daha önceki bölümlerde ifade etmiştik (114). Bu nedenle sadece KOAH atak döneminde kullanılması, ancak 2 haftadan uzun süre kullanılmaması önerilmektedir (3).

İnhale kortikosteroidlerin (İKS) KOAH'daki faydaları tartışmalı olmakla birlikte orta dereceli KOAH'dan itibaren uzun dönemde yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hafif-orta KOAH'lı hastalarla yapılan EUROSCOP çalışmasında İKS kullanımı ile FEV1 düşüşünde kısmi bir azalma sağlanmakla birlikte bunun uzun dönemde anlamlı olmadığı, alevlenmeler açısından anlamlı faydalar sağlamadığı, buna karşın yaşam kalitesine yönelik pozitif etkilerinin olduğu saptanmıştır. Orta-ciddi KOAH'lı hastalarla yapılan ISOLDE çalışmasında; alevlenme ve hastaneye yatış sayısında anlamlı azalma ile birlikte yaşam kalitesinde artış sağladığı, FEV1'deki düşmenin de ilk 3 ayda daha fazla olmak üzere kontrol grubuna göre daha az olduğu belirtilmiştir. FEV1 açısından heterojen bir grupta yapılan Lung Health Study çalışmasında da İKS kullanan hafif-orta KOAH grubunda FEV1 kaybında azalma saptanmamış, semptomlarda ve hastane başvurularında azalma sağlanmıştır. Buna karşın İKS nedeniyle üçüncü yılın sonunda kemik densitesinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Yukarıda belirtilen üç çalışmanın ortak sonuçlarından biri de İKS'lerin FEV1'deki kaybı uzun dönemde önleyememiş olmasıdır. İKS'lerin KOAH'daki etkilerini inceleyen metaanalizlerde özellikle orta-ağır KOAH grubunda ve orta-yüksek doz İKS'nin etkilerinin belirgin olduğu, bu etkilerin de atak sayısında %20-30 oranında azalma, yaşam kalitesinde düzelme ve mortalitede yaklaşık %25 oranında azalma şeklinde olduğu saptanmıştır (114).

İnhale steroidlerin sistemik dolaşıma emildiğı ve yüksek dozlarda kullanıldığında osteoporoz, adrenal süpresyon, katarakt ve glokom gibi önemli klinik yan etkilerinin geliştiğı bilinmektedir (110). Ayrıca son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda İKS kullanan hastalarda pnömoni riskinde bir artma olabileceğı öne sürülmektedir (59). Maliyet ile birlikte yukarıda belirtilen metaanaliz sonuçları ve yan etkileri de beraber değerlendirildiğinde, bugün için yüksek dozda İKS tedavi ağır ve çok ağır KOAH'lı ve aynı zamanda yılda iki ve daha sık atak geçiren semptomatik olan olgularda önerilmektedir (110).

Mukolitik İlaçlar : KOAH'da düzenli mukolitik kullanılması bir dizi uzun dönemli çalışmada değerlendirilmiş ve birbiriyle çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bu ilaçların, atak dönemlerinde visköz balgamı olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (1). N asetil sisteinin antioksidan etkileri de olduğu bilinmektedir. N asetil sisteinin ile yapılan çalışmalarda KOAH'da FEV1 kaybını etkilemediği bilirse de kortikosteroid kullanamayan grupta alevlenme sıklığında azalma ve fonksiyonel rezidüel kapasitede düzelme gözlemlenmiştir (1115).

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

Aşılar : KOAH'da influenza ve pnömokok aşılarının kullanılması önerilmektedir. İnfluenza aşısı KOAH hastalarında ciddi hastalık ve ölüm riskini yaklaşık % 50 oranında azaltabilmektedir (1). 65 yaş ve üstü hastalar için GOLD klavuzunda pnömokok aşılması da önerilmektedir. Pnömokok aşısının 65 yaş altındaki FEV1 değeri <% 40 (beklenenin) olan hastalarda toplumdan kazanılmış pnömoni insidansını düşürdüğü gösterilmiştir. Pnömokok aşısı için her hastayı klinik ve yaş olarak bireysel değerlendirip karar vermenin daha doğru olacağı belirtilmektedir (116).

Oksijen tedavisi : Oksijen tedavisinde amaç; hipoksiyi düzeltmek, PaO₂'yi en az 60 mmHg'nin üzerinde tutmaktır. Kronik solunum yetersizliği bulunan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisinin (USOT) (günde 15 saatten fazla) sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir. Oksijen ne kadar uzun süre alınırsa yaşam süresi o denli uzamaktadır. Geceleri ve egzersiz durumunda oksijen akım hızı 0.5-1 litre/dakika kadar artırılmalıdır. USOT kriterlerine uymasına rağmen sigara içmeye devam edenlerde oksijen tedavisi önerilmemektedir (1,110).

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) genellikle şu özellikteki evre IV KOAH hastalarına uygulanmaktadır (110).

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

Yeni ilaçlar : KOAH'ın fizyopatolojik basamakları ve KOAH patogenezinin daha net anlaşılmasıyla birlikte bu yolları bloke edecek yeni tedavilerin araştırılması devam etmektedir.

Fosfodiesteraz (PDE) İnhibitörleri: CD8 T lenfositler, makrofajlar ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler fosfodiesteraz (PDE) eksprese ederler (çoğunlukla tip 4). PDE 4 inflamatuvar hücrelerdeki cAMP'yi hidrolize eder. PDE 4 inhibisyonu ile intraselüler cAMP konsantrasyonu artar, bu da inflamatuvar transkripsiyon faktörlerini inhibe eder, böylelikle inflamasyon baskılanmış olur. PDE 4 inhibitörü olan Cilomilast ile yapılan 24 haftalık bir çalışmada cilomilastın FEV1'de ve atak sıklığında anlamlı düzeltilmeler sağladığı gösterilmiştir. Roflumilast ise cilomilast ile karşılaştırıldığında daha potent bir PDE 4 inhibitörüdür. Roflumilast ile ciddi havayolu obstrüksiyonu bulunan KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında roflumilast kolunda FEV1'de 48 ml. kadar istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Yine roflumilast kullanan grupta orta ve ağır atakların anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. En sık görülen yan etkileri diyare ve karın ağrısı olan roflumilast bazı Avrupa ülkelerinde kullanılmaya başlanmış, ülkemizde de önümüzdeki kısa zaman içinde piyasaya çıkması beklenmektedir (117).

Yeni Uzun Etkili Beta-2 Agonistler: Yeni bir molekül olan indacaterol salmeterol ve formoterol ile karşılaştırıldığında onlarla benzer zamanda etkisi başlayan ancak daha uzun süren bir moleküldür. Etkinliği ortalama 24 saat kadar sürmektedir. Yapılan çalışmalarda FEV1'de tiotropiyum ile benzer ancak daha hızlı olan düzeltilmeler sağlamıştır. Halen geliştirilme safhasında olan birkaç tane daha uzun etkili beta-2 agonist bulunmaktadır (118,119).

TNF-Alfa İnhibitörleri: Makrofaj ve nötrofillerin aktivasyon ve kemotaksisindeki rolleri ve KOAH'da artmış düzeyleri nedeniyle TNF-alfa ilgi çekici olmuştur. TNF-alfa monoklonla antikorı olan infliximabla orta-ağır KOAH'lı hasta grubunda yapılan bir çalışmada hastalıkla ilgili sağlık durumu ve ataklarda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Tedavi grubunda TNF-alfa antagonisti ile tedavi edilen daha fazla hastada solunum yolu enfeksiyonları ve malignitelerinin görülmesi, bu ajanların KOAH tedavisinde önerilmeleri için daha geniş çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur (117,118).

2.1.19.4 Farmakolojik olmayan tedavi

Rehabilitasyon : Pulmoner rehabilitasyon programlarının primer amacı hastaların semptomlarını azaltmak, egzersiz toleransını artırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Pulmoner rehabilitasyon programları solunum kontrol teknikleri, göğüs fizyoterapisi, alt ve üst ekstremiteler kas egzersizleri, solunum kas egzersizleri, meşguliyet tedavileri, eğitim, psikososyal destek ve beslenme desteği gibi çeşitli yaklaşımları içermektedir. Pulmoner rehabilitasyon programlarının yararlarının saptanmasında FEV1'den ziyade egzersiz testleri, dispne indeksleri ve yaşam kalitesi indeksleri daha kullanışlıdır (120).

Fizyoterapi : Solunum egzersizleri, diyafram solunumu, büyük dudak solunumu gibi kontrollü solunum teknikleri; öksürük manevraları, perküsyon, postural drenaj teknikleri ve zorlu ekspirasyon manevraları ile balgam mobilizasyonu KOAH tedavi planlanmasında yer almalıdır. Ayrıca egzersiz eğitimi ile dispne, fiziksel inaktivite, kas güçsüzlüğü ve yaşam kalitesinde azalma arasındaki kısır döngü kırılarak hastaların yaşam kalitelerinin artırılması planlanmalıdır (120).

Cerrahi Tedavi : Büllektomi, akciğer volümünü azaltıcı cerrahi (AVAC) ve akciğer transplantasyonu KOAH'a yönelik cerrahi seçeneklerdir (110).

KOAH'lılarda bulunan büller çevresinde bulunan sağlam akciğeri komprese ederler. Bir hemitoraksın %30'undan fazlasını kaplayan büllerin çıkarılması semptomatik ve

fonksiyonel yarar sağlamaktadır. Dispneye yol açmasa bile büyüyen, komplikasyona yol açan veya malignite şüphesi olan büllelerin çıkarılması gerekmektedir. Büllektominin cerrahi mortalitesi %0-22.5 aralığında değişmekte, buna karşın hastaların ancak %30-50'si cerrahinin sağladığı yararlı etkileri beş yıl boyunca koruyabilmektedir (110,121).

AVAC işleminde de hiperinflasyonu azaltmak için amfizematöz alanlar çıkarılır; böylelikle solunum kaslarının etkinliği artar ve elastik recoil basıncı artar. AVAC, YÇBT'de baskın olarak üst loblarda amfizemin bulunduğu ve rehabilitasyon sonrası egzersiz düşük seyreden hastalarda uygulanmaktadır. Bu cerrahinin hastalar üzerindeki olumlu sonuçları 1-2 yıl kadar sürmektedir (110,117,121).

Uygun şekilde seçilmiş bazı çok ileri KOAH hastalarında, akciğer transplantasyonunun yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir. Ancak donör sayısının azlığı ve buna uygun hasta sayısının az olması yanında perioperatif mortalite yüksekliği ve verilecek immünsüpresif tedavi nedeniyle post operatif dönemdeki morbidite ve komplikasyonlar nedeniyle yukarıda anlatılan cerrahi alternatifler son zamanlarda daha ön plana geçmiştir (110,121).

Cerrahi dışı minimal invaziv yaklaşımlar: AVAC tedavisi KOAH'lıların bir kısmı için fayda sağlayıcı bir yöntemdir, fakat bu tedavinin beraberinde getirdiği riskler nedeniyle uygun olan çoğu KOAH hastasına da yapılamamaktadır. Bu nedenle, endobronşiyal tıkaçıcılar, by-pass metodları, kapakçıklar ve yapıştırıcılar gibi cerrahi olmayan bir dizi endoskopik teknik denenmektedir (117).

2.1.19.5 KOAH alevlenmesi ve tedavisi

Alevlenme-atak, GOLD 2009 rehberinde günlük değişikliklerin ötesinde bazal dispne, öksürük ve/veya balgam çıkarma şikayetlerinde artış ile karakterize ve hastanın düzenli kullandığı tedavide değişiklik yapmayı gerektiren durum olarak tanımlanmıştır (123). KOAH hastalarında hastalığın seyri boyunca gözlenen ataklar yaşam kalitesini düşüren, hastalığın ilerlemesini hızlandıran, hastalık maliyetini artıran ve komplikasyonlara neden olan önemli olaylardır (122,123). Ortalama atak sayısı yılda 0.8-4

arasında değişmekte ve KOAH şiddeti arttıkça atak sıklığı da artmaktadır. Semptomların yoğunluğuna göre KOAH atağı şiddetli (tip 1), orta (tip2) ve hafif (tip 3) şeklinde gruplandırılabilir (122) (Tablo 7). Hastalarda KOAH atağı için risk faktörleri (123):

- Ağır KOAH
- FEV1<%50
- Hipoksi ve hiperkarbi
- Yılda dörtten fazla atak geçirme
- Altta yatan başka hastalık varlığı
- İleri yaş
- Kronik sistemik kortikosteroid kullanımı
- Geçirilmiş pnömoni
- Yoğun bakıma yatış hikayesi
- Sigara içiminin devam etmesi
- Düşük BKİ
- Anksiyete-depresyon
- Yetersiz/yanlış tedavi
- Tedavi uyumsuzluğu.

Tablo 7.KOAH atak sınıflandırması (122).

Tip 3	3 kardinal semptom
Tip 2	2 kardinal semptom
Tip 1	1 kardinal semptom ve aşağıdakilerden biri -son 5 gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu -belirli bir nedene bağlanmayan yüksek ateş -‘wheezing’de artış -öksürükte artış -solunum sayısı veya kalp hızında artış bazale göre %20 artış

*Kardinal semptomlar:1.dispnede artış 2.balgam pürülansında artış 3.balgam miktarında artış.

Hafif ve orta KOAH’ta atak çoğu zaman nefes darlığı, öksürük ve balgamda artışla sınırlı kalır. Bu hastaların atak tedavileri hastane dışında da yapılabilir. Şiddetli KOAH

olgularında ortaya çıkan ataklar ise acil veya yoğun bakım tedavisini gerektirecek kadar şiddette akut solunum yetmezliğine yol açabilir (1).

Hastaneye yatırılan KOAH atak hastalarında mortalite riski % 15 leri bulmaktadır (124), yoğun bakıma alınan hastalarda ise %24'e kadar çıkabilir. Özellikle yaşlı ve kardiyak disfonksiyonlu hastalarda mortalite riski çok daha yükselir ve %59'a kadar çıkabilir. Atak nedeniyle hospitalize edilen hastalarda taburcu olduktan sonraki 180. gün, 1.yıl ve 2. yılda mortalite oranları sırasıyla %13.4, %22 ve %35.6'dır (125).

KOAH alevlenmelerinde, %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10), %10 hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte %30'unda etiyoloji belirlenememektedir. Hastaların %10-20 kadarında aynı anda birden fazla patojen enfeksiyondan sorumludur. En sık tespit edilen bakteriler *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'dir. KOAH ataklarından sorumlu olan virüsler genellikle rhinoviruslar, influenza, parainfluenza ve coronavirüslerdir (59). Özellikle viral patojenlerin neden olduğu ataklarda yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu ve bu hastalarda iyileşme sürecinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (125). Potansiyel olarak patojen bakteriler hafif alevlenmelerde, balgam kültürlerinde %30 oranında saptanırken, solunum desteği gereken alevlenmelerde %70 oranında saptanmaktadır (59). Şiddetli KOAH ataklarında gram negatif enterik bakteriler ve pseudomonaslarda enfeksiyon etkeni olabilir (126).

Pulmoner emboli de diğer bir önemli atak nedeni olarak kabul edilir. KOAH atağı nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık %10'unda pulmoner emboli tespit edilmiştir (127).

Tablo 8. KOAH atak nedenleri (123).

Primer nedenler	Trakeobronşial infeksiyonlar Hava kirliliği
Sekonder nedenler	Pnömoni Pulmoner emboli Pnömotoraks Göğüs travması / kot fraktürleri Sedatifler, narkotikler ve beta-blokerlerin aşırı dozda kullanımı Sağ ve/veya sol kalp yetmezliği veya aritmiler Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu vs.) Beslenme bozukluğu Uygun olmayan oksijen tedavisi Düzensiz-yetersiz ilaç kullanımı Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama vs.) Solunum kas yorgunluğu (End stage hastalık)

Atak şiddetinin belirlenmesi : KOAH alevlenmesi nedeniyle müracaat eden hastayı aşağıdaki gibi dört basamakta değerlendirmek, hem atakta verilecek antibiyotik ve diğer tedavilerin seçiminde, hem hastanın ayakta, yatırılarak veya yoğun bakım şartlarında tedavi edilmesinin kararında hem de alevlenmeye neden olan ve/veya alevlenmeyle karışabilecek diğer durumların ayırt edilmesinde klinisyenlere yol gösterici olacaktır (126).

Tablo 9. KOAH ataklarının şiddetinin belirlenmesinde dikkat edilecek noktalar (126).

1.Basamak KOA alevlenme septomları	Nefes darlığında artma Artmış balgam miktarı Balgam pürülansında artma
2.Basamak Hastanın klinik durumu	Hastalık şiddeti (FEV1 düzeyi) Semptom süresi (kötüleşen ya da yeni gelişen) Daha önceki atak / hastaneye yatış sayısı Eşlik eden hastalıklar (DM, kardiyovasküler, kas-iskelet) Kullandığı tedavi rejimi Sosyoekonomik durum
3.Basamak Fizim muayene bulguları	Hızlı ve yüzeysel solunum Yardımcı solunum kaslarının kullanımı Paradoksal göğüs duvarı hareketi Wheezing Solunum seslerinde azalma/kaybolma Perküsyonla hipersonorite Büyük dudak solunumu Taşikardi Sağ kalp yetmezliği bulguları Periferik ödem Hemodinamik instabilite Şuurun bozulması Santral siyanoz (yeni başlayan ya da kötüleşen)
4.Basamak Diğer klinik durumların araştırılması	Pnömoni Pnömotoraks Plevral efüzyon Akciğer kanseri Üst hava yolu obstrüksiyonu Kot fraktürü Pulmoner embolizm Sağ/sol kalp yetersizliği Sedatif/narkotik ilaç kullanımı

Hastanede Tedavi Endikasyonları

- Semptomlarda belirgin artış (ani gelişen istirahat dispnesi)
- Zeminde şiddetli KOAH varlığı
- Yeni gelişmiş siyanoz, periferik ödem gibi fizik muayene bulguları

- Acil gözlemlerde verilen tıbbi tedaviye yanıtızsızlık
- Eşlik eden komorbiditeler
- Yeni oluşan aritmiler
- Tanıda kuşku
- İleri yaş
- Yetersiz ev bakımı

Bu hastalara kontrollü oksijen tedavisi verilir. Bronkodilatör tedavi (beta-2 agonist-antikolinerjik kombine edilir ve gerekirse intravenöz aminofilin tedaviye eklenir) dozu artırılabilir. Sistemik glukokortikoid tedavisi (tercihen 7 gün boyunca 30-40 mg prednizolon) hastalarda semptomlarda ve FEV1 düzeyinde daha hızlı iyileşme, tedavi başarısızlığında azalma, hastanede kalış süresinde kısalma ve hastalarda genel iyi durum hali oluşturabilir. Antibiyotik tedavisi PEFr'de anlamlı bir etki oluşturur, aynı zamanda alevlenmenin üç kardinal bulgusunda hızlı bir iyileşme ile beraber mortalite ve tedavi başarısızlığında düzelme sağlar (126). İleri KOAH ve alevlenme periyodunda hastalar immobil olduğundan gerekli hastalara alevlenme nedeniyle yatışları süresince subkutan heparin tedavisi başlanır (1).

Evde tedavi : KOAH ataklarının birçoğu yukarıda tarif edilen kriterleri taşımaz ve bu hastaların evde takip ve tedavileri yapılabilir. Evde tedavisine karar verilen hastalarda uygulanacak tedavi; nefes darlığının şiddetine göre bronkodilatör ilaç başlamak veya kullanıyorsa doz ve sıklığını arttırmak, bronkodilatörleri kombine etmek ve gerekiyorsa tedaviye oral antibiyotik ve kortikosteroid eklemektir (124).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

İndeks KOAH olguları:

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan bütün hastaların çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onayları alındı.

Çalışmaya, Aralık 2009 – Ocak 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, ayaktan veya yatarak takip edilen, evre I, II, III,IV KOAH tanısı olan 78 hasta alındı. Tüm hastaların ad-soyad, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek, sosyoekonomik durum, sigara içme özellikleri, boy, kilo, KOAH öyküsü, KOAH'lıların kullandıkları ilaçlarla ilgili bilgileri kaydedildi. Sosyoekonomik düzey gelir durumuna göre olguların kendi ifadelerine göre düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırıldı. Buna göre aylık toplam geliri <1000 TL ise kötü, 1000-4000 TL ise orta, >4000 TL ise iyi olarak değerlendirildi. Hastaların epidemiyolojik bilgileri ve anamnezleri kendilerinden ve/veya birinci derece yakınlarından ayrıntılı olarak alındı. KOAH tanısı, acil servis, poliklinik veya serviste anamnez, fizik muayene bulguları, dosyalarındaki eski muayene notları, solunum fonksiyon testleri ve radyolojik inceleme kayıtlarına dayanılarak konuldu.

Çalışmaya alınan KOAH hastalarından çalışma amacıyla ek tetkik yapılmadı. Hastanın dosya bilgilerinden hemogram, biyokimya, arter kan gazı ve CRP sonuçlarına bakıldı. Servise yatan hastalardan yattığı süre içerisinde spirometri yapabilecek tüm hastalara spirometrik inceleme yapıldı. Yoğun bakımda yatan ve/veya spirometrik incelemeyi yapacak durumda olmayan hastalar içinse hastane kayıtlarından daha önceden yapılmış olan en yakın tarihli SFT ölçümleri bulundu ve hastalar GOLD rehberine dayanılarak evrelendirildi. SFT öncesinde tüm olgular hafif elbiselerle tartıldı ve boyları

ölçüldü, kg cinsinden ağırlık m² cinsinden boya oranlanarak kg/m² olarak ifade edilen boyla vücut ağırlığının oranına göre BKİ hesaplandı.

Olguların solunum fonksiyon testleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarında VMAX Sensor Medics 22C, made in USA marka kuru spirometre ile görevli iki teknisyen tarafından yapıldı.

Basit spirometri: Her olguya oturur pozisyonda burun yumuşak bir mandalla kapalı iken spirometre ağızlığına yavaşça soluması söylendi, 3 defa normal nefes alıp verdikten (istirahat düzeyi) sonra bireyden derin bir nefes alması ve zorlu, derin ve hızlı bir ekspirasyonla tüm havayı dışarı boşaltması istendi. Bu esnada ekspirasyon ile atılan volüm y eksenine, zaman ise x eksenine yerleştirilerek volüm-zaman eğrisi elde edildi. Hastalardan 3 kabul edilebilir FVC manevrası yapmaları istendi ve en iyi değer kabul edildi. Bu işlemle FVC, FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri elde edildi.

Reverzibilite testi: Basit spirometri ile hava akım hızları ölçüldükten sonra KOAH'lı olgulara 400 mcg kısa etkili beta 2 agonist olan salbutamol (Ventolin® inhaler 100 mcg, 1x4) inhale ettirildi, 20-30 dakika beklendikten sonra spirometri işlemi tekrarlandı. Olguların postbronkodilatör FEV₁ düzeyleri dikkate alındı. Uzun yıllardır KOAH tanısı ile bronkodilatör kullanan takipli hastalara ve FEV₁/FVC oranı % 70 üzeri olan hasta yakınlarına reverzibilite testi yapılmasına gerek görülmedi.

KOAH hastalarından 35 yaş ve üzeri ulaşılabilir birinci derece yakını olmayanlar veya birinci derece yakınlarının çalışmaya katılmak istememeleri durumunda bu KOAH hastaları da çalışma dışı bırakıldı.

Hasta Yakınları

Çalışmaya dahil edilen KOAH hastalarının ulaşılabilen birinci derece yakınlarından 139 kişi çalışmaya alındı. Hastanın anne-babası, kardeşleri ve çocukları birinci derece yakını olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan bütün hasta yakınlarından çalışmaya

katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onayları alındı. Çalışmaya hastanın poliklinik veya servis takipleri sırasında yanında olan yakınları alındı.

Tüm hasta yakınlarının ad-soyad, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek, sosyoekonomik durum, sigara içme özellikleri, boy, kilo, doktor tanılı KOAH öyküsü, öksürük – nefes darlığı semptomları ve KOAH'lı olanlarının kullandıkları ilaçlarla ilgili bilgileri kaydedildi. Sosyoekonomik düzey olguların kendi ifade ettikleri gelir durumuna göre düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırıldı. Buna göre aylık toplam geliri <1000 TL ise düşük, 1000-4000 TL ise orta, >4000 TL ise yüksek olarak değerlendirildi.

Spirometri yapabilecek tüm hasta yakınlarına yukarıda anlatılan teknikle spirometrik inceleme yapıldı. SFT öncesinde tüm olgular hafif elbiselerle tartıldı ve boyları ölçüldü, kg cinsinden ağırlık m² cinsinden boy oranlanarak kg/m² olarak ifade edilen boyla vücut ağırlığının oranına göre BKİ hesaplandı.

FEV1/FVC<0.7 saptanan kişilere reverzibilite testi yapıldı. Hasta yakınlarının alfa-1 antitripsin enzim düzeyleri nefolometrik yöntemle Dade Behring, Germany cihazıyla ölçüldü.

İstatiksel Yöntemler

Veriler SPSS 17.0 istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Sayısal değişkenlerin tanımlanması için normal dağılım varsayımının sağlanması durumunda ortalama ve standart sapma, sağlanmadığında ise ortanca, en küçük ve en büyük değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak tanımlandı. Gruplar arasında sayısal değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri, kategorik değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda ise ki-kare, Fisher kesin ki-kare, olabilirlik oranı ve Mc Nemar testleri kullanıldı.

5. BULGULAR

İNDEKS HASTALAR

Çalışmaya yakınlarına ulaşılabilen 78 (erkek/kadın oranı 73/5) KOAH'lı alındı. Hastaların ortalama yaşı 71.44 ± 9.1 (minimum 50.0, maksimum 90.0 yaş); erkeklerin ortalama yaşı 70.84 ± 9.09 (minimum 50.0, maksimum 90.0 yaş), kadınların ortalama yaşı 80.0 ± 2.91 (minimum 75.0, maksimum 82.0 yaş) idi. Hastaların ortalama FEV1 değerleri 1.190 ± 0.60 L (min:0.54 L, max:2.98 L), FEV1 oranı ise ortalama $\%48 \pm 23.32$ (min:%21, max:%135) idi (Tablo10).

Yaş (yıl)	71.44 ± 9.10
FEV1 (L)	1.19 ± 0.60
FEV1 (beklenenin yüzdesi)	48.05 ± 23.32
Sigara hikayesi (paket yılı)	46.74 ± 23.20
KOAH tanı süresi (yıl)	6.26 ± 5.44

TABLO 10: Hastaların yaş, FEV1 değerleri ve sigara kullanım süreleri

Erkek hastaların FEV1 değerleri kadın hastalardan yüksek görünmesine rağmen (E: Ortalama 1.198 ± 0.60 L: min:0.54 L, max:2.98 L - K: Ortalama 1.036 ± 0.67 L: min:0.58 L, max:1.81 L) FEV1 oranları kadın hastalardan daha düşük idi (E: Ortalama $\%46.57 \pm 20.85$: min:%21, max:%105 – K: Ortalama $\%76.0 \pm 51.29$: min:%42, max:%135). Hastaların ortalama sigara hikayesi $46,74 \pm 23.20$ paket-yılı (min:0 paket-yılı, max:120 paket-yılı) idi. Bu değer erkeklerde ortalama 49.57 ± 21.0 paket-yılı (min:0 paket-yılı, max:120 paket-yılı) iken kadınlarda ortalama 6.0 ± 13.41 paket-yılı (min:0 paket-yılı, max:30 paket-yılı) idi (Tablo 11). 6 hasta hariç bütün hastalar sigara kullanmıştı. Sigara kullanmamış bu 6 hastada da ev/iş yerinde pasif sigara dumanı maruziyeti ile birlikte biyomas maruziyeti vardı.

	Hasta (n)	Ortalama	p değeri
FEV1 (L)			p>0.05
Erkek	57	1.19±0.60	
Kadın	3	1.03±0.67	
FEV1(yüzde)			p>0.05
Erkek	57	46.57±20.85	
Kadın	3	76.0±51.29	
Yaş (yıl)			Belirtilmemiş
Erkek	72	70.84±9.09	
Kadın	5	80.0±2.91	
Sigara (paket yılı)			Belirtilmemiş
Erkek	72	49.57±21.0	
Kadın	5	6.0±13.41	

TABLO 11: Erkek ve kadın hastalardaki yaş, sigara ve FEV1 durumunu gösteren tablo.

Hastalarımızın 71/77 (% 92.2) kadarı aktif/eski sigara içicisi idi, sigara öyküsü olmayanların hepsinde de hem pasif sigara hem de biyomass maruziyeti vardı. Doğru toplumlarında biyomas maruziyetinin ve buna bağlı KOAH gelişiminin yüksek olduğunu bildiren diğer yayınlarla uyumlu olacak şekilde bizim hastalarımızda da biyomas maruziyeti oranı yüksekti (11). Hastaların sigara öyküsü olup olmamasına göre hastaların FEV1 değerleri (beklenenin %'si) ve FEV1/FVC oranları arasında anlamlı fark vardı (Tablo 12).

	Sigara durumu	Değerler	p değeri
FEV1 (L)	Olmayan (n=4)	1.84±0.90	p>0.05
	Olan (n=55)	1.14±0.56	
	TOPLAM (n=59)	1.19±0.60	
FEV1 (%)	Olmayan (n=4)	(85.50±35.96)	p<0.05
	Olan (n=55)	(45.63±20.18)	
	TOPLAM	(48.33±23.41)	
FEV1/FVC (%)	Olmayan (n=4)	64.75±2.21	p<0.05
	Olan (n=55)	50.16±10.06	
	TOPLAM (n=59)	51.15±10.40	

TABLO 12: Sigara öyküsü durumuna göre hastaların FEV1 ve FEV1/FVC durumları.

Sigara kullanmamış hastaların FEV1 değerleri ve oranları kullananlara göre yüksek idi (sırasıyla ortalama 1.847 L- 1.149 L; beklenenin %85.5 – beklenenin %45,63). Sigara öyküsü olanların 19'u aktif sigara içici, 52'si sigarayı bırakmış idi. Sekiz hastanın (% 12.30) hikayesinde mesleki maruziyet ve 50'sinde ise (% 75.8) biyomas maruziyeti vardı. Hastaların anamnez verilerine göre 21 (% 31.8) hastanın anne-babasının en az birinde, 26 (% 40.0) hastanın kardeşlerinin en az birinde nefes darlığı hikayesi vardı. Hastaların ortalama hastalık süresi 6.26±5.44 yıl (min:0 yıl, max: 30 yıl) idi ve hastaların yaklaşık yarısının USOT öyküsü mevcuttu (Tablo 13).

Çalışmaya alınan hastalarımızın çoğunluğu sosyoekonomik olarak düşük ve orta gelir grubundaydı. 26 hasta (% 37.7) düşük gelir grubu; 41 hasta (% 59.4) orta gelir grubundaydı (Tablo 14).

Bulgular	Hasta (n)
USOT	35/71 (% 49.29)
Mesleki maruziyet	8/65 (% 12.30)
Biyomas	50/66 (% 75.8)
Anne-babada nefes darlığı	21/66 (% 31.8)
Kardeşlerde nefes darlığı	26/65 (% 40.0)
Sigara	71/77 (% 92.2)
Aktif	19/71 (% 26.76)
Bırakmış	52/71 (%74.24)
Sosyoekonomik durum	69/78 (% 88.5)
Düşük	26/69 (% 37.7)
Orta	41/69 (% 59.4)
Yüksek	2/69 (% 2.9)
Eğitim düzeyi	71/78 (% 91.02)
Okula gitmemiş	23/71 (% 32.4)
İlkokul	35/71 (% 49.3)
Ortaokul	4/71 (%5.6)
Lise	6/71 (% 8.5)
Üniversite	3/71 (% 4.2)
KOAH Evresi	78/78 (% 100)
Evre I	7/78 (% 9.0)
Evre II	23/78 (% 29.5)
Evre III	30/78 (% 38.5)
Evre IV	18/78 (% 23.1)

TABLO 13: Hastaların demografik bulguları

Hastalarımızın eğitim düzeyleri de düşük seviyede idi. 23 (%32.4) hasta hiç okula gitmemiş, 35 hasta (%49.5) ilkokul mezunu 4 hasta da (%5,6) ortaokul mezunu idi. Günümüz eğitim sistemine göre hastalarımızın 62 tanesi (%87,5) ilköğretim ve altı eğitim durumuna sahipti (Tablo 15). Sigara ile eğitim durumu arasında ilişki saptanmadı (Tablo16).

SOSYO EKONOMİK DURUM	KOAİ EVRE				TOPLAM	p değeri
	I	II	III	IV		
Düşük	4 15.4%	7 26.9%	8 30.8%	7 26.9%	26 100.0%	p>0.05
Orta	2 4.9%	10 24.4%	20 48.8%	9 22.0%	41 100.0%	
Yüksek	0 0%	2 100,0%	0 0%	0 0%	2 100.0%	
TOPLAM	6 8.7%	19 27.5%	28 40.6%	16 23.2%	69 100.0%	

TABLO 14: Hastaların sosyoekonomik durumuna göre KOAH evreleri

Eğitim düzeyi		KOAİ EVRE				TOPLAM
		I	II	III	IV	
Okula gitmemiş	Sayı	3	8	7	5	23
İlkokul	Eğ. Düz. İçinde oran	13.0%	34.8%	30.4%	21.7%	100.0%
	Evre içinde oran	50.0%	40.0%	25.0%	29.4%	32.4%
	Sayı	2	9	13	11	35
Ortaokul	Eğ. Düz. İçinde oran	5.7%	25.7%	37.1%	31.4%	100.0%
	Evre içinde oran	33.3%	45.0%	46.4%	64.7%	49.3%
	Sayı	0	0	4	0	4
Lise	Eğ. Düz. İçinde oran	0%	0%	100.0%	0%	100.0%
	Evre içinde oran	0%	0%	14.3%	0%	5.6%
	Sayı	0	2	4	0	6
Üniversite	Eğ. Düz. İçinde oran	0%	33.3%	66.7%	0%	100.0%
	Evre içinde oran	0%	10.0%	14.3%	0%	8.5%
	Sayı	1	1	0	1	3
TOPLAM	Eğ. Düz. İçinde oran	33.3%	33.3%	0%	33.3%	100.0%
	Evre içinde oran	16.7%	5.0%	0%	5.9%	4.2%
	Sayı	6	20	28	17	71
	Eğ. Düz. İçinde oran	8.5%	28.2%	39.4%	23.9%	100.0%
	Evre içinde oran	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

TABLO 15: Hastaların eğitim düzeyi ve KOAH evreleri ile ilişkisini gösteren tablo.

Yine hastalarımızın verileri sosyoekonomik durumu ile sigara kullanım miktarı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki göstermemektedir (Tablo 17).

Eğitim durumu	Hasta sayısı	Sigara (paket yılı)	p değeri
Okula gitmemiş	23	42.17±27.66	p>0.05
İlkokul	35	48.77±20.06	
Ortaokul	4	62.50±26.30	
Lise	6	45.00±13.78	
Üniversite	3	48.33±50.08	
TOPLAM	71	47.07±23.96	

TABLO 16: Hastaların eğitim durumu ve sigara (paket yılı) ile ilişkisini gösteren tablo.

Sosyo-ekonomik durum	Hasta sayısı	Sigara (paket yılı)	p değeri
Düşük	26	50.96±32.25	p>0.05
Orta	41	44.88±18.32	
Yüksek	2	47.50±10.60	
TOPLAM	69	47.25±24.29	

TABLO 17: Hastaların sosyoekonomik durumu ile sigara (paket yılı) ilişkisi

63 hastanın beden kitle endeksi verileri elde edilebildi. Kadın ve erkeklerde vücut kitle endeksi verileri benzerdi (Tablo18).

Cinsiyet	Hasta sayısı	BKİ (kg/m ²)	p değeri
Erkek	60	24.78±6.13	p>0.05
Kadın	3	24.39±4.87	
TOPLAM	63	24.76±6.04	

TABLO 18: Hastaların beden-kitle indeksinin cinsiyete göre durumu.

KOAH evrelerine göre bakıldığında ise evre arttıkça vücut kitle endeksi median değeri azalma eğilimindeydi ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 19).

KOAH EVRE	Hasta sayısı	BKİ(kg/m ²)	p değeri
I	6	28.19±3.95	p>0.05
II	18	24.32±5.08	
III	26	24.42±5.73	
IV	13	24.46±8.41	
TOPLAM	63	24.76±6.04	

TABLO 19: Hastaların beden- kitle endekslerinin KOAH evresi ile ilişkisi.

44 hastada (%60.3) en az bir komorbid hastalık vardı (Üç hastanın ek hastalık durumu bilinmiyor). En sık görülen komorbidite hipertansiyon (19 hasta, %24.3) ve diyabet idi (18 hasta, %23.3) idi.

Hastaların ortalama hemoglobin değeri 14.81 mg/dl idi. Hastaların hemoglobin değeri KOAH evresine göre anlamlı olarak değişiklik göstermedi (Tablo 20).

KOAH EVRE	Hasta sayısı	Hb (mg/dl)	p değeri
1	6	14.76±1.89	p>0.05
2	17	14.37±2.15	
3	27	14.54±1.70	
4	18	15.64±1.92	
TOPLAM	68	14.81±1.92	

TABLO 20: Hastaların KOAH evreleri ve hemoglobin değeri ilişkisini gösteren tablo

HASTA YAKINLARI

78 hastanın 139 yakınına ulaşıldı. Bunlardan 25 (%18.0)'i kardeş, 114 (%82.0)'ü hastaların çocuklarından oluşuyordu. Erkek/kadın oranı 88/51 (yüzde olarak sırasıyla %63.3 ve %36.7) idi. Kadınlarda yaş ortalaması 46.66 ± 9.43 yıl (min:35.0- maks:72), erkeklerde 46.36 ± 9.95 (min:35- maks:77) yıl idi.

Ortalama FEV1 değeri erkeklerde 3.28 ± 0.75 L (min:1.3 L, max:4.98 L), kadınlarda ortalama 2.42 ± 0.43 L (min:1.2 L, max:3.18 L) bulundu. Beklenene göre değerlendirilen ortalama FEV1 değeri erkeklerde 94.61 ± 16.13 (min:%39, max:%123), kadınlarda ortalama 102.84 ± 16.34 (min:%65, max:%139) idi (Tablo 21).

FEV1 (L)	
Erkek (n=76)	3.28 ± 0.75
Kadın (n=44)	2.42 ± 0.43
FEV1(yüzde)	
Erkek (n=76)	94.61 ± 16.13
Kadın (n=44)	102.84 ± 16.34
Yaş (yıl)	
Erkek (n=83)	46.36 ± 9.95
Kadın (n=51)	46.66 ± 9.43
Sigara (paket yılı)	
Erkek (n=83)	17.35 ± 13.63
Kadın (n=47)	9.0 ± 12.77

TABLO 21: Hasta yakınlarının yaş, sigara ve FEV1 değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.

Cinsiyet		Sigara durumu		TOPLAM	p değeri
		İçmemiş + pasif	Aktif + bırakmış		
Erkek		19	64	83	p>0.05
	Cinsiyet içinde oranı	22.9%	77.1%	100.0%	
	Sig. Dur. İçinde oranı	44.2%	73.6%	63.8%	
Kadın		24	23	47	
	Cinsiyet içinde oranı	51.1%	48.9%	100.0%	
	Sig. Dur. İçinde oranı	55.8%	26.4%	36.2%	
TOPLAM		43	87	130	
	Cinsiyet içinde oranı	33.1%	66.9%	100.0%	
	Sig. Dur. İçinde oranı	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLO 22: Hasta yakınlarının sigara durumunun cinsiyete göre karşılaştırılması.

Hasta yakınlarının 87/130’de (%66.9) sigara kullanma hikayesi vardı, 43/130’ü (%33.1) sigara kullanmamış ve 9 kişinin sigara içme durumu bilinmiyordu. Sigara içiciler arasında ortalama sigara öyküsü 21.41±11.63 paket-yılı (min:1, max:60) idi. Hasta yakınlarından bayanların yaklaşık yarısında, erkeklerin de yaklaşık ¾’ ünde sigara kullanma hikayesi bulunuyordu (Tablo 22). Hasta yakınlarının demografik bulguları Tablo 23’de gösterilmiştir.

Bulgular	Hasta (n)
Ulaşılan hasta yakını	139 (% 100.0)
Çocuklar	114 (% 82.0)
Kardeşler	25 (% 18.0)
Biyomas	62/128 (% 48.4)
Mesleki maruziyet	5/118 (% 4.2)
FEV1/FVC<0.7 olan	3/5 (% 60)
FEV1/FVC>0.7 olan	2/5 (% 40)
Sigara	130/139 (% 93.5)
Aktif + Bırakmış	87/130 (% 66.9)
İçmemiş + Pasif	43/130 (% 33.1)
Sosyoekonomik durum	119/139 (% 85.6)
Düşük	32/119 (% 26.9)
Orta	82/119 (% 68.9)
Yüksek	5/119 (% 4.2)
Eğitim düzeyi	119/139 (% 85.6)
Okula gitmemiş	18/119 (% 15.1)
İlkokul	49/119 (% 41.2)
Ortaokul	15/119 (% 12.6)
Lise	19/119 (% 16.0)
Üniversite	18/119 (% 15.1)
FEV1/FVC<0.7 olan	24/129 (% 18.6)

TABLO 23: Hasta yakınlarının demografik bulguları.

Sigara içiciler arasında FEV1 değerleri ve yüzdeleri içmeyenlere göre düşük saptandı (Tablo 24). Sigara içmeyenler arasında pasif maruziyet düzeyi 32/43 (%74.41) idi. Hasta yakınlarının 62/128’de (%48.4) biyomas maruziyeti öyküsü vardı.

Hasta yakınlarında 22 kişinin (%16.9) anamnezinde öksürük semptomu vardı. Bunların 20’sinde (90.9) sigara kullanım öyküsü saptandı. 31 hasta yakınının (%23.8) nefes darlığı şikayeti vardı (derecesi belirtilmemiş). Nefes darlığı şikayeti olanların da 24’ü (%77.4) sigara öyküsü olanlardandı (Tablo 25, 26).

Sigara Durumu	Cinsiyet	FEV1 (L, %)
Kullanmamış	Erkek (n=16)	3.46±0.60 L (97.25±14.58)
	Kadın (n=24)	2.44±0.36 L (103.08±16.89)
	Toplam (n=40)	2.85±0.68 L (100.75±16.07)
Kullanmış	Erkek (n=60)	3.23±0.78 L (93.91±16.57)
	Kadın (n=20)	2.42±0.51 L (102.55±16.08)
	Toplam (n=80)	3.02±0.80 L (96.07±16.77)
Total	Erkek (n=76)	3.28±0.75 L (94.61±16.13)
	Kadın (n=44)	2.42±0.43 L (102.84±16.34)
	Toplam (n=120)	2.96±0.77 L (97.63±16.62)

TABLO 24: Hasta yakınlarının FEV1 değerlerinin cinsiyete ve sigara durumuna göre karşılaştırılması.

Sigara Durumu		Nefes Darlığı		TOPLAM	p değeri
		Olmayan	Olan		
Kullanmayan	Sig. Dur.içinde oran	36	7	43	p>0.05
	Nef. Da. İçinde oran	83.7%	16.3%	100.0%	
Kullanmış	Sig. Dur.içinde oran	63	24	87	
	Nef. Da. İçinde oran	36.4%	22.6%	33.1%	
TOPLAM	Sig. Dur.içinde oran	99	31	130	
	Nef. Da. İçinde oran	76.2%	23.8%	100.0%	
	Sig. Dur.içinde oran	100.0%	100.0%	100.0%	
	Nef. Da. İçinde oran				
	Sig. Dur.içinde oran				
	Nef. Da. İçinde oran				

TABLO 25: Nefes darlığı semptomunun sigara durumu ile ilişkisi

Sigara Durumu		Öksürük		TOPLAM	p değeri
		Olmayan	Olan		
TOPLAM	Kullanmayan	41	2	43	p<0.05
	Sig. Dur.içinde oran	95.3%	4.7%	100.0%	
	Öksürük İçinde oran	38.0%	9.1%	33.1%	
	Kullanmış	67	20	87	
	Sig. Dur.içinde oran	77.0%	23.0%	100.0%	
	Öksürük İçinde oran	62.0%	90.9%	66.9%	
TOPLAM		108	22	130	
	Sig. Dur.içinde oran	83.1%	16.9%	100.0%	
	Öksürük İçinde oran	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLO 26: Öksürük şikayetinin sigara ile ilişkisi.

24/129 (%18.60) hasta yakınında FEV1/FVC<0.7 bulundu. FEV1/FVC<0.7 olanların ortalama FEV1 değeri ortalama 2.24±0.62 L (min:1.13 L, max:3.39 L), beklenen değere göre yüzde ortalaması %77.87±19.51 (min:%39.0, max:%129.0) idi (Tablo 27). Bu kişilerin 17/24'i erkek (% 70.8), 7/24'si (% 29.2) kadın idi (Tablo 28).

FEV1/FVC	FEV1 (L,%)	p değeri
>0.7 (n=105)	3.07±0.74 L (100.30±14.05)	p<0.05
<0.7 (n=24)	2.24±0.62 L (77.87±19.51)	
TOPLAM (n=129)	2.92±0.78 L (96.13±17.48)	

TABLO 27: Hasta yakınlarının FEV1/FVC durumuna göre FEV1 değerleri.

Cinsiyet		FEV1/FVC		TOPLAM	p değeri
		>70	≤70		
ERKEK	Sayı	64	17	81	p>0.05
	Cins. İçinde oran	79.0%	21.0%	100.0%	
	FEV1/FVC içinde oran	61.0%	70.8%	62.8%	
KADIN	Sayı	41	7	48	
	Cins. İçinde oran	85.4%	14.6%	100.0%	
	FEV1/FVC içinde oran	39.0%	29.2%	37.2%	
TOPLAM	Sayı	105	24	129	
	Cins. İçinde oran	81.4%	18.6%	100.0%	
	FEV1/FVC içinde oran	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLO 28: Hasta yakınlarının cinsiyete göre FEV1/FVC durumu

FEV1/FVC<0.7 olanların yaş ortalaması 51.70±11.83 (min: 35 yaş, maks: 77 yaş) iken, FEV1/FVC>0.7 olanların yaş ortalaması 44.79±8.67 (min: 35, maks: 72) bulundu ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p:0.007) (Tablo 29). FEV1/FVC<0.7 olan 24 kişiden 20'sinin sigara anamnezi öğrenilebildi, bunlardan 18'i (%90) sigara içicisi idi (Tablo 30).

FEV1/FVC	Yaş (yıl)	p değeri
>70 (n=105)	44.79±8.67	p<0.05
≤70 (n=24)	51.70±11.83	
TOPLAM (n=129)	46.07±9.67	

TABLO 29: Hasta yakınlarında FEV1/FVC durumuna göre yaş ortalamaları

Sigara Durumu		FEV1/FVC		TOPLAM	p değeri
		>70	≤70		
Kullanmamış	Sig. Dur. İçinde oran	38	2	40	p<0.05
	FEV1/FVC içinde oran	95.0%	5.0%	100.0%	
Kullanmış	Sig. Dur. İçinde oran	62	18	80	
	FEV1/FVC içinde oran	77.5%	22.5%	100.0%	
TOPLAM	Sig. Dur. İçinde oran	100	20	120	
	FEV1/FVC içinde oran	83.3%	16.7%	100.0%	
	Sig. Dur. İçinde oran	100.0%	100.0%	100.0%	
	FEV1/FVC içinde oran	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLO 30: Hasta yakınlarının FEV1/FVC oranını sigara durumu ile karşılaştıran tablo.

FEV1/FVC<70 olanların ortalama sigara öyküsü 25.30±16.74 (min: 0, maks: 60 paket yılı) paket yılı iken, normal olan grupta 12.15±12.36 (min: 0, maks: 50) paket yılı idi ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p:0.001) (Tablo 31). Tüm hasta yakınlarının AAT düzeyi normal sınırlarda idi. Bu hasta yakınlarının indeks hastalarının yaşları benzerdi. FEV1/FVC<0.7 saptanan hasta yakınlarının 20'sinin (%83.3) indeks hastaları evre 3 ve 4 KOAH'a sahipti. Genel olarak bakıldığında hasta yakınlarının 90'ının (% 69.9) indeks hastası evre 3 ve 4 idi (Tablo 32).

FEV1/FVC	Sigara (paket yılı)	p değeri
≤70 (n=20)	25.30±16.74	p<0.05
>70 (n=100)	12.15±12.36	
TOPLAM (n=120)	14.34±14.0	

TABLO 31: Hastaların FEV1/FVC durumuna göre ortalama sigara hikayeleri

İndeks Hasta KOAH Evresi		FEV1/FVC		TOPLAM	p değeri
		>70	≤70		
1	Sayı	8	0	8	p>0.05
	İnd.ha.KOAH ev. İçinde	100.0%	0%	100.0%	
	FEV1/FVC içinde	7.6%	0%	6.2%	
	2	27	4	31	
	İnd.ha.KOAH ev. İçinde	87.1%	12.9%	100.0%	
	FEV1/FVC içinde	25.7%	16.7%	24.0%	
	3	40	11	51	
	İnd.ha.KOAH ev. içinde	78.4%	21.6%	100.0%	
	FEV1/FVC içinde	38.1%	45.8%	39.5%	
	4	30	9	39	
	İnd.ha.KOAH ev. içinde	76.9%	23.1%	100.0%	
	FEV1/FVC içinde	28.6%	37.5%	30.2%	
TOPLAM	Sayı	105	24	129	
	İnd.ha.KOAH ev. içinde	81.4%	18.6%	100.0%	
	FEV1/FVC içinde	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLO 32: Hasta yakınlarının FEV1/FVC durumuna göre indeks hastasının KOAH evresini gösteren tablo.

FEV1/FVC<0.7 saptanan 17 (%85) hasta yakını ilköğretim ve altı eğitim düzeyine sahip iken 8'i (%40) düşük, 12'si (%60) orta sosyoekonomik düzeyde idi (Tablo 33,34). Sigara öyküsü ile eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durum arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 35, 36).

Eğitim Düzeyi		FEV1/FVC		TOPLAM	p değeri
		>0.7	≤0.7		
Okula gitmemiş	N	12	6	18	p>0.05
	Eğ. Dur. İçinde	66.7%	33.3%	100.0%	
	FEV1/FVC or. içinde	12.1%	30.0%	15.1%	
İlkokul	N	40	9	49	
	Eğ. Dur. İçinde	81.6%	18.4%	100.0%	
	FEV1/FVC or. içinde	40.4%	45.0%	41.2%	
Ortaokul	N	13	2	15	
	Eğ. Dur. İçinde	86.7%	13.3%	100.0%	
	FEV1/FVC or. içinde	13.1%	10.0%	12.6%	
Lise	N	19	0	19	
	Eğ. Dur. İçinde	100.0%	0%	100.0%	
	FEV1/FVC or. içinde	19.2%	0%	16.0%	
Üniversite	N	15	3	18	
	Eğ. Dur. İçinde	83.3%	16.7%	100.0%	
	FEV1/FVC or. içinde	15.2%	15.0%	15.1%	
TOPLAM	N	99	20	119	
	Eğ. Dur. İçinde	83.2%	16.8%	100.0%	
	FEV1/FVC or. içinde	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLO 33: Hasta yakınlarının eğitim durumu ile FEV1/FVC durumunu gösteren tablo.

Sosyoekonomik Durum		FEV1/FVC		TOPLAM	p değeri
		>0.7	≤0.7		
Düşük	Sayı	24	8	32	p>0.05
	Sos.ek. dur. içinde	75.0%	25.0%	100.0%	
	FEV1/FVC or. içinde	24.2%	40.0%	26.9%	
Orta	Sayı	70	12	82	
	Sos.ek. dur. içinde	85.4%	14.6%	100.0%	
	FEV1/FVC or. içinde	70.7%	60.0%	68.9%	
Yüksek	Sayı	5	0	5	
	Sos.ek. dur. içinde	100.0%	0%	100.0%	
	FEV1/FVC or. içinde	5.1%	0%	4.2%	
TOPLAM	Sayı	99	20	119	
	Sos.ek. dur. içinde	83.2%	16.8%	100.0%	
	FEV1/FVC or. içinde	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLO 34: Hasta yakınlarının sosyoekonomik durumu ile FEV1/FVC ilişkisini gösteren tablo.

Eğitim Durumu		Sigara Durumu		TOPLAM	p değeri
		Kullanmamış	Kullanmış		
Okul yok	Sayı	6	14	20	p>0.05
	Eğ. Dur. İçinde %	30.0%	70.0%	100.0%	
	Sig. Dur.İçinde %	14.0%	16.5%	15.6%	
İlkokul	Sayı	13	39	52	
	Eğ. Dur. İçinde %	25.0%	75.0%	100.0%	
	Sig. Dur.İçinde %	30.2%	45.9%	40.6%	
Orta	Sayı	8	7	15	
	Eğ. Dur. İçinde %	53.3%	46.7%	100.0%	
	Sig. Dur.İçinde %	18.6%	8.2%	11.7%	
Lise	Sayı	6	15	21	
	Eğ. Dur. İçinde %	28.6%	71.4%	100.0%	
	Sig. Dur.İçinde %	14.0%	17.6%	16.4%	
Üniversite	Sayı	10	10	20	
	Eğ. Dur. İçinde %	50.0%	50.0%	100.0%	
	Sig. Dur.İçinde %	23.3%	11.8%	15.6%	
TOPLAM	Sayı	43	85	128	
	Eğ. Dur. İçinde %	33.6%	66.4%	100.0%	
	Sig. Dur İçinde %	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLO 35: Hasta yakınlarının eğitim düzeyi ile sigara anamnezini karşılaştıran tablo.

Meslek anamnezi alınabilenlerin 5/118'inde (%4.2) mesleki maruziyet öyküsü alındı, bunların da 3'ünde (% 60) FEV1/FVC<0.7 saptandı. FEV1/FVC<0.7 saptanan 16 hastaya yapılan erken reverzibilite testi ile 9/16 (% 56.3) hastada FEV1/FVC<0.7 olarak sebat etti. Bu kişilerde post bronkodilatör FEV1 ortalama 2.60±0.60 L, yüzde olarak 84±11.70 idi ve FEV1'deki düzelme istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.001) (Tablo 37).

Sosyoekonomik Durum		Sigara Durumu		TOPLAM	p değeri
		Kullanmamış	Kullanmış		
Düşük	Sos. Ek. Dur. İçinde oran	8 22.2%	28 77.8%	36 100.0%	p>0.05
Orta	Sig. Dur. İçinde oran	18.6%	32.9%	28.1%	
	Sos. Ek. Dur. İçinde oran	32 36.8%	55 63.2%	87 100.0%	
Yüksek	Sig. Dur. İçinde oran	74.4%	64.7%	68.0%	
	Sos. Ek. Dur. İçinde oran	3 60.0%	2 40.0%	5 100.0%	
TOPLAM	Sig. Dur. İçinde oran	7.0%	2.4%	3.9%	
	Sos. Ek. Dur. İçinde oran	43 33.6%	85 66.4%	128 100.0%	
	Sig. Dur. İçinde oran	100.0%	100.0%	100.0%	

TABLO 36: Hasta yakınlarının sosyoekonomik durumu ile sigara ilişkisi.

	Değerler	p değeri
FEV1 (L, %) (n=24)	2.24±0.62 L (77.87±19.51)	p<0.05
Post bronkodilatör FEV1 (L, %) (n=16)	2.60±0.60 L (80.50±11.70)	

TABLO 37: Hasta yakınlarının reverzibilite testi öncesi ve sonrası FEV1 değerleri.

Hasta yakınlarından 40 yaş ve üzeri ve sigara öyküsü bulunanlardan oluşan subgrup analizinde bu kişilerde saptanan KOAH prevalansı % 25.4 (16/63) olmuştur (Tablo 38).

FEV1/FVC	%
>70 (n=47)	74.6
≤70 (n=16)	25.4
TOPLAM (n=63)	100.0

TABLO 38: 40 yaşından büyük ve sigara öyküsü olan hasta yakınlarının FEV1/FVC durumları.

5.TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, genetik ve çevresel risk faktörlerinin bileşimi neticesinde ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır. Çevresel etkenlerden sigara, genetik etkenlerden AAT eksikliği kanıtlanmış en önemli nedenlerdir. Bu faktörler dışında hastalığın oluşmasına sebep olabilecek ailesel bir yatkınlığın varlığını ortaya çıkarmak için planladığımız çalışmamızda, KOAH'lı kişilerin birinci derece yakınlarında artmış havayolu obstrüksiyonu prevalansını araştırdık. KOAH hastalarının 35 yaş ve üzeri birinci derece yakınlarında bu oranı %19 olarak bulduk.

Erken yaşta KOAH gelişmiş hastaların (yaş<52 ve FEV1<%40) yakınlarının incelendiği Silverman ve arkadaşları tarafından daha önce yapılmış bir çalışmada hastaların büyük çoğunluğu bayanlardan oluşuyordu (128) . O'Donnell ve Webb'in yapmış olduğu bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen yaş ortalaması 67 ve ortalama FEV1 değeri beklenenin % 38'i olan KOAH hasta grubundaki 37 hastadan 30'u erkek , 7'si kadınlardan oluşmaktaydı (129). Wegner ve arkadaşlarının ortalama FEV1 değeri beklenenin %39'u olan 62 KOAH hastasıyla yaptığı ve KOAH hastalarında egzersiz kapasitesi, dispne ve pulmoner fonksiyonların ilişkisini araştıran çalışmada, çalışmaya alınan hastaların 51'i erkek, 11'i kadınlardan oluşuyordu, hastaların ortalama yaşı 66 idi (130). Postma ve arkadaşlarının yaş ortalaması 54 olan 129 hasta ile yaptıkları ve hastalığın doğal seyrini inceledikleri çalışmalarında hastaların ortalama FEV1 değeri 0,61 L idi. Yine burda da erkek hasta

oranının yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla %81-%19) (131) . Damsgaard ve Kok-Jensen'in çalışmalarındaki 187 hastanın yaş ortalaması 57, ortalama FEV1 değeri 0,9 L idi. Bu hasta grubunda da erkek predominansı izlenmekteydi (133 erkek, 54 kadın) (132). Bizim bölgemizde Günen ve ark.'nın 18 yaş ve üzeri 1160 kişi ile yaptığı prevelans çalışmasında obstrüktif SFT bulguları saptanan kişilerin % 20'si kadın idi (11). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 70 civarı ve FEV1 yüzdesi ortalaması 48 olan hastalarımızın çoğunluğu erkek idi (72/78, % 92.3). Bu durum, erkeklerde sigara alışkanlığı ve kullanım miktarı ile mesleksi maruziyetin bayanlara göre daha fazla olmasıyla açıklandı.

Silverman ve arkadaşlarının erken yaşta ciddi KOAH gelişmiş hastalarla yaptığı çalışmasında, hastaların yaklaşık %60'ı ebeveynlerinin en az birinde KOAH olduğunu ifade etmiştir (128). Bizim çalışmamızdaki hastalarla Silverman ve ark.nın çalışmasındaki hastaların sigara yükleri benzer olmasına rağmen, çalışmamıza alınan 78 KOAH'lıının demografik verilerine göre hastaların % 31.8'i ebeveynlerinin en az birinde nefes darlığı olduğunu ve bu nedenle ilaç kullandığını ifade etti. Ebeveynlerinin en az birinde nefes darlığı olan ve olmayan hastaların FEV1 değerleri (litre ve beklenenin yüzdesi olarak) ve yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Farklı çalışmalarda KOAH hastalarının birinci derece yakınlarında azalmış spirometrik değerler bulunduğu saptanmıştır. Larson ve arkadaşları çalışmalarında KOAH hastalarının birinci derece yakınlarının %23'ünde havayolu obstrüksiyonu saptamıştır (133). Aynı çalışmada birinci derece hasta yakınlarının büyük çoğunluğu sigara içicisi idi. Genetik ve sosyokültürel açıdan bizim hasta grubumuzla benzer özellikleri taşıması açısından bölgemizde Günen ve ark. tarafından yapılan yaş ortalaması 47.5 (>18 yaş) olan çalışma grubunda KOAH prevalansı % 6.9 olarak saptanmıştı. Aynı çalışmada bu oran 40 yaş üzerinde % 9.1'e, sigara içen ve 40 yaş üzerinde olan grupta ise % 18.1'e çıkmıştı (11). Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması 46 olan hasta yakınlarının yaklaşık % 70 kadarı eski/aktif sigara içicisi idi. Hasta yakınlarının % 18.6'sında havayolu obstrüksiyonu saptandı. Sadece sigara öyküsü olan ve 40 yaş ve üzeri hasta yakınlarının arasında ise obstrüksiyon saptananların oranı % 25.4 idi. Bu sonuçlar KOAH hastalarının 35 yaş üstü

yakınlarında KOAH görölme sıklığının normal popölasyona göre arttığını destekler niteliktedir.

Azalmış FEV1 değerinin yanısıra KOAH hastalarında sık rastlanan öksürük-balgam ve nefes darlığı semptomları da araştırıldı. Hasta yakınlarının semptom sorgusunda yaklaşık % 17 kadarında öksürük-balgam ve % 24'ünde nefes darlığı (istirahat-efor ayırımı yapılmadı) saptandı. Ancak, hasta yakınlarından sadece % 4.6'sı daha önceden doktor tarafından başlanan bronkodilatör tedavi kullandığını ifade etti. Semptomatik olan hasta yakınlarında öksürük şikayeti olanların % 90'ında, nefes darlığı olanların da yaklaşık ¾ kadarında sigara öyküsü vardı. Silverman ve arkadaşlarının ciddi KOAH'lıların sigara içen birinci derece yakınlarında ise %44 oranında öksürük saptanmıştı (128). Günen ve ark.'nın bölgemizde yapmış olduğu çalışmalarında çalışmaya alınan kişilerin %7.9'u doktor tanılı KOAH olduklarını ifade ederken, bu çalışma grubunun %26.4'ünde öksürük-balgam şikayeti saptanmıştı ve bu semptomatik olan bu kişilerin de %20.5' de sigara öyküsü bulunuyordu (11). Çalışmamızda hasta yakınlarında sigaranın öksürük gelişimine etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştu. Özellikle sigara içen 35 yaş üzeri KOAH hasta yakınlarında öksürük KOAH'ın ilk belirtisi olabileceğinden spirometrik olarak obstrüksiyon saptanmasa da bu kişilerin KOAH açısından yakın takibi gerekmektedir.

	FEV1/FVC (%beklenen)	FEV1 (% beklenen)	Yaş (yıl)	Sigara (paket yılı)
Silverman ve ark. Çalışmasında I. Derece hasta yakınları (n=204)	87.6±13.8	83.9±19.7	40.7±18.9	15.6±24.2
Bizim çalışmamızdaki I. Derece hasta yakınları (n=139)	77.17±8.54 (n=129)	97.63±16.62 (n=120)	46.47±9.73 (n=139)	14.33±13.87 (n=130)
McCloskey ve ark. Çalışmasındaki hasta yakınları (kardeşleri) (n=111)	72±16	82±22	54.63±8.7	33.86±22.90
McCloskey ve ark. Çalışmasındaki EPIC-Norfolk kohortundan seçilmiş kontrol bireyler (n=419)	83±12	85±19	55.18±8.1	31.41±20.43
Silverman ve ark. Çalışmasındaki kontrol aile üyeleri (n=83)	94.8±9.1	91.0±14.4	45.0±16.3	12.8±20.0

Tablo 39: Farklı çalışmalardaki hastaların demografik ve spirometrik verileri

KOAH hasta grubunda kadın hastalarımızın oranı % 7.7 iken, hasta yakınları grubunda obstrüktif tipte SFT saptanan kişilerin % 29.2'si kadın idi. Obstrüktif tipte SFT saptanan kadın hasta yakınlarının 4/7'sinde sigara öyküsü bulunurken (ortalama 26.25 paket yılı) 3/7'ünün sigara öyküsü bilinmiyordu. Günen ve arkadaşlarının çalışmasında obstrüktif bulgular saptanan kişilerin % 20'si bayandı ve bunların % 40'ından sigara sorumlu tutulmuştu (11).

	FEV1/FVC (%)	FEV1 (%)	Yaş (yıl)	Sigara (paket yılı)	Öksürük
Silverman ve ark. Sigara içen I. Derece yakınları (n=112)	83.5±16.1	76.1±20.9	45.9±17.3	28.5±26.6	49/112 (% 44)
Silverman ve ark. Sigara içen kontrol bireyleri (n=48)	94.3±10.3	89.2±14.4	48.6±13.9	22.1±22.1	11/48 (% 23)
Bizim çalışmamızda Sigara içen I. Derece yakınları (n=87)	76.22±8.65	96.07±16.77 (n=80)	46.62±9.89	21.41±11.63	20/87 (%23.0) (n=87)
Silverman ve ark. Sigara içmeyen I. Derece yakınları (n=92)	92.7±7.6	93.4±12.9	34.4±18.9	0	7/81 (% 9)
Silverman ve ark. Sigara içmeyen kontrol bireyleri (n=35)	95.5±7.2	93.4±14.2	39.9±18.2	0	4/35 (% 11)
Bizim çalışmamızda Sigara içmeyen I. Derece yakınları (n=43)	80.90±6.84	100.75±16.07 (n=40)	46.09±9.43	0	2/43 (% 4.7) (n=43)

Tablo 40: Çalışmamızdaki verilerin farklı çalışmalarla karşılaştırılması

Hasta yakınları grubunda sigara içmeyenlerin oranı % 33.1 (43/130) idi ve bunlardan da 40 kişinin SFT bulguları alınabildi. 2/40 (% 5)'sinde obstriktif SFT bulguları saptandı. Obstriktif SFT saptanan tüm hasta yakınları içinde sigara içmeyenlerin oranı % 10 (2/20, 4 kişinin sigara durumu bilinmiyor) idi. McCloskey ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmaya aldıkları hasta yakınlarının yaklaşık dörtte biri sigara içmeyenlerden oluşuyordu ve bu kişilerin hepsinde de normal SFT bulguları saptanmıştı (134). Günen ve arkadaşlarının bizim bölgemizde yapılan prevalans çalışmasında sigara kullanımı % 41.1 saptanmış olup KOAH saptanan grubun % 22.5' i sigara içmiyordu (11).

Çalışmamızın birtakım kısıtlayıcı yönleri vardı. Bunlardan birisi genetik faktör olarak sadece AAT enzim düzeyinin değerlendirilmiş olmasıydı. Bir başka kısıtlayıcı faktör de kontrol grubumuzun olmayışı idi. Fakat Günen ve ark. nın bizimle aynı bölgede yapmış oldukları prevalans çalışması, KOAH hasta yakınlarını karşılaştırmakta bizim için referans olmuştur. Diğer bir kısıtlayıcı unsur da bizim sadece hastanın yanında bulunan yakınlarını incelemiş olmamızdı. Takdir edilir ki hasta ile birlikte gelip hastaya refakat eden kişi nisbeten genç ve semptomsuz kişilerdir. Hastaneye gelemeyenleri de incelemiş olsaydık daha yaşlı ve KOAH prevalansı artmış bir popülasyonla karşılaşmamız olası idi.

6.SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamızda KOAH hastalarının tüm birinci derece yakınları arasında KOAH prevalansı % 19 saptanırken bu oran 40 yaş ve üzeri ve sigara içenler arasında yaklaşık % 25 idi.

Bu çalışmada KOAH saptanan hasta yakınlarının % 90'ında sigara hikayesi vardı. Eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum ve indeks KOAH hastasının evresi, KOAH gelişen ve gelişmeyen grup açısından farklılık göstermedi. Hasta yakınlarında % 50'ye varan biyomas maruziyeti olması, biyomasın bölgemiz için risk faktörü olmaya devam ettiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda KOAH hastalarının birinci derece yakınlarında diğer prevelans çalışmalarıyla karşılaştırıldığında artmış KOAH prevelansının saptanması, alfa-1 antitripsin düzeyinin dışında KOAH gelişiminde hasta ve hasta yakınlarının ortak genetik ve çevresel risk faktörlerini paylaştığını desteklemektedir.

Bu veriler KOAH hastasının birinci derece yakınında 40 yaşından sonra % 25 oranında KOAH gelişebileceğini gösterdiğinden muayeneye gelen her hasta ve hasta yakını hastalık ve risk faktörleri açısından bilgilendirilmeli ve sigara durumları değerlendirilmelidir.

7 . ÖZET

KOAH HASTALARININ 35 YAŞ VE ÜZERİ BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA KOAH PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Amaç: Merkezimizde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tanısı konularak poliklinik veya serviste yatarak takip ve tedavileri yapılan hastaların birinci derece yakınlarında (kardeş, anne-baba, çocuklar) KOAH prevelansını araştırmak.

Materyal-Metod: Çalışmaya merkezimizde anemnez, fizik muayene, SFT ve grafi bulguları ile KOAH tanısı konulmuş 78 hasta ve bunların 35 yaş ve üzeri 139 yakını alındı. Hasta ve hasta yakınlarının sosyodemografik kayıtları alındı. Hasta yakınlarına SFT yapıldı, alfa-1 antitripsin enzim düzeyi ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya alınan, SFT yapılabilen ve alfa-1 enzim düzeyleri normal olan 129 hasta yakınının 24'ünde (%18.6) FEV1/FVC<0.7 saptandı. FEV1/FVC<0.7 saptanan kişilerin 7/24 (% 29.2) bayan idi ve % 90'ında sigara öyküsü vardı. İndeks hastalarımızın ve hasta yakınlarının büyük çoğunluğunda (sırasıyla yaklaşık %75 ve % 50) biyomass maruziyeti olması ve hasta yakınlarının yaklaşık ¾'ünde sigara hikayesi olması dikkat çekici idi. Hasta yakınlarını 40 yaş ve üzeri ve sigara öyküsü olanlar diye ayırdığımızda ise bu grupta yaklaşık % 25'lik KOAH oranı saptandı.

Sonuç: KOAH hastalarının birinci derece yakınların KOAH prevalansı artmış görünmektedir. Sigara dumanı ile birlikte özellikle bölgemiz için biyomas maruziyeti en önemli risk faktörleri olmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: alfa-1 antitripsin düzeyi , KOAH hasta yakını
KOAH prevelansı, KOAH risk faktörleri,

8. SUMMARY

PREVALENCE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN FIRST-DEGREE RELATIVES OF COPD PATIENTS

Objective: Investigate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in first-degree relatives of COPD patients diagnosed in our medical centre.

Material and Methods: 78 patients diagnosed as COPD with medical history, physical examination, respiratory function study and X-ray findings and their 139 first degree relatives were included in our study. Sociodemographical records of COPD patients and their first degree relatives were recorded. Respiratory function test and alpha-1 antitripsin enzyme level were evaluated for each first degree relatives of COPD patients.

Findings : We found $FEV_1/FVC < 0.7$ in 24 of 129 (% 18.6) first degree relatives of COPD patients all of whom had normal alpha-1 antitripsin enzyme levels and whose respiratory function tests were available. %90 of them were current/exsmoker and % 29.2 (7/24) were women. It is interesting that there were biomass exposure in majority of our index COPD patients and first degree relatives of them (nearly % 75 and % 50, respectively). Nearly $\frac{3}{4}$ of all first degree relatives were current/exsmoker. The prevalence of COPD was nearly 25% in the subgroup that consists the first degree relatives who were $\Rightarrow$ 40 years and current/exsmoker.

Results: There seems to be a high prevalence of COPD among first degree relatives of COPD patients. Cigarette smoke and, aspecially for our region, biomass exposure are still the main risk factors for COPD.

Keywords: alpha-1 antitripsin, COPD prevalence, COPD risk factors, relatives of COPD patient .

9. KAYNAKLAR

1. www.goldcopd.com. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease-2009
2. American Thoracic Society-European Respiratory Society position paper. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 1-222.
3. Toraks Demeği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1(2): 1-25.
4. Mirici A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Tanımlama ve Ayırıcı Tanı. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 1-9.
5. World Health Organization, Global Burden Disease. WHO
6. Polatlı M. KOAH: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 663-669.
7. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. In Bilgiç H, Karadağ M (eds) Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 10-22.
8. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000. MMWR 2002; 51: 1-16.
9. MacNee W. Update In Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2007. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177:820-9
10. Günen H, Yetkin Ö. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. Sendrom Dergisi (2008); 20: 4-7.
11. Günen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological data from a large region of Turkey. Accepted in European Journal of Internal Medicine (2008).
12. Sağlık İstatistikleri 1964-94. Sağlık Bakanlığı APK Dairesi yayınları. Ankara 1995.
13. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic

- obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007 ; 176: 532-55.
14. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Gülbaş G, Yetkin Ö, Günen H. Göğüs Hastalıkları Servisine Yatan Hastaların Hastane Yatış Maliyetlerinin Karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2006; 7(1):11-16.
15. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epideiology. *Respir Care.* (2003); 48: 1185-91.
16. World Health Organization. Tobacco World Atlas (2003).
17. T.C Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıha Merkezi Başkanlığı, Ulusal hastalık yükü ve maliyet-etkinlik projesi. Hastalık yükü final raporu. Aralık 2004, Ankara.
18. Annyce SM, Lee SN. Genetic and environmental modulation of COPD. *Respiration Physiology.* (2001); 128: 3-11.
19. (46). 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.
20. Sethi S. Infectious Etiology of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380-385.
21. Maesano IA. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eu. Respir. Mon.* 2006; 38: 41-70.
22. Bilir N. Dünyada ve Türkiye’de Tütün Kullanımı Epidemiyolojisi. In Karadağ M, Bilgiç H (eds). Tütün ve Tütün Kontrolü. *Toraks Kitapları* (2010); 21-35.
23. Çan G. Sigara epidemiyolojisi. In: Demir T; (ed). Sigara ve sigara bırakma tedavileri. İstanbul: 2005; 5-16
24. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP et al. Smoking and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease.The Lung Health Participans after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675-9.
25. Özge C. Sigara Bırakma Tedavisinde 5Ave 5R Kavramları. In Karadağ M, Bilgiç H (eds). Tütün ve Tütün Kontrolü. *Toraks Kitapları* (2010); 451-459.
26. Sherril DL, Enright P, Cline M, Burrows P, Lebowitz MD. Rates of decline in lung function among subjects who restart cigarette smoking. *Chest.* 1996; 109: 1001-1005

27. Demir R. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Tanım, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi (2003); 1: 1-6.
28. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS et al. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease-a sistemik overview of the evidence. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 38-48.
29. Purge PS. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1994; 7: 1032-4.
30. Wiedemann HP, Stoller JK, Lung disease due to α -1 antitrypsin deficiency. Current Opinion in Pulmonary Medicine 1996; 2: 155–160.
31. Sanford AJ, Silverman EK. Chronic obstructive pulmonary disease. Susceptibility factors for COPD, the genotype- environment interaction. Thorax. 2002; 57: 736-41.
32. Larsson C. Natural history and expectancy in severe alfa-1 antitripsin deficiency, PI Z. Acta. Med. Scand. 1978; 204: 345-351.
33. Momex J-F, Chytil-Weir A, Martinet Y, Courtney M, LeCocq J-P, Crrystal RG. Expression of the alfa-1 antitripin gene in mononüclear phagocytes of normal and alfa-1 antitripsin deficient individuals. J. Clin. Invest. 1986; 77: 1952-1961.
34. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z alpha-1 antitripsin accumulation in the liver. Nature. 1992; 357: 605-607.
35. Lomas DA, Parfrey H. Alfa-1 antitripsin deficiency.4: moleculer patophysiology. Thorax. 2004; 59: 529-535.
36. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In Saryal SB, Acıcan T (eds). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara 2003; 9-20
37. DeMeo DL, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. Seminars In Respiratory and Critical Care Medicine. 2003; 24: 151-158.
38. Hirano K, Sakamoto T, Uchida Y et al. Tissue inhibitör of metalloproteinases-2 gene polimorphism in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2001; 18: 7' 48-52.
39. Sanford AJ, Weir TD, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1380-1391.
40. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Research. 2006; 7: 130: 1-14.

41. Königshoff M, Kneidinger N, Eickelberg O. TGF- β signalling in COPD: deciphering genetic and cellular susceptibilities for future therapeutic regimens. *Swiss Med. Wkly* 2009; 139 (39-40): 554-563.
42. Hizawa N. Genetic Backgrounds of Asthma and COPD. *Allergology International*. 2009; 58: 315-322.
43. Xiao J, Han J, Wang X, Hua D, Su D, Bao Y, Lv F. Association of ADAM33 gene with susceptibility to COPD in Tibetan population of China. *Mol Biol Rep*. 2010
44. Seifart C, Plagens A. Genetics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of COPD*. 2007; 2(4): 541–550
45. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK. Et al. Exposure and risk of COPD among adults in China. The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007; 370: 751-757.
46. Sandström T, Brunekreef B. Traffic related pollution and lung development in children. *Lancet*. 2007; 369: 535-537.
47. Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in six European cities: Results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10: 1064-71.
48. Kocabaş A. KOAH'ta doğal gelişim. In Umut S, Yıldırım Y (eds). *Kronik obstrüktif akciğer hastalığı*. İstanbul 2005; 10-27.
49. Ohar J, Fromer L, Donohue JF. Reconsidering sex-based stereotypes of COPD. *Prim. Care Respir. J*. 2011; 20(4): 370-378
50. DunnGalvin A. Sex and gender differences in COPD: challenging the stereotypes. *Prim. Care Respir. J*. 2011; 20(4): 378-379
51. Wong PM, Lees AN, Louw J. et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur. Respir. J*. 2008; 32: 321.
52. Greenough A. Does low birth weight confer a lifelong respiratory disadvantage? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 180: 107-108.
53. 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.
54. Sanjay S. Bacterial infection and pathogenesis of COPD. *Chest* . 2000; 117: 286-291.

55. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Borge et al. Body Mass, Fat-Free Body Mass, and Prognosis İn Patient with chronic obstructive pulmonary disease from a Random Population Sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 79-83.
56. Mannino DM, Watt G, Hole D. et. al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 627-643.
57. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA. et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 381-390.
58. Yorgancıoğlu A. Hava yolu hastalıkları. In: Fraser RS, Colman N, Müller NL; (eds) (Türktaş H(çeviri editörü)). *Synopsis of disease of the chest. 3.baskı.*Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 627-713
59. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. 2010; 1-96.
60. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 672-688.
61. Çalıkoğlu M. KOAH Patogenezi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği KOAH Bülteni. 2009; 1: 2-5.
62. Tatlıcıoğlu T. KOAH Patogenezi. *Sendrom Dergisi* (2008); 20: 8-20.
63. Hansel TT, Peter JB,eds. (Kocabaş A(çeviri editörü)). *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease.* London UK:2004; 21-67.
64. Chung KF. Cytokines. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC (eds), *Asthma and COPD: Basic mechanisms and clinical management.* London: Academic Press, 2002: 261-71.
65. Gülmez İ. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Patogenez, Patoloji ve Patofizyoloji. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi* (2003); 1: 7-12.
66. Saryal SB. KOAH Patogenezi. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi* (2010); 673-682.
67. Maeno T, Houghton AM, Quintero PA. et al. CD8⁺ T cells are required for inflammation in cigarette smoke-induced emphysema in mice. *J. Immunol.* 2007; 178: 8090-8096.

68. Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (eds), Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2003: 21–33.
69. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes, The Future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598–604
70. Thurlbeck WM. Chronic airflow obstruction In; Thurlbeck WM churg AM (eds). *Pathology of the lung* 2nd ed. New York: Thiewe Medical Publishers; 1995: 129-136.
71. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
72. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2008, chapter 4: 24-30.
73. Saryal SB. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Fizyopatolojisi. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları* (2008); 60-72.
74. Innes AL, Woodruff PG, Ferrando RE et al. Epithelial mucin stores are increased in the large airways of smokers with airflow obstruction. *Chest* 2006; 130: 1102-1108.
75. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164: 358-364.
76. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000; 343: 269-280
77. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-777.
78. Grover P, ZuWallack RL. Fizyopatoloji. In: Mac Nee W, ZuWallack RL, Keenan J (eds) (Nurhayat Y(çeviri editörü)). *Kronik obstrüktif akciğer hastalığına klinik yaklaşım.* 1. Baskı. 2007: 31-52
79. Laghi F, Tobin M. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 10-48.
80. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the third national health and nutrition examination. *Am. J. Med.* 2003; 114: 758-762.

81. Rahman I. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD: Implications for therapy. *Treatments in Respiratory Med.* 2005; 4: 175-200
82. Rahman I. Oxidative stress. Barnes PJ (ed). *COPD: Cellular and molecular mechanisms.* Taylor&Francis, Boca Rator. 2005; 253-278.
83. Bozbaş ŞS, Ulubay G. Koah'ta Sistemik Bulgular. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları.* İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 683-692.
84. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC et al. Prevelanca and characteristics of nutritional depletions in patients with stable eligible for pulmoner rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1993; 147: 1151-1156.
85. Erginel MS. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığında Sistemik Etkiler. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı.* Toraks Kitapları (2008); 73-82.
86. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1179-1184.
87. Yılmaz V. KOAH'ta Komorbiditeler. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği KOAH Bülteni.* 2009; 3: 2-6.
88. Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am. J. Med.* 2003; 114: 10-14.
89. MacLay JD, Robinovich RA, MacNee W. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 533-541.
90. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A et al. Decline in Nrf2 regulated antioxidants in COPD lung due to loss of its positive regulator DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 592-604.
91. Erk M. KOAH: Klinik ve Tanısal Yaklaşım. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları.* İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 693-700.
92. Günen H. KOAH'da klinik bulgular ve tanısal yaklaşım. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı.* Toraks Kitapları (2008); 83-92.
93. Ertürk E, Gürgün A. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. *Klinik Tıp Solunum Aktüel Dergisi.* 2010; 3: 16-31.

94. Hansel TT, Peter JB, eds. (Kocabaş A. (çeviri editörü)). An atlas of chronic obstructive pulmonary disease. London UK:2004; 69-115.
95. Altın R. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Klinik Özellikler. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi (2003); 1: 13-17.
96. Dilektaşlı AG, Ulubay G. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Klinik seyir, tanı ve ayırıcı tanı. Sendrom Dergisi (2008); 20: 21-25.
97. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 543-548
98. Saryal SB. KOAH'da klinik bulgular ve tanı yöntemleri. In: Saryal SB, Acıcan T; eds. KOAH Tanı ve Tedavi. Ankara 2005: 24-54
99. Demir T. KOAH'ta solunum fonksiyon testleri. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul 2005: 74-82
100. Yıldırım N. Akım-volüm halkası. In. Umut S, Yıldırım N. Akciğer Fonksiyon Testleri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D Kitapları. İstanbul 2004:41-53.
101. Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. Eur Respir J 1997; 10: 543-549.
102. O'Donnell DE: Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: Is spirometry usseful?. Chest 2000; 117: 42-47.
103. Saryal SB. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Solunum Fonksiyon Testleri. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 93-106.
104. Sansores RH, Pare P, Abboud RT. Effect of smoking cessation on pulmonary carbon monoxide diffusing capacity and capillary blood volume. Am Rev Respir Dis. 1992; 146: 959-964.
105. Kart L. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Tanı Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi (2003); 1: 18-24.
106. Ödev K. Toraks Radyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2005; 343-359.
107. Ketai LH, Lofgren R, Meholic AJ, eds. (Akman C. (çeviri editörü)). Göğüs Radyolojisinin Esasları. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul. 2009; 55-68.

108. Alper H. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı'nda Radyoloji. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 107-111.
109. Erdiñç E, Gürgün A. Stabil Dönem Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı Tedavisine Genel Yaklaşım. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 112-122.
110. Erdiñç E, Gürgün A. Stabil Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığında Tedavi. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 701-717.
111. Erdiñç M. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı'nda Beta-2 Agonistler. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 141-159.
112. Tuncay E. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı'nda Antikolinerjikler. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 137-140.
113. Stephansen A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershan AS, Austin PC, Fu L, Anderson GM, Rochon PA, Gill SS. Inhaled anticholinergic therapy and the risk of acute urinary retention in COPD. Arch. Intern. Med. 2011; 171: 914-920
114. Erdiñç E, Gürgün A. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı'nda İnhal Kortikosteroidler. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 168-176.
115. Uzaslan E. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı'nda Antioksidan ve Mukolitikler. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 185-192.
116. Kıyan E. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı'nda Ataktan Korunma. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 216-223.
117. Rafii R, Albertson TE, Louie S, Chan AL. Update on Pharmaceutical and Minimally Invasive Management Strategies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pulmonary Medicine 2011; Volume 2011: 1-11.

118. Larocca NE, Moreno D, Garmendia JV, De Sanctis JB. New Pharmacological Treatments for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Biomed Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. 2011; 155:43-50.
119. Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, Kramer B. Efficacy and safety of indacaterol 150 µg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. BMC Pulmonary Medicine 2010; 10:11
120. Erk M. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Rehabilitasyon. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 276-286.
121. Turhan K, Çağırıcı U. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Cerrahi Tedavi. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 308-318.
122. Gülbaş G, Günen H. KOAH Alevlenmesi Tanımı ve Epidemiyolojisi. Solunum Dergisi. Solunum 2009; KOAH Alevlenmesi Ek Sayısı. 2009; 2-6.
123. Umut S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Atak Tedavisi. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 719-723.
124. Kaya A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Atak ve Tedavisi. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 193-205.
125. Süerdem M. Koah'ta atak ve tedavisi. In: Umut S, Yıldırım N; eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul 2005: 146-160
126. Roisin RR. COPD Exacerbations-5: Management. Thorax. 2006; 61: 535-544.
127. Öngen HG. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Pulmoner Emboli. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 236-255.
128. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ, O'Donnell WJ, Reilly JJ, Ginns L, Mentzer S, Wain J, Speizer FE. Genetic Epidemiology of Severe Early-onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1770-1778.

129. O'Donnel DE., Webb KA. Breathlessness in patients with severe chronic airflow limitation: physiologic correlations. *Chest* 1992; 102: 824–831.
130. Wegner RE, Jorres RA, Kirsten DK, Magnussen H. Factor analysis of exercise capacity, dyspnoea ratings and lung function in patients with severe COPD. *Eur. Resp. J.* 1994; 7: 725–729.
131. Postma DS, Burema J, Gimeno F, May JF, Smit JM, Steenhuis EJ, Weele LTVD, Sluiter HJ. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1979; 119: 357–367.
132. Damsgaard T, Kok-Jensen A. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Med. Scand.* 1974; 196: 103–108.
133. Larson RK, Barman ML, Kueppers F, Fudenberg HH. Genetic and environmental determinants of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1970; 72: 627-632.
134. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Have a Significant Risk of Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1419-1424.