



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

KOAH'LI HASTALARDA TANISAL DEĞİŞİM

Dr. Gülşah ORHAN TIRAŞÇI

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali KOCABAŞ**

ADANA-2020



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

KOAH'LI HASTALARDA TANISAL DEĞİŞİM

Dr. Gülşah ORHAN TIRAŞÇI

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali KOCABAŞ**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ali KOCABAŞ'a,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Prof. Dr. İsmail HANTA, Doç. Dr. Sedat KULECİ, Doç. Dr. Ezgi Özyılmaz, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin SAYGIDEĞER, Uzm. Dr. Oya BAYDAR ve Uzm. Dr. Efraim GÜZEL'e;

Klinikte birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım, samimiyetle iyi kötü her anıma yürekten ortak olan ve dostluklarıyla bana her zaman güç veren değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Gözde YILMAZ, Sevgi ATAŞ, Dr. Gülnura GANBAROVA ve Dr. Nazife BALCI SAYGILI'ya;

Asistanlık süresi boyunca Göğüs Hastalıkları kliniğinde beraber çalıştığım ve bu zorlu süreci kolaylaştıran bütün asistan arkadaşlarıma, başta Hayriye TURGUT olmak üzere tüm hemşire ablalarım ve arkadaşlarıma, tüm personellerimize, tüm sekreterlerimize, tüm solunum fonksiyon testi ve bronkoskopi ekibine;

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman beni destekleyen annem Nermin ORHAN, babam Osman ORHAN, kardeşim Özge ORHAN ÖZGÜL ve Selim ÖZGÜL'e;

Her zaman olduğu gibi bu süreçte de ilgisini, sevgi ve sabrını esirgemeyen, en büyük destekçim, sevgili eşim Emre TIRAŞÇI'ya;

Ve, varlığının haberini aldığımız günden itibaren her zaman bana güç veren, bu süreçte yaşadığım tüm zorluklara rağmen hep yüzümü güldüren biricik kızım Nefes'e, Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülşah ORHAN TIRAŞÇI

Adana, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
SİMGE VE KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Risk Faktörleri.....	5
2.1.3.1. Genetik Faktörler	6
2.1.3.2. Yaş ve Cinsiyet	6
2.1.3.3. Akciğer Büyüme ve Gelişmesi.....	6
2.1.3.4. Zararlı Partikül ve Gazlara Maruziyet.....	7
2.1.3.5. Sosyoekonomik Durum ve Beslenme	7
2.1.3.6. Astım ve Havayolu Hiperreaktivitesi.....	7
2.1.3.7. Kronik Bronşit.....	8
2.1.3.8. Enfeksiyonlar	8
2.1.4. KOAH’da Nedenlerin Nedeni: Sağlığın Sosyal Belirleyicileri	8
2.1.5. Patogenez ve Patofizyoloji.....	9
2.1.5.1. Patogenez	9
2.1.5.2. Patofizyoloji	10
2.1.5.2.1. Hava Akımı Kısıtlılığı ve Hava Hapsi	10
2.1.5.2.2. Gaz Değişim Bozuklukları.....	10
2.1.6. Tanısal Yaklaşım ve Hastalığın Değerlendirilmesi	10
2.1.6.1. Semptomlar	10
2.1.6.2. Fizik Muayene.....	11

2.1.6.3. Spirometre	11
2.1.6.4. Akciğer Görüntüleme	12
2.1.6.5. Oksimetre ve Arter Kan Gazları	12
2.1.6.6. Ayırıcı Tanı	12
2.1.7. KOAH Tanısında Sorunlar	13
2.1.8. KOAH'da Birleşik Değerlendirme	15
2.1.9. Stabil KOAH Tedavisi	15
2.1.10. KOAH Atak ve Tedavisi	16
2.1.11. Tanısal Değişim Mümkün Mü?	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Araştırmanın Tipi	18
3.2. Araştırmanın Evreni	18
3.3. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları	18
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ	31
7. KAYNAKLAR	32
8. EKLER	36
8.1. Ek-1. CAT skorlaması	36
8.2. Ek-2. Modifiye British Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası	37
9. ÖZGEÇMİŞ	38

TABLÖLÄR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hastaların ilk başvuru ve son değerdendirmedeki, demografik ve klinik özellikleri	21
Tablo 2. Hastaların izlem süresi	22
Tablo 3. Hastaların ilk başvurudan sonra polikliniğē başvuru sayısı	22
Tablo 4. KOAH'lı hastalarda son değerdendirmede ilk başvurudaki spirometrik evrelere göre tanısal değışim	22
Tablo 5. KOAH'lı hastalarda sigara içme durumuna göre tanısal değışim	23
Tablo 6. Tanısal değışimin belirleyicileri.....	23
Tablo 7a. Multivariate Lojistik regresyon analizi.....	25
Tablo 7b. Multivariate Lojistik regresyon analizi	25
Tablo 8. Post bronkodilatör (pb) spirometrik değerdelerin başlangıç ve son değerdeleri	26
Tablo 9. KOAH'lı hastaların ilk başvurularındaki GOLD spirometrik evrelerinin son değerdendirmede değışimi	26

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. KOAH gelişiminde risk faktörleri.....	6
Şekil 2. Akciğer fonksiyonlarının doğal seyri.....	7
Şekil 3. Sağlığın sosyal belirleyicileri.....	9
Şekil 4. KOAH’da tanı.....	12
Şekil 5. Bir sendrom olarak KOAH	14
Şekil 6. KOAH’ da birleşik değerlendirme (GOLD 2020)	15
Şekil 7. GOLD 2019 raporu ABCD evrelemesine göre başlangıç tedavi önerileri	16
Şekil 8. Çalışma akış şeması.....	20



SİMGE VE KISALTMALAR

ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BMI	: Body Mass Index
BT	: Bilgisayarlı Tomografisi
CAT	: KOAH Değerlendirme Anketi
DALY	: Hastalık Yüğü
Eoz	: Mikrolitredeki Kan Eozinofil Hücre Sayısı
FEV1	: 1. saniyedeki Zorlu Ekspiryum Volümü
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GBD	: Global Burden of Disease
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GÖR	: Gastroözofageal Reflü
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HFNC	: Highflow Oxygen Therapy by Nasal Canul
İKS	: İn hale Kortikosteroid
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Uzun Etkili Beta 2 Agonist
LAMA	: Uzun Etkili Antimuskarinik Ajan
mMRC	: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi
NIV	: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
PB	: Post bronkodilatör
PFT	: Pulmonary Function Test
PR	: Pulmoner Rehabilitasyon
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TB	:Tüberküloz
USOT	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

KOAH'lı Hastalarda Tanısal Değişim

Amaç: KOAH oldukça yaygın bir kronik hava yolu hastalığıdır ve çok büyük kişisel ve sosyal etkiye sahiptir. Hastalık tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda yapılan çalışmalar KOAH'ın daima ilerleyeci ve geri dönüşümsüz bir hastalık olmadığını işaret etmektedir. Bu çalışmanın amacı, KOAH'lı hastalarda tanısal değişimi ($pb\ FEV_1/FVC > \%70$ haline gelmesi) ve bu duruma etki eden faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, 2012-2014 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD. polikliniğinde, hastane kayıt sisteminden (Enlil HBYS) bakılarak, KOAH tanısı konulduğu saptanan 855 hastadan, 2019-2020 yıllarında hastaların ilk başvuru dosyalarının değerlendirilmesi sonucu kesin KOAH olduğu anlaşılan 358 hasta dahil edilmiştir. Başvuru anında postbronkodilatör SFT'si olmayan, SFT'si reversibl obstruktif olan, hiç SFT'si olmayan, SFT'si normal olan, Astım-KOAH overlap sendromu tanısı olan, SFT'si restriktif olan, interstisyel akciğer hastalığı tanısı olan veya bronşektazi öyküsü olan 497 hasta çalışmadan dışlanmıştır.

Kesin KOAH olduğu saptanan 358 hasta, son değerlendirme için kliniğe davet edilmiş, fakat telefon numarası kullanıma kapalı olanlar ($n=82$), kliniğe son değerlendirme için gelmeyi reddeden hastalar ($n=53$) ve solunum yetmezliğine bağlı exitus olan hastalar ($n=64$) çalışmaya dahil edilememiştir. Sonuç olarak, çalışmada ilk başvurularında kesin KOAH'a sahip olduğu belirlenen ve son değerlendirme için kliniğe başvuran 159 hasta incelenmiştir. Toplanan veriler SPSS 23.0 paket programı aracılığıyla analiz edilerek değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 159 hastanın % 81.8 i erkek, %18.9 u kadın; hastaların ilk başvurudaki yaş ortalaması 60.6 ± 8.6 yıldır. Hastalar ilk başvurudan itibaren ortalama 6.3 ± 0.5 yıl sonunda yeniden değerlendirilmiştir. Tanısal değişim, 159 hastanın 19'unda (%11,9) gözlenmiştir. Çalışmada, ilk başvuru ve son değerlendirme arasında hastalarda sigara içme oranının azaldığı, buna karşın asemptomatik hasta oranının anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Kadın cinsiyetin, yüksek BMI'in, komorbidite yokluğunun, üniversite ve üstü eğitim düzeyinin ve ilk başvurudaki düşük GOLD spirometrik evresinde olmanın tanısal değişim prevalansındaki artışla ilişkili olduğu görülmüştür. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde kadın cinsiyette olma ile üniversite ve üstü eğitim düzeyine sahip olmanın tanısal değişim prevalansını ileri derecede artırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada, hastaların %50'den fazlasının başlangıçtaki GOLD spirometrik evresinin değişebildiği ve % 30'a yakın bir kısmında başlangıçtaki GOLD spirometrik evresinin gerileyebildiği görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda; KOAH'lı hastaların bir kısmında zaman içerisinde hava akımı obstrüksiyonunun düzeldiği, bir diğer ifade ile tanısal değişim geliştiği, bir kısmında ise başlangıçtaki GOLD spirometrik evresinin gerilediği saptanmıştır. Bu bulgular bize KOAH'ın daima ilerleyeci olduğu ve zamanla kötüleştiği görüşünün kabul edilebilir olmadığını düşündürmektedir. Daha geniş gruplarda prospektif olarak yapılacak çalışmaların, tanısal değişimin boyutları ve değişimi etkileyen faktörleri ortaya çıkararak, bu önemli halk sağlığı sorunun çözümüne önemli katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: KOAH, Tanı, Tanısal değişim



ABSTRACT

Diagnostic Instability in Patients with COPD

Objective: COPD is a quite common chronic respiratory tract disease and it has huge personal and social effects. This disease is a significant public health problem all over the world. Recent studies pointed out that COPD is not a disease which is necessarily progressive and irreversible. The aim of this study is to investigate the diagnostic instability in patients with COPD (changing into $\text{FEV}_1/\text{FVC} > 70\%$) and the factors that are effective on this situation.

Material and method: Hospital Registration System (Enlil HBYS) was checked and it was found that 855 patients were diagnosed COPD in Çukurova University Faculty of Medicine Balcalı Hospital Chest Diseases Department between 2012 and 2014 with COPD. Their first application files were evaluated in the years of 2019-2020 and 358 of them who were diagnosed with definite COPD were included in the study. 497 patients who did not have post bronchodilator PFT, who had reversible obstructive PFT, who did not have any PFT, who had normal PFT, who had diagnosis of asthma-COPD overlap syndrome, whose PFT was restrictive, who had diagnosis of interstitial lung disease and who had bronchiectasis history were excluded from the study.

358 patients with definite diagnosis of COPD were invited to the clinic for the final evaluation. However, the patients whose mobile phones were switched off ($n=82$), who refused to come to the clinic for the final evaluation ($n=53$) and who became exitus ($n=64$) could not be included in the study. As a conclusion, 159 patients who were diagnosed with definite COPD in their first application and who came to the clinic for the final evaluation were investigated. The collected data were analysed and evaluated using the SPSS 23.0 package program.

Results: Of the 159 patients included in the study, 81.8% were male and 18.9% were female; the average age of the patients was 60.6 ± 8.6 years during their first application. The patients were re-evaluated an average of 6.3 ± 0.5 years after the first application. Diagnostic instability was observed in 19 (11.9%) of 159 patients. It was seen that smoking rate of the patients decreased between their first application and final evaluation. On the other hand, it was determined that the rate of asymptomatic patients increased significantly. It was also found that the gender of female, high BMI, lack of comorbidity, educational level of university or higher, being in the phase of low GOLD spirometric in the first application were in correlation with the increase in the diagnostic instability prevalence. The multi-variable regression analysis revealed that being a female and having an educational level of university or higher resulted in a severe increase in the diagnostic instability prevalence. In this study, it was concluded that more than 50% of patients may change the initial GOLD spirometric stage and nearly 30% of the may regression the initial GOLD spirometric stage.

Conclusions: In our study, we found that in a portion of copd patients, air flow obstruction was recovered by the time, in other words a diagnostic instability has

developed, but in an other portion of COPD patients, spirometric stage of COPD had regressed according to initial GOLD spirometric stage. These findings support that it is not always acceptable that COPD is both progressive and deteriorated by the time. In conclusion, we argue that prospective studies with larger groups will reveal the dimensions of diagnostic instability and the factors that are effective on the change and will contribute to the solution of this significant public health problem.

Key words: COPD, Diagnosis, Diagnostic instability



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH); genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi düzeyde maruziyetin neden olduğu hava yolu ve/veya alveoler anormalliklerden kaynaklanan yerleşik solunumsal semptomlar ve hava akımı sınırlaması ile karakterize yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (GOLD 2020).¹

KOAH oldukça yaygın bir kronik hava yolu hastalığıdır ve çok büyük kişisel ve sosyal etkiye sahiptir. Hastalık tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur.²

KOAH dünyada en yaygın görülen üçüncü ölüm nedenidir ve küresel nüfusta her 10 yetişkinden birinin bu hastalığa sahip olduğu düşünülmektedir. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması (GBD), 1990-2015 yılları arasında KOAH prevalansının %44.2 arttığını ve 2017 yılında 300 milyon kişiyi etkilediğini tahmin etmektedir. KOAH, 2017 yılında tüm dünyada yaklaşık 3.2 milyon ölüme neden olmuştur ve ölüm sayılarında 2007-2017 arasında %17.5 artış saptanmıştır. 2040 yılına kadar KOAH' dan ölümlerin %32 artacağı ve yılda 4.4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.^{3,4}

KOAH Türkiye'de en çok ölüme neden olan 3. hastalıktır ve her yıl 30 bine yakın kişi bu hastalıktan ölmektedir. Türkiye' de 4 milyon civarında KOAH'lı hasta bulunduğu tahmin edilmektedir. Hastalık yükü (DALY) 1990-2013 arasında %13 artmıştır. Sigara içme salgınının 2012'den beri tekrar artmaya başlaması, bir il dışında Türkiye'nin tüm illerinde hava kirliliği düzeyinin Dünya Sağlık Örgütü eşik düzeyinin üstünde olması ve sağlığın sosyal belirleyecilerin giderek bozulması, Türkiye'de önümüzdeki yıllarda hastalık yükünün daha da artacağını düşündürmektedir.^{2,5}

KOAH'la ilgili kalıplaşmış yarı-yetim, önlemez, tedavi edilemez anlayışı, son yıllarda yürütülen araştırmaların onun patogenezi, nedenleri ve klinik görünümüne pencere açmasıyla önemli oranda değişmeye başlamıştır. Son on yılda; KOAH'ın sadece yetişkin dönemde akciğer fonksiyonlarında hızlı azalma ile değil, hastaların en az yarısında, intrauterin ve erken çocukluk döneminde karşılaşılan risk faktörlerinin neden olduğu yetersiz akciğer gelişimi nedeniyle gelişebildiği, tek bir hastalık olmayıp, farklı patofizyoloji, prognoz ve tedavi özelliklerine sahip hastalıkları içeren bir şemsiye tanımlama, bir sendrom olduğu, sadece bir akciğer hastalığı olmayıp, farklı akciğer ve akciğer dışı komponentlere sahip olduğu, daima ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir

hastalık olmadığı, şiddetinin sadece akciğer fonksiyonu (FEV₁) ile belirlenmeyip, semptomların düzeyi, amfizem varlığı, alevlenme sıklığı ve komorbiditelerin de sağlık durumu ve hasta çıktılarının katkıda bulunduğu, hem klinik hem de biyolojik düzeyde çok bileşenli (kompleks), hastadan hastaya büyük çeşitlilik gösteren ve her hastada zaman içinde büyük değişkenlik gösteren (heterojen) bir hastalık olduğu anlaşılmıştır.²

KOAH'ın temel özelliği, hastalarda meydana gelen yerleşik hava akımı kısıtlanmasıdır. Küçük hava yollarının yeniden yapılanması ve parankimin amfizematöz yıkımı sonucu elastik geri çekim gücünün (recoil) azalması, FEV₁' in ilerleyici azalmasına, akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamamasına ve sonuçta statik ve dinamik hiperinflasyona neden olur. Küçük hava yolu duvarının kalınlaşması ve akciğer doku harabiyetine yol açan mekanizmalar çok iyi bilinmemektedir. Fakat, sürecin karmaşık genetik belirleyiciler, akciğer büyümesi ve çevresel uyaranlar zemininde birbiriyle etkileşim halindeki çok faktörlü patobiyolojik bir süreç olduğu düşünülmektedir.¹

Kronik nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları olan ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. Kesin tanı için spirometrik inceleme gereklidir. Post bronkodilatör (pb) FEV₁/FVC < %70 olması, kalıcı hava akımı kısıtlanması varlığını doğrular. Bu sonuç, uygun semptomları ve zararlı etkenlere maruziyet öyküsü bulunanlarda KOAH tanısını doğrular.¹ Fakat, günümüzde KOAH'lı hastaların %65-80'inin henüz tanı almamış olduğu (yetersiz tanı) görülmektedir. Buna ek olarak, birinci basamakta KOAH tanısı konmuş hastaların yaklaşık %30-50'si ise aşırı tanı/yanlış tanı konmuş, KOAH bulunmayan hastalardır.²

Son yıllarda yayınlanan çalışmalar, KOAH ile ilgili mevcut anlayışımızı ve tanısal yaklaşımlarımızı yeniden sorgulamamız gerektiğini düşündürmektedir. Nitekim, KOAH' ın tanımlayıcı özelliği olan hava akımı kısıtlanmasının, her zaman KOAH' ın tipik semptomlarının varlığına ve/veya hastalığın morbid patolojisine eşlik etmediği uzun süredir bilinmektedir. Bu nedenle GOLD 2020 rehberinde stabil KOAH'lı hasta değerlendirmesinde (ABCD) spirometri kullanımı önerilmemektedir.¹

Buna ek olarak: (a) Toplum tabanlı çalışmalarda spirometrik olarak tanı konulmuş KOAH' lı hastalar arasında küçük, fakat anlamlı boyutlardaki bir grupta hastalığın etiolojisi saptanamamaktadır (Nedeni bilinmeyen KOAH), (b) Yapılan çalışmalarda spirometrik olarak tanı konmuş KOAH' lı hastaların %25-30' unun asemptomatik

oldukları saptanmıştır, (c) KOAH' lı hastaların %25-40' ı hiç sigara içmemiş kişilerdir, (d) Halen sigara içen veya bırakmış sigara içicilerin, spirometriteri normal olmasına karşın, %50' sinde, KOAH benzeri semptomlar (alevlenmeler dahil) görüldüğü ve bu kişilerin yarısının semptomları için IKS ve uzun etkili bronkodilatör kullandıkları bildirilmiştir (pre-KOAH), (e) Halen sigara içen veya bırakmış ve spirometrik incelemesi normal bulunan sigara içicilerin bir kısmında çekilen toraks CT'de amfizem ve/veya havayolu anormallikleri saptanmaktadır, (f) Düşük gelirli ülkelerde KOAH benzeri semptomları olan hastalarda KOAH için tipik hava akımı kısıtlamasını yansıtan spirometrik bozulmadan ($pbFEV_1/FVC < \%70$) çok, yetersiz akciğer gelişimini yansıtan düşük FVC değerleri gözlenmektedir, (g) Hafif-orta şiddetli KOAH' lı hastaların %15-20 sinde zaman içinde spirometrinin normale döndüğü görülmektedir, (h) Hava akımı kısıtlamasında eşik değer olarak farklı spirometrik eşik değerlerin (sabit oran, LLN, z-skoru vb) bulunması, prevalans çalışmalarında %200' e varan farklılıklara neden olmaktadır.²

Son beş yılda yapılan çalışmalar KOAH'ın zorunlu olarak ilerleyeci ve geri dönüşümsüz bir hastalık olmadığını işaret etmektedir. Aaron ve arkadaşları Akciğer Sağlığı Çalışması (N=5861, çalışma süresi = 5 yıl) ve CanCOLD çalışması (N=1551, çalışma süresi = 4 yıl) adındaki 2 prospektif kohort çalışmasının verilerini analiz etmişler ve tanısal değişim oranlarını (hava akımı obstrüksiyonunun düzelmesi, bir diğer ifade ile $pbFEV_1/FVC$ 'nin $>\%70$ hale gelmesi) sırasıyla % 12.0 ve %27.2 olarak bulmuşlardır.⁶ Schermer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tanıdan 1 veya 2 yıl sonra hastaların yaklaşık dörtte birinde yerleşik hava akımı obstrüksiyonunda düzelme ($pbFEV_1/FVC >\%70$ hale gelmesi) saptanmıştır.⁷ Bu durum, GOLD 2020 raporunda hastaların solunum fonksiyon testinde post bronkodilatör FEV_1/FVC ölçümü %60-80 arasında bulunduğunda, değişik zamanlarda bu testin tekrarlanarak hava akımı obstrüksiyonu varlığı veya yokluğunun doğrulanması önerisinin yer almasına neden olmuştur.¹

Bu çalışmada, bölgemizde izlenen KOAH'lı hastalarda zaman içerisinde tanısal değişim olup olmadığını ve bu duruma etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi düzeyde maruziyetin neden olduğu hava yolu ve/veya alveoler anormalliklerden kaynaklanan persistan solunum semptomları ve hava akımı sınırlaması ile karakterize yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (GOLD 2020).¹

KOAH için karakteristik olan kronik hava akımı kısıtlılığına, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ve parankim harabiyetinin (amfizem) katkısı olmaktadır. Bu değişiklikler daima aynı anda meydana gelmemekte, zamanla farklı oranlarda gelişmektedir. Kronik inflamasyon küçük havayollarında daralma ve akciğer parankiminde harabiyet yapan yapısal değişikliklere neden olmakta, böylece küçük havayollarında alveolar tutunma alanlarının kaybı ve akciğer elastik recoil özelliğinde azalma ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler ekspiryum esnasında havayollarının açık kalma süresinde kısaltmaya neden olmaktadır. Küçük hava yollarının kaybı, KOAH'ın temel özellikleri olan hava akımı kısıtlanması ve mukosiliyer fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Yaygın kullanılan ve tekrarlanabilir bir yöntem olan spirometri ile hava akımı kısıtlanması ölçülmektedir.⁸

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH oldukça yaygın bir kronik hava yolu hastalığıdır ve çok büyük kişisel ve sosyal etkiye sahiptir. Hastalık tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur.²

KOAH dünyada en yaygın görülen üçüncü ölüm nedenidir ve küresel nüfusta her 10 yetişkinden birinin bu hastalığa sahip olduğu düşünülmektedir. Küresel Hastalık Yüklü Çalışması (GBD), 1990-2015 yılları arasında KOAH prevalansının %44.2 arttığını ve 2017 yılında 300 milyon kişiyi etkilediğini tahmin etmektedir. KOAH, 2017 yılında tüm dünyada yaklaşık 3.2 milyon ölüme neden olmuştur ve ölüm sayılarında 2007-2017 arasında %17.5 artış saptanmıştır. 2040 yılına kadar KOAH' dan ölümlerin %32 artacağı ve yılda 4.4 milyona ulaşacağı öngörülmektedir.^{3,4}

KOAH Türkiye’de en çok ölüme neden olan 3. hastalıktır ve her yıl 30 bine yakın kişi bu hastalıktan ölmektedir. Türkiye’ de 4 milyon civarında KOAH’lı hasta bulunduğu tahmin edilmektedir. Hastalık yükü (DALY) 1990-2013 arasında %13 artmıştır. Sigara içme salgınının 2012’den beri tekrar artmaya başlaması, bir il dışında Türkiye’nin tüm illerinde hava kirliliği düzeyinin dünya sağlık örgütü eşik düzeyinin üstünde olması ve sağlığın sosyal belirleyecilerin giderek bozulması, Türkiye’de önümüzdeki yıllarda hastalık yükünün daha da artacağını düşündürmektedir.^{2,5}

Gelişmiş ülkelerde muhtemelen kadınlarda sigara içme davranışının yaygınlaşmasıyla KOAH prevalansı ve mortalitesi kadın ve erkeklerde eşitlenmeye başlamıştır. Düşük gelirli ülkelerde yetersiz akciğer gelişimi, iç ve dış ortam hava kirliliği ve tütün kullanımı kombinasyonu çok daha erken yaşlarda (40 yaş) ve özellikle kadınlarda KOAH gelişimine yol açabilmektedir.⁸

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH, genlerin ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşur. Kişi yaşamının herhangi bir döneminde KOAH’a yol açan risk faktörleri ile karşılaşmış olabilir. Doğumdan önceki dönemde anneye ait risk faktörleri, bebeğin düşük akciğer fonksiyonları ile doğumuna neden olurken, büyüme dönemindeki risk faktörleri kişinin maksimum akciğer fonksiyonlarına ulaşmasını engeller. Üzerinde en çok çalışma yapılan KOAH risk faktörü sigara içimi olmasına rağmen, yapılan epidemiyolojik çalışmalar sigara içmeyenlerde de kronik hava akımı kısıtlaması gelişebileceğini ortaya koymuştur.⁹ Daha yoksul ülkelerde olumsuz iç ortam hava kalitesi, dış ortam hava kirliliğinde yoğun artış ve ekonomik olumsuzlukların sonucu olarak düşük akciğer fonksiyonu ile doğan çocukların sayısındaki artış, günümüzde KOAH’ın yeni ortaya çıkan temel yürütücüleridir (Şekil 1).²

KOAH Gelişiminde Risk Faktörleri



Şekil 1. KOAH gelişiminde risk faktörleri²

2.1.3.1. Genetik Faktörler

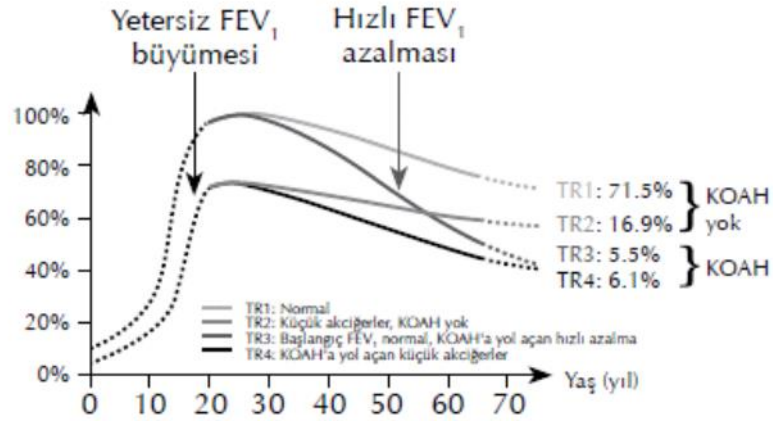
KOAH için en iyi bilinen genetik risk faktörü, ağır kalıtsal α -1 antitripsin eksikliğidir. Bu genotipi taşıyan bireyler erken yaşta ağır KOAH gelişme riski taşımaktadırlar. Belirgin bir risk faktörü olmayan, 40 yaş altında, özellikle akciğer alt loblarda amfizem görünümü olan, KOAH tanısı alan hastalarda ATT eksikliği araştırılmalıdır.¹⁰

2.1.3.2. Yaş ve Cinsiyet

İleri yaş KOAH için risk faktörleri arasında yer almaktadır. Geçmişte yapılan çalışmalarda erkeklerde KOAH görülme sıklığı ve mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Günümüzde yapılan çalışmalarda ise, özellikle gelişmiş ülkelerde, kadın ve erkek prevalansının eşit olduğu bildirilmiştir.⁴

2.1.3.3. Akciğer Büyüme ve Gelişmesi

Gebelik ve doğumda oluşan süreçler ile çocukluk ve adolesan dönemdeki maruziyetler, akciğer büyümesini etkiler.^{11,12} Ulaşılan maksimum akciğer fonksiyon düzeyinin (spirometri ile ölçülen) düşük bulunması, KOAH gelişimi açısından artmış riske sahip bireyleri belirlemede yardımcı olabilir (Şekil 2).^{13,14}



Şekil 2. Akciğer fonksiyonlarının doğal seyri: KOAH gelişiminde iki yol: (TR3) Erken yetişkinlik döneminde normal akciğer fonksiyonu, yetişkin dönemde hızlı FEV1 azalmasına bağlı KOAH gelişimi. (TR4) Erken yetişkinlik döneminde düşük akciğer fonksiyonu, ileri yaşlarda KOAH gelişimi ⁸

2.1.3.4. Zararlı Partikül ve Gazlara Maruziyet

Küresel Hastalık Yüğü 2017 çalışmasına göre, KOAH'dan ölümlerde sigara içiminin (aktif ve pasif) katkısı %43, hava kirliliğinin (dış ortam partikül madde kirliliği, iç ortam katı yakıt kullanımına bağlı hava kirliliği ve dış ortam ozon kirliliği) katkısı %43 ve mesleki partikül madde, gaz ve dumana maruziyetin katkısı %14'dür (Şekil 6). Buna göre, davranışsal risk faktörlerinin (sigara içimi) rolü %43'de kalırken, çevresel risk faktörlerinin (hava kirliliği ve mesleki partikül, gaz ve dumanlara maruziyet) KOAH mortalitesindeki rolü %57'e çıkmaktadır.²

2.1.3.5. Sosyoekonomik Durum ve Beslenme

Yoksulluk, kalıcı olarak hava akımı obstrüksiyonu ile, düşük sosyoekonomik durum ise KOAH gelişme riskindeki artışla ilişkilendirilmektedir.¹⁵⁻¹⁷ Malnutrisyon ve kilo kaybı solunum kas gücü ve kas kütlesini azaltarak, egzersiz kapasitesinde azalmaya ve yüksek morbiditeye neden olur. Beden kitle indeksi (BKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır.¹⁸

2.1.3.6. Astım ve Havayolu Hiperreaktivitesi

Astım kronik hava akım obstrüksiyonu ve KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease çalışmasında astımlı yetişkinlerin KOAH olma riskinin 12 kat yüksek olduğu ve bu hastalarda %20

oranında geri dönüşümsüz hava akım obstrüksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada genel nüfusta sigara için atfedilen risk %39 iken hava yolu aşırı duyarlılığı için %15 olarak bulunmuş ve risk faktörleri arasında sigaradan sonra 2. sırada gösterilmiştir.¹⁹

2.1.3.7. Kronik Bronşit

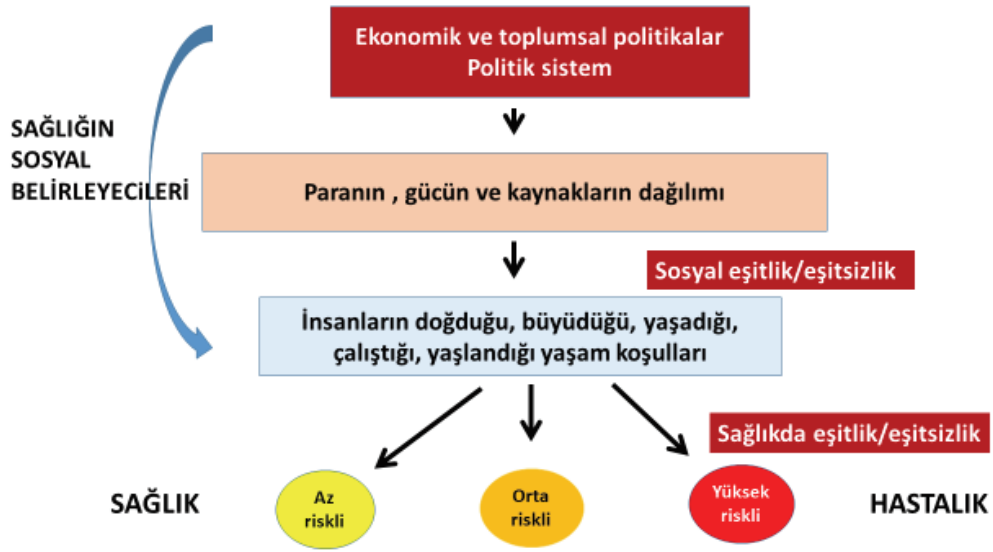
Yapılan çalışmalar, kronik bronşitin artmış akciğer fonksiyon azalması ile ilişkili olmadığını göstermiştir.^{20,21} Bununla birlikte bazı çalışmalar, mukus hipersekresyonunun FEV1 azalmasına yol açtığını ve sigara içen genç yetişkinlerde kronik bronşit varlığının KOAH gelişme riskini arttırdığını bildirmişlerdir.^{22,23}

2.1.3.8. Enfeksiyonlar

Solunum sistemi enfeksiyonlarının KOAH etyolojisi, patogenezi ve KOAH'ın doğal seyrinde etkileri olduğu bilinmektedir. Çocukluk çağından geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonlarının akciğer gelişimini olumsuz yönde etkilediği ve erişkin yaş akciğer fonksiyonlarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.²⁴

2.1.4. KOAH'da Nedenlerin Nedeni: Sağlığın Sosyal Belirleyicileri

İnsanların ve toplumların sağlık durumu, büyük oranda çok çeşitli belirleyecinin karmaşık etkileşimi tarafından belirlenir. Sağlığın belirleyicileri, çok çeşitli kişisel, sosyal, ekonomik ve çevresel faktörü (erken çocukluk gelişimi, eğitim düzeyi, iş ve çalışma koşulları, gelir ve sosyal statü, barınma koşulları, sosyal çevre, fizik çevre, sosyal destek ağı, yaşam stili, kişisel sağlık pratikleri ve baş etme becerileri, toplumsal cinsiyet, kültür, nitelikli sağlık hizmetlerine ulaşım vb) içerir. Sağlığın bu sosyal belirleyicilerinin kombinasyonu ve karşılıklı etkileşimi sonucu, bireylerin ve toplumların sağlık durumlarında farklılıklar oluşur (Şekil 3).²



Şekil 3. Sağlığın sosyal belirleyicileri

Sağlıkta eşitsizlik, solunum sistemi hastalıklarında, diğer sistem hastalıklarına göre daha yaygındır. Bunun da nedeni, farklı toplumsal grupların yaşadıkları çevrelerdeki farklılıklar ve çevrenin solunum üzerine etkisidir. En düşük gelirli sosyal grupların, en yüksek gelirli sosyal gruplara göre,¹⁴ kat fazla solunum sistemi hastalığına sahip olduğu bildirilmiştir. KOAH mortalitesi, düşük gelirli ülkelerde, özellikle de kişi başına düşen gayrisafi milli gelirin 20 bin doların altında olduğu ülkelerde oldukça yüksektir.²

2.1.5. Patogenez ve Patofizyoloji

2.1.5.1. Patogenez

KOAH'ın temel özelliği tam geri dönüşümü olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır. Küçük hava yollarının remodellingi ve parankimin amfizematöz harabiyeti sonucu elastik geri çekim gücünün (recoil) azalması, FEV1'in ilerleyici azalmasına, akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamamasına ve sonuçta statik ve dinamik hiperinflasyona neden olmaktadır. KOAH'ta izlenen patolojik değişiklikler; akciğerin farklı bölümlerinde gelişen kronik inflamasyonu, tekrarlanan hasar ve onarımdan kaynaklanan yapısal değişiklikleri içermektedir.^{25,26}

2.1.5.2. Patofizyoloji

2.1.5.2.1. Hava Akımı Kısıtlılığı ve Hava Hapsi

KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu eforla daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır. KOAH'da kronik hava akımı obstrüksiyonu, küçük hava yollarında daralma ve akciğer parankim yıkımına (amfizem) bağlı olarak gelişir. Küçük hava yollarındaki inflamasyon, fibrozis ve lümenel eksudanın yaygınlığı FEV₁ ve FEV₁/FVC'deki azalma ve muhtemelen FEV₁'deki hızlı azalma ile koreledir. Periferik hava yollarındaki bu kısıtlama ekspirasyonda giderek artan boyutlarda hava hapsine neden olur. Sonuçta hiperinflasyon gelişir. Statik hiperinflasyon inspiratuvar kapasiteyi azaltır ve genellikle egzersizde oluşan dinamik hiperinflasyonla ilişkilidir. Dinamik hiperinflasyon, dispne artışı ve egzersiz kapasitesinde kısıtlanmaya yol açar. Bu faktörler solunum kaslarının içsel kasılma özelliklerindeki bozulmaya katkıda bulunur. Hiperinflasyonun hastalığın erken dönemlerinde geliştiği ve egzersiz dispnesinin ana mekanizması olduğu düşünülmektedir.²

2.1.5.2.2. Gaz Değişim Bozuklukları

KOAH'ta çeşitli mekanizmalar ile meydana gelen gaz değişim anormallikleri hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır. Bu mekanizmalardan en iyi bilinenler; ventilasyon/perfüzyon (VA/Q) dengesizliği, solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeyel solunum biçimidir.⁸

2.1.6. Tanısal Yaklaşım ve Hastalığın Değerlendirilmesi

2.1.6.1. Semptomlar

Kronik ve progresif dispne, öksürük ve balgam KOAH'ın en karakteristik semptomlarıdır. Olguların %30'una yakın bir oranda balgamlı bir öksürük vardır. Semptomlar hava akımı kısıtlanmasından önce de ortaya çıkabilir. Anlamli hava akımı kısıtlanması, kronik dispne ve/veya öksürük ve balgam çıkarma olmadan da gelişebileceği gibi, bunun tam tersi de mümkündür.

Semptomlar günden güne değişkenlik gösterir. KOAH tanısı temel olarak, hava akımı kısıtlanmasının belirlenmesi ile konmasına rağmen; pratikte tedavi ihtiyacına, semptomların hastanın yaşamı üzerindeki etkisi değerlendirilerek karar verilir.^{27,28}

Dispne, KOAH'ın kardinal semptomudur, fiziksel aktivite kısıtlılığının en önemli nedenidir ve genellikle anksiyete de hastalığa eşlik eder.²⁹ GOLD rehberinde semptomları değerlendirmek için mMRC Dispne ölçeği (ek 1) veya KOAH değerlendirme testi (CAT) (ek 2) kullanılması önerilmektedir.³⁰

2.1.6.2. Fizik Muayene

Erken KOAH evresinde, fizik muayene genellikle normal bulunur. Hastalık ilerledikçe bazı bulgular ortaya çıkar. İleri evrede oldukça karakteristik bulgular görülür. İleri evredeki hastalarda muayenede solunumun ekspirasyon fazı uzamıştır ve ekspirasyonda hışıltı (wheezing) duyulur. Toraks içi gaz volümü artmış olduğundan hipersonorite ve fiçı göğüs sık rastlanan bulgulardır. Ağır obstrüksiyonu olan hastalarda yardımcı solunum kaslarının kullanımı, santral veya periferik siyanoz, büyük dudak solunumu gözlenebilen bulgulardır. Sistemik bulgular genellikle ileri evrede ortaya çıkabilen; kilo kaybı, yağ dokusunda azalma ve kaslarda erime şeklinde gözlenebilen bulgulardır.³¹

2.1.6.3. Spirometre

SFT hastalığın tanısında, evresini belirlemede, hastalığın prognozunu belirlemede ve gelecekteki alevlenmeleri takip etmede kullanılmaktadır. Spirometri, standardize edilmiş, tekrarlanabilir ve hava akım kısıtlanmasını en objektif gösteren yöntemdir. Hastanın öykü ve fizik muayene bulguları KOAH tanısı için bize fikir verebilir fakat kesin tanı spirometri ile konulur. Bronkodilatatör sonrası yapılan testte FVC (zorlu vital kapasite), ilk saniyede dışarı verilen havanın hacmi (bir saniyede zorlu ekspiratuar volüm, FEV1) ölçülmeli ve bu ikisinin birbirine oranı (FEV1/FVC) hesaplanmalıdır. Tanı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV1/FVC oranı %70'den küçükse, hava akımı obstrüksiyonu varlığı doğrulanır. GOLD 2018 kılavuzunda postbronkodilatör FEV1 /FVC= 0.6-0.8 ise tanıyı kesinleştirmek için testin farklı bir zaman diliminde tekrarlanması önerilmiştir. Bazı olgularda biyolojik varyasyonun sonucu olarak bu oranın sonraki ölçümde değişebileceği vurgulanmıştır.⁸

KOAH TANISI



Şekil 4. KOAH'da tanı²

2.1.6.4. Akciğer Görüntüleme

Akciğer grafisi, KOAH tanısı koymada yararlı değildir, fakat alternatif tanıları dışlama ve ciddi komorbiditelerin varlığını göstermede yararlıdır. KOAH ile ilişkili radyolojik değişiklikler; akciğer hiperinflasyon bulguları (diyafragmalarda düzleşme ve retrosternal saydam alanın artışı), akciğerde hiperlüsens görünüm, vasküler işaretlerin erken kesilmesi olarak sayılabilir.²

2.1.6.5. Oksimetre ve Arter Kan Gazları

Oksimetre kulak memesi ya da parmak ucu gibi kanlanmanın fazla olduğu yerlerden ışığın absorpsiyonu yolu ile arteriyel oksijen saturasyonunun (SaO₂) ölçülmesi esasına dayanır. Hastanın oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacı ile kullanılır. Periferik arteriyel oksijen saturasyonu <%92 ölçülen durumlarda hastadan arter kan gazı alınması önerilmektedir.³²

2.1.6.6. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır. Astımda çoğunlukla hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşümlüdür. Öte yandan ağır kontrolsüz astımda fiks hava yolu obstrüksiyonu gelişebilir. Son yıllarda her iki hastalığın birlikte oluşu astım KOAH Overlap (AKO) olarak tanımlanmıştır. Astım komponenti olan olgularda tedavide İKS kullanılması gerekir. Böyle olguların saptanması için öyküde astımla uyumlu olabilecek semptomların sorgulanması ve sinüzit, alerjik rinit gibi ek

hastalıkların incelenmesi gerekir. Bu tür hastaların takiplerinde SFT'deki değişikliklerin monitorize edilmesi gereklidir.³⁰

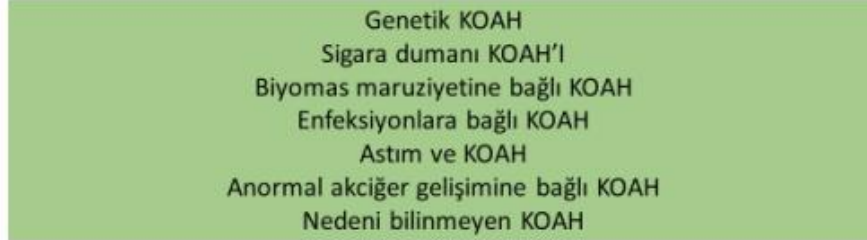
2.1.7. KOAH Tanısında Sorunlar

Son yıllarda elde edilen bazı bilgiler, mevcut KOAH tanı anlayışımızı sorgulamamıza yol açmaktadır. Bunlar: (a) Toplum tabanlı çalışmalarda spirometrik olarak tanı konulmuş KOAH'lı hastalar arasında küçük, fakat anlamlı boyutlardaki bir grupta hastalığın etiolojisi saptanamamaktadır (Nedeni bilinmeyen KOAH), (b) Yapılan çalışmalarda spirometrik olarak tanı konmuş KOAH'lı hastaların %25-30'unun asemptomatik oldukları saptanmıştır, (c) KOAH'lı hastaların %25-40'ı hiç sigara içmemiş kişilerdir, (d) Halen sigara içen veya bırakmış sigara içicilerin, spirometrikleri normal olmasına karşın, %50'sinde, KOAH benzeri semptomlar (alevlenmeler dahil) görüldüğü ve bu kişilerin yarısının semptomları için IKS ve uzun etkili bronkodilatör kullandıkları bildirilmiştir (pre-KOAH), (e) Halen sigara içen veya bırakmış ve spirometrik incelemesi normal bulunan sigara içicilerin bir kısmında çekilen toraks CT'de amfizem ve/veya havayolu anormallikleri saptanmaktadır, (f) Düşük gelirli ülkelerde KOAH benzeri semptomları olan hastalarda KOAH için tipik hava akımı kısıtlamasını yansıtan spirometrik bozulmadan ($pb\ FEV_1/FVC < \%70$) çok, yetersiz akciğer gelişimini yansıtan düşük FVC değerleri gözlenmektedir, (g) Hafif-orta şiddetli KOAH'lı hastaların %15-20'sinde zaman içinde spirometrinin normale döndüğü görülmektedir, (h) Hava akımı kısıtlamasında eşik değer olarak farklı spirometrik eşik değerlerin (sabit oran, LLN, z-skoru vb) bulunması, prevalans çalışmalarında %200'e varan farklılıklara neden olmaktadır.²

Elde edilen bu bilgiler, KOAH'ın tanımlayıcı özelliği olan hava akımı kısıtlamasının, her zaman KOAH'ın tipik semptomların varlığına ve/veya hastalığın morbid patolojisine eşlik etmediğini göstermektedir. Bu durum, hastalık tanımlamasının daraltılarak sigara içimi ile eş anlamlı olarak kullanıldığını düşündürmektedir. Araştırmacılar, tek bir KOAH'ın olmadığı ve KOAH'ın bir sendrom olduğu gerekçesiyle hastalık sınıflandırılmasında KOAH yerine, KOAH'lar denmesinin daha uygun olacağını düşünmektedirler (Şekil 5).²

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları (KOAH'lar)

Farklı çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, kronik solunumsal semptomlar, yapısal pulmoner anormallikler ve/veya akciğer fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir klinik sendromdur.



Şekil 5. Bir sendrom olarak KOAH²

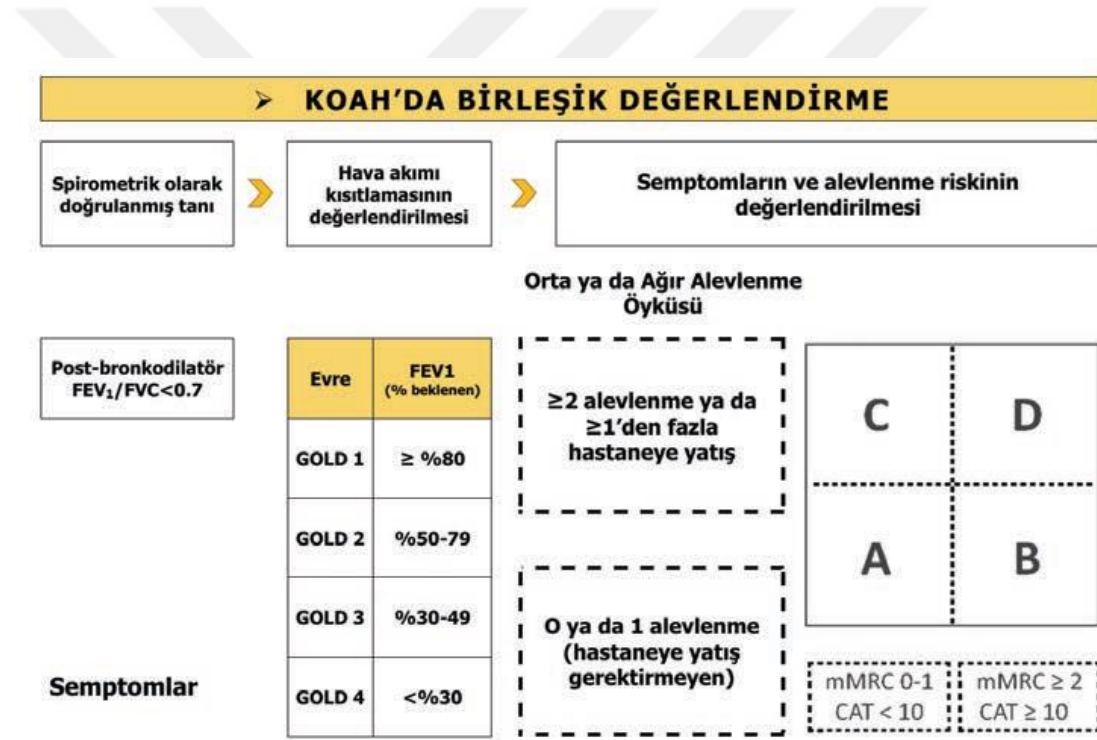
Yetersiz Tanı/ Aşırı Tanı:

Gelişmiş ülkelerde KOAH'lı hastaların sadece %20-35'i KOAH tanısı almıştır. Bu durum, toplumda kronik hava akımı kısıtlamasına sahip hastaların %65-80'inin henüz tanı almamış olduklarını (yetersiz tanı) göstermektedir. Tüm dünya ülkelerinde ise yetersiz tanı oranı ülkeler ve coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar göstermekte ve %10-95 arasında değişmektedir. Küresel düzeyde bakıldığında, yetersiz tanıda sağlık hizmetlerine yetersiz ulaşım ve spirometrinin yetersiz kullanımı en temel nedenler gibi görünmektedir. Aşırı tanı (over-diagnosis) kavramı, herhangi bir zararlı ilişkili olmayan ve hastada bir olaya veya ölüme asla neden olmayacak bir durumun gerçek pozitif tanısını ifade etmektedir. Benign prognoz, böyle bir tanı koymanın hiçbir yararı olmadığı, fakat insanları hasta olarak damgalama ve gereksiz tedavi ile ilişkili yan etkiler nedeniyle zarar verme potansiyeline sahip olduğu anlamına gelmektedir. Aşırı tanı, aşırı vaka bulma (overdetection) veya aşırı tanımlama (overdefiniton) sonucu olabilir.²

Göğüs hastalıklarında aşırı tanı kavramı esas olarak yanlış pozitif tanıyı tanımlamada kullanılmaktadır. Bir hasta gerçekte öyle bir duruma sahip olmadığı halde, bir duruma sahip olarak belirlenmesini işaret eden bu durumu aslında yanlış tanı (misdiagnosis) olarak tanımlamak daha uygun olacaktır. Mevcut bilgilerimize göre, birinci basamakta KOAH tanısı konmuş hastaların yaklaşık %30-50'si aşırı tanı/yanlış tanı konmuş, KOAH' bulunmayan hastalardır. Küresel düzeyde bakıldığında ise aşırı tanı oranı %5-60 arasında değişmektedir.²

2.1.8. KOAH'da Birleşik Değerlendirme

KOAH'da birleşik değerlendirme semptom şiddetine ve alevlenme riskine göre yapılır (Şekil 6). Birleşik değerlendirme için, önce mMRC dispne ölçeği veya CAT testi kullanarak semptomlar belirlenir ve böylece hastalar daha az semptoma sahip olanlar (A ve C grupları) ve daha çok semptoma sahip olanlar (B ve D grupları) olarak sınıflandırılır. Daha sonra da geçen yıl içinde geçirilen alevlenme sayısına ve geçen yıl içinde alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsüne göre hastalar düşük alevlenme riskine sahip olanlar (A ve B grupları) ve yüksek alevlenme riskine sahip olanlar (C ve D grupları) olarak sınıflandırılır. Böylece hastalar dört ana gruba (A, B, C, D) ayrılmış olur. Bu gruplandırmada spirometri kullanılmaz.¹



Şekil 6. KOAH' da birleşik değerlendirme (GOLD 2020)

2.1.9. Stabil KOAH Tedavisi

En az dört haftadan beri akut atak kriterlerine ait bulguların olmadığı KOAH'lı olgular stabil olarak kabul edilirler. KOAH'ta farmakolojik tedavinin amacı semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmektir.¹

Güncellenen GOLD 2019 raporuna göre, semptom seviyelerine ve alevlenme riskine bağlı olarak hastanın tedavisini başlatmak ve arttırmak/azaltmak için kişiselleştirilmiş bir yaklaşım önerilmektedir. Semptomların ve alevlenme riskinin kişiselleştirilmiş değerlendirilmesine göre KOAH'ın farmakolojik yönetiminin başlatılması için ABCD değerlendirme şeması Şekil 7'de gösterilmiştir.³³

≥2 orta atak veya ≥1 hastane yatışı	Grup C LAMA	Grup D LAMA veya LAMA+LABA* veya İKS+LABA** *Çok semptomatik olgularda (CAT>20) **Eoz ≥ 300 ise
≤1 orta atak (hastane yatışı yok)	Grup A Bir bronkodilatör	Grup B Uzun etkili bir bronkodilatör (LABA veya LAMA)
	mMRC 0-1, CAT<10	mMRC ≥2, CAT ≥10

Şekil 7. GOLD 2019 raporu ABCD evrelemesine göre başlangıç tedavi önerileri (LABA: Uzun etkili beta 2 agonist, LAMA: Uzun etkili antimuskarinik ajan, İKS: İnhal kortikosteroid, CAT: KOAH değerlendirme anketi, mMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi, Eoz: Mikrolitredeki kan eozinofil hücre sayısı)³³

Fiziksel aktivite, pulmoner rehabilitasyon programları, hasta eğitimi ve özyönetim, yaşam sonu palyatif bakım, beslenme desteği, hipoksemi tedavisi, ventilatör desteği, bronkoskopik ve cerrahi girişim KOAH'ta non farmakolojik tedavi ayağını oluşturmaktadır.³³

2.1.10. KOAH Atak ve Tedavisi

KOAH alevlenmesi, solunum semptomlarında ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olarak tanımlanmaktadır.¹⁰⁰ Atakların %80'inden fazlası bronkodilatör, kortikosteroid ve antibiyotik gibi farmakolojik tedaviler ile ayaktan takip edilmektedir.³³⁻³⁵

2.1.11. Tanısal Değişim Mümkün Mü?

Son 5 yılda yayınlanan çalışmalara baktığımızda tanısal değişimin mümkün olduğunu görmekteyiz. Aaron ve arkadaşlarının analizini yaptığı 2 prospektif kohort çalışması⁶ sonucuna göre spirometrik olarak kronik hava akımı obstrüksiyonu olan hastaların %15-20'sinde, Schermer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada;⁷ %23,8 inde, Allwood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada;³⁶ % 15.1'inde tanısal değişim gözlenmiştir. Sigarayı bırakmak ve yüksek vücut kitle indeksi bu çalışmalarda tanısal değişimin belirleyicileri olarak bulunmuştur. Akshay Sood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spirometrik evreleri başlangıçta Evre I, GOLD Sınıflandırılmamış ve Evre II olan hastalar için; son SFT lerine bakıldığında tanısal değişim % 16, %35 ve %4 'ünde gözlenmiştir.³⁷ Perez-Padilla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; tanısal değişim FEV1 / FVC <0.70 kullanıldığında % 11.7, FEV1 / FEV6 <LLN kullanıldığında % 5.9, ve GOLD evre 2-4 kriteri kullanıldığında ise hastaların % 4.1'inde gözlenmiştir.³⁸

2020 GOLD klavuzunun bu konudaki önerisi: hastaların solunum fonksiyon testinde postbronkodilatör FEV₁/FVC ölçümü %60-80 arasında bulunduğunda, değişik zamanlarda bu testin tekrarlanarak hava akımı obstrüksiyonu varlığı veya yokluğunun doğrulanması gerekmektedir.¹

En son kılavuzlar doğru yönde ilerliyor gibi görünse de, GOLD KOAH tanısında pek çok kritik noktaya değinmemiştir. Özellikle, tekrarlayan spirometri için bir aralık, bu tür bir takip için bir süre ve yorumlama stratejileri önermemiştir. Sigarayı bırakma ile ilgili tersine çevirme göz önünde bulundurulduğunda, spirometri bırakıldıktan sonra 5 yıl boyunca yıllık olarak tekrarlanmalı mıdır? Alternatif olarak, bir kerelik anormal oran KOAH'ı tanımlamak için yeterli midir? Orandaki değişimin hastalık seyrinde herhangi bir önemi var mıdır? Bu yeni bir fenotip midir? Fonksiyonel anormallik, tek hastalığı tanımlayan kriterden ziyade sadece bir parça mı olmalı? Öyleyse kalıcı hava akımı obstrüksiyonu varlığı veya yokluğunda 'KOAH için olasılık' yaklaşımını düşünmeli miyiz?³⁹

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma, 2012-2014 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde, hastane kayıt sisteminden (Enlil HBYS) bakılarak, KOAH tanısı konulduğu saptanan 855 hastanın, 6-7 yıl sonra, 2019-2020 yıllarında nasıl bir tanısal değişim geçirdiğini araştırmak amacıyla yapılan, retrospektif kohort tipte bir çalışmadır. Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda tanısal değişim; KOAH'ın temel özelliği olan yerleşik hava akımı obstrüksiyonunun düzelmesi, bir diğer ifade ile post bronkodilatör (pb) FEV₁/FVC > %70 haline gelmesi olarak tanımlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni

Bu çalışmaya, 2012-2014 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD. polikliniğinde, hastane kayıt sisteminden (Enlil HBYS) bakılarak, KOAH tanısı konulduğu saptanan 855 hastadan, 2019-2020 yıllarında hastaların ilk başvuru dosyalarının değerlendirilmesi sonucu kesin KOAH olduğu anlaşılan 358 hasta dahil edilmiştir. Başvuru anında postbronkodilatör SFT'si olmayan, SFT'si reversibl obstruktif olan, hiç SFT'si olmayan, SFT'si normal olan, Astım-KOAH overlap sendromu tanısı olan, SFT'si restriktif olan, interstisyel akciğer hastalığı tanısı olan veya bronşektazi öyküsü olan 497 hasta çalışmadan dışlanmıştır.

Kesin KOAH olduğu saptanan 358 hasta, son değerlendirme için kliniğe davet edilmiş, fakat telefon numarası kullanıma kapalı olanlar (n=82), kliniğe son değerlendirme için gelmeyi reddeden hastalar(n=53) ve solunum yetmezliğine bağlı exitus olan hastalar (n=64) çalışmaya dahil edilememiştir. Sonuç olarak, ilk başvurularında kesin KOAH'a sahip olduğu belirlenen ve son değerlendirme için kliniğe başvuran 159 hasta incelenmiştir (Şekil 8).

3.3. Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk başvurularına ait anamnez formlarına göre; sosyo-demografik özellikleri, semptomları, medikal öyküleri ve solunum fonksiyon testi

(SFT) bilgileri kaydedilmiştir. Bu hastalar 6-7 yıl sonra 2019-2020 yıllarında klinik ve spirometrik olarak tekrar değerlendirilmek üzere kliniğe davet edilerek, güncel sosyo-demografik özellikleri, semptomları, medikal öyküleri ve SFT bilgileri kaydedilmiştir.

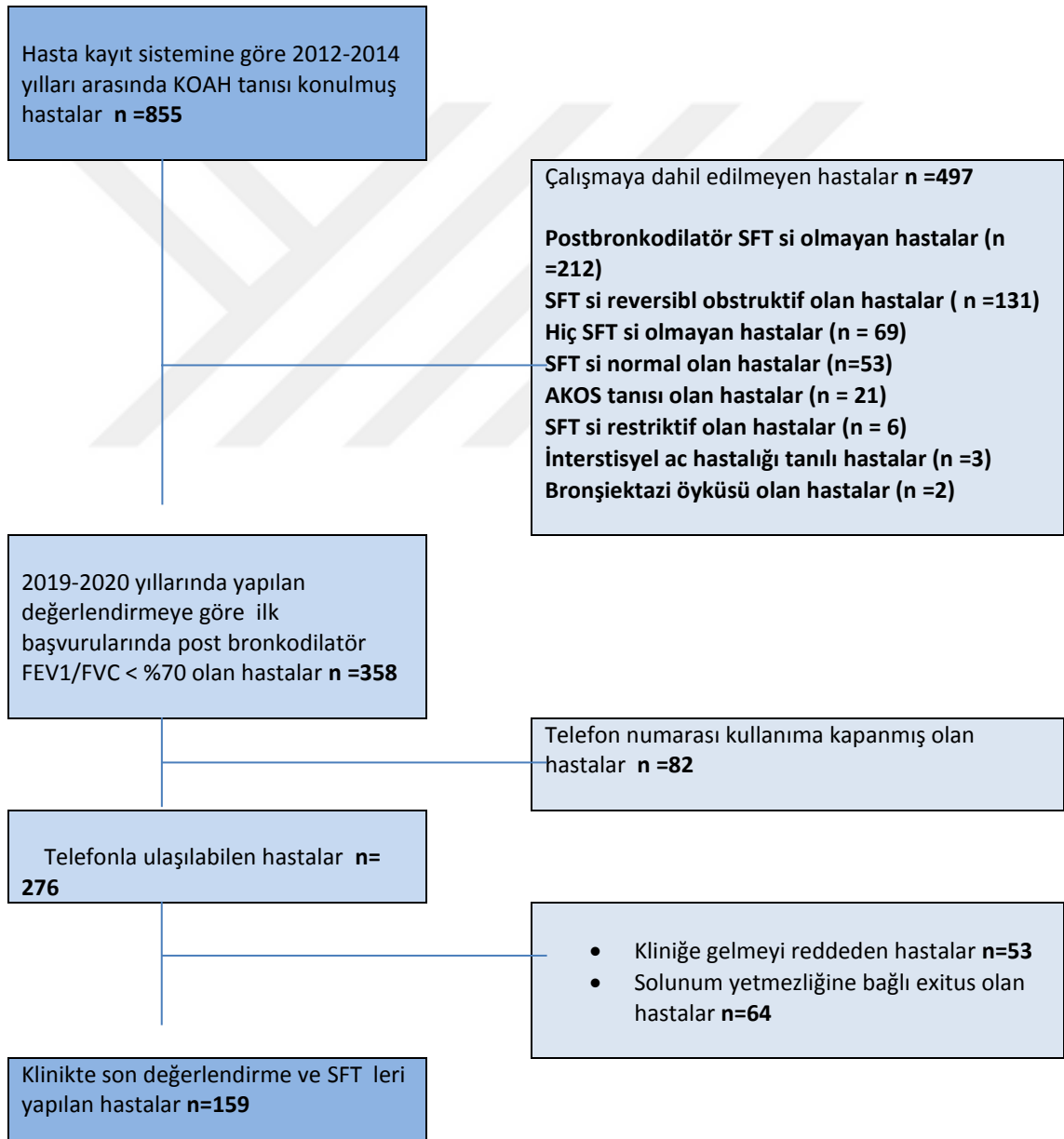
Hastalara ATS kriterlerine uygun olarak Jeager marka spirometri cihazı ile ÇÜTF Göğüs Hastalıkları ABD solunum fonksiyon laboratuvarında solunum fonksiyon testi üç kez yapıldıktan sonra en iyi test kaydedilmiştir. Bronkodilatasyon testinde ise hava haznesi ile 4 puf salbutamol (400 µgr) inhalasyonunu takiben 15 dakika sonra FEV1/FVC (%), FEV1 (%), FVC (%), FEV1 (%), FVC (%), FEV1 (%), FVC (%) değerleri ölçülmüştür.

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare test ya da Fisher test istatistiği kullanılmıştır. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilip, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T test, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler de Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Başlangıç ve Final Ölçümleri değerlendirilmiş, karşılaştırmalarında Bağımlı Grup T testi ya da Wilcoxon Testi kullanılmıştır. KOAH'lı hastalarda tanısal değişimi etkileyen faktörlerin belirlenmesi için Logistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik onay verilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, 2012-2014 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD. polikliniğinde, hastane kayıt sisteminden (Enlil HBYS) bakılarak, KOAH tanısı konulduğu saptanan 855 hastadan, kesin KOAH tanısına sahip ve 2019-2020 yıllarında son değerlendirmesi yapılabilen 159 hasta incelenmiştir. Çalışma akış şeması Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8. Çalışma akış şeması

Çalışmaya dahil edilen 159 hastanın ilk başvuru ve son değerlendirmesindeki klinik ve demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu hastalardan % 81.8 i erkek, %18.9 u kadın; hastaların ilk başvuru yaşı ortalaması 60.6±8.6 yıldır.

İlk başvuru ve son değerlendirme arasında hastalarda sigara içme oranında anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.001). Bu süre içerisinde asemptomatik hasta oranının %2.5’tan %13.2’ye çıktığı gözlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların ilk başvuru ve son değerlendirmedeki, demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	İlk başvuru (2012-2014)	Son değerlendirme (2019-2020)	p
Erkek cinsiyet, n(%)	130 (81,8)	130 (81,8)	-
Yaş (yıl) (X± SD)	60,6±8,6	66,9±8,6	-
Vücut kitle indeksi	27,2±4,7	27,8±5,1	0,077
Kırsal yerleşim	42 (26,4)	42 (26,4)	-
SİGARA İÇME DURUMU (n, %)			
Hiç içmemiş	17 (10,7)	13 (8,2)	0,001
Halen içici	59 (37,1)	28 (17,6)	
Bırakmış	83 (52,2)	118 (74,2)	
Sigara içme yoğunluğu (paket x yıl)	40 (8-100)	51 (30-100)	0,0001
Daha önceden doğrulanmış KOAH tanısı	129 (80,6)	129 (80,6)	-
Geçen yıl içinde geçirilen orta-ağır alevlenme	7 (4,4)	53(33,3)	0,0001
Geçen yıl içinde 2 ve daha fazla orta-ağır alevlenme	5 (3,2)	40 (25,2)	0,0001
SEMPTOMLAR			
Kronik öksürük	92(57,9)	86 (54,1)	1,00
Kronik balgam	97 (61,0)	92 (57,9)	1,00
Kronik dispne	142(89,3)	125(78,6)	1,,00
Diğer	1(0,6)	3 (1,9)	1,00
Semptom yok	4(2,5)	21 (13,2)	0,0001
Komorbiditeler (n, %)			
Hipertansiyon	26 (16,4)	26 (16,4)	-
Kalp hastalığı	28(17,6)	28(17,6)	
Yüksel kolesterol	2 (1,2)	2 (1,2)	
DM	27 (17,0)	27 (17,0)	
Geçirilmiş kanser	10 (6,3)	15 (9,4)	
Geçirilmiş Akc TB	12(7,5)	12(7,5)	
Astım tanısı	11 (6,9)	20 (12,5)	
Komorbidite yok	45(28,3)	55(34,9)	
Solunum ilacı kullananlar (%)	159	159	
KULLANILAN İLAÇLAR:			
Kısa etkili beta-2 agonist	101(63,1)	96(60,0)	0,157
Kısa etkili antikolinerjik	84(52,5)	88(55,0)	1,00
Uzun etkili beta-2 agonist	18 (0,0)	31 (19,4)	0,005
Uzun etkili antikolinerjik	14(0,6)	22 (5,0)	1,00
İnhale kortikosteroid	112 (70,0)	112 (70,0)	1,000
Teofilin	1 (0,6)	15(9,4)	1,00
Solunum ilacı kullanmıyor	0(0,0)	1(0,6)	1,00

Çalışmaya alınan hastalar minimum 6, maksimum 7 yıl (ort.6.3±0.5 yıl) sonra yeniden değerlendirilmiştir (Tablo 2). Bu dönemde hastaların % 15.7'si 2 kez; % 37.7'si 3 kez ; % 25.2'si 4 kez; % 17'si 5 kez; % 4.4'ü de 6 kez kontrole gelmiştir. (Tablo 3).

Tablo 2. Hastaların izlem süresi

İlk başvuru yılı	İzlem süresi (yıl) (X± SD)
2012	7,0±0,2
2013	6,0±0,2
2014	5,9±0,1
Toplam	6,3±0,5

Tablo 3. Hastaların ilk başvurudan sonra polikliniğe başvuru sayısı

Vizit sayısı	Dağılım	Hasta sayısı	Son ziyaretten sonra geçen süre
0	0(0,0)	-	-
1	0(0,0)	159	-
2	25(15,7)	159	6,2±0,4
3	60(37,7)	134	2,0±0,0
4	40(25,2)	74	1,6±0,1
5	27(17,0)	37	1,3±0,1
6	7(4,4)	7	1,2±0,1

Hastaların ilk başvuru anındaki GOLD spirometrik evresinin 6-7 yıl içerisindeki değişimi Tablo 4'te gösterilmiştir. Buna göre 159 hastanın 19'unda tanısal değişim (postbronkodilatör FEV₁/FVC > %70) gözlenmiştir. Tanısal değişim büyük oranda ilk başvuruda Evre 1 ve Evre 2 de bulunan hastalarda gözlenmiştir.

Tablo 4. KOAH'lı hastalarda son değerlendirmede ilk başvurudaki spirometrik evrelere göre tanısal değişim

İlk başvurudaki GOLD Evresi	Son değerlendirmede obstrüksiyon yok
Evre 1 (31)	8 (25,8)
Evre 2(73)	10 (13,6)
Evre 3(40)	1 (2,5)
Evre 4(15)	0 (0,0)
Toplam (159)	19 (11,9)

Hastaların ilk başvuru anındaki sigara içme durumlarına göre tanısal değişim oranları Tablo 5'de gösterilmiştir. Hiç sigara içmemiş olan hastaların %18.1'inde, sigarayı bırakmış olanların %15.7'sinde, halen sigara içmeye devam eden hastaların ise %5 inde son değerlendirmede obstrüksiyon olmadığı, tanısal değişim geliştiği saptanmıştır.

Tablo 5. KOAH'lı hastalarda sigara içme durumuna göre tanısal değişim

İlk başvurudaki sigara içme durumu (n)	Son değerlendirmede obstrüksiyon yok (n, %)
Hiç içmemiş (11)	2 (18,1)
Sigarayı bırakmış (89)	14 (15,7)
Halen içiyor (59)	3 (5)
Toplam (159)	19 (11,9)

KOAH'lı hastalarda tanısal değişimi etkileyen olası faktörler Tablo 6'da belirtilmiştir. İlk başvuru anındaki yaş, sigara içme durumu, gelir düzeyi, geçirilmiş tüberküloz(TB) öyküsü, annenin gebelikte ve erken çocukluk döneminde sigara içme öyküsü ve tozlu dumanlı bir işte çalışmış olmanın son değerlendirmede; hastada tanısal değişim(obstrüksiyon varlığı-yokluğu) için anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Buna karşın; kadın cinsiyetin, yüksek BMI'in, komorbidite yokluğunu, üniversite ve üstü eğitim düzeyinin ve ilk başvurudaki düşük GOLD spirometrik evresinde olmanın tanısal değişim prevalansındaki artışla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Tablo 6. Tanısal değişimin belirleyicileri

Belirleyeciler	<i>Tanısal değişim var (n=19)</i>	<i>Tanısal değişim yok (n=140)</i>	P
Kadın cinsiyet	7 (36,8) *	22(15,7)	0,034
Başlangıçtaki yaş	60,0±7,4	60,7±8,8	0,896
BMI	29,1±2,9	26,9±4,8*	0,019
SİGARA İÇME DURUMU			
Halen içiyor	3(15,8)	56 (40,0)	0,230
Bırakmış	14(73,7)	75(53,6)	
Hiç içmemiş	2(10,5)	9 (6,4)	
Geçen yıl içinde geçirilen alevlenme	1(5,3)	6 (4,8)	0,808
İnhale İlaç kullanımı	19 (100,)	140 (100,0)	-
Başlangıçta IKS kullanımı	14 (73,6)	93(58,4)	0,611
Komorbidite varlığı	3(15,8)	80 (57,1)*	0,0001
Gelir (>2000)	16 (84,2)	94(67,4)	0,186
EĞİTİM DURUMU			
eğitim yok	0 (0,0)	19(13,6)	0,031
ilkokul	9(47,4)	46(32,9)	
ortaokul	4(21,1)	28(20,0)	
lise	1(5,3)	34(24,3)	
Üni. ve üstü	5(26,3)	13(9,3)	

Tablo 6'nın devamı

GOLD Spirometrik evre			
Evre 1	8(42,1)	23(16,4)	0,010
Evre 2	10(52,6)	63(45,0)	
Evre 3	1(5,3)	39(27,9)	
Evre 4	0(0,0)	15(10,7)	
GOLD Spirometrik evre			
Evre 1 -2	18(94,7)	86(61,4)	0,009
Evre 3 -4	1(5,3)	54(38,6)	
Geç. TB öyküsü	2(10,5)	32(22,9)	0,370
Çocukluğunda Solunum Hastalığı Geçirme	5(26,3)	30(21,4)	0,570
Annenin gebelikte ve erken çocukluk döneminde sigara içme öyküsü	0(0,0)	9(6,5)	0,601
Tozlu dumanlı işte çalışma öyküsü	5(26,3)	67(47,9)	0,090

*p< 0.05

KOAH'lı hastalarda tanısal değişimi etkileyen faktörlerin belirlenmesi için yapılan univariate analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı olan ve $p<0.10$ olan parametreler, çok değişkenli logistik regresyon analizi modeline dahil edilerek obstrüksiyon varlığını etkileyen bağımsız risk faktörleri saptanmaya çalışıldı. Çok değişkenli regresyon analizinde bağımlı değişken olarak obstrüksiyon var/yok alındı; 2 regresyon modeli oluşturuldu. İlk modelde enter metodu kullanılarak istatistiksel olarak anlamlı olan ve klinik olarak önemli parametrelerin hepsi değerlendirildi. İkinci modelde ise backward metodu kullanılarak gerçek bağımsız risk faktörleri elde edildi.

Birinci modele göre sadece eğitim düzeyi üniversite ve üzerinde olanların obstrüksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu; eğitim düzeyi üniversite ve üzerinde olanların, tanısal değişim olasılığının diğerlerine göre 13.9 (% 95 GA 1.3-149.7) kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Tablo 7a).

İkinci modelde; tanısal değişim olasılığının kadın hastalar için 6.16 (% 95 GA 1.9-20.4) kat; eğitim düzeyi üniversite ve üzerinde olanlar için 21.67 (% 95 GA 2.1-49.6) kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Tablo 7b).

Tablo 7a. Multivariate Lojistik regresyon analizi

Değişken	P value	Odds Ratio	95% C.I.for Odds Ratio	
			Lower	Upper
Cinsiyet(1)	0,165	2,64	0,67	10,42
VKI	0,149	0,95	0,77	1,10
EĞİTİM DURUMU				
Eğitim yok	0,247			
İlkokul	0,998	394,27	0,00	.
Ortaokul	0,868	0,84	0,20	4,73
Lise	0,853	1,13	0,17	7,05
Üniversite ve üstü	0,030	13,89	1,29	149,68
Gelir(>2000)	0,851	1,19	0,19	7,34
GOLD Spirometrik evre				
Evre 1 (Ref.)	0,104			
Evre 2	0,076	3,70	0,61	15,65
Evre 3	0,056	10,52	0,94	117,48
Evre 4	0,998	3432,25	0,00	.
Tozlu-dumanlı bir işte çalışma öyküsü	0,061	5,20	0,92	29,33
Constant	0,852	1,60		

Tablo 7b. Multivariate Lojistik regresyon analizi

Değişken	P value	Odds Ratio	95% C.I.for Odds Ratio	
			Lower	Upper
Cinsiyet(1)	0,0001	6,16	1,86	20,38
EĞİTİM DURUMU				
Eğitim yok (Ref.)	0,140			
İlkokul	1,000	98,36	0,00	.
Ortaokul	0,220	2,30	0,61	8,69
Lise	0,160	3,08	0,65	14,45
Üni. ve üstü	0,011	21,67	2,05	49,65
Constant	0,420	0,54		

Hastaların ilk başvuru ve son değerlendirmedeki spirometrik ölçümlerinin sonuçları karşılaştırıldığında sadece FEV₁ (L) ve FVC (L) sonuçlarının zaman içerisinde anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Post bronkodilatör (pb) spirometrik değerlerin başlangıç ve son değerleri

Spirometrik ölçümler (X +/- SD)	Başlangıç	Final	(p)
FEV ₁ (L)	1,76±0,7	1,55±0,7	0,0001
FEV ₁ (%)	59,9±21,3	59,3±25,7	0,937
FVC (L)	2,95±0,9	2,70±0,9	0,001
FVC (%)	80,4±20,9	80,8±23,7	0,625
FEV ₁ /FVC	58,3±9,6	56,6±12,1	0,051

Hastaların ilk başvuru anındaki GOLD spirometrik evrelerinin son değerlendirmedeki değişimi Tablo 9’da gösterilmiştir. İlk başvuru anındaki evresi evre 1 olan 31 kişinin %25.8’inin tanısal değişime uğradığı (iyileştiği), % 54.8’inin evresinin değişmediği % 19.4’ünün evresinin ilerlediği saptanmıştır. İlk başvurudaki evresi evre-2 olan 73 kişinin % 13.7’sinin iyileştiği, % 16.4’ünün evresinin gerilediği, %45.2’sinin değişmediği, % 24.7’sinin evresinin ilerlediği saptanmıştır. İlk başvuru evresi evre-3 olan 40 kişinin % 2.5’inin iyileştiği, %30’unun evresinin gerilediği, %42.5’inin evresinin değişmediği, % 25’inin evresinin ilerlediği saptanmıştır. İlk başvuru evresi evre-4 olan 15 kişinin % 26.7’sinin evresinin gerilediği, %73.3’ünün evresinin değişmediği saptanmıştır.

Tablo 9. KOAH’lı hastaların ilk başvurularındaki GOLD spirometrik evrelerinin son değerlendirmede değişimi

İlk başvurudaki GOLD Evresi	Son değerlendirmedeki GOLD Evresi (n, %)				
	Obst yok	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Evre 1 (31)	8 (25,8)	17 (54,8)	5 (16,1)	1 (3,2)	0 (0,0)
Evre 2 (73)	10 (13,6)	12 (16,4)	33 (45,2)	17 (23,2)	1 (1,3)
Evre 3 (40)	1 (2,5)	3 (7,5)	9 (22,5)	17 (42,5)	10 (25)
Evre 4 (15)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (26,6)	11 (73,3)
Toplam (159)	19 (11,9)	32 (20,1)	47 (29,6)	39 (24,5)	22 (13,8)

5. TARTIŞMA

KOAH'lı hastalarda 6-7 yıl içinde gerçekleşen olası tanısal değişimi değerlendirmek amacıyla 159 hastanın incelendiği bu çalışmada; (a) İncelenen 159 hastanın 19'unun (%11,9) tanısal değişim geliştiği, (b) Tanısal değişim prevalansının, çalışmanın başlangıcında GOLD spirometrik evresi evre 1-2 olanlarda, kadın cinsiyette ve üniversite ve üstü eğitim düzeyine sahip olanlarda daha yüksek olduğu, (c) Hastaların ilk başvurudaki GOLD spirometrik evresinin 6-7 yıl içinde % 50'nin üstünde değişebildiği, (d) Hastaların ilk başvuru ve son değerlendirme arasındaki dönemde sigara içme oranının anlamlı düzeyde azaldığı, buna karşılık asemptomatik olanların oranında anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır. Bunlara ek olarak, yüksek BMI ve komorbidite yokluğunun da tanısal değişim prevalansındaki artışla ilişkili olduğu görülmüştür..

Bağımsız risk faktörlerini saptamak amacıyla yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde oluşturulan 2 modelden ilkinde; eğitim düzeyinin obstrüksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu; eğitim düzeyi üniversite ve üzerinde olanların, tanısal değişim olasılığının diğerlerine göre anlamlı oranda arttığı, ikinci modelde ise tanısal değişim olasılığının kadın hastalar ve eğitim düzeyi üniversite ve üzerinde olan hastalar için daha yüksek olduğu saptanmıştır.

KOAH'ta Tanısal Değişim

Son 5 yıl içerisinde KOAH'ta tanısal değişim ile ilgili çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Aaron ve arkadaşları Akciğer Sağlığı Çalışması (N = 5861, çalışma süresi = 5 yıl) ve CanCOLD çalışması (N = 1551, çalışma süresi = 4 yıl) adındaki 2 prospektif kohort çalışmasının verilerini analiz etmişler ve hastalardaki tanısal değişim oranının; sabit oran ($pbFEV1/FVC < \%70$) kullanıldığında sırasıyla %7,6 ve %21,5, LLN kriteri kullanıldığında ise bu oranların sırasıyla %12,6 ve %27,2 olduğunu saptamışlardır.⁶

Schermer ve arkadaşlarının 2352 hasta ile yaptığı çalışmada; sabit oran tanımına göre başlangıçta obstrüksiyonu olan hastaların 2 yılın sonunda %23,8 inde obstrüksiyon saptanmamıştır.⁷

Allwood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; spirometrik olarak kronik hava akımı obstrüksiyonu olan 106 hastanın 16'sında (%15.1), 5 yıllık takip sonunda yapılan post bronkodilatör spirometride hava akımı obstrüksiyonu saptanmamıştır.³⁶

Akshay Sood ve arkadaşlarının Albuquerque, New Mexico, ABD'de yaptıkları gözlemsel epidemiyolojik araştırmada; spirometrik evreleri başlangıçta Evre I, GOLD Sınıflandırılmamış ve Evre II olan hastalar için; 5 yıl sonraki SFT lerine bakıldığında tanısal değişimin sırasıyla % 16, %35 ve %4 oranında olduğu saptanmıştır.³⁷

Perez-Padilla ve arkadaşları 5 büyük Latin Amerika ülkesinden çalışmaya aldıkları 2026 hastada 5-9 yıl sonra tanısal değişim oranını sabit oran ölçütü kullanıldığında %11.7, FEV1/FEV6 < LLN kullanıldığında %5.9, ve GOLD evre 2-4 ölçütü kullanıldığında ise % 4.1 olarak raporlamışlardır.³⁸

Bizim çalışmamızda da yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak, 6-7 yıl içinde KOAH'lı hastaların %11.9'unun tanısal değişim gösterdiği saptanmıştır.

Tanısal Değişimi Etkileyen Faktörler

Aaron ve arkadaşlarının çalışmasında; tanısal değişim prevelansının başlangıçtaki GOLD spirometrik evresi düşük olan hastalar ve sigarayı bırakmış olan hastalar için daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışma başlangıcında FEV1/FVC oranı %5 LLN eşliğinin altında olanlarda ve kadın hastalarda tanısal değişim olasılığı daha düşük bulunmuştur.⁶

Schermer ve arkadaşlarının çalışmasında; daha yüksek vücut kitle indeksi (BMI) ve başlangıçta kısa etkili bronkodilatör başlanması, tanısal değişim olasılığını artırmıştır. Erkek cinsiyet, ileri yaş, başlangıçta postbronkodilatör FEV₁ < %50 olması, başlangıçta inhale kortikosteroid kullanımı ve halen sigara içiyor olmak ise tanısal değişim olasılığını azaltan faktörler olarak bulunmuştur.⁷

Akshay Sood ve arkadaşlarının çalışmasında; başlangıç değerlendirmesinde hastalık tanısını yeni alan hastalar ile hastalığı önceden var olan hastalar karşılaştırıldığında tanısal değişim olasılığının yeni tanı alan hastalar için daha yüksek olduğu belirtilmiştir.³⁷

Perez-Padilla ve arkadaşlarının çalışmasında; tanısal değişim ile ilişkili en önemli faktör, ilk muayenede hastanın FEV1/FEV6 oranının LLN oranına yakınlığı olarak bulunmuştur. Daha düşük FEV1 düzeyinde ise tanısal değişim oranının azaldığı

bulunmuştur. Yazarlar; hava akımı obstrüksiyonu kriteri olarak FEV1 / FEV6 <LLN veya GOLD evre 2-4'ün kullanılmasının, hafif KOAH tanısındaki değişimi azaltacağı ve KOAH tanısına ulaşmada; LLN etrafında bir sınır bölgesi tanımlayarak (örneğin; artı veya eksi 0,6 SD) veya sınırda sonuçları olan hastalarda testi tekrarlayarak daha doğru sonuçlar elde edilebileceği sonucuna ulaşmışlardır.³⁸

Bizim çalışmamızda, Aaron ve arkadaşlarının araştırmasından farklı olarak, kadın hastalarda tanısal değişim olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda tanısal değişim için sadece sabit oran ölçütü kullanılmış, %5 LLN ölçütü değerlendirilmemiştir. Hastaların başlangıçtaki spirometrik evresinin daha düşük oluşu tanısal değişim için benzer şekilde anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hastaların ilk başvuru ve son değerlendirmedeki sigara içme durumları karşılaştırıldığında sigara içme oranının anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir. Son değerlendirmede tanısal değişimi olan hastaların %73,6'sının sigarayı bırakmış olan grupta olduğu saptanmıştır. Bu durum KOAH'ın biyolojisi ile oldukça tutarlıdır. Sigara içmeye devam eden hastalar için, akciğer fonksiyonları bozulmaya devam edecek, zamanla tanısal değişim ihtimali daha az olacaktır, oysa sigarayı bırakan hastalar için zamanla akciğer fonksiyonlarında düzelmeler olabilir ve bu da tanısal değişim şansının artmasına yol açabilir. Bu bilgi KOAH'ın birincil korumaya yönelik önlemler ile tanısal değişiminin mümkün olabileceğini öngörmesi açısından umut vericidir.

Yüksek BMI bizim çalışmamızda da Schermer ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, tanısal değişim için anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç KOAH'lı obez hastaların normal kilolu hastalara göre tüm nedenlere bağlı mortalite yaşama olasılığının daha düşük olduğunu gösteren yerleşik literatürle uyumlu bulunmuştur.⁴⁰ Erkek cinsiyet ve hastanın başlangıçta evre 3-4 olması benzer şekilde tanısal değişim olasılığını azaltan faktörler olarak bulunmuştur. Hastanın ilk tanıdaki yaşının, inhale ilaç kullanımının, başlangıçta İKS kullanımının hastada tanısal değişim için anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda hastalar Akshay Sood ve arkadaşlarının çalışmasında³⁷ olduğu gibi ilk başvuru anında yeni tanı alan ve önceden KOAH tanısı konulmuş olanlar olarak iki alt gruba ayrılmamıştır.

Perez Padilla ve arkadaşlarının yaptığı çalışma³⁸ ile uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da ilk tanıdaki FEV1 düzeyinin düşük oluşunun, tanısal değişim olasılığını azalttığı saptanmıştır.

GOLD Spirometrik Evrelerindeki Değişim

Allwood ve arkadaşları; KOAH'lı 90 hastanın 11'inin (% 12,2) GOLD evresinin gerilediği saptanmıştır.³⁶

Akshay sood ve arkadaşlarının çalışmasında; hastaların başlangıçtaki evrelerinin gerileme olasılığı KOAH Evre I, GOLD Sınıflandırılmamış ve KOAH Evre II + için, sırasıyla % 16, 39 ve 22 olarak saptanmıştır. Hastaların evresinin gerileme durumu faydalı geçişler olarak belirtilmiştir. İleri yaş (>60 yaş), erkek cinsiyet ve Hispanik olmayan beyazların, sırasıyla genç yaş, kadın cinsiyet ve Hispaniklere göre faydalı geçiş olasılığı daha düşük bulunmuştur. BMI yüksek hastaların faydalı geçiş olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır.³⁷

Bizim çalışmamızda da hastaların başlangıçtaki evrelerinin son değerlendirmede gerileme olasılığı KOAH Evre 2, Evre 3, Evre 4 olan hastalar için sırasıyla %16,4, %30, % 26,7 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu geçişleri etkileyen değişkenlere bakılmamıştır.

KOAH tanı ve tedavisi ile ilgilenen hekimlerin klinik pratiğine katkı sağlayacağını düşündüğümüz bu çalışma, bölgemizde yapılmış ilk çalışma olması açısından önemlidir.

6-7 yıl gibi uzun bir dönemi kapsayan bir kohort araştırma olması, tüm spirometri testlerinin standart protokoller kullanılarak sertifikalı teknisyenler tarafından gerçekleştirilmiş olması bu çalışmanın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısının az olması, her hasta için yıllık düzenli SFT sonucuna ulaşamamış olmamız, hasta dosyalarının KOAH'lı hasta takibi için yeterli bilgiyi içermemesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca; hastanemiz hasta takip sisteminden (Enlil HBYS) bakılarak tespit edilmiş KOAH tanısı konulan 855 hastadan, 6-7 yıl sonra yapılan değerlendirmede sadece 358'inin (%40) GOLD rehberine uygun KOAH tanısına sahip olması, hastane kayıt sistemi ve klinik pratiğimizin ne kadar sorunlu ve yetersiz olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

KOAH'ı ilk kez tanımlayan Rene Laennec'den (1821) beri hastalıkla ilgili yarı-yetim, önlenemez ve tedavi edilemez anlayışı, son yıllarda yürütülen araştırmaların onun patogenezi, nedenleri ve klinik görünümüne pencere açmasıyla önemli oranda değişmeye başlamıştır. KOAH ile ilgili geleneksel anlayışımızın giderek değişmesi, akciğer sağlığına daha geniş açıdan bakmaya olanak sağlamış ve sorunun çözümüne yönelik yeni tartışmaları yoğunlaştırmıştır.²

Hastaların zaman içerisinde semptom algılarında önemli değişiklikler olabilmekte, %10-20'sinde FEV₁/FVC değerleri normale dönebilmekte, hastaların %25-30'unda zaman içinde alevlenme sıklığı (sık-seyrek) değişebilmekte, GOLD ABCD gruplarının herhangi birinde bulunan hastalar zaman içinde %50'ye varan oranlarda grup değiştirebilmektedir.² Bizim çalışmamızda da KOAH tanısı olan hastaların % 11.9'unun zaman içerisinde tanısız değişime uğradığı (FEV₁/FVC>70), % 50'den fazlasının başlangıçtaki evresini değiştirebildiği, % 30' a yakın bir kısmının başlangıçtaki evresinin geriliyebildiği görülmüştür. Bu sonuçlar son yıllarda bu konuyla ilgili yürütülen çalışmalarla uyumludur. .

Tıptaki birçok ilerlemeye karşın ve hatta hastalığın küresel yükü artmaya devam etmesine karşın KOAH'ın altında yatan patobiyolojik mekanizmalar ile ilgili bilgilerimiz hala eksik, hastalığın tanımlaması tartışmalı, tanı testlerimiz kesin değil ve tedavi yetersizdir.²

Bu çalışma bölgemizde bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışma olması açısından önemlidir. Çalışmadan elde edilen bulgular; yetersiz ve aşırı tanı oranlarının oldukça yüksek olduğu ülkemizde, bu sorunun çözümüne katkıda bulunabilir. Bu çalışmanın; KOAH'ın tanı, takip ve tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesi ve KOAH'ın daima ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir hastalık olduğu algısının değiştirilmesinde yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

Son yıllarda elde edilen bulgular ve bizim çalışmamızın sonuçları , eğer KOAH'ın doğal seyrine daha güçlü ve mümkünse erken yaşlarda müdahale edilebilirse hastalığın önünü almanın mümkün olabileceğini düşündürmektir. Bunun için daha geniş gruplarda yapılacak prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020 update. Available from: <http://goldcopd.org>.
2. **Kocabaş A.** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) .In Arseven O. (ed)Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları. 3.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, **2020**:143-187.
3. **GBD 2015.** Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* **2017**; 5:691-706.
4. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* **2018**; 392:1736-88.
5. **Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al.** Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society*, **2006**; 3:543.
6. **Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al.** Diagnostic Instability and Reversals of COPD Diagnosis in Subjects with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *AJRCCM Articles in Press.* **2017**.
7. **Schermer TR, Robberts B, Crockett AJ, et al.** Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? *npj Primary Care Respiratory Medicine*, **2016**; 26:160-9.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) **2018**.
9. **Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer W, et al.** COPD in Never Smokers Results From the Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *Chest.* **2010**; 139:752-763.
10. **Stoller JK, Aboussouan LS.** Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* **2005**; 365(9478):2225-36.
11. **Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO.** Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* **1991**; 303(6804):671-5.

12. **Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al.** Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr.* **1993**; 152:55-58.
13. **Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al.** Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *LAMA Intern Med*, **2015**; 175(9):1539-49.
14. **Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD.** Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* **2007**; 370(9589):758-64.
15. **Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al.** The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* **2017**; 49(6).
16. **Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P.** Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir. Med.* **2015**; 3:159-170.
17. **Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T.** Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* **2011**; 378(9795):991-6.
18. **Wan C. Tan, MB, Christine Lo, BSc, Aimee Jong, et al.** Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study *CMAJ* **2009**; 180(8): 814-20.
19. **de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al.** Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* **2011**; 183(7):891-7.
20. **Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T.** Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* **2011**; 378(9795):991-6.
21. **Fletcher C, Peto R.** The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* **1977**; 1(6077):1645-8.
22. **Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA.** The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* **2016**; 193(6):662-72.
23. **Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD.** Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* **2009**; 64(10):894-900.

24. **Sanjay S.** Bacterial infection and pathogenesis of COPD. *Chest*. **2000**; 117:286-291.
25. **Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, ve ark.** Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2015**; 192(4):438-445.
26. **Goswami S, Grudo A, ve ark.** Antiastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nature medicine*. **2007**; 13(5):567-569.
27. **Kessler R, et al.** Symptom variability in patients with severe COPD—a pan-European cross-sectional study. *European Respiratory Journal*, **2010**; 511-2010.
28. **de Oca MM, et al.** Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, **2010**; 23(1):29-35.
29. **Miravittles M, et al.** Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respiratory research*, **2014**; 15(1):122.
30. **Vogelmeier CF, et al.** Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease, **2017**.
31. **Akın Kaya MK, Metintaş M, Özlü T.** Solunum Sistemi Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi. **2010**:663-666.
32. **Amalakanti S, Pentakota MR.** Pulse oximetry overestimates oxygen saturation in COPD. *Respiratory care*, **2015**; 44-5.
33. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) **2019**.
34. **Groenke L, Disse B.** Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *The Lancet Respiratory medicine* **2015**; 3(8):26.
35. **Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.** Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2010**; 363(12):1128-38.

36. **Allwood BW, Gillespie R, Bateman M, et al.** Five-year follow-up of participants diagnosed with chronic airflow obstruction in a South African Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) survey. *S Afr Med J* **2018**; 108(2):138-143.

37. **Sood A, Petersen H, Qualls C, et al.** Spirometric variability in smokers: transitions in COPD diagnosis in a five-year longitudinal study. *Respiratory Research*, **2016**; 17:147.

38. **Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Montes de Oca M, et al.** Instability in the COPD Diagnosis upon Repeat Testing Vary with the Definition of COPD. *PLoS ONE* **2015**; 10(3):121-83.

39. **Boppana T, Sakhamuri S, Seemungal T.** Spirometric instability – another hurdle in achieving real-world COPD diagnostic criteria?, *COPD:Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **2018**.

40. **Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al.** Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response metaanalysis. *Medicine (Baltimore)*. **2016**; 95:422-5.

8. EKLER

8.1. Ek-1. CAT skorlaması

Degerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Degerlendirilen parametreler
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum
	Toplam skor	

8.2. Ek-2. Modifiye British Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası

	mMRC
Derece 0	Sadece ağır egzersiz ile nefes darlığı
Derece 1	Düz yolda hızlı yürümekle veya hafif yokuş çıkarken nefes darlığı
Derece 2	Nefes darlığı nedeniyle yaşıtlarına göre daha yavaş yürümek veya düz yolda durup dinlenme ihtiyacı
Derece 3	Düz yolda 100 metre veya birkaç dakika yürümekle nefes darlığı
Derece 4	Nefes darlığı nedeniyle evden çıkamamak veya giyinip soyunurken nefes darlığı

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gülşah ORHAN TIRAŞÇI
Doğum Tarihi ve Yeri : 22.09.1989
Medeni Durumu : Evli
Adres : Yurt Mah. 71419 Sok. Anka Park Apt. Kat:1
Daire:3 Çukurova/ ADANA
Telefon : 0506 810 07 75
E posta : drgulsahorhan@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi ve Yılı : Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
– Hatay / 2014
Dernek Üyelikleri : Türk Toraks Derneği
Yabancı Dil : İngilizce