

T. C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TİF FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

STABİL KOAH HASTALARINDA BODE İNDEKSİ,
SOLUNUM FONKSİYONLARI, EGZERSİZ PARAMETRELERİ,
NEFES DARLIĞI ÖLÇEKLERİ VE SGRQ YAŞAM KALİTESİ ANKETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Handan AKSOY

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Türkan TATLICIOĞLU

ANKARA 2008

TEŞEKKÜR

Bu tezin her aşamasında benden bilgi, beceri ve davranış düzeyinde çok değerli desteklerini esirgemeyen, her zaman engin deneyimlerinden yararlanmayı ilke edindiğim tez hocam Prof.Dr. Türkan TATLICIOĞLU başta olmak üzere, asistanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, her zaman birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarıma,

Bir ekip anlayışı içinde özveriyle çalıştığımız, sevgiyle anacağım asistan arkadaşlarıma, sevgili dostum Dr. Şenay DEMİRTAŞ'a, birlikte olabildiğimiz diğer iş ve çalışma arkadaşlarıma, teknik seviyede desteklerini gördüğüm SFT laboratuvar teknisyenleri Üzeyir SARITAŞÇI ve Aydın ERÖZGÜN'e,

ve,

Bana fedakarlığı, vefalı olmayı, insan ve vatan sevgisini öğreten, bunun için her türlü ortamı hazırlayan ve çocukları olduğum için çok şanslı olduğum, gurur duyduğum aileme en içten sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Dr. Handan AKSOY

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KOAH Tanımı, Risk Faktörleri, Şiddetinin Sınıflandırılması ve Mekanizmaları.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Risk faktörleri.....	4
2.1.3. KOAH ın Şiddeti ve Evrelerinin Spirometrik Sınıflandırması.....	6
2.1.4. Patoloji, Patogenez ve Fizyopatoloji	7
2.2. KOAH’ da Klinik Sonuçlar ve Belirteçler	10
2.2.1. Akciğer Fonksiyonu.....	14
2.2.1.1. Spirometri	14
2.2.1.2. Akciğer Volümleri	15
2.2.1.3. Difüzyon kapasitesi.....	17
2.2.2. Egzersiz kapasitesi.....	17
2.2.2.1. Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)	19
2.2.3. Semptomlar	24
2.2.3.1. MMRC Nefes Darlığı Ölçeği.....	24
2.2.3.2. Oksijen Maliyeti Diyagramı	25
2.2.3.3. BDI/TDI.....	26
2.2.3.4. Borg Ölçeği.....	29
2.2.4. Hastalığa Bağlı Sağlık Durumu.....	29

2.2.4.1. St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).....	31
2.2.5. Birleşik belirteç olarak BODE indeksi	32
2.2.5.1. BODE indeksi.....	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1. Hasta Seçimi	36
3.2. Ölçekler	36
3.3. Solunum Fonksiyon Testleri.....	37
3.4. Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)	39
3.5. BODE İndeksi	39
3.6. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	52
6. ÖZET	64
7. SUMMARY	66
8. KAYNAKLAR	68

1. G İ R İ Ş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), ülkemiz ve tüm dünya ülkelerinde önemli mortalite ve morbidite nedeni bir hastalıktır (58). Günümüzde en sık görülen ölüm nedenleri arasında beşinci sırada yer almaktadır. Dünya genelinde sigara içme alışkanlığının ve yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak önümüzdeki yıllarda hastalığın mortalitesinin daha da artacağı ve 2020 yılında üçüncü sırada ölüm nedeni olacağı öngörülmektedir. KOAH, neden olduğu sakatlıklar, iş gücü kayıpları ve sağlık harcamaları ile de toplumlar ve sağlık kuruluşlarında ciddi yük oluşturan bir sağlık sorunudur (72). Bununla birlikte, hastalığın sinsi gelişmesi, daha çok yaşlıları ve düşük gelir gruplarını etkilemesi nedeniyle ve geri dönüşsüz olduğu, tedavisinin olmadığı önyargısı ile gerek kamuoyu, gerekse toplum sağlığı görevlileri tarafından yıllarca ihmal edilmiş, önemsenmemiştir. Ancak son yıllarda, KOAH'ın küresel bir sağlık sorunu olduğunun ve toplumlar üzerine yüklediği sosyoekonomik yükün fark edilmesiyle konu ile ilgili araştırmalar hız kazanmış; hastalığın daha iyi anlaşılması ve tedavisinde sağlanan gelişmelerle KOAH'a karşı yıllarca süren kötümser yaklaşım yerini iyimser bir yaklaşıma bırakmıştır. Ne var ki, halen KOAH'ın patogenezi ve fizyopatolojisi tam anlaşılamamıştır; sigara dışında risk faktörleri konusunda bilgilerimiz yetersizdir; mevcut tedaviler semptomatik olup nasıl teşhis edileceği ve tedavi edileceği tartışmaları devam etmektedir; acilen yeni ve daha etkili tedavilerin geliştirilmesine gereksinim vardır.

KOAH da önemli bir sorun da, hastalığın patobiyolojisini, oldukça heterojen olan kliniğini ve seyrini anlamaya çalışırken, tedavi yaklaşımlarının yararlarını değerlendirirken, KOAH'ın karmaşık ve çok bileşenli doğasına yönelik yeni ve etkin paradigmalara olan

gereksinimdir. Günümüze dek, KOAH hastalarında yürütülen klinik çalışmalarda olsun, klinik pratikte olsun, hastalığın şiddetinin, tedavi etkisinin ve/veya hastalığın ilerlemesinin bir belirteci olarak özellikle akciğer fonksiyonu üzerinde odaklanılmıştır. Geleneksel olarak, 1. saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV_1), KOAH'da tüm fizyopatolojik değişiklikler için yaygın kullanılan global bir belirteçdir. Hastalar açısından önemli olduğu için semptomlar, alevlenmeler ve sağlığa bağlı yaşam kalitesi gibi klinik sonuçların ve bunlarla ilişkili belirteçlerin ölçümleri giderek daha fazla ilgi çekmekle birlikte, FEV_1 dahil bu ölçümlerden hiçbirisi, tek başına KOAH patolojisindeki çeşitliliği, KOAH'ın doğasını ve şiddetini yeterince açıklayamamakta; tedavi etkinliğini değerlendirmekte sınırlı yarar sağlamaktadır (35). Bu nedenlerle, son zamanlarda KOAH'ın çok bileşenli yapısı dikkate alınarak bu konuda daha kapsamlı yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Bunlardan en önemlisi, 2004 yılında yayımlanan ve bir “bileşik belirteç” olan BODE indeksi'dir (16). BODE indeksi, KOAH da başlıca mortalite tahminleri olarak bilinen vücut kitle indeksi (VKİ), FEV_1 , nefes darlığı ve egzersiz kapasitesi ölçütlerinden oluşan ilk bileşik belirteçdir.

Bu çalışmada, stabil KOAH hastalarında, hastalığın tanısı, şiddeti, tedavi etkinliği ve ilerlemesinin ölçütü olarak kullanılan solunum fonksiyon parametreleri, egzersiz parametreleri, nefes darlığı ölçekleri ve sağlıkla ilişkili bir yaşam kalitesi anketi olan St.George's solunum anketi (SGRQ) ile bu belirteçlere alternatif olarak ve hatta daha iyi bir belirteç olarak ileri sürülen BODE indeksi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH Tanımı, Risk Faktörleri, Şiddetinin Sınıflandırılması ve Mekanizmaları

2.1.1. Tanım

KOAH'ın en yaygın kullanılan tanımı, KOAH' a karşı Küresel Girişim (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: GOLD) oluşumu tarafından önerilen tanımlamadır. GOLD'un 2001 yılında yayımlanan "KOAH'ın tanısı, tedavisi ve önlenmesi için küresel strateji" uzlaşısı raporunda KOAH "tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlandırılması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlandırılması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir" olarak tanımlanmıştır (58). Daha önceki tanımlamalarla sadece hava akımı sınırlandırılması ile tarif edilen KOAH'ın ilk kez bu tanımla inflamatuvar bir hastalık olduğu belirtilmiştir. KOAH'da hava akımı sınırlandırmasının başlıca nedeni, akciğerde oluşan parankim harabiyetinin yol açtığı parankim harabiyeti (amfizem) ve küçük hava yollarında başlıca inflamasyon ve fibrozisin neden olduğu yeniden yapılanmaya bağlı obstrüksiyon (obstrüktif bronşiolit ya da küçük hava yolu hastalığı) dur (3,9,51,63). Amfizem ve bronşiolit'in hava akımı sınırlandırmasına katkısı ve derecesi kişiden kişiye değişiklik gösterdiği gibi, bu iki lezyon arasındaki potansiyel ilişki de bilinmemektedir. Spirometri en kolay erişilebilen ve tekrar edilebilen akciğer fonksiyon testi olduğu için, hava akımı sınırlandırılması en iyi bu yöntemle ölçülmektedir.

KOAH daha çok uzun süredir sigara içen orta yaşlı kişilerde geliştiğinden, bu hastaların çoğunda sigara içme ya da yaşlanma ile ilişkili bir dizi başka hastalık daha vardır (64). Ancak

KOAH'ın kendisi de önemli akciğer dışı etkilerle ek hastalıklara yol açabilmektedir (2). Günümüzde tanımla ilgili başlıca kavram değişikliği, KOAH'ın aynı zamanda sistemik bir hastalık olduğu, eşlik eden ve sık görülen komorbiditelerin hastalığın şiddeti ve mortalitesine bir hayli katkısı olduğudur (18). KOAH'da başlıca kas-iskelet sistemi (örneğin, kas disfonksiyonu ve osteoporoz), kardiyovasküler sistem (örneğin, ateroskleroz), endokrin ve sinir sistemi sigaradan bağımsız olarak etkilenmektedir. Bu nedenle, en son 2006 yılında güncellenmiş GOLD raporunda KOAH "önemli bazı akciğer dışı etkilerinin bireylerde hastalık şiddetine katkıda bulunabildiği, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalığın akciğer bileşeni tam geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterizedir. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara verdiği anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir" olarak tanımlanmıştır (28). Böylece hastalık tanımına iki önemli boyut daha kazandırılmıştır. Birincisi, KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğu, ikincisi de önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğudur. KOAH akciğer hastalığı olarak değil, sistemik bir hastalık olarak ele alındığında sadece önlenabilir değil, aynı zamanda tedavi edilebilir bir hastalığa dönüşmektedir. Şöyle ki, sistemik tutulum akciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak tedavi yaklaşımlarının hedefi olduğunda, tedavi sonuçları olumlu etkilenmekte ve farklılaşmaktadır. Son yıllarda KOAH'a iyimser yaklaşımımızın altında yatan önemli nedenlerden biri de budur.

2.1.2. Risk Faktörleri

KOAH ile ilişkili risk faktörleri hem konakçı ile ilgili faktörleri hem de çevresel maruziyetleri içermektedir. Hastalık genellikle bu iki tip faktörün karşılıklı etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Konakçı ile ilgili en iyi tanımlanmış faktör, seyrek olarak görülen kalıtsal

α -1 antitripsin eksikliğidir. Genetik bağlantı çalışmalarında KOAH patogenezinde farklı birçok genin rolü olduğu ileri sürülmüşse de bu çalışmaların sonuçları genellikle tutarsızdır ve KOAH gelişmesinde α -1 antitripsin eksikliği dışında etkili fonksiyonel genetik varyantlar saptanamamıştır. Temel çevresel faktörler ise sigara dumanı, mesleksi tozlar ve kimyasallara maruziyet ile iç ve dış ortam hava kirliliğidir (28).

KOAH da başlıca risk faktörü sigara içimidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan tahminlere göre dünya genelindeki KOAH olgularının %75'i doğrudan sigara ile ilişkilidir. Ancak KOAH sigara içenlerin sadece %15 – 20 sinde gelişmektedir. Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde solunum semptomları ve akciğer fonksiyonu anormalliklerinin prevalansı daha yüksek, FEV1 değerindeki yıllık azalma daha fazla ve KOAH mortalitesi daha önemli boyutlardadır. Pasif olarak sigara dumanına maruziyet de, akciğerlerin toplam inhale partikül ve gaz yükünü artırarak solunum semptomlarına ve KOAH' a katkıda bulunmaktadır (60).

KOAH gelişiminde bir diğer önemli neden de iç ve dış ortam hava kirliliğidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, ısınma ve yemek pişirme sırasında kullanılan biyomas yakıtların kadınlar arasında KOAH gelişmesine katkıda bulunduğu dair kanıtlar giderek artmaktadır (59). Ayrıca açık alanlardaki hava kirliliği, mesleki nedenlerle maruz kalınan tozlar ve kimyasallar da KOAH gelişiminde rol oynayabilmektedir (39).

Bir risk faktörü olarak cinsiyetin KOAH gelişimindeki rolü iyi bilinmemektedir. Gelişmiş ülkelerde yürütülen çalışmalar günümüzde kadınlarda ve erkeklerde hastalık prevalansının hemen hemen eşitlendiğini göstermektedir. Bazı çalışmalar da kadınların tütünün etkilerine erkeklerden daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (69). KOAH gelişiminde akciğer enfeksiyonları, özellikle latent adenovirus enfeksiyonlarının rolü, akciğer gelişimine ait

bozukluklar, beslenme bozuklukları, düşük sosyoekonomik durum gibi diğer risk faktörleri konusunda çalışmalar halen devam etmektedir.

2.1.3. KOAH'ın Şiddeti ve Evrelerinin Spirometrik Sınıflandırılması

GOLD, hastalık şiddetinin 4 evreye ayrıldığı basit bir sınıflandırma önermektedir (28). Spirometri, tanıda başlıca dayanak olup, hava akımı sınırlanmasının varlığı ve şiddetini değerlendirmede kolay ve tekrarlanabilir olması nedeniyle kullanılır. Hastalığın şiddeti, spirometri ile ölçülen hava akımı sınırlamasına göre ve postbronkodilatör FEV₁ dikkate alınarak saptanmaktadır.

KOAH'da evre belirleme sistemi, epidemiyolojik ve klinik araştırmalar, hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesi ve tedavinin uygulanması gibi klinik öneriler açısından yararlıdır.

Evre I: Hafif KOAH: Hafif hava akımı sınırlanması ile karakterizedir ($FEV_1 / FVC < \%70$, $FEV_1 \geq \%80$, beklenenin). Kronik öksürük ve balgam çıkarma semptomları olabilir, ama her zaman yoktur. Bu evrede kişi genellikle akciğer fonksiyonunun anormal olduğunun farkında değildir.

Evre II: Orta şiddette KOAH: Hava akımı sınırlanmasında artış ile karakterizedir. ($FEV_1 / FVC < \%70$ ve $\%50 \leq FEV_1 < \%80$, beklenenin); tipik olarak ve efora bağlı nefes darlığı vardır ve zaman zaman öksürük ve balgam çıkarma da olabilir. Bu evre tipik olarak hastaların kronik solunum semptomları ya da alevlenme nedeniyle hekime başvurdıkları evredir.

Evre III: Ağır KOAH-Hava akımı sınırlanmasında ağırlaşma ($FEV_1 / FVC < \%70$ ve $\%30 \leq FEV_1 < \%50$, beklenenin), nefes darlığında artma, egzersiz kapasitesinde azalma,

halsizlik ve hemen her zaman hastanın yaşam kalitesini üzerinde etki yapan tekrarlayan alevlenmelerle karakterizedir.

Evre IV: Çok Ağır KOAH- Ağır hava akımı sınırlanması ($FEV_1/FVC < \%70$ ve $\%30 < FEV_1$, beklenenin ya da $FEV_1 < \%50$ (beklenenin) artı kronik solunum yetmezliği solunum yetersizliği kalpde kor pulmonale (sağ kalp yetersizliği) gibi etkilere de yol açabilir. Bu komplikasyonların bulunduğu bütün hastalar, $FEV_1 \geq \%30$, beklenenin olsa bile Evre IV KOAH sayılabilir. Bu evrede yaşam kalitesi ileri derecede bozulmuştur ve alevlenmeler yaşamı tehdit edici nitelikte olabilir.

2.1.4. Patoloji, Patogenez ve Fizyopatoloji

KOAH da temel patolojik lezyonlar obstrüktif bronşiolit, amfizem ve mukus hipersekresyonudur (2,63,65). Kronik obstrüktif bronşiolit ya da küçük hava yolu hastalığı, küçük hava yollarında inflamasyon, Goblet hücre metaplazisi, fibrozis ve düz kas hipertrofisinden oluşan "yeniden yapılanma" ya bağlı obstrüksiyon olarak tanımlanır. Akciğerde kronik inflamatuvar sürecin yol açtığı parankim harabiyeti "amfizem" dir. Amfizem, terminal bronşiollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın duvar harabiyeti ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir. Mukus hipersekresyonu kronik bronşitin başlıca bulgusudur. Mukus hipersekresyonu sigara içenlerde toksik partiküllere ve gazlara karşı akciğerlerde oluşan doğal immün yanıt ile ilişkilidir. Kronik bronşitte büyük hava yolları epitel hücreleri ve mukus bezlerde inflamasyon vardır (51,63). KOAH'a özgü patolojik değişiklikler sadece hava yolları ve parankimle sınırlı değildir. Hastalığın erken dönemlerinde intima kalınlaşması ile başlayan yapısal değişiklikler, KOAH ağırlaştıkça damar duvarı kalınlaşmasına kadar ilerleme gösterir (65,67,68).

KOAH da bu patolojik değişikliklerden sorumlu patogenetik mekanizmalar, başlıca etyolojik risk faktörünün sigara dumanı olması nedeniyle, sigaranın akciğerlere etkisi ile ilişkilidir. Yeterli veri olmamasına rağmen KOAH ile ilişkili diğer risk faktörleri de benzer bir inflamasyonu başlatabilir (63). KOAH, inhale edilen zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla karakterize bir hastalıktır. Bu anormal yanıtın mekanizmaları henüz anlaşılmamıştır; ancak genetik belirleniyor olabilir. İnflamasyonda yer alan başlıca hücreler makrofajlar, T lenfositleri (özellikle CD8+) ve nötrofillerdir. Aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan lipidler, kemokinler, sitokinler, büyüme faktörleri gibi bir dizi medyatörün rol oynadığı bu yoğun inflamatuvar yanıt doku hasarı ile sonuçlanmaktadır. Alveolar duvar hasarı ve anormal onarımı amfizeme yol açarken, küçük hava yollarındaki hasar-onarım süreci de başlıca fibrozis olmak üzere yapısal değişiklikler ile küçük hava yollarında obstrüksiyona yol açarak, amfizem ile birlikte kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişmesine neden olmaktadır. Amfizem gelişmesinde bir diğer nedenin de apoptoz ile alveolar hücre kaybı olduğu ileri sürülmektedir. KOAH patogenezinde inflamasyona ek olarak, akciğerlerde proteaz / antiproteaz denge bozukluğu ve oksidan stres de önemli rol oynamaktadır (41,67).

KOAH, patogenezindeki son gelişmelerle, aynı zamanda sistemik etkileri olan bir hastalık olarak yorumlanmaktadır (2). Böylece KOAH'ın doğal gidiş ve klinik özelliklerinin sadece hava yollarındaki inflamasyona bağlı olmadığı, sistemik etkilerinin de hastalık üzerinde önemli belirleyici olduğu anlaşılmaktadır.

KOAH'da akciğerlerdeki patolojik değişiklikler, mukus sekresyonu, silyer disfonksiyon, hava akımı sınırlanması, akciğer hiperenflasyonu, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gibi fizyolojik değişikliklere yol açar (17).

KOAH'da en önemli fizyolojik değişiklik ekspiratuar hava akımı sınırlanmasıdır. KOAH'ın başlıca fizyopatolojik özelliği olan bu kronik hava akımı sınırlanmasının nedeni kronik obstrüktif bronşiolit ve amfizemdir (35). Mukus hipersekresyonunun KOAH da hava akımı sınırlanmasına katkısı ise halen açık değildir.

KOAH'da önemli bir fizyopatolojik değişiklik de, akciğer elastik geri çekilim gücünde azalma, hava hapsi, ekspiratuar akım sınırlanması, hava yolu direncinde artma, ekspirasyon zamanının kısalması gibi faktörlerin etkisi ile gelişen “akciğer hiperenflasyonu” dur. Hava yolu rezistansı, solunum frekansı, inspirasyon kaslarının inspirasyon sonu aktivitesi gibi dinamik faktörler, ekspirasyon sonu akciğer volümünün (EELV), istirahat volümünden yüksek olmasına yol açar. Bu da akciğerlerde, intrensek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEPi) ile karakterli dinamik hiperenflasyona neden olur. PEEPi, KOAH'da nefes darlığı, akciğer gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır (26,33).

İlerlemiş KOAH'da küçük hava yolu obstrüksiyonu, parankim hasarı ve pulmoner damar anormallikleri akciğerin gaz değişim kapasitesini azaltarak hipoksemiye, daha sonra da hiperkapniye yol açar. KOAH'ın ileri evrelerinde hafif ya da orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Pulmoner hipertansiyon KOAH'ın en önemli kardiyovasküler komplikasyonudur; kor pulmonale gelişimi ve kötü prognoz ile ilişkilidir (73). KOAH'da, özellikle de şiddetli hastalık bulunan kişilerde, birden fazla sistemik özellik olduğu ve bunların sağkalım ve ek hastalıklar üzerinde büyük etki yaptığı giderek daha iyi anlaşılmaya başlamıştır.

2.2. KOAH'da Klinik Sonuçlar ve Belirteçler

Günümüzde hastalığın etkisinin saptanması ve ölçümünde iki genel terim kullanılmaktadır: Sonuçlar (outcomes) ve belirteçler (markers). KOAH hastasında mortalite, semptomlar ve yaşam kalitesi, egzersiz toleransında azalma, alevlenmeler ve akut solunum yetmezliği, kilo kaybı, sağlık hizmetlerinin kullanımı hastalığa bağlı klinik sonuçlardır. Tablo I'de KOAH için sonuç ölçümleri verilmiştir (27). Belirteç, bir ya da daha fazla klinik sonuç ile ilişkili bir ölçümdür. Örneğin, egzersiz kapasitesi ölçümü hastanın egzersiz toleransının bir belirteci, anketler ile ölçülen yaşam kalitesi hastanın yaşam kalitesinin belirtecidir. Bir klinik sonucun birden fazla belirteci de olabilir. Örneğin, vücut kitle indeksi (VKİ), FEV₁ ve egzersiz kapasitesi mortalitenin bağımsız göstergeleridir. Tablo II'de stabil KOAH belirteçleri özetlenmiştir (27). Belirteçler, kullanım alanlarına göre tanı belirteci, hastalık şiddeti belirteci, hastalık ilerleme belirteci, tedavi etkisi belirteci, biyolojik belirteç ve dolaylı belirteç olarak da adlandırılırlar.

KOAH, akciğerlerde çeşitli patolojik değişikliklerle ve sistemik etkilerle karakterize çok bileşenli bir hastalıktır. KOAH hastaları, klinik tabloları, birlikte bulunan hastalıklar, altta yatan akciğer patolojileri, hastalığın şiddeti ve hastalığın ilerleme hızı açısından farklılık gösterirler. Bu nedenle tek bir ölçüm ile KOAH'ın şiddetini belirleyebilmek, ilerlemesini öngörebilmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek; böylece hastalığın tüm boyutlarını ölçebilmek mümkün değildir (35). Buna rağmen, geleneksel olarak FEV₁, KOAH da genel bir ölçüm olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Hastalığın evrelemesi ve ilerlemesinin ölçümü sadece solunum fonksiyonu ölçümleri ve başlıca FEV₁ esasında yapılmaktadır. Uzun dönemde görülen yıllık FEV₁ kaybında artış, KOAH'ın patognomonik anormalliğidir ve

Tablo I. KOAH için sonuç ölçümleri

Sonuç	Klinik önemi	Belirteçler
Mortalite	Yaşamın sonu	FEV ₁ VKİ (BMI) MRC dispne Egzersiz kapasitesi BODE PaO ₂ , PaCO ₂ Alevlenmeler Sağlık durumu
Semptomlar Yaşam kalitesi	Sağlık Dispne	Sağlık durumu Dispne skalaları
Alevlenmeler	Mortalite Sağlık durumu Akciğer fonksiyonunun bozulması Kilo kaybı	Daha önceki sıklık FEV ₁ PaCO ₂ Bronşiyal kolonizasyon İnflamatuvar belirteçler
Egzersiz toleransı	Sağlık durumu Alevlenmeler	FEV ₁ PaO ₂ VKİ
Kilo kaybı	Sağkalım Egzersiz toleransı Sağlık durumu Alevlenmeler	Kilo PaO ₂ , PaCO ₂ DLCO CT-amfizem
Sağlık hizmetlerinin kullanımı	Sağlık durumu Ekonomik maliyet	FEV ₁ PaO ₂ , PaCO ₂ VKİ Egzersiz toleransı Sağlık durumu

mortalite ile ilişkili olabilir. Ancak kısa dönemde, FEV₁ alevlenme sırasında bile çok az değişmektedir. Ayrıca egzersiz toleransı ya da yaşam kalitesi gibi klinik bulgularla korelasyonu zayıftır. Bu nedenlerle, KOAH hastalarında, hastalığın etkisi ya da tedavinin etkinliğini belirlerken FEV₁ ya da diğer solunum fonksiyon parametreleri tek başına yeterli değildi. KOAH'ın çok bileşenli, karmaşık bir hastalık olduğuna ilişkin kanıtların artması hastalığın şiddetini, ilerlemesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için daha kapsamlı klinik sonuçların ve daha duyarlı belirteçlerin saptanması ve kullanılması gerektiğini göstermektedir. Gelecekte yapılacak klinik araştırmaların önemli hedefi bu olmalıdır (27). BODE indeksi bileşik bir belirteç olup bu amaçla oluşturulmuştur (16).

Aşağıda BODE indeksi ve bu çalışmada BODE ile karşılaştırmalı olarak ele alınan belirteçlere yer verilmiştir. Bunlar sırasıyla akciğer fonksiyonu, egzersiz kapasitesi, semptomlar, hastalığa bağlı sağlık durumu ölçümleri ve BODE indeksidir.

Tablo II. Stabil KOAH için belirteçler

Belirteçler	Tanı için gerekli	Şiddet için gerekli	Tanı ve/veya şiddet için ek testler	Tedavi etkisi ölçüsü	Hastalık ilerlemesi ölçütü
Semptomlar/Yaşam kalitesi					
MRC Dispne	HAYIR	EVET	-	HAYIR	HAYIR
UCSD Dispne	HAYIR	EVET	-	EVET	//////////
BDI/TDI	HAYIR	EVET	-	EVET	//////////
CRQ	HAYIR	EVET	-	EVET	//////////
SGRQ	HAYIR	EVET	-	EVET	EVET
SF 36	HAYIR	EVET	-	HAYIR	EVET
Alevlenmeler					
Alevlenmeler	HAYIR	EVET	-	EVET	EVET
Akciğer fonksiyonu					
BD-sonrası FEV ₁ (%pred)	EVET	EVET	-	EVET	EVET
FEV ₁ /FVC	EVET	EVET	-	HAYIR(?)	HAYIR
BD testi (pre/post)	HAYIR	HAYIR	EVET	-	HAYIR
Sterois yanıtı	HAYIR	HAYIR	HAYIR	-	HAYIR
RV/FRC/TLC (%pred)	HAYIR	EVET (?)	EVET	//////////	//////////
KCO/DLCO (%pred)	HAYIR	EVET (?)	EVET	//////////	//////////
PaO ₂ /PaCO ₂ /SaO ₂ (%)	HAYIR	EVET (?)	HAYIR(?)	EVET	//////////
Egzersiz kapasitesi					
Egzersize dayanıklılık	HAYIR	EVET	-	EVET	HAYIR
Pik oksijen tüketimi	HAYIR	EVET	-	EVET	EVET (?)
Minimum SaO ₂	HAYIR	EVET	-	HAYIR	HAYIR
Akciğer görüntülemesi					
Akciğer grafisi	HAYIR	HAYIR	EVET	HAYIR	HAYIR
BT	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
BT+dansitometre	HAYIR	HAYIR	//////////	//////////	//////////
HRCT	HAYIR	HAYIR	//////////	HAYIR	HAYIR
Diğer					
VKİ	HAYIR	EVET	-	//////////	//////////
Biyolojik belirteçler					
Dolaşımdaki lökositler	//////////	//////////	EVET	//////////	//////////
C reaktif protein	//////////	//////////	EVET	//////////	//////////
Balgamda nötrofili	//////////	//////////	EVET	//////////	//////////
Biyopside T lenfositler	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Ekspire edilen NO	//////////	//////////	EVET	//////////	//////////
İnflamasyon mediyatörleri (IL-8, TNF β , LTB ₄)	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Dışarı verilen havanın yoğunlaşması	//////////	//////////	//////////	//////////	//////////
Bileşik indeksler					
BODE indeksi	HAYIR	EVET	-	//////////	//////////

////////// yetersiz kanıtı göstermektedir.

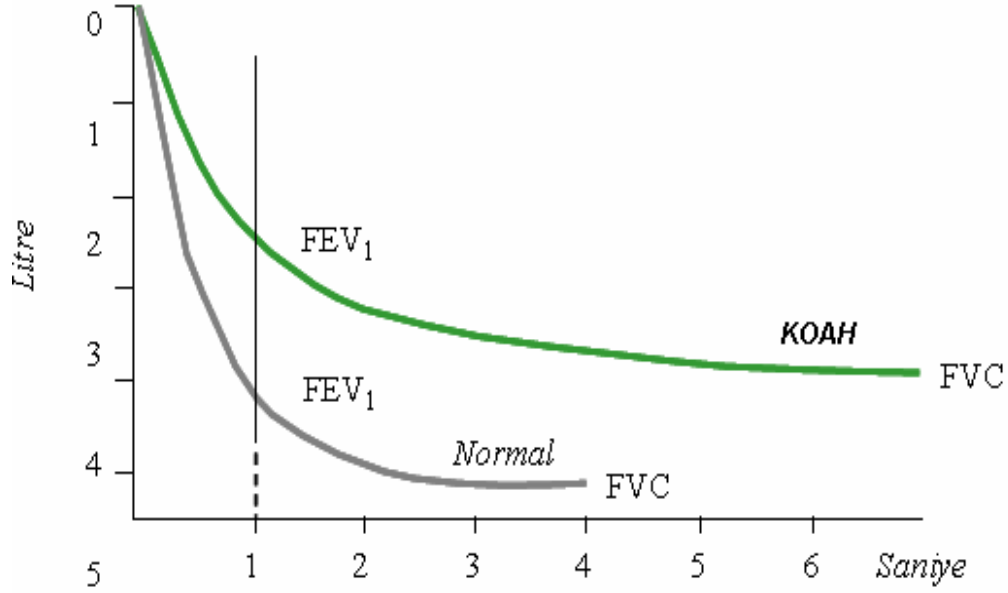
2.2.1. Akciğer Fonksiyonu

Akciğer fonksiyonu semptomlar, yaşam kalitesi, egzersiz toleransı, sağlık hizmetlerinin kullanımı ve mortalite gibi klinik sonuçlar için belirteç olarak kullanılabilir. Ancak akciğer fonksiyonu ölçümleri ile bu klinik sonuçlar arasındaki ilişki zayıftır (29,60).

2.2.1.1. Spirometri

Spirometri, KOAH tanısının ve şiddetinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 1.saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV_1) parametresi, en kolay bulunan ve tekrarlanabilir olandır. Akciğer fonksiyonunun diğer parametrelerinin tekrarlanabilirlikleri ve duyarlılıkları daha az olduğu için FEV_1 'e katkıları çok azdır. Bronkodilatör sonrası FEV_1 ve 1. saniye zorlu ekspirasyon volümünün zorlu vital kapasiteye oranı (FEV_1 / FVC), KOAH'ın tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan esas belirteçlerdir. Bu amaçla KOAH kuşkusu olan tüm hastalarda spirometri yapılır. Spirometride maksimum inspirasyondan sonra zorlu ekspirasyonla atılan maksimum hava volümü (zorlu vital kapasite, FVC) ve bu manevranın 1. saniyesinde çıkarılan hava volümü (FEV_1) ölçülür ve bu iki ölçümün oranı (FEV_1 / FVC) hesaplanır. KOAH hastalarında tipik olarak hem FEV_1 , hem de FVC azalmıştır (Şekil 1). Hava akımı sınırlanmasının varlığı bronkodilatör sonrası $FEV_1/FVC < 0.70$ şeklinde tanımlanır. FEV_1 , ayrıca belirli bir süre boyunca tekrarlanan ölçümlerle hastalığın doğal seyrini incelemek için de kullanılmıştır (60).

Volüm - Zaman Eğrisi



	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC
Normal	4150	5200	%80
KOAH	2350	3900	%60

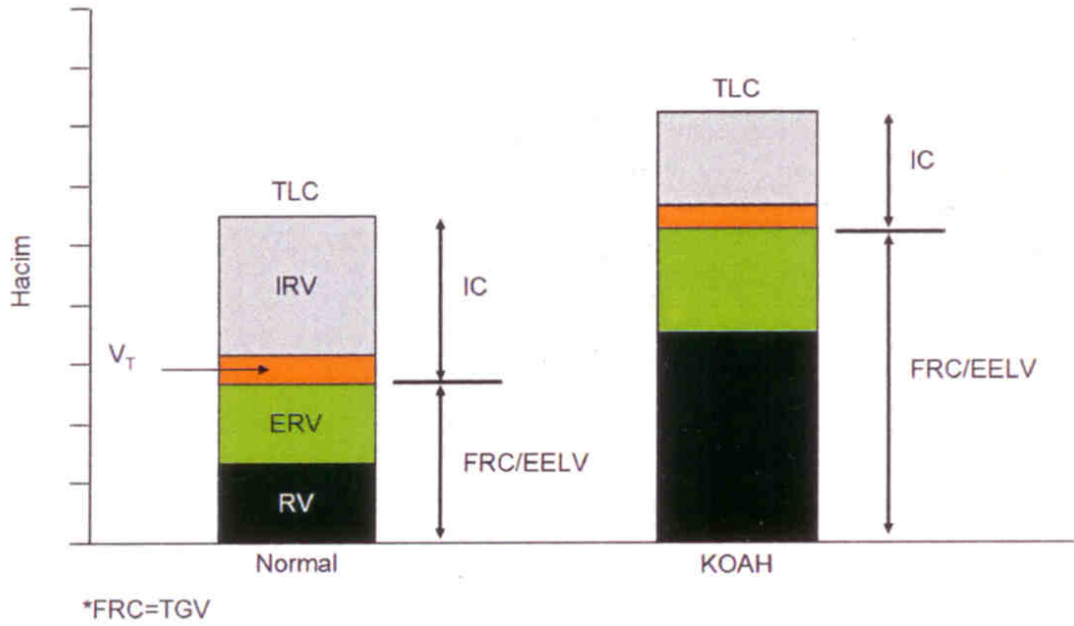
Şekil 1. KOAH'a ve normallere ait zorlu ekspirasyon spirogramı

2.2.1.2 Akciğer Volümleri

KOAH'da erken dönemde akciğer volümleri genelde değişmemiş iken, zamanla, özellikle hiperenflasyonun artışı ile birlikte rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ileri vakalarda bunu total akciğer kapasitesi (TLC) artışı izler. Yine RV/TLC'de artar (Şekil 2) (26). Hiperenflasyon gelişen hastalarda FRC'deki artma, inspiratuar kapasite'deki (IC) azalma ile birliktedir. Son zamanlarda KOAH'da önemli bir belirteç olarak ileri sürülen inspiratuar kapasite (IC), KOAH'da hiperenflasyonun dolaylı bir göstergesidir.

Buna göre, TLC’de değişiklik olmadan IC de azalma, hiperenflasyonda artış anlamına gelmektedir.

Akciğer volümlerinin semptomların gelişiminde ve ağır KOAH’da egzersiz performansının sınırlanmasında önemli rolü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (25). Pek çok çalışma ile hastalarda yürürken dahi ortaya çıkabilen egzersiz nefes darlığının, obstrüksiyonun şiddetinden çok dinamik hiperenflasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akciğer volümleri, fonksiyonel cevabı daha iyi yansıtabilir ve KOAH gibi az reversibl olan bir hastalıkta bronkodilatörlere bağlı semptom iyileşmesi ve egzersiz performansı artışını daha iyi gösterebilirler (26).



Şekil 2. Akciğer volüm parametreleri

2.2.1.3 Difüzyon Kapasitesi

KOAH da başvurulmuş bir diğer akciğer fonksiyonu ölçümü, difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümüdür. Difüzyon ölçümü, alveol ile pulmoner kapiller kan arasında gaz değişimi konusunda bilgi sağlayan bir ölçümdür. Bu ölçümle elde edilen akciğer difüzyon kapasitesi, bir gazın alveolden kapiller hemoglobine iletiminin ifadesidir. Ölçümde izlem gazı olarak CO kullanılmaktadır. Aynı zamanda solunuma katılan alveol volümünün de ölçülmesi ile "transfer katsayısı" DLCO/VA elde edilmektedir. DLCO ile birlikte DLCO/VA'nın da azalması obstrüksiyon için tipik bir bulgudur. DLCO; KOAH'da, özellikle amfizemde azalır. Ancak KOAH'da her ne kadar düşük DLCO, ciddi alveol hasarını işaret ediyorsa da normal DLCO, KOAH tanısını dışlamamalıdır (26).

Akciğer volümleri, difüzyon kapasitesi ve arteriyel kan gazları gibi akciğer fonksiyon ölçümleri hastalığın şiddetini değerlendirmekte ve tedaviye yanıtı öngörmekte (örneğin, akciğer volümünü azaltma ameliyatı) yararlı olabilirler, ancak tekrarlanabilirlikleri ve duyarlılıkları daha düşük olduğu için FEV₁'e çok fazla katkıda bulunmamaktadırlar.

2.2.2. Egzersiz Kapasitesi

Egzersiz kapasitesi semptomlar, yaşam kalitesi, egzersiz toleransı, sağlık hizmetlerinin kullanımı ve mortalite gibi klinik sonuçların bir belirtecidir. Egzersiz kapasitesi, egzersiz laboratuvarında ayrıntılı fizyolojik ölçümler yapılarak ya da egzersiz süresinin ya da sabit bir zaman süresinde katedilen mesafenin kaydedildiği daha basit alan testleri kullanılarak değerlendirilmektedir.

KOAH'da egzersiz sınırlanmasının başlıca nedenleri, ventilatuar kapasitenin azalması, metabolizma ve gaz alışverişindeki değişiklikler, periferik kas disfonksiyonu, kardiyak yetersizlikve efor sırasında artan semptomların yarattığı sınırlama olarak sayılabilir (42).

KOAH'ta egzersiz testleri üç şekilde uygulanmaktadır:

- a) Semptomla sınırlanan progresif egzersiz testleri
- b) Temponun birey tarafından belirlendiği egzersiz testler
- c) Kararlı durum egzersiz testleri

Semptomla sınırlanan progresif egzersiz testleri: Hastanın bir bisiklet veya koşu bandı üzerinde gerçekleştirmekte olduğu egzersizi, ortaya çıkan semptomlar, devam etmesini engelleyene kadar sürdürmesi gerekmektedir. Maksimum test tanımında, hastanın kalp atım hızının öngörülen değerin %85'inden yüksek olması ya da ventilasyon hızının öngörülen değerin %90'ından yüksek olması gerektiği belirtilmiştir. Eşlik eden kardiyak ve psikososyal faktörlerin egzersiz kısıtlılığına katkıda bulunup bulunmadıklarının anlaşılabilmesi için eş zamanlı elektrokardiyografi (EKG) ve kan basıncı izlemi de yapılabilir.

Temponun birey tarafından belirlendiği egzersiz testleri: Bu testler oldukça basit ve günlük hayattaki performansla daha yakından ilişkilidir. En sık kullanılan test, değişken katsayısının %8 civarında kaldığı 6 dakika yürüyüş testi'dir. Tekrarlayan testlerde, sonucu etkileyebilecek bir öğrenme etkisi de sözkonusu olabilmektedir. Bu test sadece orta şiddette KOAH'ı ($FEV_1 < 1,5$ litre) bulunan ve 6 dakikada egzersiz toleransının < 600 metre olması beklenen hastalarda yararlı olmaktadır. Yürüyüş mesafesi ile FEV_1 arasındaki ilişki oldukça zayıftır.

Alternatif bir yöntem olan mekik-yürüyüş testinde (shuttle-walking) hasta aralarında 10 metre mesafe bulunan iki nokta arasında tempolu (mekik) yürüyüş yapmaktadır. Bir teyp

kaydında mevcut sinyal sesleri uyarınca düzenli aralıklarla yürüyüş temposu arttırılmakta ve hasta nefes darlığı şikayetiyle durmak zorunda kalıncaya kadar egzersize devam edilmektedir. Daha sonra tamamlanan mekik sayısı kaydedilmektedir.

Kararlı durum egzersiz testleri: Hastanın 3 – 6 dakika süresince maksimum kapasitenin sabit bir %sinde egzersize devam etmesi istenmekte ve bu esnada kan gazları ölçümü yapılarak V_d / V_t (ölü boşluk / tidal volüm oranı) ve şant hesaplanmaktadır. KOAH hastalarında bu değerlendirmeye nadiren gereksinim duyulmaktadır (42).

2.2.2.1 Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)

6 DYT, egzersiz kapasitesini objektif olarak gösteren bir testtir (4). Kolay yapılabilir ve değerlendirilebilir, ekip gerektirmez. Test, hastanın 6 dakikalık zamanda yürüyebildiği mesafeyi ölçer. Bu test sırasında maksimal oksijen tüketimi hesaplanamaz. Dolayısıyla oldukça karmaşık teknik ve donanım gerektiren kardiyopulmoner egzersiz testinin yerini alamaz. Ancak bu iki test arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Son dönem akciğer hastalarında maksimal oksijen tüketimi ve 6 dakika yürüme testi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r = 0,73$) saptanmıştır (4,10)

Bazı klinik durumlarda 6 DYT, maksimal oksijen tüketiminden daha iyi bir indeks olabilir. Örneğin, yaşam kalitesi ölçümlerinin 6 DYT ile ilişkisi daha iyidir. Tedavisel girişimlerden sonra nefes darlığı şiddetinde değişimlerin ölçülmesinde anlamlı yarar sağlamaktadır. KOAH hastalarında 6 DYT'nin tekrarlanabilirliği, FEV_1 tekrarlanabilirliğinden daha iyi bulunmuştur (Değişim katsayısı %8). Fonksiyonel durumu değerlendiren anketlerin kısa dönem değişkenliği (%22–33) 6 DYT'den daha yüksek bulunmuştur (4,32). Çoğu hasta maksimal egzersiz kapasitesine ulaşamaz ve genellikle

submaksimal değerlendirme yapılır, çünkü hastaya olabildiğince hızlı yürümesi söylenir ve hasta kendine göre bir yürüme hızında yürür, egzersiz sırasında zaman durdurularak hastanın durup dinlenmesine izin verilir. Kişi günlük aktivitelerinde de en fazla bu hızı kullandığından, test sonucu, hastanın günlük yaşam aktivitelerinin de daha iyi değerlendirilmesine olanak tanır.

Altı dakika yürüme testi endikasyonları:

- 1- Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma
 - Akciğer transplantasyonu ve rezeksiyonu
 - Akciğerde hacim küçültücü cerrahi
 - Solunum rehabilitasyonu
 - KOAH
 - Pulmoner Hipertansiyon
 - Kalp yetmezliği
- 2- Fonksiyonel durum değerlendirme (tek ölçüm)
 - KOAH
 - Kistik fibrozis
 - Kalp yetmezliği
 - Periferik damar hastalığı
 - Fibromiyalji
 - Yaşlı hastalar
- 3- Mortalite ve morbidite değerlendirilmesi
 - KOAH
 - Kalp yetmezliği
 - Primer pulmoner hipertansiyon

Bir ay içinde Unstabil anjina ve MI geçirmiş olmak 6 DYT için kesin kontrendikasyon oluşturmaktadır. İstirahatte taşikardi (>120) ve kontrolsüz hipertansiyon ($>180 / 100$ mmHg) ise relatif kontrendikasyonlarıdır. Stabil anjina pektoris olanlara test yapılabilir. Ancak test sırasında ilaçlarını yanında bulundurmaları gerekir.

6 DYT Teknik ayrıntıları:

a) Testin yapılacağı yer:

Ortalama 30m uzunluğunda düz zemini olan (koridor, kat vb.) yerlerde yapılmalıdır (4,32). Uygunsa açık havada da yapılabilir. Başlangıç ve bitiş yeri işaretlenmelidir. Koridor uzunluğu boyunca her 3 metrede bir işaret koyulmalıdır. Kısa bir koridor daha sık dönüş gerektireceğinden 6 dakika yürüme mesafesi kısalır. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda uzunluğu 20-50m olan koridorlar kullanılmıştır. Test koridor yerine koşu bandında yapılabilir, ancak koşu bandı kullanılarak yapılan bir çalışmada yürüme mesafesinin koridora göre daha az olduğu görülmüştür (4,66).

b) Gerekli ekipman:

1. Kronometre
2. Dönüş noktalarına işaretleme için kullanılacak araç,
3. Test sırasında dinlenme ihtiyacı durumunda sandalye bulundurulması,
4. Oksijen desteği,
5. Tansiyon aleti,
6. Telefon,
7. Otomatik elektronik defibrilatör,
8. Kayıt için gerekli evrak,
9. Oksimetre.

c) Hastanın yapması gereken hazırlıklar:

1. Rahat giyisi ve yürüyüşe uygun ayakkabılar giyilmeli,
2. Yürüyüş için gerekli aletler (yürüteç, baston vb.) yanında olmalı,
3. Kullandığı tedavilere uyumu olması ve test öncesi sürekli kullanır olması,
4. Testten önceki iki saat içinde egzersiz yapmamış olması,
5. Testin sabah erken veya öğleden sonra erken bir saatte yapılması gerekir.

d) Alınacak önlemler:

1. Test hızla uygun acil müdahalenin yapılabileceği bir yerde yapılmalı, oksijen, sublingual nitrogliserin, aspirin, kısa ve hızlı etkili bronkodilatör (ölçülü doz inhaler veya nebulizatör ile) hazır bulundurulmalı ve telefonla acil yardım desteği çağırabilme imkanı olmalı,
2. Testi yapan kişi kardiyopulmoner resüsitasyon eğitimi almış olmalı (American Health Association tarafından verilen en az Temel yaşam desteği sertifikası olmalı),
3. Test süresince sırasında doktorun sürekli bulunması gerekli değildir. Hasta hakkında bilgilendirilmiş laboratuvar teknisyeni yeterlidir,
4. Eğer hasta USOT (Uzun süreli oksijen tedavisi) kullanıyorsa test sırasında kullandığı dozda almalı veya doktor tarafından belirlenmiş bir protokole göre test yapılmalıdır.

e) Testin derhal sonlandırılması gereken durumlar:

1. Test sırasında ortaya çıkan göğüs ağrısı,
2. Tolere edilemeyen dispne,
3. Bacakta kramp oluşması,
4. Dengesizliğin ortaya çıkması,
5. Aşırı terleme,
6. Aşırı solukluk ve cildin kül rengini alması.

Yukarıda sayılan durumların olması durumunda test sonlandırıldıktan sonra, teknisyen hastayı senkop riskine karşı oturtur veya yatırır. Kan basıncı, kalp hızı, oksijen saturasyonu, doktor tarafından muayenesi yapılır. Uygun dozda oksijen verilir.

Testin yapılışı:

Hasta test öncesi 10 dakika dinlendirilir ve gerekli ise test öncesi ve sonrasında kalp hızı, kan basıncı ölçümü yapılır. İsteğe göre oksijen saturasyonu bakılabilir. Test tekniği hakkında hastaya bilgi verilmelidir. Test sırasında istediği takdirde durup, dinlenebileceği anlatılır. Daha sonra hasta ayağa kaldırılır ve Borg ölçeğine göre nefes darlığı ve yorgunluk ayrı ayrı değerlendirilir. Daha sonra yürüme testine geçilir. Test tamamlandıktan sonra yürüme mesafesi metre cinsinden kaydedilir. 6 dakika sonra ise hasta durdurulup Borg ölçeğine göre nefes darlığı yeniden değerlendirilir (4).

6DYT'nin sağlıklı popölasyonda yapılip standardize edilmiş normal değęr tablosu henüz yoktur. 117 sağlıklı erkek ve 173 kadında yapılan test sonucunda erkekler ortalama 580 m, kadınlar ise 500 m yürümüşlerdir Diğer bir çalışmada ise, 51 sağlıklı yaşlıda ortalama yürüme mesafesi 630m bulunmuştur (4,23). KOAH hastalarında tedavi etkinliğinin saptanmasında minimum klinik değışikliği saptamak için yapılan bir çalışmada, gerekli eşik değęr 54 m (%95 güvenirlik aralığında 37 – 71 m) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada KOAH hastaları için yürüme mesafesi arasındaki farkın 70m'den fazla olmasının istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (4,61). 6DYT'nin ikinci bir defa yapılmasının değęlendirildięi bir çalışmada, ikinci testte yürüme mesafesinde %0–17 değışiklik olmuştur (4,30,38,40,53,71,75). Farklı iki teknisyen tarafından yapılan testin sonuçlarının uyumu karşılaştırılmış ve %7 fark olduğu bulunmuştur. Yüksek motivasyonlu hastalarda test tekrarlanmış ve motivasyon etkisi %5,8 (yaklaşık 20 m) artış saptanmıştır (4,71).

2.2.3. S e m p t o m l a r

Günümüzde nefes darlığı, standart şekilde ölçülebilen tek KOAH semptomudur. Nefes darlığı,, kişinin soluk alıp verdiğini rahatsızlık duyacak şekilde hissetmesi olarak tanımlanır. KOAH hastalarının en önemli şikayetidir. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet gibi), bireysel farklılıklar ve sosyokültürel faktörlerin nefes darlığının algılanmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Nefes darlığı ile hastalığın şiddeti arasındaki uyumsuzluk bu semptomun değerlendirilmesi gereğini ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla kullanılan nefes darlığı ölçekleri aşağıda sıralanmıştır.

2.2.3.1. MMRC ölçeği

İlk kez 1952 yılında Fletcher, Pnömokonyoz Araştırma Ünitesi tarafından çalışmaya alınan hastaların aktivitelerine nefes darlığının etkisini değerlendirmek amacı ile beş nokta skalasını yayımlamıştır. Beş nokta skalasının soruları daha sonra tekrar düzenlenerek, bu skala “Modifiye Medical Research Council (MMRC)” ölçeği adını almıştır. Halen en basit ve en yaygın kullanılan ölçek MMRC ölçeğidir (Tablo III) (6,24,45).

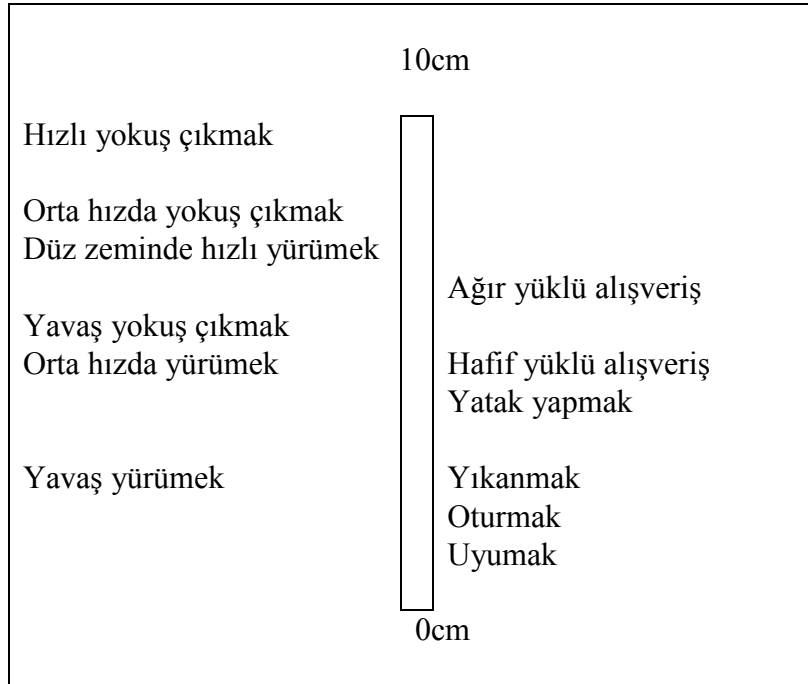
Tablo III. MMRC nefes darlığı ölçeği

0. Derece: Ağır egzersiz dışında nefes darlığı yok.
1. Derece: Düz zeminde hızlı yürürken, acele ederken veya hafif yokuş çıkarken nefes darlığı oluşuyor.
2. Derece: Aynı yaştakilere göre daha yavaş yürüme ile veya düz zeminde kendi hızında yürürken nefes almak için durmak zorunda kalacak şekilde, nefes darlığı oluşması
3. Derece: Yaklaşık 100m yürüyünce nefes almak için durmak veya düz zeminde birkaç dakika yürüyünce durmak zorunda kalacak şekilde nefes darlığı oluşması
4. Derece: Evden çıkamayacak kadar nefes darlığı çekmek veya giyinip soyunurken nefes darlığı çekmek
5. Derece: İstirahatte nefes darlığı

2.2.3.2. Oksijen Maliyeti Diyagramı

İlerleyen zamanlarda MMRC'den başka nefes darlığı ölçekleri oluşturulmuştur. Bunlardan Oksijen Maliyeti Diyagramı (OMD), nefes darlığına yol açan bir dizi aktiviteye bağlı efora göre geliştirilmiş bir nefes darlığı ölçeğidir (Şekil 3) (6,43,44,45,46).

OMD, istirahat düzeyinden (en altta) yokuş yukarı hızlı yürümeye (en üstte) dek artan oksijen gereksinimlerinin sıralandığı 12 aktiviteden oluşan 100mm'lik bir vertikal analog skaladır. Hasta, nefes darlığına neden olan aktivitenin düzeyini vertikal çizgi üzerinde işaretler. OMD kullanımı oldukça kolay bir nefes darlığı ölçeğidir.



Şekil 3. Oksijen maliyeti diyagramı

2.2.3.3. Başlangıç Nefes Darlığı İndeksi / Değişen Nefes Darlığı İndeksi (BDI / TDI)

MMRC ve OMD ölçekleri sadece işin büyüklüğü gibi nefes darlığını provoke edecek aktiviteleri sorgular, hastanın harcadığı eforu dikkate almamışlardır. Bu nedenle Mahler tarafından BDI/TDI İndeksi geliştirilmiştir (45). Başlangıç nefes darlığı indeksi “Baseline Dyspnea Index (BDI)” fonksiyonlarda azalma (günlük yaşam aktivitelerinin ne derece azaldığı), efor kapasitesi (aktiviteyi gerçekleştirmeyi sağlayan tüm zorlu eforlar) ve iş kapasitesi alanında ölçüme olanak sağlayan bir dizi sorudan oluşan bir ankettir. Hastanın nefes darlığını ölçmek için her alanda 0 (çok şiddetli bozukluk olması) ile 4 (hiç bozukluk olmaması) arasında puan verilir. Değişen nefes darlığı indeksi “Transition Dyspnea Index (TDI)” BDI’a benzer bir ölçektir, başlangıç durumundan değişiklikleri ölçmeyi sağlar. Hasta ile görüşmeyi yapan kişi BDI ile başlangıç durum hakkında bilgi sahibi olur, TDI ile de başlangıç duruma göre oluşan değişiklikleri karşılaştırabilir. Örneğin, bu indeks tedaviye bağlı değişiklikleri gösterebilir, ancak uzun dönemde hastalığın ilerlemesini izleyebilirliğini değerlendirmek için çok az veri bulunmaktadır (Tablo IV).

Tablo IV. BDI / TDI**Başlangıç Nefes Darlığı İndeksi (BDI):****Fonksiyonel Bozukluk:**

4. Derece: Bozukluk yok. Olağan iş ve aktiviteleri nefes darlığı olmaksızın yapabilir.
3. Derece: Hafif Bozukluk. En az bir aktivitede bozukluk olmakla beraber tüm aktivitelere devam etmektedir. Olağan aktivitelerde nefes darlığı nedeniyle hafif veya belirgin olmayan bir azalma vardır.
2. Derece: Orta Dereceli Bozukluk. Nefes darlığı nedeniyle görevini değiştirmiştir ve/veya en az bir aktiviteden vazgeçmiştir.
1. Derece: İleri Dereceli Bozukluk. Nefes darlığı nedeniyle çalışamaz veya olağan aktivitelerin çoğunu ya da tümünü bırakmıştır.
0. Derece: Çok ileri dereceli bozukluk. Nefes darlığı nedeniyle çalışamaz, olağan aktivitelerin çoğunu veya tümünü bırakmıştır.
- W: Ölçüsü bilinmiyor. Nefes darlığı nedeniyle hastanın aktivitesi bozulmuşsa da ölçüsü saptanamaz. Bozukluğun tasnifi için ayrıntılar yetersizdir.
- X: Bilinmiyor. Bozukluk hakkında bilgi yok.
- Y: Nefes darlığı dışında nedenlere bağlı bozukluk. Örneğin, kas-iskelet sorunu veya göğüs ağrısı gibi.
- (Not: Olağan aktiviteler günlük yaşam ihtiyaçları, oturulan yerin bakımı veya bahçecilik, alışveriş vs.)

İş Kapasitesi:

4. Derece: Olağanüstü. Nefes darlığı sadece olağanüstü işlerde belirir. Örneğin, çok ağır bir yük taşımak, daha hafif bir yükü yokuş tırmanmak veya koşmak gibi.
3. Derece: Büyük. Nefes darlığı sadece bir tepeye tırmanmak, 3 basamaktan fazla merdiven çıkmak, düz bir seviyede orta ağırlıkta bir yük taşımak gibi büyük işlerde gelişir.
2. Derece: Orta. Nefes darlığı hafif bir tepeye doğru yürümek, 3 basamaktan az merdiven çıkmak, düz bir seviyede hafif bir yük taşımak gibi orta dereceli işlerde gelişir.
1. Derece: Hafif. Düz yolda yürümek, yıkanmak veya ayakta durmak gibi hafif aktivitelerde bile nefes darlığı gelişir.
0. Derece: İş yok. İstirahat, oturma veya yatma esnasında nefes darlığı vardır.
- W.
- X.
- Y.

Efor Kapasitesi:

4. Derece: Olağanüstü. Nefes darlığı sadece çok büyük eforlarla gelişir.
3. Derece: Büyük. Nefes darlığı büyük eforlarla gelişir. Aralıklarla yapılan olağanüstü bir efor gerekmedikçe aralıksız olarak yapılabilir.
2. Derece: Orta. Nefes darlığı orta dereceli eforla gelişir. İş seyrek aralıklarla yapılır ve normal bir kişininkinden daha uzun zamanda tamamlanır.
1. Derece: Hafif. Nefes darlığı hafif bir eforla gelişir. İş ufak eforla yapılır veya daha zor işler sık aralıklarla yapılır ve normal bir kişininkinden %50–100 daha uzun bir zamanda tamamlanır.
0. Derece: Efor yok. İstirahatte, otururken veya yatarken nefes darlığı
- W.
- X.
- Y.

Değişen Nefes Darlığı İndeksi (TDI):

Fonksiyonel Bozuklukta Değişme:

-3. Büyük ölçüde kötüleşme. Nefes darlığı nedeniyle bazı olağan aktivitelerden bazıları ve işler tamamen durdurulur ve bırakılır.

-2. Orta dereceli kötüleşme. Nefes darlığı nedeniyle bazı olağan aktivitelerden bazıları ve işler tamamen durdurulur veya bırakılır.

-1. Hafif dereceli bozukluk. Daha hafif bir işe geçilir ve/veya aktivite sayısı veya süresi azaltılır.

0. Değişiklik yok. Fonksiyonel durumda nefes darlığına bağlı bir değişiklik yoktur.

+1. Hafif dereceli iyileşme. Nefes darlığında düzelme sonucu azalan bir hızla işe geri dönebilmek veya önceye göre daha az bazı olağan aktivitelere girişebilmek.

+2. Orta dereceli düzelme. Hemen hemen olağan bir hızla işe dönmek ve/veya sadece orta dereceli bir kısıtlama ile çoğu aktivitelere dönebilmek.

+3. Büyük düzelme. Önceden olduğu gibi işe dönebilmek ve sadece hafif bir kısıntı ile tüm aktiviteleri yerine getirebilmek.

Z. Nefes darlığından başka nedenlerle iyileşmek. Hasta başka nedenlerle işi bırakmıştır, aktiviteleri durmuştur veya azalmıştır.

İş Kapasitesinde Değişme:

-3. Büyük ölçüde kötüleşme. Başlangıç durumundan 2 veya daha fazla derecede kötüleşme.

-2. Orta dereceli kötüleşme. Başlangıç durumundan en az 1 derecede kötüleşme.

-1. Hafif dereceli kötüleşme. Başlangıç durumundan 1 derecede kötüleşme.

0. Değişiklik yok. Başlangıç durumuna göre farklı değildir.

+1. Hafif dereceli iyileşme. Başlangıç durumuna göre 1 dereceden az iyileşme.

+2. Orta dereceli iyileşme. Başlangıç durumuna göre en az 1 derece iyileşme.

+3. Büyük ölçüde iyileşme. Başlangıç durumuna göre 2 veya daha fazla iyileşme.

Z.

Efor Kapasitesinde Değişme:

-3. Büyük ölçüde kötüleşme. Nefes darlığından sakınmak için eforla ciddi dereceli azalma. Aktiviteler başlangıç durumuna göre %50–100 daha uzun bir zamanda tamamlanır.

-2. Orta dereceli kötüleşme. Nefes darlığından sakınmak için efor azaltılır. Bazı aktivitelerde uzun aralıklar oluşur.

-1. Hafif dereceli kötüleşme. Nefes darlığından sakınmak için ara vermek gerekmezse de Daha az efor sarfedilir.

0. Değişiklik yok. Eforda değişme yoktur.

+1. Hafif dereceli iyileşme. Nefes darlığı olmaksızın daha az ara ile daha büyük eforla ve öncekinden daha hızlı olarak iş yapılabilir.

+2. Orta dereceli iyileşme. Nefes darlığı olmaksızın daha az ara ile ve daha büyük efor ile iş yapılabilir. Önceki kategoriye göre daha büyük bir iyileşme vardır.

+3. Büyük ölçüde iyileşme. Öncekinden daha büyük bir eforla iş yapılabilir. Başlangıç durumuna göre %50 – 100 daha hızlı olarak aktivitede bulunabilir.

2.2.3.4. Borg Ölçeği

Egzersiz sırasında nefes darlığının değerlendirilmesi önemlidir. Bunun için egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası olan nefes darlığı şiddetinin değerlendirildiği “Borg” veya “Visual Analog Skala (VAS)” geliştirilmiştir. Ancak bu ölçekler egzersiz sırasında nefes darlığının şiddetini ölçerken, günlük hayatta yaşanan nefes darlığı sıklığını, hastanın sıkıntısını ve yaşam kalitesini yansıtmamaktadır. Borg ölçeğinde, egzersiz sırasında eforun ölçülebilmesi için, her sayının giderek artan nefes darlığı şiddetine göre düzenlendiği, 0’dan 10’a kadar uzanan bir ölçek düzenlenmiştir (Tablo V) (6,8,43).

Tablo V. Borg Ölçeği

0	Hiç dispne yok
0,5	Çok çok hafif bir dispne hissi var
1	Çok hafif dispne var
2	Hafif bir dispne var
3	Orta derecede dispne
4	Oldukça ağır dispne
5	Ağır dispne hissi
6	
7	Çok ağır dispne hissi
8	
9	Çok çok ağır ciddi dispne varlığı
10	Maksimum
10 üzeri	Maksimumdan da fazla

2.2.4. Hastalığa Bağlı Sağlık Durumu

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, KOAH'ın hastaya özel olan ve bu nedenle standart bir şekilde ölçülemeyen bir klinik sonucudur. Bunun yerine hastalığın, hastaların sağlığı, günlük yaşamı ve iyilik hali duygusu üzerindeki etkisinin belirteçleri olarak sağlık durumu ya da yaşam kalitesi anketleri kullanılmaktadır.

Yaşam kalitesi anketleri, sağlık durumu ile ilgili kişinin kendi düşüncelerini ortaya koymaya çalışan ölçeklerdir. Jones tarafından önerildiği şekilde “sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, hastalığın kişinin günlük yaşamı ve iyilik hali üzerine etkisinin formal ve standardize bir şekilde ölçülmesidir, yapılandırılmış bir klinik öyküdür” (36).

Doktorun hastayı muayene ederken saptadığı hastalık bulguları ile hastanın fonksiyonel kapasitesi her zaman uyuşmayabilir. Hastanın solunum fonksiyonlarında ileri derecede obstrüksiyon olmasına rağmen, hastanın yaşam kalitesinde azalma olmayabilir. Aksine fonksiyonel durumu ciddi anlamda bozulmamış hastada da yaşam kalitesi belirgin bozulmuş olabilir. Hastalığa özel yaşam kalitesi anketlerinin yapılma gereği, kronik akciğer hastalıklarında akciğer fonksiyonları, egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel kapasite arasındaki ilişkinin zayıf olması nedeniyledir.

1980'lerin sonunda göğüs hastalıkları alanında hastalığa özel yaşam ölçekler geliştirilmeye başlamıştır. 1990'ların başında ilk olarak astımlı hastalar için hastalığa özel anketler oluşturulmuştur. Halen yaşam kalitesi için 800'ün üzerinde anket mevcuttur. Bunların 30 tanesi de kronik solunum yolu hastalıklar için kullanılagelmektedir (37,74). KOAH' da en yaygın kullanılan yaşam kalitesi anketleri “Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)”, “The Breathing Problems Questionnaire (BPQ)”, “Short Form -6 (KF-6)” ve “St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)” dır. Burada çalışmamızda seçerek kullandığımız ve KOAH'da hastalığa özel en sık kullanılan anket olduğu için, SGRQ anketi ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

2.2.4.1. St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

SGRQ, akciğer hastalıklarında yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla tasarlanan ve o dönemden beri en iyi bilinen ve en çok kullanılan yaşam kalitesi ölçümü olmuştur. SGRQ, ayırt edici (hastalar arasındaki farklı şiddet düzeylerini ayırt edebilen) ve tanımlayıcı (hastalığın progresyonu ve tedavi ile oluşacak değişiklikleri saptayabilen) özelliklere sahiptir. Ancak yapılan çalışmaların çoğu SGRQ'nun ayırt edici özellikleri ile ilişkilidir. Skor aralığı 0 (mükemmel sağlık) ile 100 (en ağır hastalık) arasında değişmekte ve minimum klinik anlamlı değişiklik (MKAD) 4 ünite olarak kabul edilmektedir. Bu anketin kısa dönemde tekrarlanabilirliği iyidir. İki hafta ara ile uygulanan ankette standart sapma 0,92'dir.

SGRQ, hastanın kendi kendine cevaplandığı oldukça pratik bir ankettir. Hastanın öksürük, balgam, nefes darlığı ve hırıltılı solunumun sorgulandığı semptomları kaydedilir. Nefes darlığı ile sınırlanan günlük aktiviteleri, hobileri, evde ve işinde olmak üzere sorgulanır. Hastalığın günlük yaşantısına etkisi ve kişinin hastalığa bakış açısı ile genel olarak emosyonel durumunun sorgulandığı bölüm ile anket sonlandırılır. Toplam 50 sorudan oluşmaktadır. Anketin sayısal değerlendirilmesi semptom skoru, aktivite skoru, etkilenim skoru ve total skor olarak 4 ayrı bölümde hesaplanır (35,36).

KOAH hastalarında, klinik ve fonksiyonel bozukluklar ile SGRQ skorlarının kesitsel geçerlilik sonuçlarına bakıldığında hastalıkta elde olunan pek çok bozulma kriteriyle SGRQ skorlarının uyumlu olduğu görülmüştür. Yine bu anketin bir önemli sonucu da uzun süreli değerlendirmelerde ortaya çıkmaktadır. ISOLDE çalışmasının sonuçlarında da görüldüğü gibi, farmakolojik ajanların FEV1 üzerine etkileri elde edilememesine karşın, semptomlar ve SGRQ üzerine etkileri elde edilebilmiştir (37,74).

SGRQ ile yapılan KOAH çalışmalarında;

- a) Sık atak geçirmenin yaşam kalitesini bozduğunu (atakların yaşam kalitesi üzerinde uzun süreli bir etkisinin olduğunu), özellikle orta şiddette hastalarda, sık atak geçirenlerde SGRQ toplam skorunda (yılda 2 ünite) geçirmeyenlere göre daha fazla değişiklik elde edilmiştir ve
- b) Şiddetli ataklardan sonra yaşam kalitesinin iyileşmesinin zorlaştığı,
- c) Yaşam kalitesinin kötü olmasının atak riskini artırdığı,
- d) Atakları önleyerek hastalığın kötü progresyonunun önlenebileceği,
- e) Ayrıca yaşam kalitesi skorunun birkaç çalışmada ölüm için bağımsız bir belirteç olabileceği ve bu nedenle prognostik bir faktör olarak rolü olabileceği gösterilmiştir (36,74).

SGRQ birçok dile çevrilmiş, güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmış bir ankettir. Anketin türkçe versiyonu, anketi hazırlayan PW Jones'un izniyle Gazi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalından öğretim üyesi Prof.Dr. Türkan Tatlıcıoğlu tarafından hazırlanmıştır.

2.2.5. Bileşik Bir İndeks Olarak BODE İndeksi

KOAH çok sistemli, çok bileşenli bir hastalık olduğu için, hastalığın genel etkisini yansıtan belirteçlerin kullanımına giderek daha fazla ilgi duyulmaktadır. Özellikle iki belirteç bu iş için uygundur: Kardiyopulmoner fonksiyonu ve iskelet kası fonksiyonunu yansıtan egzersiz testi ve hastalığın birçok semptomatik etkisini değerlendiren sağlık durumu ölçümleri. Ancak yakında bilinen dört klinik belirteçten - VKİ, MMRC nefes darlığı derecesi, FEV₁ ve 6 dakika yürüme mesafesi – oluşan bileşik bir skor belirlenmiştir ve geçerliliği onaylanmıştır (16). Original makale BODE İndeksi olarak bilinen bu ölçütün tüm bileşenleri

mortalitenin belirteçleridir ve mortaliteye karşı geçerliliği onaylanmış bu aracın tek başına FEV₁'den daha iyi bir gösterge olduğu ortaya konulmuştur.

2.2.5.1. BODE indeksi

KOAH'ın evrelendirilmesi, hastalıkta tedavi yaklaşımı, morbidite ve mortalite öngörülmesinde gereklidir. Günümüzde GOLD 2006 raporunda da belirtildiği gibi, KOAH evrelendirilmesi postbronkodilatör FEV₁ (% , beklenenin) parametresi esas alınarak yapılmaktadır (28). Ancak bu konuda son yıllarda yapılan araştırmalarla, mortalite ve morbidite için korelasyonlarının FEV₁'den daha iyi olduğu görülen başka risk faktörleri ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında hipoksemi ve hiperkapni, 6 DYT mesafesinin kısa olması, ileri derecede nefes darlığı varlığı, düşük VKİ sayılabilir. En son olarak da, Dr.Celli ve arkadaşları hastalığın sonuçlarını, FEV₁'den daha iyi katagorize edebilecek çok boyutlu bir evreleme sistemi geliştirdiler (16). Buna göre KOAH solunumsal ve sistemik olarak değerlendirilmeliydi. Bu amaçla ABD, İspanya ve Venezuela'dan klinikler verileri birleştirerek bir başlangıç kohort araştırma planı yaptılar. 1997–2002 yılları arasında KOAH'lı toplam 859 hasta incelendi. > 20 p / yıl sigara öyküsü olanı, postbronkodilatör FEV₁/FVC < 70 olup bronkodilatör sonrası FEV₁'de < %15 yanıt alınan, uygun tedavilerini almakta olan hastalar çalışmaya alındı. Üç yıl içinde ölüme sebep olacak başka hastalığı olanlar, astımı olanlar, önceki dört ayda MI geçiren, unstabil angina pectorisi ve konjestif kalp yetmezliği olanlar ve 6 DYT'ni yapamayacak kadar solunum fonksiyonları kötü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İnceleyecekleri parametreleri seçmek için şimdiye kadar mortalite ve prognoz prediktörü olarak üzerinde çalışılarak yayınlanmış tüm belirteçler değerlendirmeye alındı. Bunlar; yaş, cinsiyet, sigara (paket/yıl), FVC, FEV₁, 6 DYT, nefes darlığı ölçümü (Modifiye Medical Research Council Dyspnea Scale) MMRC, VKİ, FRC, İC,

hematokrit, albumin ve komorbidite indeksi olarak Charlson indeksi (19) idi. Sonuç olarak 207 hastanın verileri ile her bir parametre bağımsız olarak incelendi, 1 yıllık mortalite için logistik regreyon analizi yapıldı ve en güçlü korelasyonu olan parametreler belirlendi. Bunlar VKİ, bronkodilatör sonrası FEV1(beklenenin %si olarak), 6 dakika yürüme mesafesi ve MMRC nefes darlığı ölçeği idi. Böylece bu 4 ölçütü içeren ve bu ölçütlerin baş harfleri kullanılarak adlandırılan “BODE İndeksi” oluşturuldu:

B (bodymass index – VKİ)

O (airway obstruction -hava yolu obstrüksiyonu)

D (dispne – nefes darlığı)

E (exercise capacity - egzersiz kapasitesi)

Daha sonra, 625 hastalık ikinci bir kohort oluşturuldu ve veriler ile BODE indeksi 0 ile 10 arasında puanlandırıldı. Hastalar ortalama 52 ay boyunca takip edildi, 162 hasta (%26) izlem sırasında öldü. Hastaların %61'i solunumsal nedenlerden, %14'ü kalp krizinden, %12'si kanserden ve geri kalanı bilinmeyen nedenlerden öldü. Tekrar veriler incelendi ve yaşayanlarda BODE indeksinin herhangi bir sebepten ölenlerdekinden daha düşük olduğu saptandı ($3,7 \pm 2,2$ ve $5,9 \pm 2,6$ $p < 0.005$). Solunumsal nedenli ölümler bakıldığında ise, bu nedenle ölenlerde yaşayanlarla karşılaştırıldığında BODE indeksi yine yüksek bulundu ($3,6 \pm 2,2$ ve $6,7 \pm 2,3$ $p < 0.001$). İstatistiksel olarak ölüm riskini hesaplamak için BODE 4 kısıma (Quartil) ayrıldı. BODE skoru 0–2 ise 1.Q, BODE skoru 3–4 ise 2.Q, BODE skoru 5–6 ise 3.Q, BODE skoru 7–10 ise 4.Q olarak tanımlandı. BODE skoru arttıkça her quartilde mortalite oranının arttığı görüldü ve en yüksek quartil olan ve BODE skoru 7–10 arasında olan grupta 52 aylık mortalite hızı %80 olarak hesaplandı. BODE'de quartiller şekilde skorlama, sağkalım açısından, spirometrik evrelemeden daha prediktif gözükmemektedir. BODE ile FEV₁'in

mortaliteyi öngörme oranı karşılaştırıldı ve BODE'nin FEV₁'den daha iyi mortalite prediktörü olduğu görüldü (BODE indeksi için %74, FEV₁ için %65).

Daha sonraları, BODE indeksi ile KOAH atağı sayısı, hastalık progresyonu (57) ve yaşam kalitesi (49), tedavi izlem parametreleri (7,21,62) ile karşılaştırmalı ve volüm küçültücü cerrahi veya transplantasyona yönlendirilecek hastaların belirlenmesi (9) ile ilgili çalışmalar yapıldı. Bu çalışmalarda BODE indeksinin FEV₁'den daha güçlü bir parametre olduğu görüldü.

İndeks oluşturulurken, (B) için kg / m² cinsinden VKİ hesaplanmaktadır. FEV₁ (beklenenin %si) hava yolu obstrüksiyonu için kullanılmaktadır. MMRC nefes darlığı ölçeği kullanılarak nefes darlığı derecesi belirlenmektedir. 6 DYT sonucundaki yürüme mesafesimetre cinsinden alınarak egzersiz kapasitesi olarak kullanılmaktadır. Daha sonra Tablo VI'da görüldüğü şekilde BODE indeksi skorlaması yapılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi:

Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine Mayıs 2005-Nisan 2008 tarihleri arasında başvurarak ve KOAH tanısı almış ve tedavisi başlanmış olan ya da tedaviye devam etmekte olan hastalardan çalışmaya alma kriterlerine uygun olan 35 erkek ve 6 kadın hasta olmak üzere toplam 41 (ort. yaş $62,37 \pm 8,56$) stabil KOAH hastası alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri: GOLD'da tanımlanan kriterlere göre (28) KOAH tanısı almış olan ve stabil dönemde bulunan (son 6 hafta içerisinde enfeksiyon bulguları olmaması, son 6 haftada alevlenme olmaması, labaratuvar değerlerinde önemli bir değişiklik olmaması) hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: Üç yıl içinde ölüme sebep olacak KOAH dışında hastalığı olanlar, astımı olanlar (FEV_1 'de akut bronkodilatör yanıt $> \%12$ ya da >200 mL üzerinde değişme olması ve uygun klinik bulgular varlığında), son 4 ay içerisinde MI geçirenler, unstabil angina pectorisi ve konjestif kalp yetmezliği (New York Heart association sınıf III-IV sınıflamasına giren) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Ölçekler:

Hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair onay alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve biomas maruziyeti, boy, kilo, VKİ kaydedildi. Eşlik eden hastalıkları Charlson komorbidite ölçeği kullanılarak kaydedildi (19).

Daha sonra nefes darlığı şiddeti dispne ölçekleri ile belirlendi. Dispne ölçeği olarak MMRC, OMD, BDI / TDI, Borg ölçeği kullanıldı.

MMRC ölçeğinde nefes darlığı şiddetini belirleyen 5 soru vardır ve skorlarken de, hastanın verdiği yanıt hangisi ise sorunun sıra numarası skor olarak saptanır (46). OMD ölçeğindeki aktiviteler 1–12 (uyumak = 1, hızlı yokuş çıkmak = 12) arasında skorlandı. Klasik bilgi olarak OMD ölçeği değerlendirilirken hastanın belirttiği aktiviteye kadar olan kısım milimetre cinsinden cetvelle ölçülür ve buna göre hesaplama yapılır. Ancak biz kullanım kolaylığı açısından her aktiviteye, aktivite zorlaştıkça artan skorlar vermeyi tercih ettik (uyumak = 0, hızlı yokuş çıkmak =12).

BDI ölçeğinin fonksiyonel kapasite, iş kapasitesi ve efor kapasitesi olmak üzere üç bölümü vardır. Her bölümüne 0 ile 4 puan arasında skor verilmiştir. Hastanın verdiği yanıtlara göre skollama yapılarak toplanır ve skor 0 – 12 puan arasında saptanır (0 = çok kötü 12 = çok iyi).

Borg ölçeğinde ise 6 DYT biter bitmez hastaya efor sonrası hissettiği nefes darlığının şiddeti sorulur ve ölçekte cevaba karşılık gelen skor işaretlenir.

Nefes darlığı ölçeklerinin sorgulamasından sonra, SGRQ ile yaşam kalitesi ölçümü yapıldı ve Semptom skoru, Aktivite skoru, Etkilenim skoru ve Total skor olarak 3 bölümde - SGRQ hesaplama cetveline göre – hesaplandı.

Hastalardan en az 30 dakika dinlendikten sonra asepsi kurallarına dikkat edilerek, sol radial arterden Oksijensiz Arteriyel kan gazı alındı ve değerleri kaydedildi. USOT kullanan hastalarda ise en az 6 aydır uygun biçimde oksijen kullanan hastalar tercih edildi.

3.3. Solunum Fonksiyon Testleri:

Solunum Fonksiyon testleri, kliniğimiz Solunum Fonksiyon Testi laboratuvarında V Maxx 22 (Sensor Medix, Solna, California) cihazı kullanılarak yapıldı. FEV1'in % değerlerinin belirlenmesinde "European Community for Steel and Coal" prediksyon cetveli kullanılmıştır. Spirometrik inceleme yapılırken hastalardan 3 defa normal nefes alıp vermeleri istendi, Daha sonra alabilecekleri kadar derin bir soluk almaları ve birkaç saniye bekledikten sonra verebilecekleri maksimum hızda nefes vermeleri söylenerek test tamamlandı. Test teknik açıdan kabul edilebilir en az üç manevra ile gerçekleştirildi ve elde edilen üç ayrı eğriden en yüksek FVC ve FEV1 değerleri seçilerek, FEV1/FVC oranı hesaplandı. Daha sonra hastalara kısa etkili bronkodilatör olan salbutamol (Ventolin İnhaler®-Glaxo-Wellcome)'den dört paf olacak şekilde inhale ettirilip 10–15 dk. sonra SFT tekrarlanarak bronkodilatör yanıtı bakıldı. FEV1 > %12 olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Spirometrik incelemeden sonra akciğer volüm ve kapasiteleri ölçüldü. IC, TLC, IC/TLC, RV, RV/TLC değerlendirmeye alındı. Statik akciğer hiperinflasyonunun ölçütü olarak inspiratuvar fraksiyon ya da inspiratuvar kapasitenin (IC) total akciğer kapasitesine (TLC) oranı ile Rezidüel volümün (RV) Total akciğer kapasitesine (TLC) oranı ölçüldü.

Difüzyon testi Tek soluk (single-breath) yöntemi ile yapıldı, hastalara testten önceki 24 saat içinde sigara kullanmamaları söylendi. Hasta 90 derece dik oturur pozisyonda ve burnu klipsli olarak, cihazın ağız parçasından tidal volüm seviyesinde solunum yapmaktayken önce yavaş bir ekspirasyon ile rezidüel volüm seviyesine kadar soluk vermesi sağlandı. Ardından total akciğer kapasitesine kadar %0,3 CO içeren gaz karışımından hızlı bir inspirasyon yaptırılarak hastanın 10 saniye soluğunu tutması sağlandı. Bu aşamaların ardından tekrar cihazın içine ekspirasyon yaptırılan hastanın soluk havası bir analizörden geçirilmek suretiyle

CO konsantrasyonları ölçülerek; inspire edilen hava ile ekspire edilen havadaki CO konsantrasyonları arasındaki farktan, kana transfer edilen CO miktarı ölçülerek DLCO elde edildi. Daha sonra akciğer volümü ile düzeltilmiş DLCO / VA'da dikkate alındı (26).

3.4. 6 dakika Yürüme Testi:

Egzersiz kapasitelerini değerlendirmek için ATS 6 dakika yürüme testi kılavuzu önerilerine göre 6 dakika yürüme testi yapıldı (4). Bunun için, servisimizin önündeki koridor kullanıldı. Hastaya test hakkında bilgi verildi, istenmeyen bir semptomu olduğunda teste ara verilip, testin durdurulacağı ve hasta dinlendikten sonra teste kalınan yerden devam edileceği belirtildi. Test öncesi dosyaları incelendi ve son 6 ay içerisinde çekilmiş EKG'si görüldü. Test öncesinde ve sonrasında hastalara aynı pulse oksimetre cihazıyla SaO₂ ve Nabız ölçümleri yapıldı ve oksijen saturasyonu ve kalp hızındaki değişiklikler kaydedildi. Yürüme hızı hasta tarafından belirlendi. Çok yavaş veya çok hızlı olduğunda hastaya uyarı yapıldı. 6 dakika yürüme testi sonrasında BORG dispne ölçeği ile efor sonrası nefes darlığı şiddeti ölçümü yapıldı ve yürüme mesafesi kaydedildi. Hastalar her 3–6 ayda bir poliklinikte değerlendirildikten sonra aynı değerlendirmeler tekrar yapıldı.

3.5. BODE İndeksi:

6 dakikalık yürüme testi sonunda yürüme mesafesi BODE indeksindeki ölçülere göre skorlandı. Buna göre 350 m. ve daha fazla yürüyebilenler '0', 250–349 m. yürüyebilenler '1', 150–249 m. yürüyebilenler '2', 149 m. ve daha altında yürüyenler ise '3' olarak skorlandı. VKİ skorlanması için > 21 olanlar 0 ve ≤ 21 olanlar ise 1 olarak skorlandı. BODE indeksi dışında yapılan hesaplamalarda da yürüme mesafesi ve VKİ için aynı skorlar kullanıldı. Hava yolu obstrüksiyonunu göstermek amacıyla, hastaların FEV₁ (%beklenen) değerleri alınıp; %65 ve üzerinde olanlar '0', %50–64 arasında olanlar '1', %36–49 arasında olanlar '2', %35

ve altında olanlar ise ‘3’ olarak skorlandı. Nefe darlığı derecesini değerlendirmek amacıyla ‘Modified Medical Research Council’ ölçeği (MMRC) kullanıldı.

Bu ölçekte; 0-1 olarak puanlananlar ‘0’, 2 olarak puanlananlar ‘1’, 3 olarak puanlananlar ‘2’, 4 olarak puanlananlar ‘3’ olarak skorlandı. Bu üç skora 6 dakikalık yürüme testi sonucunda elde edilen skor eklenerek, 0–10 arasında olan BODE indeks skoru hesaplandı (16). İstatistiksel olarak değerlendirme yapmak amacıyla Celli ve ark. nın tanımladığı gibi, BODE 4 kısma (Quartil) ayrıldı. BODE skoru 0–2 ise 1.Q, BODE skoru 3–4 ise 2.Q, BODE skoru 5–6 ise 3.Q, BODE skoru 7–10 ise 4.Q olarak belirtildi (16).

Tablo VI. BODE indeksi

	0	1	2	3
FEV ₁ (% , beklenenin)	≥ 65	50–64	36–49	≤ 35
6 DYT (m)	≥ 350	250–349	150–249	≤ 149
MMRC dispne ölçeği	0–1	2	3	4
VKİ (kg/m ²)	>21	≤ 21		

3.6. İstatistiksel Analiz:

Çalışmada kaydedilen tüm veriler SPSS Windows 15,0 (SPSS, Chicago, IL) programı kullanılarak analiz edildi. Hastaların demografik verileri için ortalama değerler ve standart sapma hesaplandı. SGRQ Sayısal değerleri asimetric dağılım nedeniyle ortanca ve (25.-75. persentil) cinsinden ifade edildi, SGRQ’unun diğer fonksiyonel ve klinik parametrelerle karşılaştırılmasında ve 4 evrenin ortalamalarının karşılaştırılmasında gözlem sayılarının (anket) az olmasından dolayı parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı.

4. B U L G U L A R

Çalışmamıza 6 kadın, 35 erkek olmak üzere toplam 41 (ortalama yaş 62.37 ± 8.56) stabil KOAH hastası alındı. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları sırasıyla 61.60 ± 8.80 ve 66.83 ± 5.52 olarak saptandı. Hastalara ait VKİ ortalama değeri, normal popülasyondakine benzerdi. Hastalardan 26'sı sigarayı bırakmıştı; 10'u sigara içmeye devam ediyordu; 5 hasta hiç sigara içmemişti. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo VII'da görülmektedir.

Tablo VII. Hastaların demografik özellikleri

	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max
Yaş (yıl)	$62,37 \pm 8,56$	46–79
Boy (cm)	$165,93 \pm 8,90$	145–182
Kilo (kg)	$74,63 \pm 15,59$	50–130
VKI (kg/m^2)	$27,11 \pm 5,56$	17,63–44,46
Sigara (paket / yıl)	$47,59 \pm 37,68$	0–175

41 hastanın GOLD uzlaşma raporu esas alınarak evrelere dağılımı Tablo VIII'de verilmiştir. Hastalarımız daha çok Evre 2 ve 3'de yığılım göstermiştir.

Tablo VIII. Hastaların evrelere dağılımı

EVRE I $\text{FEV}_1 \geq \%80$	EVRE II $\%50 < \text{FEV}_1 < \%80$	EVRE III $\%30 < \text{FEV}_1 < \%50$	EVRE IV $\text{FEV}_1 < \%30$
6 Olgu (%14,6)	14 Olgu (%34,1)	14 Olgu (%34,1)	7 Olgu (%16,8)

41 hastanın BODE indeksine ait skorları Tablo IX'da görülmektedir. İstatistiksel hesaplamalar için BODE 4 kısıma (Quartil) ayrıldı. BODE skoru 0–2 ise 1.Q, BODE skoru 3–4 ise 2.Q, BODE skoru 5–6 ise 3.Q, BODE skoru 7–10 ise 4.Q olarak tanımlandı (16).

Çalışmamızda BODE indeksi 4.kuartilde (Dr. Celli ve arkadaşlarının saptadığı ve skoru 7–10 arasında olan, mortalite riskinin yüksek olduğu hastalar) sadece 2 hasta yer almaktadır.

Tablo IX. Hastaların BODE indeksi'ne göre dağılımı

Hasta sayısı (%)	BODE							
	0	1	2	3	4	5	6	7
	2 (4,9)	7 (17,1)	10 (24,4)	5 (12,2)	5 (12,2)	6 (14,6)	4 (9,8)	2 (4,9)

Tablo X'da hastalara ait solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazı ortalama değerleri görülmektedir. Ortalama FEV₁: 53.95 ± 18.70 olup, çalışmayı oluşturan hastalar orta-ağır KOAH hastalarıdır. Ortalama IC ve IC / TLC oranı düşmüş, buna karşın RV ve RV/TLC oranı artmış bulunmuştur. Ortalama DLCO / VA normal olup, hipoksemi mevcuttur.

Tablo X. Hastalara ait solunum fonksiyon testi ve arteriyel kan gazı ortalama değerleri

	Ortalama ± SD	Min – Max
Solunum Fonksiyon Testleri		
FEV1 / FVC	57,63 ± 8,87	42 – 76
FEV1 (% , beklenenin)	53,95 ± 18,70	21 – 94
FEV1 (ml)	1485,12 ± 696,04	580 – 3220
IC (% , beklenenin)	69,7 ± 25,36	23 – 124
IC/TLC	0,65 ± 0,25	0,23 – 1,28
RV (% , beklenenin)	153,06 ± 53,10	46 – 279
RV/TLC	53,06 ± 12,96	16 – 72
DLCO (ml / dk / mmHg)	19,50 ± 8,87	5,4 – 47,1
DLCO (% , beklenenin)	81,66 ± 29,97	23 – 148
DLCO / VA	104,48 ± 46,08	42 – 232
Arteriyel Kan Gazları		
PH	7,42 ± 0,03	7,37 – 7,51
PO ₂ (mmHg)	65,38 ± 11,70	34 – 93
PCO ₂ (mmHg)	37,84 ± 6,59	28 – 53
SaO ₂ (%)	91,60 ± 5,97	64 – 98

BODE indeksinin bileşenlerine ait ortalama değerler Tablo XI’de verilmiştir.

Tablo XI. Hastaların BODE indeksi parametrelerinin ortalama değerleri

	Ortalama $\pm$ SD	Min – Max
VKİ (kg / m²)	27,11 $\pm$ 5,56	17,63 - 44,46
FEV₁ (% , beklenenin)	53,95 $\pm$ 18,69	21 – 94
MMRC	2,34 $\pm$ 1,10	0 – 5
6 DYT (m)	490,85 $\pm$ 142,86	157,5 – 717,5

Hastaların nefes darlığı şiddetlerinin, nefes darlığı ölçeklerine göre ortalama değerleri Tablo XII’de verilmiştir. Buna göre hastalarımızda orta şiddette nefes darlığı mevcuttur.

Tablo XII. Hastaların nefes darlığı şiddetlerinin ölçeklere göre saptanan ortalama değerleri

	Ortalama $\pm$ SD	Min – Max
BDI	8,12 $\pm$ 2,24	3 – 12
MMRC	2,34 $\pm$ 1,11	0 – 5
BORG	1,60 $\pm$ 1,16	0 – 4
OMD	8,37 $\pm$ 2,68	3 – 12

Skorlama:

BDI: 0 (en kötü) -12 (en iyi)

MMRC nefes darlığı ölçeği: 0 (en iyi) – 5 (en kötü)

BORG nefes darlığı ölçeği: 0 (en iyi) – 10 (en kötü)

OMD nefes darlığı ölçeği: 0 (en kötü) – 12 (en iyi)

Hastaların KOAH evrelerine göre ve egzersiz sonrası ölçülen BORG ölçeğine göre dağılımı Tablo XIII’de görülmektedir. Buna göre hastaların Evre I’den sonra nefes darlığı şiddeti artmaktadır.

Tablo XIII. Hastaların KOAH evreleri ve egzersiz sonrası ölçülen BORG ölçeğine dağılımı

		0	0.5	1	2	3	4	Toplam
EVRE	I	2	2	2	0	0	0	6
		%4,90	%4,90	%4,90	%0,00	%0,00	%0,00	%14,60
	II	1	2	4	3	3	1	14
		%2,40	%4,90	%9,80	%7,30	%7,30	%2,40	%34,10
	III	0	1	6	3	4	0	14
		%0,00	%2,40	%14,60	%7,30	%9,80	%0,00	%34,10
	IV	0	1	0	1	3	2	7
		%0,00	%2,40	%0,00	%2,40	%7,30	%4,80	%16,8
	Toplam	3	6	10	7	10	3	41
		%7,30	%14,60	%29,40	%17,0	%24,40	%7,30	%100,00

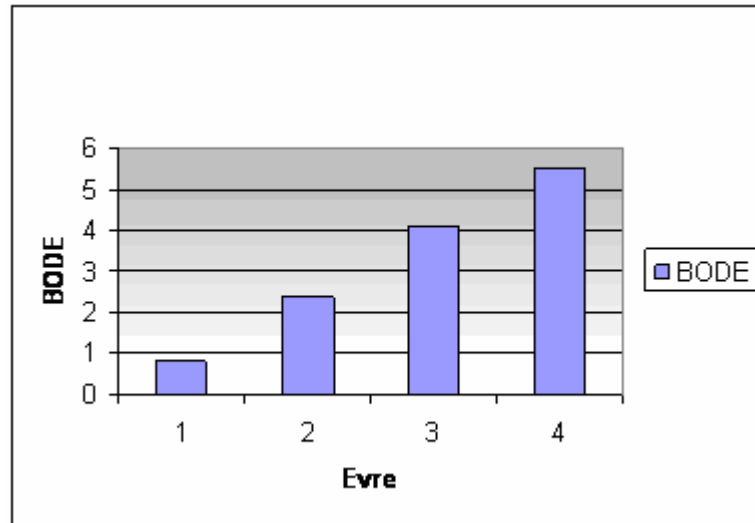
SGRQ yaşam kalitesi ölçümüne göre hastalarımızın ortalama değerleri Tablo XIV’de verilmiştir.

Tablo XIV. Hastaların SGRQ yaşam kalitesi ölçeğine göre saptanan ortalama değerleri

	Ortalama (%25 - %75)	Min – Max
SGRQ*		
Total Skor	23,86 (18,53 – 29,85)	1,86 – 39,01
Semptom Skoru	49,46 (27,16 – 66,01)	0,00 – 86,20
Aktivite Skoru	26,14 (25,18 – 31,53)	6,13 – 33,67
Etkilenim Skoru	15,07 (9,73 – 19,71)	0,00 – 27,47
*Ortalama olarak medyan değerleri verilmiştir. Parantez içinde toplamın %25 ve %75-inci değerleridir.		

Bu çalışmada ilk olarak FEV1 esasında yapılan sınıflandırma ile KOAH evresi ile BODE indeksi arasındaki ilişki araştırılarak, KOAH’da BODE indeksi değerlendirildi. Bunun yanında, KOAH derecesi ile yaş, sigara ve VKİ dahil tüm ölçüm sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Hastalara ait solunum fonksiyon testi parametreleri, 6 DYT mesafesi, nefes darlığı ölçekleri skorları ve SGRQ yaşam kalitesi skorlarının KOAH evrelerine göre dağılımı Tablo XV’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre evreler arasında yaş, VKİ, RV, TLC, DLCO / VA, PaCO₂, Charlson indeksi, MMRC, OMD, SGRQ semptom skoru ve etkilenim skoru ile birlikte total skorunda istatistiksel anlamlı fark saptanamadı. Evre I ve Evre 4 arasında hem yaş artışı hemde VKİ’de azalma saptandı ise de hasta sayısının az olmasından dolayı bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi. Evrelere göre dağılımda en yüksek korelasyon BODE indeksi, PO₂ ve SaO₂ ile saptandı (p =0.000). Şekil 4’de hastalık evresi arttıkça BODE skorunun da arttığı görülmektedir.



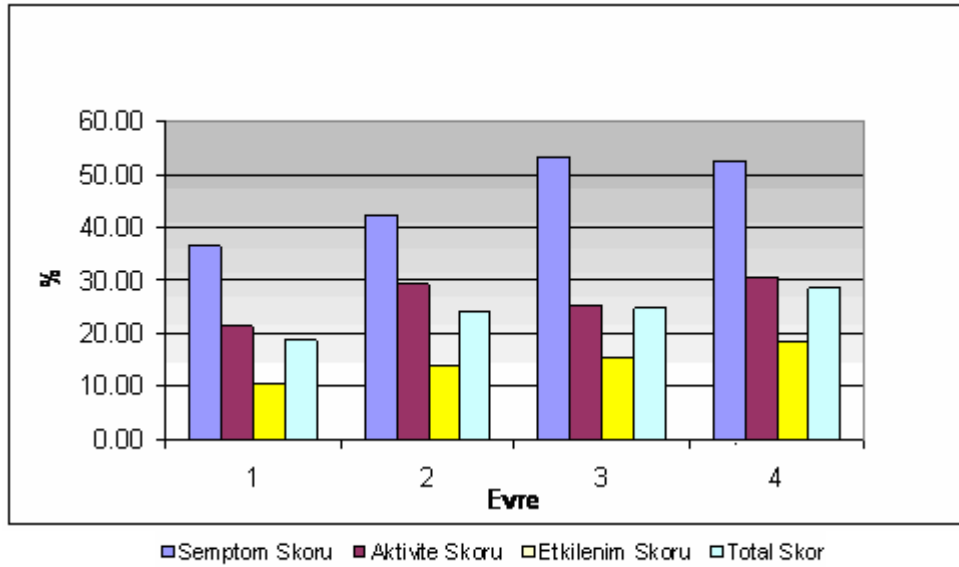
Şekil 4. BODE indeksinin KOAH evrelerine göre dağılımı

Diğer solunum fonksiyon parametrelerine bakıldığında hiperinflasyon göstergeleri olan; IC ve IC / TLC oranı hastalık şiddeti arttıkça azalıyordu (p = 0,030). Benzer olarak RV / TLC artışı da istatistiksel anlamlı idi (p = 0,007).

Tek başına TLC'ye bakıldığında hiperinflasyon göstergesi olarak anlam taşımadığı görüldü. Hastalık şiddeti arttıkça DLCO'daki azalma anlamlı idi ($p = 0,037$). DLCO / VA oranında gruplar arası fark saptanmasa da Evre IV'de oranın birden 60'a düşmesi ile hasta sayısı arttığında anlam kazanabileceği düşünüldü.

6 DYT ile ölçülen egzersiz kapasitesi evre ağırlaştıkça azalmakta idi. Nefes darlığı ölçeklerine bakıldığında, BDI ve BORG ölçeği hastalık ağırlaştıkça nefes darlığı şiddetinin arttığını gösteriyordu ($p = 0,048$, $p = 0,005$ sırasıyla). OMD ve MMRC'de anlamlı korelasyon saptanmadı.

SGRQ yaşam kalitesi ölçeği skorlarının KOAH evrelerine dağılımı Şekil 5'de gösterilmiştir. Hastalık şiddeti ile SGRQ aktivite skoru arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p = 0,010$).



Şekil 5. SGRQ Skorlarının KOAH evrelerine dağılımı

Tablo XV. Hastalara ait ölçüm sonuçlarının KOAH evrelerine dağılımı

	EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV	p-değeri
Yaş (yıl)	55.50 ± 8.044	62.07 ± 7.84	63.53 ± 8.23	68.75 ± 9.17	0.153
Sigara (paket / yıl)	32.17 ± 9.17	30.71 ± 22.08	63.41 ± 48.87	62.5 ± 20.61	0.038*
BODE	0.83 ± 0.40	2.35 ± 1.33	4.11 ± 1.65	5.5 ± 1.29	0.000*
VKI (kg / m ²)	26.72 ± 4.26	28.85 ± 6.64	27.18 ± 4.31	21.32 ± 5.68	0.276
IC(%,beklenenin)	81.35 ± 33.64	79.01 ± 19.32	59.50 ± 19.09	36.66 ± 14.57	0.030*
IC / TLC	0.71 ± 0.30	0.73 ± 0.22	0.60 ± 0.19	0.28 ± 0.07	0.025*
RV(%, beklenenin)	143.66 ± 54.08	146.35±54.23	154.30 ± 47.44	199.00 ± 69.28	0.605
RV / TLC	42.50 ± 14.13	49.64 ± 11.90	60.30 ± 8.26	66.00 ± 5.56	0.007*
TLC (%, beklenenin)	115.16 ± 17.75	110.85±23.54	100.10 ± 20.57	127.00 ± 30.80	0.292
DLCO (%, beklenenin)	90.16 ± 17.35	91.85 ± 21.59	79.76 ± 34.59	41.25 ± 15.47	0.037*
DLCO / VA	93 ± 19.87	108.50±31.60	115.58 ± 60.51	60.50 ± 13.42	0.068
PO ₂ (mmHg)	79 ± 12.37	70 ± 7.68	57.4 ± 8.92	62.05 ± 5.86	0.000*
PCO ₂ (mmHg)	34.66 ± 3.82	34.80 ± 3.88	41.32 ± 7.56	38.40 ± 7.21	0.057
SaO ₂ (%)	95.63 ± 2.19	94.66 ± 1.95	87.78 ± 7.27	91.07 ± 2.96	0.000*
CHARLSON indeksi	1.66 ± 0.81	2 ± 1.51	1.70 ± 0.98	1.25 ± 0.5	0.838
6 DYT (m)	597.91 ± 74.58	535 ± 125,39	452.94±125,41	336.87±197,66	0.013*
BDI	9.66 ± 2.06	8.57 ± 2.31	7.64 ± 2.11	6.25 ± 0.95	0.048*
MMRC	1.83 ± 0.40	2.28 ± 1.13	2.52 ± 1.32	2.5 ± 0.57	0.501
BORG	0.50 ± 0.44	1.67 ± 1.18	1.52 ± 0.97	3.25 ± 0.50	0.005*
OMD	9.66 ± 2.33	8.35 ± 2.40	8.11 ± 2.97	7.50 ± 3.10	0.577
SGRQ					
Total Skor	18.63 ± 10.18	24.02 ± 8.45	25.21 ± 6.55	27.09 ± 5.18	0.359
Semptom Skoru	36.18 ± 21.49	42.39 ± 24.50	54.44 ± 17.49	47.76 ± 18.80	0.254
Aktivite Skoru	21.35 ± 10.18	29.38 ± 4.10	25.27 ± 4.87	30.23 ± 3.23	0.010*
EtkilenimSkoru	10.61 ± 6.73	13.96 ± 7.46	15.69 ± 5.76	18.12 ± 6.17	0.274

(*): %5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır

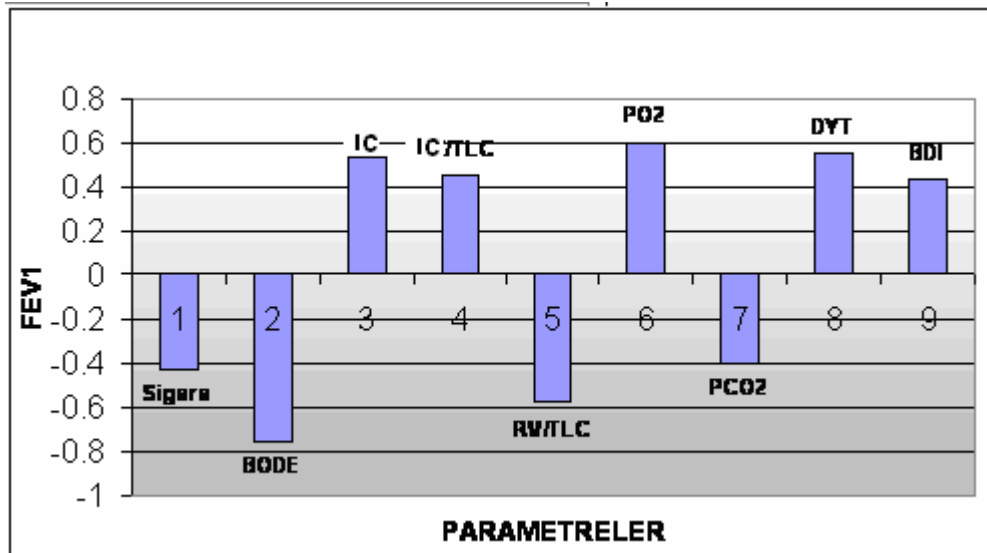
4 evrenin ortalamalarının karşılaştırılmasında gözlem sayılarının (anket) az olmasından dolayı parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis testi yapılmıştır.

İkinci olarak; KOAH evrelemede kullanılan ve hava yolu obstrüksiyonunun derecesini gösteren FEV₁ ile diğer solunum fonksiyon parametreleri, 6 DYT, SGRQ yaşam kalitesi ve BODE indeksi arasındaki ilişki araştırıldı. Tablo XVI ve Şekil 6, FEV₁ ile güçlü ilişkide olan parametreleri göstermekte olup, sigara (p/yıl), BODE indeksi, IC, IC/TLC, RV/TLC, PaO₂, PaCO₂, 6 DYT mesafesi, BDI arasında güçlü ilişki saptanmıştır (p = 0,01).

Tablo XVI. FEV₁'in güçlü ilişkili olduğu parametreler

	FEV ₁
Sigara (paket/yıl)	-0,428
BODE	-0,755
IC (%)	0,538
IC / TLC	0,458
RV / TLC	-0,577
PaO₂ (mmHg)	0,605
PaCO₂ (mmHg)	-0,402
6 DYT (m)	0,558
BDI	0,434

Korelasyon değerleri %1'de istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Şekil 6.** FEV₁ ile güçlü ilişkide olan parametreler

Daha sonra FEV₁ dışı ölçümler arasındaki ilişki değerlendirmeye alındı. Nefes darlığı ölçekleri, 6 DYT, SGRQ ve BODE arasındaki ilişki araştırıldı. Tablo XVII'de görüldüğü gibi Nefes darlığı ölçeklerinin fonksiyonel parametreler ile karşılaştırıldığı veriler değerlendirildiğinde; Altı dakika yürüme testi sonrası ölçülen BORG dispne ölçeği, RV / TLC oranı, IC / TLC oranı ve DLCO (%) arasında korelasyon saptandı.

(Yaş, FEV₁ (%), DLCO/VA, IC ve SaO₂ arasında %5'lik dilimde anlamlılık vardı). BDI ile FEV₁, IC, IC/TLC oranı ve RV/TLC oranı arasında korelasyon saptandı. (RV, DLCO (%) arasındaki ilişkide %5'lik dilimde anlamlılık vardı.) OMD ve MMRC nefes darlığı ölçekleriyle hastalarımızın fonksiyonel parametreleri arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo XVII. Nefes darlığı ölçeklerinin fonksiyonel parametrelerle ilişkisi

	MMRC	OMD	BORG	BDI
Yaş (yıl)	0,163	-0,168	0,445**	-0,218
VKİ (kg / m²)	0,045	-0,031	-0,052	0,020
FEV₁ (% , beklenenin)	-0,274	0,210	-0,377**	0,422*
IC (% , beklenenin)	-0,219	-0,035	-0,379**	0,467*
IC / TLC	-0,137	-0,040	-0,513*	0,502*
RV (% , beklenenin)	0,287	0,422	0,38	0,698**
RV / TLC	0,279	-0,132	0,640*	-0,638*
DLCO (% , beklenenin)	0,005	0,217	-0,440*	0,357**
DLCO / VA	-0,102	0,077	-0,331**	0,218
PO₂ (mmHg)	0,218	0,417	0,408	0,550
PCO₂(mmHg)	0,174	0,154	0,017	-0,162
SaO₂ (%)	-0,283	0,247	-0,317**	0,276

* %1 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

** %5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ardından BODE indeksi, FEV₁ (%) ve 6 DYT(m) ölçütlerinin hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, sigara (p/yıl), solunum fonksiyonları, dispne ölçekleri ve yaşam kalitesi ile ilişkisine bakıldı. Tablo XVIII'de görüldüğü gibi, IC (%), RV/TLC, PaO₂ üç ölçütü de yakın ilişkili saptandı (p = 0,01).

Tablo XVIII. BODE indeksi, FEV₁ (%) ve 6 DYT(m) ile diğer parametrelerin ilişkisi

	BODE indeksi	FEV₁ (%)	6 DYT (m)
Yaş (yıl)	0,364	-0,288	-0732*
Cinsiyet	-0,236	-0,085	0,242
VKİ (kg / m²)	-0,120	0,181	-0,019
Sigara (paket / yıl)	0,190	-0,428*	-0,104
FEV₁ (%)	-0,755*	1,00	0,558*
BODE indeksi	1,00	-0,755*	-0,640*
IC (%)	-0,496*	0,538*	0,509*
IC / TLC	-0,400**	0,458*	0,482*
RV (%)	0,025	-0,078	-0,043
RV / TLC	0,558*	-0,577*	-0,570*
DLCO (%)	-0,449*	0,310**	0,256
PaO₂ (mmHg)	-0,566*	0,605*	0,539*
PaCO₂ (mmHg)	0,281	-0,402*	-0,392*
6 DYT (m)	-0,640*	0,558*	1,00
BDI	-0,600*	0,434*	0,376**
MMRC	0,772*	-0,274	-0,380**
BORG	0,574*	-0,389**	-0,567*
OMD	-0,362**	0,210	0,144
USOT	-0,383**	0,282	0,305
SGRQ Total Skor	0,479*	-0,304	-0,415*
CHARLSON indeksi	0,011	0,158	-0,302

* %1 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

** %5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

SGRQ yaşam kalitesi anketine göre, BODE indeksi ve 6 DYT mesafesi Semptom skoru, Etkilenim skoru ve Total skor ile güçlü ilişki kurarken ($p < 0,01$) FEV₁ ile IC / TLC oranının semptom skoru ve etkilenim skoruyla daha zayıf bir ilişkisi vardı ($p < 0,05$).

Tablo XIX. SGRQ'nun FEV₁, BODE indeksi, 6 DYT ve IC / TLC oranı ile korelasyonu

SGRQ	Semptom skoru	Aktivite skoru	Etkilenim skoru	Total skor
FEV₁(%, beklenenin)	-0,326**	-0,058*	-0,321**	-0,304
BODE indeksi	0,443*	0,179	0,528*	0,479*
6 DYT (m)	-0,417*	-0,090	-0,496*	-0,415*
IC / TLC	-0,406**	-0,095	-0,387**	-0,334

* %1 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

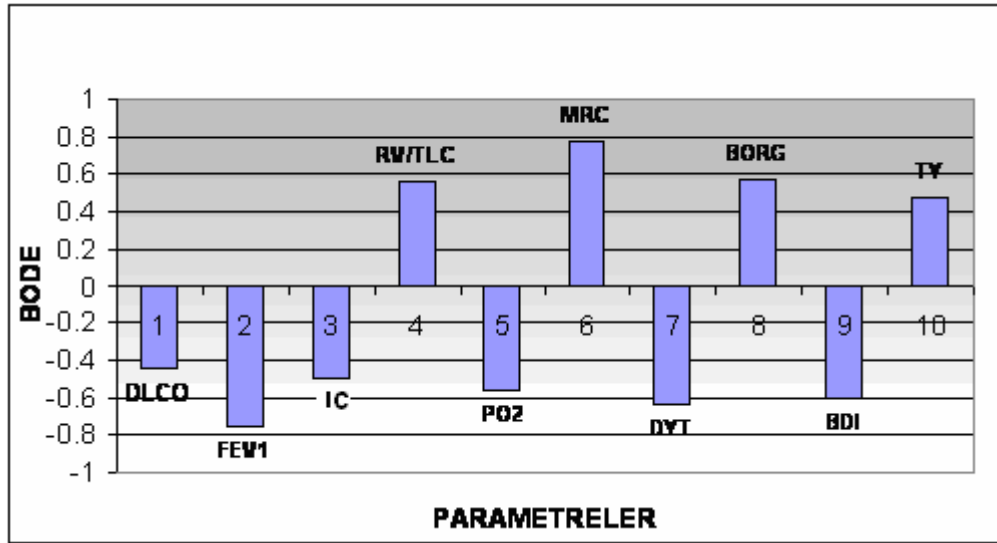
** %5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo XX ve Şekil 7’de BODE indeksinin güçlü ilişkide olduğu parametreler verilmiştir.

Tablo XX. BODE indeksinin güçlü ilişkide olduğu parametreler

	BODE
FEV (%)	-0,755
IC (%)	-0,496
RV / TLC	0,558
DLCO (%)	-0,449
PO₂	-0,566
MMRC	0,772
6 DYT	-0,640
BORG	0,574
BDI	-0,600
SGRQ	0,479
Total skor	0,479

Korelasyon değerleri %1’de istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 7. BODE indeksi ile korelasyon gösteren parametreler
(TY: SGRQ Total skor)

5. TARTIŞMA

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir sağlık sorunudur. En yaygın kronik morbidite ve mortalite nedenleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır ve önümüzdeki yıllarda hastalığın prevalansında ve mortalitesinde ciddi artışlar olacağı tahmin edilmektedir. Bu eğilimi tersine çevirmek üzere, özellikle son yıllarda KOAH'ın tanısından tedavisine önemli gelişmelere rağmen, henüz hastalığın oluş mekanizmaları tam anlaşılmamıştır; sigara dışında risk faktörleri konusunda bilgilerimiz yetersizdir; nasıl teşhis edileceği ve tedavi edileceği tartışmaları da halen süregelmektedir. Mevcut tedaviler semptomatik olup, acilen yeni ve etkin tedavilere gereksinim vardır. Ancak KOAH'ın şiddetini belirleyebilmek, ilerlemesini öngörebilmek ve en önemlisi tedavi etkinliğini değerlendirebilmek için kriter olarak kullanılabilecek FEV₁ dışında ek sonuçlar ve belirteçlere gereklidir.

FEV₁, KOAH'da tüm fizyopatolojik değişiklikler için global bir belirteç olarak kullanılmıştır. FEV₁'in uzun dönemde aşırı düşmesi KOAH'ın patognomonik bir anormalliğidir ve mortalite ile gerçekten ilişkili olabilir, ancak kısa dönemde, alevlenme sırasında bile çok az değişir ve egzersiz toleransı ya da yaşam kalitesi gibi klinik bulgularla zayıf korelasyon gösterir. KOAH son yıllarda iyi tanımlandığı üzere, aynı zamanda akciğer dışı etkilerle seyreden bir hastalıktır. Bu nedenle, KOAH gibi karmaşık ve çok bileşenli bir bozuklukta tek bir global belirteç ne kadar uygundur? Semptomlar, alevlenmeler ve sağlığa bağlı yaşam kalitesi gibi klinik sonuçların ve bunlarla ilişkili belirteçlerin ölçümleri giderek daha fazla ilgi çekmekle birlikte, FEV₁ dahil bu ölçümlerden hiçbirisi, tek başına KOAH'ın doğasını ve şiddetini yeterince açıklayamamakta; tedavi etkinliğini değerlendirmekte sınırlı

yarar sağlamaktadır (29). Bu nedenlerle, son zamanlarda KOAH'ın çok bileşenli yapısı dikkate alınarak bu konuda daha kapsamlı yaklaşımlar ortaya çıkmıştır.

Bunlardan en önemlisi, 2004 yılında yayımlanan ve mortalite tahminleri olarak bilinen belirteçlerden oluşan bir "bileşik belirteç" BODE indeksi'dir (16). BODE indeksi, KOAH'da VKİ, FEV₁, nefes darlığı ve egzersiz kapasitesi belirteçlerinden oluşan bir bileşimdir.

KOAH'da evre belirleme sistemi, epidemiyolojik ve klinik araştırmalar, hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesi ve tedavinin uygulanması gibi klinik öneriler açısından yararlı olup, günümüze kadar olan rehberlerde KOAH evrelemede kullanılan başlıca parametre başta FEV₁ olmak üzere, hava yolu obstrüksiyonunun derecesini yansıtan fonksiyonel parametreler olmuştur. Çalışmamızda KOAH hastaları GOLD 2006 kılavuzu esas alınarak postbronkodilatör FEV₁ değerlerine göre hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre 41 hastanın 6'sı hafif, 14'ü orta, 14'ü ağır ve 7'si de çok ağır olarak belirlenmiştir.

BODE indeksi ile yapılan çalışmalar, KOAH hastalarının izlemi, hastane yatışlarını ve ölüm risklerini öngörmede FEV₁'den daha üstün olduğu yönündedir (16,18). Celli ve ark.nın, 1997 ila 2002 yılları arasında 625 KOAH hastası üzerinde İngiltere, İspanya ve Venezuela'daki çeşitli kliniklerde yaptıkları çalışmada, BODE indeksinin KOAH hastalarında solunumsal nedenlerden ölüm riskini belirlemede FEV₁'den daha iyi bir evreleme sistemi olduğu vurgulanmıştır (16). Ong KC ve ark. 127 KOAH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, BODE indeksinin hastaneye yatışı belirlemede FEV₁'den daha iyi bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca BODE indeksinin ölüm riskini öngörmede GOLD sınıflamasından daha iyi bir öngörü sağladığı gösterilmiştir (57). Gross NJ'nin yaptığı BODE indeksine ait geçerlilik çalışmasında, BODE indeksinin mortaliteyi tayin etmede FEV₁'den daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca BODE'nin spesifik ekipman gerektirmeyen, basit bir

test olduğu ve yaygın kullanılabileceği vurgulanmıştır (22,29). Cote ve ark.nın 205 KOAH hastasında yaptıkları çalışmada ise BODE indeksinin KOAH ataklarının etkilerini ve hastalık progresyonunu değerlendirmede, duyarlı bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (20).

Biz de çalışmamızda, ilk olarak FEV₁ esas alınarak yapılan evreleme ile KOAH olgularında BODE indeksini değerlendirerek, KOAH'ın şiddeti ile BODE indeksi arası ilişkiyi araştırdık. Bunun yanında, KOAH şiddeti ile yaş, sigara kullanımı, VKİ, akciğer volümleri, difüzyon kapasitesi, kan gazları, Charlson indeksi, nefes darlığı lekleri, 6 DYT ile değerlendirilen egzersiz kapasitesi ve SGRQ ile değerlendirilen yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Sonuçta, evreler arasında yaş ve VKİ açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak Evre I'e göre Evre 4'de hem yaşda artış ve hem de VKİ'deki azalmaya rağmen, farkın istatistiksel anlamsız bulunması, hasta sayısının az olmasına bağlandı. Çünkü KOAH'ın sistemik etkilerinden biri de iskelet kas kütlesinde kayıbdır. Celli ve ark. VKİ'ni, bu indeksdeki azalmanın KOAH'ın sistemik tutulumu için iyi bir gösterge ve mortalite öngörülmesinde kullanılabilecek önemli bir parametre olduğunu kanıtlayarak BODE'yi oluştururken kullanmışlardır (16).

Çalışmamızda hastalara ait sigara kullanımı, ortalama 47,59 ± 37,68 paket / yıl olarak saptandı. KOAH şiddeti arttıa içilen sigara miktarı da artmakta idi ve sigara kullanımı ile KOAH evresi arasındaki ilişki anlamlı idi. Hastalarımız arasında hiç sigara içmeyen, ancak pasif içici olan veya biyomas maruziyeti olan hastalar vardı. Ülkemizde özellikle kırsal kesimde biyomas maruziyeti ve pasif içicilik önemli bir sorundur ve sigara içmemiş kişilerde (zellikle kadınlarda) hastalık oluşmasına neden olmaktadır. Bir çalışmada, sigara içen kadınlarda daha erken yaşta KOAH geliştiği, nefes darlığının daha şiddetli olduğu yani

kadınların KOAH için daha hassas oldukları belirtilmiştir (15). Bizim çalışmamızda sadece 6 kadın hasta olduğundan bu konuda bir değerlendirme söz konusu olamaz.

FEV₁ ile anlamlı korelasyonu olan diğer parametreler; 6 DYT ile saptanan yürüme mesafesi, fonksiyonel olarak hiperenflasyon belirteçleri olan IC, IC / TLC, RV / TLC ve DLCO, PaO₂ ve SaO₂, BDI ve Borg nefes darlığı ölçekleri ve BODE indeksi olarak saptandı.

6 DYT, KOAH'lı hastaların egzersiz kapasitesini ölçmek için kullanılan submaksimal egzersiz testidir, hava akımı sınırlanması ve KOAH'ın sistemik etkilerini yansıtmaktadır. Casanova ve ark. tarafından 2004 yılında yayımlanan bir çalışmada (13), şiddetli KOAH'ı olan hastalar 6 DYT yürüme mesafesi ile izlenerek testin prognostik değeri tanımlanmış; mortalite için FEV₁ ve VKİ'den daha iyi bir ölçüt olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, izlem sırasında ölen hastalarda yürüme mesafesinin yıllık azalma miktarı, yaşayanlardan daha fazla idi ve 25 m / yıl'dı. Ölen hastalarda eşlik eden komorbiditelerin fazla olduğu belirtilmişti. Çalışma hastalarımızda komorbidite sayısı hastalık ağırlığı ve yaşa göre anlamlı artış göstermedi. Ayrıca bu çalışmada, 5 yıllık izlem süresince 6 DYT testinde klinik olarak minimal anlamlı (54m) azalma görülen hastaların oranı, hastalığın ağırlığı ile artma göstermişti (Evre 2: %24, Evre 3: %45, Evre 4: %63 p = 0,025). Aynı hastaların yıllık bronkodilatör sonrası FEV₁ azalmasına bakılmış ve ortalama azalma hızı 23 ml / yıl (14–32 ml / yıl, p = 0.002) olarak anlamlı saptanmıştı ve tezat oluşturacak şekilde evre 2'de FEV₁ 40 ml / yıl azalırken; evre 3'de 10 ml / yıl olarak daha az bir düşme saptanmıştı. Evre 4'de ise FEV₁ azalması olmamıştı. Hastalık ağırlaştıkça yürüme mesafesi azalıyor ancak buna FEV₁ azalması eşlik etmiyordu. Dolayısıyla FEV₁'in hastanın fonksiyonel kapasitesini yansıtmada yetersiz bir parametre olduğu ortaya konmuştu. Bu sonuçlar, 6 DYT testinin, KOAH hastalarının uzun dönem izlemlerindeki yerini ortaya koyması bakımından önemlidir.

(özellikle $FEV_1 < \%50$ olan hastalarda) (13,47). Diğer bir çalışmada ise 6 DYT mesafesinin, atak sayısı, hospitalizasyon, sistemik steroid kullanımı, USOT kullanımı, ilaç sayısı ile ters orantılı ilişkide olduğu saptanmıştır (12). Çalışmamızda da 6 DYT mesafesi, hastalık ağırlığı arttıkça anlamlı olarak azalma gösterdi. 6 DYT sonrası BORG ölçeği ile sorgulanan nefes darlığı şiddetinin evre1 hastalıktan sonra ağırlaştığını saptadık.

Çalışmamızda, KOAH ağırlaştıkça IC ve hiperinflasyon göstergesi olan IC / TLC oranı azalma ve RV / TLC oranı artma gösterdi. Eforla nefes darlığını değerlendirmek üzere yapılmış çalışmalar gözden geçirildiğinde; Brezilyada yapılmış bir çalışmada, istirahat ve 6 DYT sonrası IC ölçülmüş ve nefes darlığı BORG ölçeği ile skorlanmıştır. Sonuçta, egzersiz sonrası IC'nin ve yürüme mesafesinin azaldığı görülerek, bu durum dinamik hiperinflasyonla açıklanmıştır. Ve hiperinflasyonun egzersiz sonrası artan nefes darlığı şiddeti ile orantılı olduğu görülmüştür (47). Bizim çalışmamızda da, hastalık ağırlığı arttıkça IC, IC / TLC ve yürüme mesafesi azalmakta olup, bu bulgu konu ile ilgili yapılmış diğer çalışmalarla uyumludur (54,55).

Casanova ve ark. tarafından 2005 yılında yayımlanan makalede, IC / TLC oranının, hastalık izlemi ve mortalite belirteci olarak, FEV_1 ve BODE indeksi gibi ayrı bir parametre olabileceği belirtilmiştir (12). 689 KOAH'lı hasta çalışmaya alınmış ve hastalar 6 ayda bir tekrar değerlendirilmiş, ortalama 34 ay (8 – 56 ay) boyunca izlenmişlerdir. Bu sürede 183 (%27) hasta ölmüştür. Ölüm nedenlerine bakıldığında, 134 (%20) hastanın solunumsal, 40 (%6) hastanın solunum dışı nedenlerle ve 9 (%1) hastanın da ölüm nedeninin bilinmediği kaydedilmiştir. Bu çalışmada, IC / TLC oranı için eşik değer %25 olarak belirlenmiş ve ölenlerin daha fazla yaşlı, nefes darlığında ve komorbiditesi bir hayli olan, hipoksemik, hiperinflasyon bulguları ağır ve egzersiz kapasiteleri düşük olan hastalar oldukları

belirtilmiştir. Ölen hastaların %71’inde $IC / TLC \leq 25$ iken; sadece %29’unun IC / TLC oranı $> \%25$ olarak saptanmıştır. $IC / TLC \leq \%25$ olanların yaşam süresi diğerlerine göre daha kısa bulunmuş ($p < 0,001$), $IC/TLC \leq \%25$ değerinin mortalite açısından sensitivitesi 0,71; spesivitesi 0,69; pozitif prediktif değeri 0,46; negatif prediktif değeri 0,87 olarak saptanmıştır. Ayrıca $IC/TLC \leq \%25$; mortalite belirteci olarak FEV_1 ’e göre güçlü, ama BODE indeksinden daha zayıf bulunmuştur. IC / TLC , MMRC nefes darlığı ölçeği ve 6 DYT mesafesiyle yakın ilişkili bulunmuş, ancak bu konuda FEV_1 ’e üstün olmadığı görülmüş, akciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı ifade ettiği belirtilmiştir. IC / TLC ’nin VKİ ile korelasyonu FEV_1 ’den güçlü olduğundan, bu belirtecin hastalık etkilerini değerlendirmede önemle kullanılabileceği belirtilmiştir. Özetle, KOAH’lı hastaların solunumsal nedenli mortalitesi açısından IC / TLC oranının bağımsız bir parametre olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IC / TLC oranına, kalpten sistolde atılan kanın miktarına verilen isim olan “ejeksiyon fraksiyonu” ismine benzetilerek “inspiratuar fraksiyon” adı verilmiştir (12). Bu parametreye ihtiyaç vardır, çünkü statik hiperinflasyon egzersiz sırasında oluşan dinamik hiperinflasyonla yakın ilişkilidir. Her ikisinde de egzersiz sırasında gelişen tidal volüm artışı, nefes darlığının artışına ve egzersiz intoleransına neden olmaktadır (12,14,55). İstirahatte ölçülen IC ’nin, kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) ile ölçülen maksimum egzersiz kapasitesi ve egzersiz sırasında oluşan karbondioksit retansiyonu ile ilişkili olduğu ve inhale bronkodilatör ilaçların etkilerini değerlendirmekte kullanılabileceği belirtilmiştir (12,14,55,56).

Diğer bir çalışmada ise RV / TLC oranının hiperinflasyon göstergesi olduğu ve mortalite ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (52). KOAH’da her geçen gün yeni ilaçlar bulunmakta ve etkileri araştırılmaktadır. Ancak KOAH’da tanı, evreleme ve tedavide FEV_1 değişmemektedir. Oysa bu durumlarda kötüleşen ya da düzelen parametrelerin bilinmesi

önem kazanmaktadır. Konu ile ilişkili olarak örnek vermek gerekirse; Tiotropium ile bir çalışma yapılmış ve birinci gruptaki hastalara pulmoner rehabilitasyona ilaveten tiotropium verilmiş ve ikinci gruba sadece pulmoner rehabilitasyon uygulanmıştır. Çalışmaya başlarken ve 12 hafta sonra çalışma sonu değerler karşılaştırıldığında 1. grupta kardiyopulmoner egzersiz testine devam etme süresi ve adım sayısı ile hızında anlamlı artma olmuş, TDI ile ölçülen nefes darlığında belirgin düzelme olmuş ve SGRQ total skoru birinci grupta daha düşük saptanmıştır. FEV₁'deki değişim ise istatistiksel anlamlı bulunamamış ama FVC'de anlamlı düzelme olmuştur. Sonuç olarak, KOAH'lı hastaya tedavi uygulanmış, bu tedavi sonrası nefes darlığı, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde düzelme ile tedavi yanıtı alınmış; oysa FEV₁'de değişim olmamıştır. Tiotropium ve pulmoner rehabilitasyon birlikte statik hiperinflasyonu azaltmıştır, KPET 'de saptanan düzelme ise dinamik hiperinflasyonun azalabildiğinin göstergesidir. KOAH hastası stabil dönem tedavisini kullanırken, düzelen ve ölçülebilen parametrelerin olması bu hastalığı anlayıp, yeni tedaviler geliştirmemize yardımcı olacaktır (62).

Diğer bir çalışmada yeni geliştirilen parametrelerden olan BODE indeksi kullanılarak pulmoner rehabilitasyon (PR) alan ve almayan toplam 246 hasta 2 yıl izlenmiş ve her 6 ayda bir hastalar tekrar değerlendirilmiştir (21). BODE indeksinde ≥ 1 puan olan değişim, tedavi yanıtı olarak kabul edilmiştir. İzlemde hastaların %53'ü PR programına devam etmemiştir. Bu hastaların BODE indeksi daha yüksek ($p < 0,0001$), VKİ daha düşük ($p < 0,002$), 6 DYT mesafesi daha kısa ($p < 0,0001$), FEV₁ ölçümleri daha düşük ($p < 0,0001$) ve nefes darlığı daha ağırdır ($p < 0,0001$). PR'e devam etmeyen hastalar ile PR alan hastaların demografik özellikleri farklı değilmiş ve sadece ilk grubun komorbiditesi daha fazlaymış. PR'nin 3. ayında hastaların %71'inde BODE indeksinde ≥ 1 puan düzelme olmuş, %22 hastanın BODE

indeksi değişmemiş ve %7 hastanın kötüleşmiştir. BODE indeksinde düzelme olan hastaların %19'u PR'ye devam etmemişler ve bunların %4' nde BODE 1. yıl sonunda başlangıç değerine dönmüş ve 2 yıl sabit kalmıştır. PR almayan hastaların BODE indeksi 1. yılda %4, 2. yılda %18 azalmıştır. Ayrıca bu hastaların 2.yıl sonunda FEV₁'leri, PR almayan grupta 160ml ölçülmüş ve PR alanlarda ise 20ml olup aradaki fark oldukça anlamlıdır (p < 0,0001). 2. yıl sonunda hastaneye yatış sayısı ve hastanede yatış süresi karşılaştırıldığında ise PR alanlarda, özellikle BODE indeksi'nde ≥ 1 puan düzelme olan grupta, hastaneye başvuru sayısı belirgin azalmış ve hastanede kalış süresi %20 azalmıştı. PR almayan hastalarda, yatış süresi %25 artmıştı. 2 yılda toplam 80 hasta ölmüştü. PR almayan grupta toplam 130 hastanın 66'sı ölmüştü. Bu çalışmadan 3 önemli sonuç çıkmıştır: İlk olarak, pulmoner rehabilitasyona yanıt BODE indeksi ile objektif olarak  l  lebilm ştir. İkinci olarak, BODE indeksindeki değişiklikler beklenen yaşam süresi hakkında bilgi vermektedir.    nc  olarak, rehabilitasyon programına katılan hastaların hastaneye yatış sayısı azalmıştır. Bununla birlikte pulmoner rehabilitasyonun akciğer fonksiyonlarına etkisi minimaldi, nefes darlığı, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi ölçümlerinde düzelme vardı.  zet olarak, BODE indeksinin pulmoner rehabilitasyon tedavisinin sonuçlarını değerlendirmek için kullanılabileceği açıktır. Charlson indeksi ile PR alan ve almayan hastalar değerlendirildiğinde iki grup arasında eşlik eden hastalıklar açısından fark olmadığı görülmüştü. Dolayısıyla KOAH'a eşlik eden hastalıkların hastalığın sonuçları üzerinde önemli rolleri yoktu. PR alan grupta mortalite daha azdı ve PR almayanlarla karşılaştırıldığında tedaviden en çok fayda gören hastaların BODE indeksi 7 – 10 arasında olan (4. quartil) hastalar olduğu ortaya çıkmıştı (21).

Martinez ve ark, National Emphysema Treatment Trial (NETT) kapsamındaki ciddi amfizemi olan 609 hasta üzerinde mortaliteyle ilişkisi olabilecek parametrelere bakmışlar ve

bu parametreleri ileri yaş(p = 0,001), USOT kullanımı(p = 0,04), artmış (%) RV (p = 0,04), daha düşük TLC (p = 0,05), KPET sırasında düşük skor (p = 0,002), akciğer tomografisinde üst loblarda olmayan amfizem (P = 0,005) ve modifiye BODE indeksi (p = 0,02) olarak saptamışlardır. Bu çalışmada, MMRC yerine UCSD kısa solunum anketi kullanılmıştır. FEV₁ univaryant analizde mortalite için güçlü prediktör iken (p = 0,005) multivaryant analizde etkinliği saptanmamıştır (p = 0,21). Sonuç olarak bu çalışmada hiperinflasyon, USOT kullanımı, ileri yaş, düşük BMI, düşük egzersiz kapasitesi, mortalite ile ilişkili iken, modifiye BODE indeksi şiddetli amfizemi olan hastalarda mortalite tahmini olarak daha zayıf ilişkili çıkmıştır. Yazarlar, bunun nedenlerini açıklamamakla birlikte çalışmaya alınan hastaların ciddi amfizemlerinin olduğunu ve solunum fonksiyonlarının ileri derecede bozuk olduğunu belirtmişlerdir (48). Imfeld ve ark. ise akciğer volüm küçültücü cerrahi yapılan hastaların BODE indeksinin, operasyondan sonra yaşayan ve kliniği düzelen hastaları belirlemede kullanılabileceğini saptamışlardır (34).

Çalışmamızda, BODE indeksinin sadece KOAH'ın şiddeti ile ve diğer parametreler ilişkisi değerlendirmeye alınmıştır. BODE indeksi ile KOAH'ın evreleri arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki saptanmıştır (p = 0.00). Hastalığın izleminde, hastane yatışlar ve mortaliteyi öngörmede, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılması için, hastaların uzun sürede izlemi gerekmektedir.

Buraya kadar, KOAH ile solunum fonksiyonları ve yürüme mesafesi arasındaki ilişkiyi irdeledik. Ancak göz ardı edilmemesi gereken bir nokta vardır ki; fonksiyonları bozulan hastanın yaşam kalitesi de bozulmaktadır. KOAH'lı hasta daha sedanter bir yaşam seçmekte, sosyal yaşamı kısıtlanmakta, başkalarına bağımlılığı artmaktadır. Hastanın kondüsyon kaybı olmakta ve bu fonksiyonel kayıpla birleşince nefes darlığı artmaktadır. Bizim çalışmamızda

hastalık evreleriyle SGRQ yaşam kalitesi anketinin aktivite skorunun istatistiksel anlamlı bir şekilde doğru orantılı etkileştiğini saptadık.

Yani evre arttıkça aktivite kısıtlanmakta idi. SGRQ sonuçlarını BODE indeksi ile karşılaştırdığımızda ise Total skorun BODE indeksi ile anlamlı korelasyonu olduğunu saptadık ($p < 0,01$). Benzer bulgular, İspanyada Fizyoloji ünitesinden yapılan bir çalışmada da saptanmıştır. Bu çalışmada, BODE indeksinin SGRQ total skoru ve semptom - aktivite - etkilenim skorlarıyla yakın ilişkide olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$) (49).

Çalışma verilerimiz, BODE indeksi'nin yaşam kalitesi ölçümünde de FEV₁' den daha duyarlı olduğunu doğrulamaktadır. Hastanın yaşlanmaya bağladığı içindeki kötüleşme, KOAH'ın sistemik yansıması olabilir. KOAH sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu konuda patoloji dalında yapılmış 2 çalışmanın bulgularına bakalım: Agusti ve ark. KOAH'lı hastalardan başka nedenlerle yapılan ameliyatlar sırasında alınan diyafragma kas biyopsilerinde artmış apoptoz göstermişlerdir (1,2). İkinci olarak Montes ve ark. ise ağır KOAH'lılarda makrofaj infiltrasyonu ve oksidan stres düzeyinde artma göstermişlerdir (50). Sonuç; kaslarda kütleli ve fonksiyonel kayıptır. Hastalarda egzersizi sonlandıran en sık semptom bacaklardaki güçsüzlük ve yorulmadır. Bizim çalışmamızda SGRQ alt gruplarına bakıldığında KOAH ağırlığı arttıkça aktivite skoru anlamlı olarak azalmaktadır. BODE indeksi ile yaşam kalitesi ilişkisine bakıldığında ise total skorun BODE indeksi ile yakın korelasyonu olduğu görülmektedir ($p < 0,01$). SGRQ'nun 3 komponentine sırayla bakacak olursak; hastaların semptom skoru ort. 49,46 (yani 100 üzerinden skorlanan bir ölçütten yaklaşık 50 puan almış), aktivite skoru ort 26, 4 ve etkilenim skoru 15, 7 olarak saptanmıştır.

KOAH'da hastaları değerlendirirken semptomlar göz ardı edilmemelidir. KOAH'ın ana semptomu nefes darlığıdır. KOAH'lı hastalarda dispne, yaşam kalitesini önemli ölçüde

etkileyen, hava yolu sınırlanması, hava hapsi, kaslarda fonksiyonel ve kütlesel kayıp, malnütriyon gibi birçok faktörün sonucu olan bir semptomdur (32,45,52).

Bir çalışmada, hastalara telefonla nefes darlığı şiddeti sorulmuş ve hastaların > %50'sinin spor, eğlence ve günlük aktivitelerinin nefes darlığı nedeniyle sınırlandığı saptanmıştır (44). Çoğu hasta nefes darlığını göz ardı etmekte ya da bunu yaşlanmaya bağlamaktadır. Bizimde çalışmamızda kullanılan MMRC dispne ölçeği geliştirilerek yürüme gibi aktiviteler ile dispne ölçülmeye çalışılmıştır. MMRC başlangıç skoru KOAH hastalarının morbidite ve mortalite riskiyle ilişkili bulunmuş ve birçok çalışmada kullanılmıştır. BODE indeksi'nin bir parametresidir.

Nefes darlığının şiddetini objektif olarak ölçmeye çalışan Mahler ve arkadaşları, BDI/TDI indeksini oluşturmuşlardır. BDI / TDI, hastaya farklı açılardan bakan (fonksiyon, iş ve efor kapasitesi) ve nefes darlığının hastanın yaşamını nasıl etkilediğini araştıran bir ölçektir (45). Çalışmamızda, KOAH'ın ağırlığı arttıkça BDI'nin istatistiksel anlamlı bir şekilde değiştiğini saptadık. BDI skoru ile hiperenflasyon ve FEV₁ arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0,01$). BDI, DLCO (%) ve RV(%) ile de korelasyon göstermekte idi ($p < 0,05$). Egzersiz sonrası dispneyi değerlendiren BORG ölçeğinin ise RV / TLC ve DLCO (%) ile korelasyonu yüksek saptandı ($p < 0,01$) RV (%) ve DLCO / VA ile ilişkili idi ($p < 0,05$). Bu bulgular, nefes darlığının FEV₁ dışında, akciğer hiperenflasyonuna paralel arttığını; egzersiz kapasitesinin difüzyondaki bozulma ve yine hiperenflasyona paralel azaldığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, KOAH'da halen hastalığın doğasını, oldukça heterojen olan kliniğini ve seyrini anlamaya çalışırken, tedavi yaklaşımlarının yararlarını değerlendirirken sınırlı sayıda belirteç mevcuttur. FEV₁, KOAH'da global bir belirteç olarak yıllardır kullanılmasına

rağmen, KOAH'ın çok bileşenli doğasını tüm boyutları ile yansıtmamaktadır. Semptomlar, alevlenmeler ve sağlığa bağlı yaşam kalitesi gibi klinik sonuçların ve bunlarla ilgili belirteçlerin ölçümü, bu sonuçlar hastalar açısından önemli olduğu için, giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Ancak, yeni tedavi girişimlerini daha kapsamlı değerlendirmenin yanında, KOAH patogenezi ve epidemiyolojisi açısından ek bakış açıları sağlamak için yeni belirteçlerin tanımlanmasına gereği vardır. Bu amaçla yakın zamanda oluşturulan BODE indeksi, hem semptomatik ve hemde fonksiyonel değerlendirmeyi içeren bileşik bir indeks olarak mevcut belirteçlere üstün görülmektedir. Çalışma sonuçları, KOAH hastalarının solunum fonksiyon parametreleri ile birlikte BODE indeksi, nefes darlığı ölçekleri, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ölçümü ve hiperenflasyon belirteçleri ile değerlendirilmesinin ve izlenmesinin daha yararlı olacağını düşündürmüştür.

6. Ö Z E T

Tüm dünya ülkelerinde, önemli mortalite ve morbidite nedeni olan ve prevalansı giderek artan bir hastalık olan KOAH'da, halen tanı için yeni yöntemlere, tedavi için daha etkin yaklaşımlara gereksinim olduğu gibi; hastalığın şiddetini belirleyebilmek, ilerlemesini öngörebilmek, tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek ve böylece hastalığın tüm boyutlarını ölçebilmek için yeni klinik sonuçlar ve belirteçlere gereksinim vardır. Yine de geleneksel olarak, FEV₁ parametresi yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak klinik bulgularla korelasyonu zayıftır. FEV₁'in yanı sıra başka ölçümlerin belirlenmesi ve geçerliliklerinin gösterilmesi gerekmektedir. Günümüzde, VKİ, akciğer hiperenflasyonu, semptomlar, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi ve egzersiz testini konu alan daha kapsamlı yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Yakın zamanlarda, bu amaca hizmet için birden fazla belirteci kapsayan BODE indeksi oluşturulmuştur. BODE indeksi ile yapılan çalışmalar, bu indeksin hastaların izleminde, hastane yatışlarını ve mortaliteyi öngörmede, hastalığın ilerlemesini değerlendirmede FEV₁'den daha üstün ve duyarlı bir yöntem olduğunu vurgulamaktadır.

Biz de çalışmamızda, öncelikle, FEV₁ esas alınarak yapılan sınıflama ile KOAH şiddetinin BODE indeksi ile korelasyonunu araştırdık. KOAH evreleri ile BODE arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.01$). Ayrıca KOAH evreleri ile sigara (paket/yıl), RV / TLC, IC, IC / TLC, DLCO arasında da anlamlı ilişki görüldü ($p<0.01$).

Yaşam kalitesi anketi olan SGRQ total skoru ve komponentlerine ait skorlarda hastalığın ağırlığına paralel değişiklik gözlenmişse de, aktivite skoru dışında ($p<0.01$) anlamlı değişiklik

saptanamadı. Hastalık ağırlığı ile en yakın ilişkide nefes darlığı ölçekleri olarak, BDI ve egzersiz sonrası nefes darlığı ölçeği olan BORG ölçeğini belirledik.

Bu bulgular, nefes darlığının FEV₁ dışında, akciğer hiperenflasyonuna paralel azaldığını; egzersiz kapasitesinin difüzyondaki bozulma ve yine hiperenflasyona paralel azaldığını düşündürmektedir.

BODE indeksinin FEV₁, IC, RV / TLC, 6 DYT ve PaO₂ ile korelasyonu güçlü saptanırken ($p<0,01$); nefes darlığı ölçekleri olarak MMRC, BDI, Borg ölçeği ve SGRQ total skoru ile ilişkisi de anlamlı bulundu ($p<0,01$). BODE indeksi, KOAH evresi ve dolayısıyla FEV₁ ile paralellik göstermesi yanında; akciğer hiperenflasyonu, nefes darlığı, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi ile de anlamlı korelasyon göstermişti. Bu nedenle, bu sonuçlar, BODE indeksinin FEV₁'den daha kullanışlı bir ölçüt olduğunu ve hastaları daha iyi değerlendirmeye olanak sağladığını, hastaların tek başına solunum fonksiyon parametreleri ile izlenmesine karşın, BODE indeksi ile birlikte değerlendirilmesinin daha iyi izlem olanağı sağlayacağını düşündürmektedir.

7. SUMMARY

In most of the world, COPD is increasing with a high prevalence, high morbidity, high mortality. However there is a need for diagnosis methods and efficient approaches need for treatment of the disease. In addition to define the severity of the disease, to foresee its growing, to assess the efficiency of the treatment and therefore to evaluate all aspects of the disease there is a need for clinical outcomes and markers.

Traditionally metric used to define the progression of COPD has been change in FEV_1 . However correlation between clinical findings is weak. In addition to FEV_1 , other measures must be found and their validity must be shown. Today, more comprehensive approaches that are related to BMI, lung hyperinflation, symptoms, health related to quality of life and exercise tests have been emerging.

Recently, BODE index which has more than one marker is made to serve this purpose. Studies made with BODE index emphasises that this index is a better and more accurate method compared to FEV_1 at following patients, hospital stays of the patients, foreseeing mortality and assessing the growth of the disease.

In our study we examined the correlation between BODE index and severity of the COPD that is based on FEV_1 classification. A significantly relation between COPD phases and BODE is determined. ($p < 0.01$). In addition, relation between COPD phases and cigarette (package/year) RV / TLC, IC, IC / TLC, DLCO is also statistically significant ($p < 0.01$).

Even though a parallel change in the severity of the disease related to SGRQ's total score and scores related to its components was determined, no significantly change was determined apart from activity score. Regarding to dyspnea measures closely related to severity of the

disease, we determined BDI and BORG measure which is an after exercise dyspnea measure. These findings hints that dyspnea, apart from FEV₁, decreases parallel to lung hyperinflation; exercise capacity decreases parallel to degradation in diffusion and hyperinflation.

There was a high correlation between BODE index FEV₁, IC, RV / TLC, 6 MWT and PaO₂ ($p < 0,01$); relation between dyspnea measures of MMRC, BDI, Borg measure and total score of SGRQ is statistically significant ($p < 0,01$). In addition to correlation between BODE index, COPD phases and accordingly to FEV₁, lung hyperinflation, dyspnea, exercise capacity and life quality is also meaningful. Therefore results hints that BODE index is a more efficient measure compared to FEV₁ and it allows a better assesment of the patients.

8. KAYNAKLAR

1. Agusti AG, Sauleda J, Miralles C, et al. Skeletal Muscles-apoptosis and weight loss in COPD. *Am Respir Crit Care Med* 2002;166:485 – 489.
2. Agusti AG, Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 367 – 370.
3. American Thoracic Society. Definitions ve classifications of chronic bronşitis, asthma and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762-8.
4. ATS Statement: Guidelines for the Six Minute Walk Test. *Am Respir Care Med* 2002; 166: 111–117.
5. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New Engl J Med* 2000; 343: 269 – 280.
6. Bellamy D, Booker R Assessment: Chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Class Health. London, S:* 48–56.
7. Biscione GL, Mugnaini L, Pasqua F, Crigna G, Ferri L, Cardaci V, Fini M, Gargano R, Granone P, Cesario A. BODE index and pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 2006 Jun; 27(6): 1320.
8. Borg GAV. Psychological bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–381.
9. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L, Papi A, Palladini G, Luisetti M, Annovazzi L, Iadarola P, De Rosa E, Fabbri LM, Mapp CE. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006 Dec; 61(12): 1037–42.

10. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest* 1995; 108: 452–459.
11. Cardoso F, Tufanin AT, Colucci M, Nascimento O, Jardim JR. Replacement of the 6-min walk test with maximal oxygen consumption in the BODE Index applied to patients with COPD: an equivalency study. *Chest* 2007 Aug; 132(2): 477–82.
12. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-total lung Capacity ratio predict mortality in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591 – 597.
13. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. KOAH hastalarında uzun süreli izlem. *Eur Respir J* 2007; 29: 535 – 540.
14. Celli B, Zu Wallack R, Wang S, et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743 – 1748.
15. Celli B. COPD heterogeneity: gender differences in the multidimensional BODE index. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(2): 151–5.
16. Celli B, Cote C, Marin JM, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–12.
17. Celli BR, Calverley PM, Rennard SI, Wouters EF, Agusti A, Anthonisen N, Macnee W, Jones P, Pride N, Rodriguez-Roisin R, Rossi A, Wanner A. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005 Dec; 99(12): 1546–54.

18. Celli BR, Mac Nee W. Standards for the diagnosis and treatment of COPD. *Eur Respir J* 2002; 23: 932 – 946.
19. Charlson M, Szatrowski T, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245- 51.
20. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007 Mar; 131(3): 696–704.
21. Cote G, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 630 – 636.
22. Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR, Casanova C. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006 May; 27(5): 902–7.
23. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384–1387. (1,25).
24. Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *BMJ* 1959; 2: 257–266.
25. Freitas CG, Pereira CA, Viegas CA. Inspiratory capacity, exercise limitation, markers of severity, and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2007 Aug; 33(4): 389–96.
26. Gary TF: Use of Expiratory Airflows and Lung Volumes to Assess Outcomes in COPD: Pharmacotherapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Celli BR(ed) Marcel Dekker, Inc. New York. 2004; Volüm 182(2).
27. Global strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD- Updated 2005.

28. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Available at: www.goldcopd.com. Accessed Nov 2006.
29. Gross N. Outcome measures for COPD treatments, a critical evaluation. *J of COPD* 2004; 1: 141 – 157.
30. Gulmans VAM, vanVeldhoven NHMJ, deMeer K, Helders PJM. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 85–89.
31. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, Sullivan MJ, Townsend M, Jones NL, Pugsley SO. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J Chronic Dis* 1985; 38: 517–524.
32. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132:919–923.
33. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709 – 721.
34. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest*. 2006 Apr; 129(4): 835 – 6.
35. Jones PCW, Agusti AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822 – 832.
36. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, The St Georges Respiratory Questionnaire. *Respiratory medicine* 1991; 85 (supplement B): 25–31.

37. Kılıçkesmez NK. Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Bode indeksi, KF-36 yaşam Kalitesi Anketi ve Solunum Fonksiyon Parametreleri Arasındaki İlişki.(Uzmanlık tezi). Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2007.
38. Knox AJ, Morrison JF, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. Thorax 1988; 43: 388–392.
39. Kocabaş A. KOAH’da doğal gelişim. In: Umut S, Yıldırım N (eds), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. İstanbul 2005; 10 – 27.
40. Leach RM, Davidson AC, Chinn S, Twort CHC, Cameron IR, Batemen NT. Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability. Thorax 1992; 47: 781–789.
41. MacNee W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 258 – 266.
42. MacNee W: Tanı / Ayırıcı Tanı / Hastalık Şiddetinin Evrenlenmesi, Akciğer Fonksiyon Testleri: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Klinik Yaklaşım. İkinci baskı. MacNee W, ZuWallack RL, Keenan J (eds) Professional communications, Inc. Dursun AN (çeviri ed) , İstanbul 2007, S75–78.
43. Mahler DA. Mechanisms and measurement of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2006 May; 3(3): 234–8.
44. Mahler DA, Criner GJ. Assessment tools for chronic obstructive pulmonary disease: do newer metrics allow for disease modification? Proc Am Thorac Soc 2007 Oct 1; 4(7): 507–11.

45. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751–8.
46. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93: 580–6.
47. Marin JM, Carrizo SJ, Celi BR, et al. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6 minute walk test in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(6): 1395 – 9.
48. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, DeCamp MM, Benditt J, Sciurba F, Make B, Mohsenifar Z, Diaz P, Hoffman E, Wise R; NETT Research Group. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 15; 173(12): 1326–34.
49. Medinas-Amorós M, Alorda C, Renom F, et al. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the predictive validity of the BODE index. (ISSN: 1479 – 9723) *Chron Respir Dis* 2008; 5(1): 7 – 11.
50. Monte de Oca M, Torres SH, De Sanctis J, et al. Skeletal Muscle inflammatory nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 390 – 397.
51. Mullen JBM, Wright JL, Wiggs B, et al. Reassessment of inflammation in the airways of chronic bronchitis. *Br Med J* 1985; 291: 1235 – 1239.
52. Nishimura K, Oga T, Izumi T. Dyspnea is a better predictor of 5 year survival than airway obstruction in patient with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434 – 1440.

53. Nosedá A, Carpioux J, Prigogine T, Schmerber J. Lung function, maximum and submaximum exercise testing in COPD patients: reproducibility over a long interval. *Lung* 1989; 167: 247–257.
54. O'Donnel DE, D'Arsigny, Webb KA. Exercise Hypercapnia in advanced COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 663 – 668.
55. O'Donnel DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770 – 777.
56. Oga T, Nishimura K, Sato S. Analysis of the factor related to mortality in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544 – 549.
57. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005 Dec; 128(6): 3810–6.
58. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1256 – 1276.
59. Perez-Padilla R, et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 701–706.
60. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins CR, Rodriguez-Roisin R, Weel C, Zielinski J. Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) Workshop Report Summary 2006.

61. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: The six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1278–1282.
62. Richard Casaburi, David Kukafka, Cristopher B, et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005 March; n127(3): 809 – 817.
63. Saetta M, Turato G, Facchini FM, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1633 – 1639.
64. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 126: 2099 – 2107.
65. Spurzem JR, Rennard SI. Pathogenesis of COPD. *Semin Respir and Crit Care Med* 2005; 26: 142 – 153.
66. Stevens D, Elpern E, Sharma K, Szidon P, Ankin M, Kesten S. Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1540–1543.
67. Süerdem M. Patogenez. KOAH özel sayısı Türkiye Klinikleri Dahili bilimler Tatlıcıoğlu T (ed.) 2005; 1(49): 15–22.
68. Tatlıcıoğlu T. KOAH ve Geleceği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(3): 303 – 318.
69. Torres JP, Casanova C, Montejo de Garcini A. Gender and respiratory factors associated with dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2007 Mar 6; 8: 18.

70. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14: 270–274.
71. Weiss RA, et al. Six minute walk test in severe COPD: reliability and effect of walking course layout and length. Paper presented at ACCP Conference; September 2000; San Francisco.
72. Workshop Report: Global strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD- Updated 2004. Available from <http://www.goldcopd.org> 2004.
73. Yıldırım N. KOAH Fiziopatolojisi. In: Umut S, Yıldırım N (eds), *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. İstanbul; 2005: 58 – 70.
74. Yorgancıoğlu A. Solunum hastalıklarında yaşam kalitesi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketleri. *Sağlıkta Birikim Cilt:1 Sayı:2*; 27–33.
75. Zugck C, Kruger C, Durr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, Kubler W, Haass M. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000; 21: 540–549.