

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI**  
**ANA BİLİM DALI**

**DENİZLİ HUZUREVİNDE KOAH PREVALANSI VE**  
**KOAH TEDAVİSİNDE UZUN ETKİLİ ANTİKOLİNERJİĞİN**  
**KISA SÜRELİ ETKİNLİK VE GÜVENİRLİLİK ÇALIŞMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR MURAT KAVAS**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ DR GÖKSEL KİTER**

**DENİZLİ – 2007**

İş bu çalışma jürimiz GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda  
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof.Dr. Fatma EVYAPAN

Üye

Prof.Dr. Mustafa KILIÇ

Üye

Doç.Dr. Göksel KITER

Üye

Doç.Dr. Sibel ÖZKURT

Üye

Yrd.Doç.Dr. Sevin BAŞER

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

...../...../2007

DEKAN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında tüm bilgi ve desteklerini veren, çağdaş dünya görüşleri ve mütevazı kişilikleri ile, bilgi ve tecrübelerini paylaşırken kendileriyle çalışan herkesin düşüncelerini ifade etmesine olanak sağlayan, bilimsel kimlikleri ile hekimlik hayatımın akışında belirleyici rolleri olan değerli eğitmenlerim; Prof. Dr. Fatma Evyapan, Doç. Dr. Sibel Özkurt ve Doç. Dr. Göksel Kıter'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel desteklerine her zaman ulaşmama olanak sağlayan, Göğüs Hastalıkları uzmanı olmanın sorumluluğunu her fırsatta göstererek hekimlik kimliğime önemli katkıları olan değerli eğitmenlerim; Yard. Doç. Dr. Sevin Başer ve Yard. Doç. Dr. Neşe Dursunoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Tez hazırlama sürecimde, bana her türlü desteği sağlayan, Denizli Huzurevi hekimi Dr. Süleyman Uzun'a; hastaların çalışmaya devam edebilmeleri için günlük koşuşturmalarının arasında vakit ayırarak, çalışmanın sağlıklı bir şekilde yürüyebilmesi için her türlü fedakarlığı gösteren başta Sevtap, Fatoş ve Havva hemşire hanımlar ile Erdoğan bey olmak üzere tüm sağlık personeli, idari ve yardımcı personele,

Tez hazırlama sürecimde, hastaları ürolojik yönden değerlendiren, çalışmamın sağlıklı bir şekilde sonuçlanmasında katkıları olan başta Prof. Dr. Zafer Aybek olmak üzere, Dr. Serkan Altıntaş ve Dr. Mehmet Babaoğlu ile tüm Üroloji servisinin hekimlerine,

Yaşamım süresince her zaman destek ve sevgilerini yanımda hissettiğim aileme,

Tanıdığım günden beri hep yanımda ve destek olan sevgili eşim Semra Kavas'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)	3
2.1.1. KRONİK BRONŞİT	5
2.1.2. AMFİZEM	6
2.1.3. AYIRICI TANI	7
2.2. KOAH GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ	9
2.2.1. KESİNLİĞİ BİLİNER RİSK FAKTÖRLERİ	
2.2.1.1. AKTİF SİGARA İÇİMİ	10
2.2.1.2. MESLEKSEL TOZ ve DUMANLAR	11
2.2.1.3. ALFA BİR ( $\alpha$ -1) ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ	12
2.2.2. OLASI RİSK FAKTÖRLERİ	
2.2.2.1. İÇ ve DIŞ ORTAM HAVA KİRLİLİĞİ	12
2.2.2.2. SOSYOEKONOMİK DURUM	12
2.2.2.3. BESLENME	13
2.2.2.4. SOLUNUM SİSTEMİ İNFEKSİYONLARI	13
2.2.2.5. PASİF SİGARA İÇİMİ	14
2.2.2.6. DİĞER GENETİK FAKTÖRLER ve AİLE ÖYKÜSÜ	14
2.2.2.7. CİNSİYET, İRK ve YAŞ	14
2.2.2.8. DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞI	15
2.2.2.9. HAVA YOLU AŞIRI CEVAPLILIK	15
2.3. DOĞAL SEYİR ve PROGNOZ	16
2.4. FİZYOLOGİ	20
2.4.1. MUKUS HİPERSEKRESYONU VE SİLİER DİSFONKSİYON	20
2.4.2. HAVA AKIMI KISITLANMASI ve HİPERİNFLASYON	20
2.4.3. GAZ DEĞİŞİM BOZUKLUĞU	22
2.4.4. PULMONER HİPERTANSİYON	22
2.4.5. SİSTEMİK ETKİLER	22
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER	23
2.5.1. ÖKSÜRÜK	23

2.5.2. BALGAM ÇIKARMA	24
2.5.3. NEFES DARLIĞI (DİSPNE)	24
2.5.4. HIŞILTILI SOLUNUM	26
2.5.5. ANOREKSİ VE KİLO KAYBI	26
2.5.6. ANKSİYETE VE DEPRESYON	27
2.6. FİZİK MUAYENE BULGULARI	27
2.7. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ (SFT)	30
2.7.1. STATİK AKCİĞER VOLÜMLERİ	30
2.7.2. DİNAMİK AKCİĞER VOLÜMLERİ	31
2.7.2.1.ZORLU EKSPİRASYON = ZORLU VİTAL KAPASİTE	31
2.7.2.2.AKIM VOLÜM EĞRİSİ	33
2.8. KOAH'TA EGZERSİZ KAPASİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	35
2.8.1. KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTLERİ	36
2.8.2. MEKİK YÜRÜME TESTİ (MYT)	36
2.8.3. İKİ DAKİKA VE ONİKİ DAKİKA YÜRÜME TESTLERİ	37
2.8.4. ALTI DAKİKA YÜRÜME MESAFESİ TESTİ (6DYMT)	37
2.9. EPİDEMİYOLOJİ	39
2.9.1. PREVALANS	40
2.9.2. MORBİDİTE	42
2.9.3. MORTALİTE	43
2.9.4. ÜLKEMİZDE DURUM	44
2.10. ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR	45
2.10.1. TİOTROPİUM	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. TANIM VE KRİTERLER	52
3.2. İSTATİKSEL ANALİZLER	56
4. BULGULAR	57
4.1. PREVALANS ÇALIŞMASI BULGULARI	57
4.2. TİOTROPİUM ETKİNLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI BULGULARI	63
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	78
7. ÖZET	81

8. YABANCI DİL ÖZETİ	83
9. KAYNAKLAR	85
10. EKLER	97

## TABLolar ÇİZELGESİ

SAYFA NO

Tablo-1: Fonksiyonel yönden KOAH sınıflaması	4
Tablo-2: Kronik hava yolu hastalıklarının amfizematöz ve bronşitik tiplerinin ayırımı	7
Tablo-3 : KOAH ile astım arasındaki farklılıklar	9
Tablo-4: KOAH için risk faktörleri	10
Tablo-5: Hava akımı obstrüksiyonun özellikleri	21
Tablo-6: KOAH’da egzersiz kısıtlamasının nedenleri	35
Tablo-7: KOAH’lı hastalarda egzersiz sırasında görülen değişiklikler	36
Tablo-8: Altı Dakika Yürüme Testi endikasyonları	38
Tablo-9: Altı Dakika Yürüme Testinin sonlandırılması gereken durumlar	39
Tablo-10: Altı Dakika Yürüme Testi kontrendikasyonları	39
Tablo-11: Çalışmaya alınanların eğitim durumları	58
Tablo-12: Çalışmaya Alınanların Sigara İçme Durumları	58
Tablo-13: Öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları	59
Tablo-14: Nefes darlığının ortaya çıktığı durumlara göre dağılım	60
Tablo-15: Fizik muayene bulgularına göre dağılım	61
Tablo-16: GOLD kriterlerine göre KOAH tanılı hastaların hastalık evreleri	63
Tablo-17: KOAH’lı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi	64
Tablo-18: KOAH’lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası istirahat değerlendirmeleri	65
Tablo-19: KOAH’lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası submaksimal egzersiz testi sonu değerlendirmeleri	66
Tablo-20: KOAH’lı hastaların tedavi öncesi ve sonrasında üriner sistem yan etkisi yönünden değerlendirilmesi	67

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	SAYFA NO
Şekil-1: Oransız Ven Diagramı	8
Şekil-2: KOAH patogenezindeki hipotezler	15
Şekil-3:KOAH'ta doğal seyir ve prognoz	17
Şekil-4 Sigara içimi ve FEV <sub>1</sub> arasındaki ilişki	18
Şekil-5: FEV <sub>1</sub> , yaş ve sigara ilişkisi	19
Şekil-6: Total akciğer kapasitesi ve alt bölümleri	30
Şekil-7:Volüm-zaman eğrisi	33
Şekil-8:Maksimal ekspirasyon ve inspirasyon akım volüm eğrisi	33
Şekil-9: Amfizemde ekspiratuar akım	34



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik, irreversibl ve progressif karakterinden dolayı tamamen iyileşmesi mümkün olmayan bir hastalıktır. KOAH olgularında tedavinin amacı semptomları azaltmak, tekrarlayan akut atakları tedavi etmek ve önlemek, uzun süreli olarak solunum fonksiyonlarını korumak ve fonksiyonlardaki düşüşü engellemek, yaşam kalitesini koruyup yükseltirken yaşamı uzatmak ve tedavinin yan etkilerinden korumaktır. Bu amaca ulaşabilmek için öncelikle hastanın sigarayı bırakmaya yönlendirilmesi, hastalığı konusunda bilgilendirilmesi, koruyucu önlemlerin alınması, hastanın tedaviye aktif katılımının sağlanması gerekmektedir.

KOAH, tüm dünyada mortalite nedenleri arasında 4. sırada olup, giderek artan önemli bir morbidite nedenidir. Hastalığın etiyojisinde bilinen en önemli faktör sigaradır. Bunun dışında mesleki maruziyet, ev içi ve ev dışı hava kirliliği ve sosyo-ekonomik durum hastalığın ortaya çıkmasında etkili olmaktadır (1,2). Yaşam standartı düşük olanlarda pulmoner fonksiyonların düşük olduğu, bununla ilişkili olarak hastalığın mortalite ve morbiditesinin yükseldiği belirtilmektedir. Ayrıca sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan ailelerin çocukları düşük doğum ağırlıklı doğmakta, gelişmeleri de geri kalmaktadır. Bu, daha sonraki dönemlerde solunum fonksiyon testlerinde (SFT) ölçülebilir düzeyde düşmeye neden olmaktadır (3,4).

Yapılan çalışmalarda, sigara içmeyen, sosyo-ekonomik düzeyi yüksek ve düşük olan hastaların 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm değerleri (FEV<sub>1</sub>) arasında yaklaşık 400 ml fark saptanmıştır (5). Bu sonuç sosyo-ekonomik durumun pulmoner fonksiyonları etkilediğinin bir göstergesidir. KOAH tanısı almış hastalarda, uygun olmayan yaşam koşulları sık tekrarlayan ataklara ve hastalığın hızlı progresyonuna neden olabilmektedir (5).

Genellikle 60'lı yaşların üzerindeki populasyon KOAH için çok yüksek risk altında olarak değerlendirilmektedir. Sigara içimi de bu riski artırdığı ortaya konmuş en önemli faktördür. Çoğunluğunu ileri yaştaki kişilerin oluşturduğu, sosyo-ekonomik düzeyin de genel olarak düşük olduğu huzurevi toplumunda, KOAH

sıklığının araştırılması ve önlemler ile tedavi uygulamalarının gerçekleştirilmesi toplum ve akciğer sağlığı açısından önem taşımaktadır. Böylece şu ana kadar düzgün tedavi almayan, hatta KOAH olduğunu bilmeyen hastaların, bizim çalışmamızla birlikte iyi bir inhalasyon eğitimi ve düzenli bir tedavi alacaklarını öngördük.

Sosyoekonomik düzeyi düşük, toplu halde yaşayan bu özel gruba önce çalışmamız hakkında bilgi verip, gönüllü olarak katılmak isteyenlere semptom ve risk faktörlerini sorgulamaya yönelik bir anket uygulandı. Sonrasında kalıcı hava akımı obstrüksiyonunun varlığını göstermeye yönelik spirometrik test yapmakla ilk aşamada bu toplulukta kronik bronşit ve GOLD kriterlerine göre KOAH sıklığını saptamak amaçlandı.

İkinci aşamada, solunum fonksiyon testi ile kısa etkili beta agonist sonrası FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC değerlerine bakarak GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konan hastaların, KOAH şiddeti sınıflandırması yapılarak buna göre hastalardan orta şiddette KOAH'ı olanlar ile, genel durumu iyi olup FEV<sub>1</sub>'i %40'ın üzerinde olan, gönüllü olarak çalışmaya katılmak isteyenler ilaç tedavisi çalışmasına alındı. Tiotropium'un kısa süreli etkinlik ve güvenilirliğini araştırmayı amaçlayan bu çalışmada, tedavi öncesinde altı dakika yürüme testi ve antikolinerjiklerin, altta yatan yatkinlaştırıcı faktörü bulunan erkek hastalarda, idrar yapmada güçlük ve idrar retansiyonuna yol açtıkları bilindiğinden üroflovmetre yapılması planlandı.

Randomizasyon ile seçilen bir gruba tiotropium adlı etken madde handihaler cihazı ile terapötik dozda verilecekti. Yine randomize olarak seçilen aynı özelliklere sahip KOAH'lılardan oluşan bir kontrol grubuna da handihaler cihazı ile plasebo tedavisi uygulandı. Kısa süreli etkinlik ve güvenilirlik araştırması yapılmak üzere bir ay sonunda solunum fonksiyon testi, altı dakika yürüme testi ve üroflovmetre yinelenildi.

Böylece ilk olarak kronik bronşit ve KOAH sıklığını saptayıp, GOLD kriterlerine göre KOAH'ı sınıfladıktan sonra, KOAH'ta yeni uygulama alanı bulan, M3 reseptör blokeri olan tiotropium adlı etken maddenin kısa süreli etkinlik ve güvenilirliğini araştırmayı planladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)

KOAİ, hava yollarında kronik ve ilerleyici daralmayla seyreden bir hastalıktır. Klinikte kronik öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı belirtileriyle tanınır. Bu klinik belirtileri gösteren hastalar, tarihi seyir içerisinde amfizem, kronik bronşit, obstrüktif bronşit gibi değişik isimlerle anılmıştır. KOAİ terimini ilk kez 1964 yılında Burrows ve arkadaşları önermiştir (6).

KOAİ'nin tanımını, farklı solunum dernekleri çeşitli şekillerde yapmışlardır. Amerikan Toraks Derneği (ATS)'ye göre KOAİ, "Kronik bronşit veya amfizeme bağlı hava akımı kısıtlanmasıyla karakterli bir hastalıktır; hava akımı obstrüksiyonu genellikle progressif olup, hava yolu hiperreaktivitesi ile birlikte ve kısmen geri dönüşlü olabilir" şeklinde tanımlanır (7). Avrupa Solunum Derneği (ERS)'ye göre KOAİ, "Maksimum ekspiratuar akımın azalması ve akciğerlerin zorlu boşalmasının yavaşlamasıdır; yavaş şekilde ilerler ve mevcut tıbbi tedavilere karşı çoğunlukla irreversibledir" şeklinde tanımlanır (8). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)' tanımı ise; "KOAİ, tam geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterli bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle progressif olup zararlı gaz ve partiküllere akciğerlerin anormal yangısal yanıtı ile birlikte" şeklindedir (9).

Hava akımı kısıtlanması, ekspirasyon yaparken hastanın hava akımının yavaşlamasıdır. Spirometre ile ölçülür. Birinci saniye zorlu ekspirasyon hacminin ( $FEV_1$ ) devamlı düşük olması ve  $FEV_1$ 'in, zorlu vital kapasiteye (FVC) oranının ( $FEV_1/FVC = FEV_1\%$ ) tedaviye rağmen düşük seyretmesi ile hava akımı kısıtlanması tayin edilir. Bu konuda ATS, ERS ve GOLD raporlarındaki tanımlamalar birbirinden farklıdır. ATS,  $FEV_1/FVC$  oranının %50'den az olmasını hava akımı kısıtlaması olarak kabul eder (7). ERS,  $FEV_1/VC$  (vital kapasiteyi) esas almıştır. Bu oranın, erkeklerde beklenen değerin %88'inden, kadınlarda %89'undan az olmasını esas alır (8). GOLD'un hava akımı kısıtlanması tanımı ise postbronkodilatatör  $FEV_1/FVC$  oranının %70'den az olmasıdır (9).

Hastalığın ağırlık derecesi, akciğer fonksiyonlarında oluşan bozukluğun miktarı ölçülerek belirlenir. Buna karşı olup, bu yaklaşımın doğru olmadığını öne sürenlere göre; arter kan gazları, yürüyüş zamanı ve mesafesi, dispne hissi ve vücut kitle indeksi gibi faktörler de dikkate alınmalıdır (10). FEV<sub>1</sub>'deki azalmanın esas alındığı, KOAH'ın ağırlık derecesi sınıflaması belirtilen üç raporda da birbirinden farklıdır. Hafif KOAH sınırları; ATS'de FEV<sub>1</sub> ≥ beklenenin %50'si, ERS'de FEV<sub>1</sub> ≥ beklenenin %70'idir. Orta KOAH sınırları; ATS'ye göre FEV<sub>1</sub> ≥ beklenenin %35-49'u, ERS'ye göre ≥ beklenenin %50-70'idir. Ağır KOAH sınırları ise; ATS'de FEV<sub>1</sub> < beklenenin %35'i, ERS'de FEV<sub>1</sub> < beklenenin %50' sidir.

GOLD'un 2004 raporuna göre ise; Evre 1 (Hafif): FEV<sub>1</sub> ≥ postbronkodilatatör beklenenin %80'i; Evre 2 (Orta): Postbronkodilatatör beklenenin %50 ≤ FEV<sub>1</sub> < beklenenin %80'i; Evre 3 (Ağır): Postbronkodilatatör beklenenin %30 ≤ FEV<sub>1</sub> < %50'si; Evre 4 (Çok Ağır): Postbronkodilatatör beklenenin FEV<sub>1</sub> < %30 veya FEV<sub>1</sub> < %50 + kronik solunum yetmezliği (11).

Tablo-1: Fonksiyonel yönden KOAH sınıflaması

	GOLD*	ERS °	ATS °°	BTS**(12)
Hafif	FEV <sub>1</sub> ≥ 80	FEV <sub>1</sub> ≥ 70	FEV <sub>1</sub> ≥ 50	FEV <sub>1</sub> : 60-79
Orta	FEV <sub>1</sub> : 50-80	FEV <sub>1</sub> : 50-69	FEV <sub>1</sub> : 35-49	FEV <sub>1</sub> : 40-59
İleri	FEV <sub>1</sub> : %30-50	FEV <sub>1</sub> < %50	FEV <sub>1</sub> < %35	FEV <sub>1</sub> < %40
Çok İleri	FEV <sub>1</sub> < %30			

•Tüm değerler beklenen değere göre % FEV<sub>1</sub> değerleridir

°ERS: European Respiratory Society

°°ATS: American Thoracic Society

\*GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

\*\*BTS: British Thoracic Society

Hava akımı kısıtlamasının geri dönüşlü olduğu, inhale bronkodilatatörlere hemen cevap verme veya inhale ya da sistemik kortikosteroidlere geç cevap vermenin bulunmasıyla anlaşılır. ATS, FEV<sub>1</sub> de 200 ml'lik bir artış veya baz FEV<sub>1</sub> değerine göre %12'lik bir artışı esas alır. ERS, bronkodilatatör kullandıktan sonra,

beklenen FEV<sub>1</sub> değerinde %10'dan fazla artış olmasını kabul eder. GOLD ise post bronkodilatatör veya inhale kortikosteroid tedaviden sonra FEV<sub>1</sub> değerinde 200 ml'lik artış veya %12' lik iyileşme olmasını geri dönüşlük sınırı olarak kabul eder (9). “Kısmi geri dönüşlü” terimi sık kullanılmasına karşın, tam bir tanımı bulunmamaktadır (13).

KOAH'ın faklı derneklerce yapılan tanım ve ağırlıklarına kısaca değindikten sonra Türk Toraks Derneği'nce de kabul gören tanımını yaparsak; KOAH: Kronik bronşit ve amfizeme bağlı, genellikle geri dönüşsüz (irreversible) hava akımı kısıtlanması (obstrüksiyonu) ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı obstrüksiyonu çoğu olguda ilerleyicidir ve bronş hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir (14). Buradaki tanım, hem klinik hem de patolojik kavramlar içermektedir. Biraz daha açarsak, KOAH: Başta sigara olmak üzere zararlı toz ve partiküllerin yanı sıra diğer çevresel ve kişiye bağlı risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan; kısmen geri dönüşlü hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımlarında azalma ile seyreden ilerleyici bir hastalıktır. Genetik olarak duyarlı kişilerin, bu risk faktörleri ile uzun süre ve yüksek dozda karşılaşmaları sonucu kronik inflamasyon gelişerek kronik bronşit ve/veya amfizemin klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (15). Buradaki tanımlardan da anlaşılacağı gibi KOAH iki komponentten oluşmaktadır: Kronik bronşit ve Amfizem. Tanıdaki olmazsa olmaz kriter, hava akımı obstrüksiyonun bulunmasıdır.

### 2.1.1. KRONİK BRONŞİT

Akciğer tüberkülozu, bronşektazi, akciğer absesi gibi başka bir hastalığa bağlanamayan, birbirini izleyen en az iki yıl boyunca her yıl en az üç ay devam eden öksürük ve balgam çıkarmadır (14). Yapılan kronik bronşit tanımı klinik bir tanımlamadır (16). Kronik bronşitte tipik olarak aşırı mukus sekresyonu olur ve bu da büyük bronşlardan kaynaklanır. Mukus hipersekresyonundan submukozal glandların hipertrofisi ve goblet hürce sayısının artması sorumludur. Mukus üretiminin artması ve silialı hücre kaybı ile mukosilier klirens bozulur ve bu şekilde prodüktif öksürük oluşur (17,18,19). Mukoza altı bezlerde hipertrofi ve hiperplazi gelişmesine bağlı bronş bez tabakasının bronş duvarına oranı artar. Bu oran “Reid İndeksi” olarak bilinmektedir ve normal değeri 0,40'dan küçüktür (20).

KOAH'da hava direncinin artışı küçük bronş ve bronşiollerdeki değişiklikler nedeniyledir. Goblet hücrelerinde artış, lümeninde sekresyon birikimi, inflamasyon, düz kas hipertrofisi ve fibrozis sonucu küçük hava yollarında daralma oluşur. Bu değişiklikler küçük hava yolu hastalığı, bronşiolit, kronik obstrüktif bronşiolit olarak isimlendirilir. Bu değişiklikler üniform değildir (20). Kronik bronşitli hastaların çoğunda hava yolu obstrüksiyonu yoktur. Kronik bronşit birkaç alt grupta incelenmektedir:

- 1) Kronik ve tekrarlayıcı olarak sadece mukoid balgam çıkarılıyorsa: "Basit kronik bronşit"
- 2) Kronik ve tekrarlayıcı olarak mukopürülan balgam çıkarılıyorsa "Mukopürülan kronik bronşit"
- 3) Tekrarlayıcı, yaygın intrapulmoner hava yolları daralması oluyorsa "Obstrüktif kronik bronşit" olarak adlandırılır (16).

### 2.1.2 AMFİZEM

Terminal bronşiollerin distalindeki hava yollarının (akciğerlerin gaz değişim ünitelerinin), belirgin fibrozisin eşlik etmediği duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemedir (14). Akciğer elastik geri çekilme gücünün ve terminal hava yollarında lümen içi basıncının azalmasına bağlı olarak, küçük hava yollarının açıklığı, özellikle zorlu ekspirasyon sırasında azalır. Klinikte progresif dispne ve öksürük belirtileri görülür (13). Bu durum anatomik terimlerle tarif edilmeye devam edilmektedir. Bu anatomik anormalliklerin ağır basan sonucu sırasıyla göğüs duvarının dışa doğru kaymasına, diyaframın düzleşmesine, akciğerlerin hiperinflasyonuna neden olur ve aşırı genişleyen akciğerlerin, küçük hava yollarına dairesel çekilme yapmasına bağlı gelişen, hava yolu direnci artımına neden olan akciğerin elastik geri çekilme basıncında azalmadır. Hiperinflasyon iş ve oksijen maliyetini arttırarak solunum kaslarını mekanik olarak zararlı hale getirir. Ventilasyon perfüzyon dengesizliği kronik bronşittekinden daha az gözlenirse de, arteriyel hipoksemiye neden olmayan yeterli düzensizlik yaygındır.

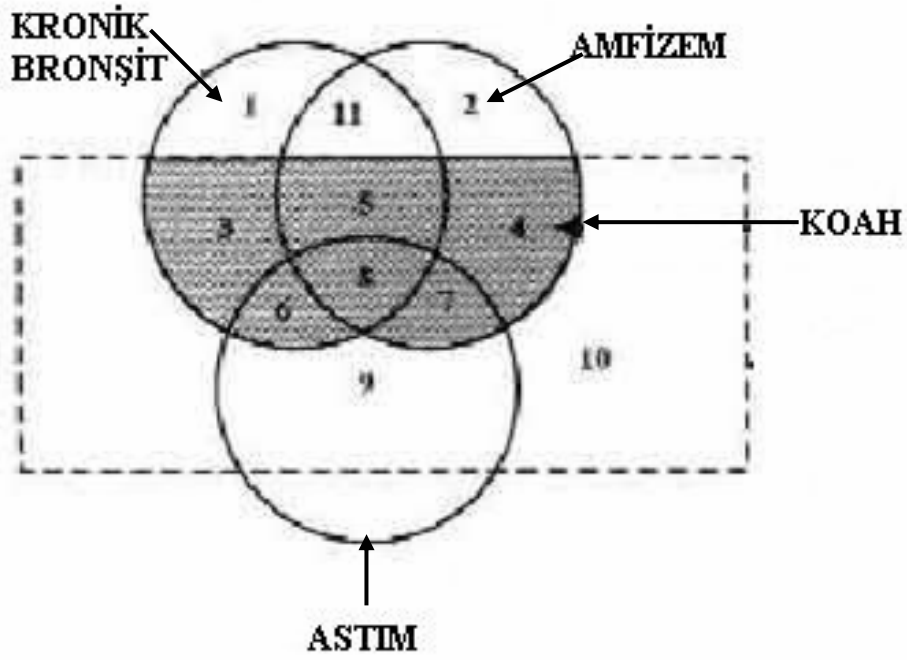
KOAH'ı, Amfizem ve Bronşit tipi olarak klinik sınıflamanın pratik ve prognostik değeri tartışmalıdır. %80-90 hastada amfizem ve bronşit birlikte (21).

Tablo-2: Kronik hava yolu hastalıklarının Amfizematöz ve Bronşitik tiplerinin ayırımı (21)

	Amfizematöz (A tipi)	Bronşitik (B tipi)
Nefes darlığı	Sinsi başlangıç, yavaş ilerleme	Enfeksiyon esnasında ortaya çıkar
Balgam	Genellikle az ve mukoid	Sıklıkla bol ve pürülan
Kilo kaybı	Sıklıkla var	Hafif ya da yok
Kronik kor pulmonale	Sadece terminal dönemde	Yaygın
Akciğer Grafisi	Hiperlusensi, overinflasyon, bazı bölgelerde damarlanmada azalma	Nonspesifik
Total akciğer kapasitesi	Artmış	Normal veya hafif azalma
Rezidüel volüm	Belirgin artma	Orta derecede artma
Akciğer kompliansı, statik	Artmış	Normale yakın
Akciğer kompliansı, dinamik	Normal veya hafif azalma	Çok azalmış
İnspiratuar hava yolu direnci	Normal	Artmış
Difüzyon kapasitesi	Belirgin azalmış	Değişken
Arteriyel PO <sub>2</sub>	İstirahatte hafif düşüklük, egzersizde genellikle düşer	İstirahatte çok düşük, egzersizde değişken
Arteriyel PCO <sub>2</sub>	Genellikle normal veya düşük	Sıklıkla kronik yüksek
Kardiak output	Sıklıkla düşük	Genellikle normale yakın
Diğer, isim	Pink puffers	Blue bloaters

### 2.1.3 AYIRICI TANI

KOAH'ın ayırıcı tanısında hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden hastalıklar yer alır. Sigara içme öyküsü, radyolojik amfizem, difüzyon kapasitesinde düşüklük ve kronik hipoksemi KOAH tanısını desteklerken, atopi ve reversibilite daha çok astım lehinedir (Tablo-3) (14). Kronik bronşit, amfizem ve astım ile hava akımı obstrüksiyonu arasındaki ilişki Venn Diagramı (Şekil-1) ile gösterilir (7).



Şekil-1: Oransız Ven Diagramı (7)

Hava yollarındaki obstrüksiyonun tamamen geridönüştü olduğu astım hastaları (altgrup 9) KOAH'lı kabul edilmez. Obstrüksiyonun geridönüşsüz olduğu astım hastalarını, hava yollarında hiperreaktivite ile birlikte kısmen geridönüştü obstrüksiyon bulunan kronik bronşit ve amfizem hastalarından ayırt etmek güçtür (altgrup 6, 7 ve 8). Hava yolu obstrüksiyonuna sahip kronik bronşit ve amfizem genellikle birlikte bulunur (altgrup 5) ve bazı olgularda bu iki hastalığa astım da eşlik eder (altgrup 8). Sigara dumanı gibi kronik iritanlara maruz kalan astımlılarda (altgrup 6), kronik bronşitin özelliği olarak bilinen kronik prodüktif öksürük gelişebilir. Hava yollarında obstrüksiyon bulunmayan kronik bronşit ve/veya amfizem hastaları (altgrup 1, 2 ve 11) KOAH'lı olarak değerlendirilmez. Bronşektazi, kistik fibrozis veya obliteratif bronşiyolit gibi özgül etyoloji ve patolojiye sahip hastalıklara bağlı hava yolu obstrüksiyonu bulunan olgular da (altgrup 10) KOAH tanımı dışında kalmaktadır. Benzer şekilde, bisinozis, hipogamaglobülinemi, lenfanjiyoleiomiyomatozis gibi bazı interstisyel akciğer hastalıkları da kronik hava akımı obstrüksiyonuna neden olabilirler, ancak KOAH kapsamına alınmazlar



Tablo-3 : KOAH ile Astım arasındaki farklılıklar (14)

ÖZELLİKLER	KOAH	ASTİM
<b>KLİNİK</b>		
Genç yaşta başlangıç	-	++
Ani başlangıç	-	++
Sigara öyküsü (halen veya daha önce)	+++	+
Atopi	+	++
Eozinofili (Total IgE artışı)	+	++
Tekrarlayan nefes darlığı ve hışırtılı solunum	+	++
Nazal semptomlar	-	++
<b>BAŞLICA ANORMALLİKLER</b>		
Hava yolu hiperreaktivitesi	++	+++
Reversibilite (erken ve/veya tam)	+	++
Parankim hasarı	++	-
Difüzyon kapasitesinde azalma	++	-

(-) Hemen hemen hiç yok, (+) bazen var, (++) genellikle var, (+++) hemen daima var

## 2.2.KOAH GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Toplumunu tehdit eden bir sağlık sorunu olan KOAH, genellikle birden çok risk faktörünün etkileşimi ile ortaya çıkar. Gelecekte KOAH prevalansını aşağı değerlere çekebilmek için hastalığın tedavisi kadar, sorumlu risk faktörlerinin de bilinerek engellenmesi çok önemlidir. GOLD kılavuzuna göre kronik öksürük ve balgam semptomları olan fakat henüz hava yolu obstrüksiyonu gelişmemiş Evre 0 olarak nitelenen bireylerin, KOAH riskini belirlemek ve takip etmek için tek fırsat olduğu düşünülüp, hastalık ciddi bir sağlık sorunu haline gelmeden önlem alınması gerekir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bilgilerin çoğu sebep-sonuç ilişkisinden çok, etkenlerin birlikteliklerini tanımlar. Bu nedenle pek çok risk faktöründen hangisinin, ne derece sorumlu olduğu henüz tam olarak net değildir. KOAH gelişiminden sorumlu risk faktörleri kişiye ait risk faktörleri ve çevresel etkenleri içerir (Tablo-4).

Tablo-4: KOAH için Risk Faktörleri (15)

	Çevresel Faktörler	Kişiyeye Bağlı Faktörler
Kesinliği Bilinen Risk Faktörleri	Sigara Mesleksel toz - dumanlar	Genetik faktörler (AAT eksikliği)
Olası Risk Faktörleri	Hava kirliliği Sosyo ekonomik faktörler Beslenme Solunum yolu enf Pasif sigara içimi	Diğer genetik faktörler Cinsiyet, ırk ve yaş Düşük doğum ağırlığı Aile öyküsü Hava yolu aşırı duyarlılığı

## 2.2.1.KESİNLİĞİ BİLİNERİ RİSK FAKTÖRLERİ

### 2.2.1.1. AKTİF SİGARA İÇİMİ

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içiciliğidir. Sigara içenlerin %50'sinde kronik bronşit ve %15-20'sinde de klinik olarak anlamlı boyutta KOAH gelişmektedir (13,14,17,22). Orta yaşta sigara içen erkeklerde kronik bronşit %14, kadınlarda %8 oranında bildirilmiş iken, 70 yaşın üzerinde de bu oranlar %40-45'leri bulmaktadır (23). Kronik bronşit insidansı sigara içenlerde içmeyenlere oranla 15-20 kat daha fazladır (16). 'Duyarlı Sigara İçiciler' olarak adlandırılan bu kişilerde, duyarlılığın neden arttığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Hem genetik hem de diğer çevresel risk faktörlerinin birlikte etkileşimi söz konusu olabilir. Gelişmiş ülkelerde KOAH'da riskin %80-90'ından sigara sorumlu tutulur (24). Önceleri, KOAH morbidite ve mortalitesinin erkeklerde daha fazla olduğu belirtiliyordu (25). Daha sonraları yapılan çalışmalarda ise, gelişmiş ülkelerde, muhtemelen sigara içimindeki değişikliği yansıtır şekilde, kadın ve erkeklerde eşit oranda KOAH geliştiği bildirilmektedir (26). KOAH mortalitesinin erkeklerde %85'inden kadınlarda %69'undan sigara sorumludur (15,19,22,27).

Ülkemizde erkek nüfusta sigara içme prevalansı, dünya ortalamasının üstünde olup, kadınlarda dünya ortalamasıyla hemen hemen aynıdır. Türkiye genelinde

yaklaşık sigara içme prevalansı erkeklerde %50-60'lar civarında iken kadınlarda %25-30'lar düzeyindedir (28).

Pipo ve puro içimine bağlı KOAH mortalite ve morbiditesi, sigara içen kişilere göre düşük olmakla birlikte, sigara içmeyenlerde görülenden daha yüksektir. Sigaranın bu etkileri sigara içiminin yoğunluğu ile doğru orantılı olarak artar. Sigaraya başlama yaşı, total sigara paket-yılı (paket olarak günde içilen sigara miktarı x yıl olarak sigara içme süresi) ve sigara içiciliğinin o andaki durumu KOAH mortalitesini etkiler (15).

Sigaraya maruz kalan bireylerin bronş duvarında ödem (permeabilite artışına bağlı olarak) ve düz kas kitlesinde artış bulunmaktadır (15). Sigara içimi, silia kaybı, müköz bez hipertrofisi, goblet hücre sayısı artması gibi hava yolu epitel değişiklikleriyle öksürük ve balgam prevalansını arttırarak, tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına ve solunum fonksiyon testlerinde bozulmalara yol açar (29).

Sigara dumanı içinde, bazıları farmakolojik olarak aktif, antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik olan 4.000'den fazla madde içermektedir. Ana akım dumanın %92-95'i gaz fazındadır ve 1 mL'de 0.3–3.3 milyar partikül içerir. Ortalama partikül çapı 0.2-0.5 mm.dir, yani solunabilir düzeydedir (30).

#### 2.2.1.2 MESLEKSEL TOZ ve DUMANLAR

Mesleksel maruziyet, KOAH gelişimi için önemli risk faktörüdür. Kimyasal dumanlar, organik ve inorganik tozlarla yeterince yoğun ve uzun süre karşılaşma, sigara etkisinden bağımsız olarak hava yolu aşırı cevaplılığında, FEV<sub>1</sub> azalma hızında ve KOAH mortalitesinde artışa neden olur. Bu etkenlere sigaranın zararlı etkisi de eklenecek olursa KOAH gelişme riski belirgin olarak artar (15). KOAH riski yüksek olan meslekler arasında; maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü ve odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir (14). Çiftçilik veya tozlu ortamı olan diğer mesleklerde çalışmak kronik bronşit gelişme riskini iki-üç kat artırırken, sigara içimi ile bu risk altı kat artmaktadır. Silika tozu da mesleğe bağlı solunumsal toksinlerin en önemlilerindedir (15).

### 2.2.1.3. ALFA BİR ( $\alpha$ -1) ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

En iyi belirlenmiş olan genetik risk faktörü, major dolaşan bir proteaz inhibitörü olan, ağır herediter alfa-1 antitripsin (AAT) yetmezliğidir. Bu herediter yetmezlik, nadir olup resesif geçiş gösterir. Ağır yetmezlik durumlarında, hem sigara içenlerde hem de içmeyenlerde erkenden ve hızlı bir şekilde panlobüler amfizem gelişir ve akciğer fonksiyonları bozulur; fakat sigara içenlerde risk daha da artar (13). KOAH hastalarının tahminen sadece %1-2 sinde ciddi AAT yetmezliği olmasına rağmen KOAH'a yol açan çevresel ve genetik faktörlerin etkileşiminde bir model oluşturur (15).

## 2.2.2. OLASI RİSK FAKTÖRLERİ

### 2.2.2.1. İÇ ve DIŞ ORTAM HAVA KİRLİLİĞİ

Kentlerde yüksek düzeydeki hava kirliliğinin akciğer ve kalp hastalarını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Dış ortam kirliliğinin (özellikle partikül kirliliği) respiratuar semptomlara sebep olduğu, KOAH'da alevlenmeleri, hastaneye başvuruları ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (31,32). Hava kirliliğinin rolü sigaraya göre oldukça azdır. Hava kirliliğinin hangi spesifik elementlerinin zararlı olduğu açıkça bilinmese de 10 $\mu$ m'den küçük partiküllere yoğun maruz kalma KOAH gelişiminden sorumlu olabilir (15,33).

Evlerde ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan çeşitli bitkisel ve hayvansal yakıtlar (biomass), karbonmonoksit ve iritan özellikteki NO kaynakları olup, havalandırmanın yetersiz olduğu durumlarda iç ortam kirliliğine yol açarak KOAH gelişmesinde rol oynayabilir. Bu yakıtlardan çevreye yayılan azot dioksit, kükürt dioksit ve karbon monoksit başta olmak üzere pek gazın yada partiküllerin akciğerlere önemli zararları vardır (14,34).

### 2.2.2.2. SOSYOEKONOMİK DURUM

Sosyoekonomik durumu iyi olmayan kişilerin sigara içme oranı daha yüksek olduğu gibi, plazma kotinin seviyeleri ölçülerek yapılan bir çalışmada bu kişilerin daha çok sigara içtiği de saptanmıştır. Yani yoksulluk arttıkça sigara içme oranı ve içilen sigara miktarı da artmaktadır. Sosyal faktörler sigaranın içilmesi kadar bırakılma oranını da etkilemektedir. Sigara içen kişilerle aynı evde yaşayanların

sigarayı bırakabilme başarısı azalmaktadır (35). Epidemiyolojik çalışmalara göre ekonomik durumu bozuk ailelerde KOAH'a üç kat daha sık rastlanılmaktadır. Sigaradan bağımsız olarak, hastaneye yatış ve mortalite oranlarının da arttığı bildirilmiştir. Nedeni tam olarak belli olmasa da bu durum dış ve iç ortam hava kirliliği, bedensel işlerde çalışma, sigara, beslenme, çocukluk çağı infeksiyonları gibi başka faktörlerle de bağlantılıdır. Kötü yaşam koşulları sık tekrarlayan ataklara yol açarak morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (15). Düşük sosyoekonomik grupta bulunan kişilerde kronik bronşit prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (36,37).

#### 2.2.2.3. BESLENME

Malnütrisyon ve kilo kaybı solunum kaslarının gücünün ve kas kütlelerinin azalmasına neden olur. Beden kitle indeksi (BKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riski yüksektir. Orta ve ileri derecedeki KOAH'da kilo kaybı, egzersiz kapasitede azalmaya ve yüksek morbiditeye neden olur (15). Kilo kaybı; bozulmuş solunumsal durum, azalmış diafragma kütlesi ve akciğer parankim tamirindeki yetersizlikle ilişkilidir (38). KOAH'lı hastaların %24-65'inde malnütrisyon izlenmektedir (39). Malnütrisyon ve hipoksemi arasında kesin korelasyon olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Azalmış egzersiz performansı ile kilo kaybı paralellik göstermektedir (40). Beden kitle indeksinin düşük olması ve mortalite arasında da ilişki saptanmıştır (41,42).

#### 2.2.2.4. SOLUNUM SİSTEMİ İNFEKSİYONLARI

Çocukluk çağında, özellikle de yaşamın ilk yılında geçirilen solunum yolu infeksiyonları, akciğer gelişimini ve savunma mekanizmalarını olumsuz etkileyerek ileri yaşlarda KOAH gelişimi için risk oluşturur. Özellikle viral infeksiyonlar (respiratuar sinsityal virüs) inflamasyona zemin oluşturarak yaşamın sonraki dönemlerinde solunum semptomlarında artış ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir. Adenovirüs gibi latent viral infeksiyonlarının da KOAH gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. KOAH'lı hastalarda, normal bireylere göre viral DNA ekspresyonu artmaktadır. Latent adenoviral DNA'nın uzun yıllar akciğerlerde kalabileceği ve sigara içimiyle birlikte hava yolu inflamasyonunu

arttırabileceği ileri sürülmektedir (15,43,44,45). Ayrıca viral infeksiyonlar bakteriyel infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır ve akut alevlenmelere yol açabilmektedir (43).

#### 2.2.2.5.PASİF SİGARA İÇİMİ

Pasif sigara içiciliği, sigara içmeyenlerin sigara içilen bir ortamda sigara dumanına maruz kalmaları olarak tanımlanır. Anne-babası sigara içen çocuklarda solunum sistemi semptomları ve solunum hastalıklarının prevalansı sigara dumanına maruz kalmayan çocuklardan daha fazladır ve yine akciğer fonksiyonlarında az da olsa ölçülebilir değişiklikler vardır (14). Yani; öksürük, balgam ve hırıltı anne-babaları sigara içen çocuklarda daha siktir. Pasif sigara ile çocukluk astımı arasında ilişki vardır (46). İstemsiz sigara çocukların akciğer fonksiyonlarının gelişim hızını düşürür. İçicilerin evlerinde yaşayan çocuklarda bronş duyarlılığı artmıştır (47). Bu değişikliklerle daha sonraki yıllarda KOAH gelişmesi arasında ilişki olup olmadığı bilinmemektedir (14).

#### 2.2.2.6. DİĞER GENETİK FAKTÖRLER ve AİLE ÖYKÜSÜ

TNF- $\alpha$  düzeyini yükselten, TNF- $\alpha$  gen polimorfizminin KOAH için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca mikrozomal epoksit hidrolaz enzim genindeki polimorfizmdir. Bu enzim sigara dumanından kaynaklanan reaktif epoksit ürünlerinin metabolize olmasından sorumludur. Gendeki bozukluk nedeniyle yavaş aktive olması KOAH ve amfizem riskini dört-beş kat arttırabilir (15). Ayrıca KOAH'lı hastaların akrabalarında kronik bronşit ve KOAH insidansı yüksektir (48).

#### 2.2.2.7. CİNSİYET, İRK ve YAŞ

Dünyanın büyük bölümünde prevalans ve mortalitesi halen artmakta olan KOAH'ın erkeklerde daha fazla olduğu ve yaşla artış gösterdiği bildirilmektedir. Cinsiyet farklılığı, erkeklerin daha çok sigara içmesi ve mesleki nedenlerle toz ve partiküllerle daha çok karşılaşması ile açıklanmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, sigara içme alışkanlıklarının kadınlarda giderek yaygınlaşması nedeniyle bu farkın yakın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülmektedir (14,49,50). Son yıllarda KOAH'a bağlı mortalitenin kadınlarda dramatik artışı dikkat çekicidir (51).

Ayrıca sigaranın, kadınlarda FEV<sub>1</sub> değerini erkeklere göre daha fazla düşürdüğü, şiddetli KOAH gelişmesine sebep olduğu ve kadınların sigaranın zararlı etkilerine daha duyarlı oldukları belirtilmektedir (52,53).

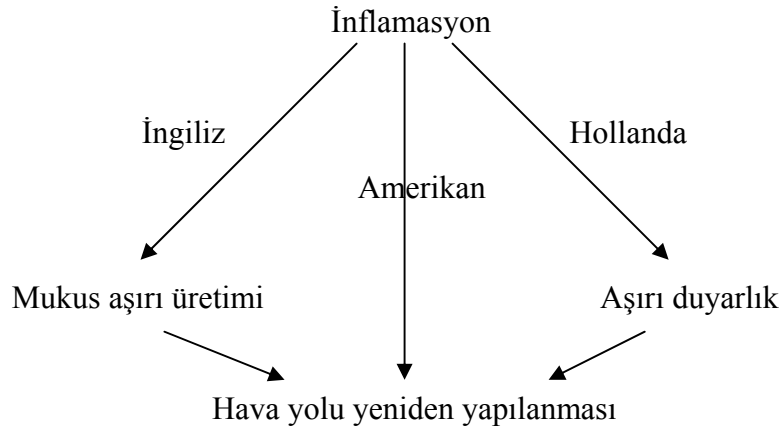
Sigaraya başlama yaşının yanı sıra, içilen paket-yılı da önemlidir. Özellikle 40 yaşının üzerinde kronik bronşit/KOAH prevalansı artmaktadır. Sigara içen yaşlı kişilerin yaklaşık %50'sinde KOAH geliştiği görülmüştür. KOAH'a bağlı morbidite yaşla birlikte artar (15).

KOAH'da mortalite oranlarının ise, beyaz ırkta diğer ırklara oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (15).

#### 2.2.2.8. DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞI

Düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen çocukların, yetişkinlik dönelerinde akciğer fonksiyonlarında azalma olduğu gibi KOAH risklerinin de arttığı bildirilmektedir (15).

#### 2.2.2.9.HAVA YOLU AŞIRI CEVAPLILIĞI



Şekil-2: KOAH patogenezindeki hipotezler (54).

KOAH patogeneziyle ilgili iki önemli hipotez ileri sürülmüştür (Şekil-2). İngiliz hipotezine göre; mukus aşırı üretiminin kronik, hava yolu enflasyonu ile ilişkisi vardır. Bu da infeksiyonlara predispozisyon oluşturur. Gelişen infeksiyonların

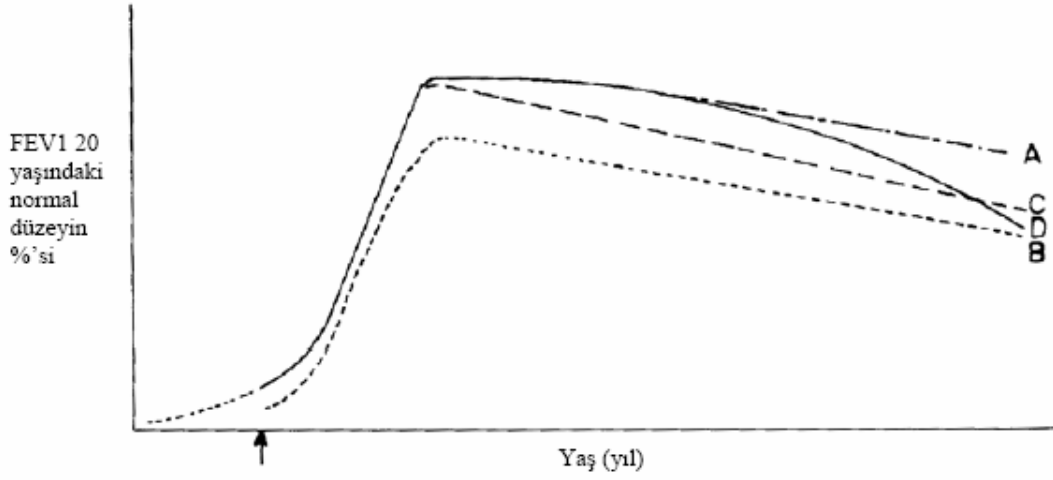
mukus üretimini artırdığı, hava yollarında skarlaşmaya neden olduğu sonuçta hava akımı kısıtlanması geliştiği kabul edilir. Hollanda hipotezine göre ise; Hava yolu aşırı cevaplılığının hava yollarındaki daralmayla ilişkisi vardır. Bu daralma da uzun dönemde hava yollarında remodellinge, sonuçta da hava akım kısıtlanmasına neden olmaktadır. Bu hipotezlerden farklı olarak Amerikan hipotezine göre inflamasyon, mukus aşırı üretiminden ve hava yolu aşırı cevabından bağımsız olarak hava yolu yeniden yapılanmasına ve hava akımı kısıtlanmasına neden olmaktadır (54).

Bronş aşırı duyarlılığının sigara içenlerde yıllık FEV<sub>1</sub> azalma hızını artırdığına ilişkin veriler son yıllarda giderek artmaktadır (15).

### **2.3. DOĞAL SEYİR ve PROGNOZ**

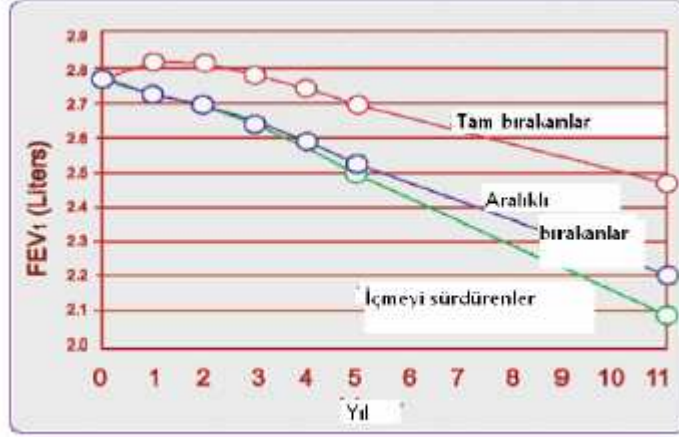
KOAH'ın doğal gelişimi büyük farklılıklar göstermektedir ve hastalık tüm hastalarda aynı seyri izlememektedir. Sigara içicilerin sadece %15-20'sinde klinik olarak anlamlı KOAH geliştiği şeklindeki söylem yanıltıcıdır ve KOAH gelişme olasılığını olduğundan daha düşük göstermektedir. Son yıllarda, KOAH gelişiminin semptomların başlamasından çok önceleri başladığına ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Tekrarlayan enfeksiyonlar veya tütün dumanına bağlı olarak çocukluk ve adölesan dönemde akciğer fonksiyonlarındaki gelişimin bozulması, erken yetişkinlik döneminde ulaşılması gereken maksimum akciğer fonksiyonu düzeyine ulaşamamasına neden olabilir (55). Bu anormal gelişme, genellikle adölesan sigara içicilerde gözlenen kısa plato ile birlikte KOAH gelişme riskini artıracaktır (56).





Şekil-3: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacminin (FEV1) zaman içinde gösterdiği normal seyrin (A), akciğer fonksiyonundaki gelişim bozukluğu (B), kısalmış plato dönemi (C), ve hızlanmış fonksiyon azalmasının (D) yol açtığı sonuçlarla karşılaştırması (56).

Bununla birlikte, akciğer fonksiyonundaki hızlanmış azalma, halen KOAH'ın en önemli özelliğidir. KOAH genellikle ilerleyici bir hastalıktır. Özellikle hasta zararlı maddelerle, özellikle de tütün dumanı ile karşılaşmıy sürdürürse bu durum daha belirgindir. Fakat bu karşılaşma durdurulursa, yaşlanmaya ikincil akciğer fonksiyonundaki normal azalmaya bağlı olarak hastalık hala ilerleyebilir. Fakat, ciddi hava akımı kısıtlanmasının varlığında bile, zararlı maddelerle karşılaşma durdurulursa, akciğer fonksiyonunda biraz iyileşme ve hastalığın ilerlemesinde yavaşlama ve hatta durma mümkün olabilir. Bu durum, ABD'de yapılan Akciğer Sağlığı Çalışması'nda çok iyi gösterilmiştir (Şekil-4) (57).

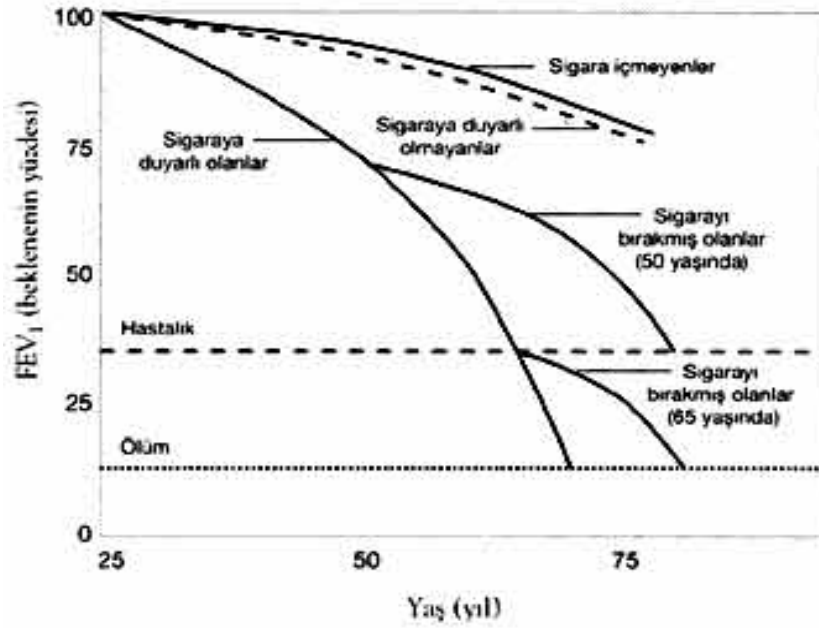


Şekil-4: Akciğer Sağlığı Çalışmasında akciğer fonksiyonunun 11 yıl içinde, sigara içmeye devam edenlerde, aralıklı içicilerde ve sürekli olarak bırakanlarda gösterdiği azalma. Sürekli bırakan erkeklerde akciğer fonksiyonundaki yıllık azalma 30.3 ml iken, içmeye devam eden erkeklerde bu rakam 66.1 ml'dir. Kadınlarda ise bu değerler sırasıyla 21.5 ml ve 54.2 ml'dir (57).

KOAH morbidite ve mortalitesinin en önemli belirleyicisi FEV<sub>1</sub>'deki azalmadır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV<sub>1</sub> azalması ile değerlendirilir.

Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV<sub>1</sub> değeri, yaklaşık 35 yaşından sonra her yıl 25-30 ml kadar azalır. Bu azalma sigaranın zararlı etkilerine duyarlı kişilerde günlük sigara tüketimine paralel olarak daha hızlı olup, yılda 150 ml'ye kadar ulaşabilmektedir. Duyarlı sigara içenler olarak adlandırılan bu kişileri belirleyecek herhangi bir laboratuvar testi yoktur. Sadece kalıtsal AAT eksikliği laboratuvar testi ile saptanabilir. Ailede KOAH öyküsü, çocuklukta geçirilen solunum sistemi infeksiyonları, pasif sigara içiciliği ve bronş hiperreaktivitesi bireysel duyarlılığa yol açabilir. (Şekil-5)'de görüldüğü gibi, sigaranın bırakılması FEV<sub>1</sub>'deki azalma hızını yavaşlatır ve FEV<sub>1</sub> azalma hızı, hiç sigara içmemiş aynı yaştaki kişilerdeki değerlere ulaşır. Bu nedenle sigaranın bırakılması hangi yaşta olursa olsun, prognozu olumlu yönde etkilemektedir (14).

Yapılan bir çalışmada yıllık FEV<sub>1</sub> düşüşü, sigara içmeyen sağlıklı kişilerde 30 ml iken, sigara içenlerde 45 ml, sigaraya duyarlı kişilerde 50-90 ml bulunmuştur (58).



Şekil-5: FEV<sub>1</sub>, yaş ve sigara ilişkisi.

Sigara içmeyenlerin FEV<sub>1</sub> değeri yaş ilerledikçe ortalama her yıl 30 ml kadar azalır. Günde 30 adet sigara içenlerde bu azalma biraz daha hızlıdır ve bu kişilerin 40 yaş dolaylarında FEV<sub>1</sub> değerleri ortalamadan biraz daha düşüktür. Sigara içenlerin sigaraya duyarlı küçük bir bölümünde (yaklaşık %15) FEV<sub>1</sub> azalması daha hızlı olup, yılda 150 ml kadardır. Bu kişiler 65 yaşına geldiklerinde FEV<sub>1</sub> değerleri 0.8 litreye kadar düşer. Bu düşük FEV<sub>1</sub> değeri, günlük yaşam etkinlikleri sırasında nefes darlığı gelişmesi demektir (solunumsal sakatlık). Bu kişiler 50 yaş dolayında sigarayı bırakırlarsa, o ana kadar kaybettikleri akciğer fonksiyonunu tekrar elde edemez veya pek az elde ederler. Ancak, FEV<sub>1</sub> değerlerindeki azalmanın hızı, o andan itibaren, sigara içmemiş kişilerdeki hıza yaklaşımaya başlar. Böylece günlük yaşam etkinlikleri sırasında nefes darlığı gelişmesi, 70'li yaşların ortalarına kadar ertelenir (59).

FEV<sub>1</sub> düşüşündeki hız, akciğer fonksiyonlarındaki düşüş ve kötü prognozla ilişkilidir. Hastalığın takibinde FEV<sub>1</sub> değerleri iyi bir prognostik göstergedir (67). Ayrıca FEV<sub>1</sub>/FVC oranının beklenen değerinden %70'inden az olması da FEV<sub>1</sub>'deki hızlı düşüşün habercisi olabilir (60).

Hava yolu obstrüksiyonunun geri dönüş özelliği taşıması, prognoz açısından olumlu bir faktördür. Ağır hava yolu obstrüksiyonu varsa ve hiperkapni ile birlikte ise, prognoz kötüdür. Prognoz, özellikle FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %50'si olan hastalarda kötüdür. FEV<sub>1</sub> değeri 1 litrenin altında olanlarda solunumsal sakatlık gelişir ve oluşan ciddi dispne nedeniyle günlük etkinlikler sürdürülemez. Bu

hastalarda 1 yıl içinde mortalite yaklaşık %50'dir. Ağır hava yolu obstrüksiyonuna rağmen bazı hastaların daha uzun süre, hatta 15 yıl yaşayabildikleri saptanmıştır. Bunun olası nedeni, KOAH'ta ölümlerin genellikle akut solunum yetmezliği, pnömoni, pnömotoraks, kardiyak aritmi veya akciğer embolisi gibi komplikasyonlar sonucu olmasıdır.

## 2.4. FİZYOPATOLOJİ

KOAH'ta oluşan patolojik değişiklikler, önceleri egzersizde daha sonra ise istirahatte fizyolojik bozukluklara neden olur. Bunlar; mukus hipersekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu, hava akımı kısıtlanması ve hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkilerdir.

### 2.4.1. MUKUS HİPERSEKRESYONU VE SİLİER DİSFONKSİYON

Lökotrienler, proteinazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar mediatörler aracılığı ile goblet hücrelerince sayıca artış, mukus sekrete eden bezlerde hipertrofi ve sayıca artış ortaya çıkarken; skuamöz metaplazi sonucunda ise, silier hücre sayısında azalma ve silia boylarında kısalma olmakta, bu da mukosilier temizlenmede gecikmeye neden olmaktadır. Yani, mukus hipersekresyonu, genişlemiş mukoz bezlerin uyarılmış sekresyonu sonucu gelişirken, siliyer fonksiyon bozukluğu epitel hücrelerinin skuamöz metaplazisi sonucu gelişmektedir. Bu değişiklikler ilk ortaya çıkan fizyolojik bozukluklardır. Öksürük ve balgamdan sorumludur (61).

### 2.4.2. HAVA AKIMI KISITLANMASI VE HİPERİNFLASYON

Ekspiratuvar (büyük oranda geri dönüşümsüz) hava akımı kısıtlanması, KOAH'ın temel fizyolojik özelliğidir. Hava akımı kısıtlanmasının esas yeri küçük hava yollarıdır. İki temel patofizyolojik süreç bulunmaktadır. Bunlardan ilki, proteolitik akciğer parenkim hasarıdır. Bu hasar, amfizem gelişimine ve akciğer esnekliğinde kayba neden olmaktadır. Akciğerlerin elastik geri çekilme (recoil) özelliğindeki kayıp, alveollerin hava yollarına uyguladıkları ışınal çekişte azalmaya ve hava yollarının daralmasına yol açmaktadır. Bu durum, hava yollarının ekspirasyonda erkenden kapanmasına ve akciğerde hava hapsine (statik

hiperinflasyon) yol açar. İkinci süreç ise küçük hava yolu hastalığıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve yeniden yapılanmaya bağlı olarak oluşan peribronşiyal fibrozis sonucunda bu hava yollarında daralma olmaktadır. Küçük hava yolu hastalığı ve amfizem, hem hava yolu direncinde artmaya, hem de maksimum ekspiratuar hava akım hızında azalmaya neden olur. KOAH'ta oluşan hava akım kısıtlamasının bir kısmı geri dönüşlü, bir kısmı ise geri dönüşsüzdür (Tablo-5) (62).

Tablo-5: Hava akımı obstrüksiyonun özellikleri (61)

---

Geride dönüşsüz	Fibrozis, hava yollarında daralma Elastik geride çekilmede kayıp Küçük hava yolları açıklığını sağlayan alveol desteğinin kaybı
Geride dönüşlü	Bronşlarda mukus ve inflamatuvar hücrelerin toplanması Küçük ve büyük hava yollarında düz kas kontraksiyonu Egzersiz sırasında dinamik hiperinflasyon

---

Sonuçta oluşan kronik hava akımı obstrüksiyonu nedeniyle rezidüel volüm (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), rezidüel volüm / total akciğer kapasitesi (RV/TLC) karakteristik olarak artmıştır. Amfizemde ise total akciğer kapasitesinde artış görülmektedir. Akciğerin aşırı havalanması, inspirasyon kaslarının istirahatte uzunluğunu kısaltır ve kontraksiyon sırasında kuvvetin azalmasına neden olur.

Hava yolu kısıtlamasının en iyi ölçümü solunum fonksiyon (SFT) testi ile yapılmaktadır. KOAH hava yolu obstrüksiyonu nedeni ile ekspirasyon akımının sınırlandığı bir hastalıktır. Bu nedenle zorlu ekspirasyon spirogramında FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub> / FVC, FEF<sub>%25-75</sub>'de azalmalar ve maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi değerlerinde azalmalar saptanır. Bu ölçümler içinde en sık kullanılan ve en güvenilir parametre FEV<sub>1</sub> olup hava yolu obstrüksiyonunun derecesi de FEV<sub>1</sub> ile belirlenir.

### 2.4.3 GAZ DEĞİŞİM BOZUKLUĞU

İlerlemiş KOAH olgularında hipoksemi ve daha sonra hiperkapni gelişir. Spirometrik değişikliklerle kan gazı değişikliği arasında uyum olmayabilir. Hipoksemi başlangıçta egzersiz sırasında ortaya çıkarken daha sonra istirahatte de ortaya çıkmaya başlar. KOAH'ta hava akımını etkileyen patolojik değişikliklerin çoğu akciğerde düzenli bir dağılım göstermez. Kronik bronşitte hava yolu darlığının yeri düzensiz bir dağılım gösterirken, amfizematöz lezyonların şiddeti de bölgelere göre farklılık gösterir. Bu durum ventilasyonun tüm akciğerde benzer bir dağılım göstermemesine ve bazı akciğer bölgelerinin diğerlerine göre daha az ventile olmasına yol açar. Daha şiddetli etkilenen bölgeler, belirli bir soluk süresinde yeterince boşalamadıklarından bu bölgelerde hava tutulması (dinamik hiperinflasyon) görülür ve yine bu bölgelerde ekspirasyon sonu pozitif basınç (intrensek PEEP) gelişir. Nitekim, KOAH'ın tüm aşamalarında gaz değişimini bozan ve arteriyel hipoksemi gelişimine yol açan temel mekanizma ventilasyon/perfüzyon (VA/Q) dengesizliğidir. Küçük hava yollarında elastik geri çekilmede kayıp, hava yolu direncinde artış ve hava yollarının erken kapanması, amfizede difüzyon kapasitesinin azalması ve pulmoner vaskülaritenin kaybı gibi nedenler ventilasyon / perfüzyon dengesinin bozulmasında etkili olan faktörlerdir (61,62).

### 2.4.4 PULMONER HİPERTANSİYON

Hastalığın geç döneminde, şiddetli gaz değişimi anormalliği oluşuktan sonra ortaya çıkar. KOAH'da pulmoner hipertansiyon gelişimine katkıda bulunan faktörler, vazokonstriksiyon (genellikle hipoksemiye ikincil), endotelyal fonksiyon bozukluğu, pulmoner arterlerde yapısal değişiklik (remodelling) ve pulmoner kapiller yatağın harabiyetidir. Bu süreçlerin kombinasyonu sonuçta sağ ventrikül hipertrofisi ve fonksiyon bozukluğuna (kor pulmonale) neden olur.

### 2.4.5 SİSTEMİK ETKİLER

KOAH, sistemik inflamasyon ve iskelet kas kaybı gibi akciğer dışı etkilere neden olabilmektedir. Bu sistemik etkiler, akciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak hastalarda egzersiz kapasitesinin sınırlanmasına ve prognozun kötüleşmesine katkıda bulunur.

## 2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

KOAH tanısı anemnez ve fizik muayene bulgularının laboratuvar metodlarıyla desteklenmesi esasına dayanır (63). KOAH'lı hastaların başlıca yakınmaları, öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hışıltılı solunum (hırıltı/wheezing)'dir. Hastalığın erken dönemlerinde çoğu hastada semptom bulunmaz (14,22,64,65). KOAH'ta semptomların şiddeti ile akciğer fonksiyonları arasında zayıf bir ilişki vardır. Hastalar genellikle, FEV<sub>1</sub> değerleri beklenenin %50'si olduğunda hafif egzersizlerde nefes darlığı hissetmeye başlar. Hekime başvurdıklarında FEV<sub>1</sub> değeri genellikle 1.5 litrenin altındadır. Hastaları hekime getiren en önemli nedenlerden biri de hastalığın seyri sırasında görülen akut alevlenmelerdir (14,22,24,66).

KOAH hastalarının çoğu semptomların ortaya çıkmasından önce en az 20 yıl boyunca günde bir paket sigara içen kişilerdir. Genellikle hekime ilk kez 50 yaş civarında başvururlar. KOAH'ta görülen en önemli semptomlar öksürük, balgam çıkarma ve dispnedir. Semptomların şiddetiyle fonksiyonel değişimler arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Semptomlar belirgin hale geldiğinde genellikle ventilatuar kapasitenin büyük kısmı kaybedilmiş olmaktadır. Hastalığın ileri dönemlerinde dahi hastaların yakınması olmayabilir (14,67).

Toraks Derneği'nin Ağustos 2000 tarihinde Toraks Dergisi'ndeki kılavuzda, KOAH evrelemesi spirometrik olarak değerlendirilirken National Institutes of Health ve WHO'nun ortak çalışması sonucu yayınlanan Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) adlı klavuzda klinik semptomlar da evrelemeye dahil edilmiştir (9,67).

### 2.5.1. ÖKSÜRÜK

Öksürük, kronik bronşitin ana semptomudur. Öksürük karakteristik olarak; kronik, genellikle prodüktif bazen epizodlar halinde sıklıkla sabahları olmaktadır. Öksürük şiddetinin fonksiyonel bozuklukla ilişkisi yoktur (14). KOAH'lı hastaların %75'inde öksürük ya ilk semptom veya dispne ile birlikte (68). Kronik öksürük (üç haftayı geçen öksürükler) yakınması olan kişilerde KOAH araştırılmalıdır (67). Gece boyunca alt solunum yollarında biriken sekresyonlar sabah

öksürükle atılmaktadır ki bu da öksürük şikayetinin sabahları çok daha fazla olmasını açıklamaktadır.

### 2.5.2. BALGAM ÇIKARMA

KOAH'lı hastalar öksürük ataklarını takiben genellikle az miktarda balgam çıkarırlar. KOAH'lı hastalarda balgam çıkarma yakınması başlangıçta sadece sabahları olmakta iken, zamanla günün diğer saatlerinde görülmeye de başlar. Normal sağlıklı kişiler günlük olarak çok az balgam (10 ml) çıkarırlar (67). KOAH'lı hastaların çıkardığı günlük balgam miktarı 40-50 ml kadardır ve nadiren 60 ml'yi geçer (69). Stabil dönem KOAH'lılarda rengi beyaz ve mukoid karakterdedir, buna karşın akut alevlenme döneminde ise balgam miktarında artma ve pürülans (sarı-yeşil renkli balgam) görülür. Normalde beyaz, mukoid özellikte olan balgamın miktarının artması, renginin sarı veya yeşile dönmesi solunum yolu infeksiyonunun en güvenilir bulgusudur. Bunun yanında içilen sigara miktarı da çıkarılan balgam miktarını etkiler. Çünkü sigara trakeobronşial klirensi azaltarak daha fazla balgam birikmesine ve öksürükle daha fazla balgam atılmasına neden olur (14,17,,18,19). Geri dönüşlü bileşeni bulunan KOAH'lılarda mukosilier klirens arttığı için öksürük daha fazladır, balgam viskozitesi daha düşüktür (70).

### 2.5.3. NEFES DARLIĞI (DİSPNE)

Dispne, sübjektif ve rahatsız edici bir his olup kişinin soluk alıp vermesinin farkına varması olarak tanımlanır (67). KOAH'da dispne ilk önceleri ağır eforla, daha sonraları hafif eforla ve günlük aktivitelerle ortaya çıkar. Eforla çıkan bu dispne genellikle 50 yaş üzerinde belirginleşir (14). Hastaların çoğu, dispne nedeniyle ilk defa doktora başvururlar. Hastalar genellikle FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %50'si olduğunda hafif egzersizde nefes darlığı hissetmeye başlar. KOAH'lılar doktora başvurduklarında FEV<sub>1</sub> değeri çoğunlukla 1,5 lt'nin altındır (69). Akut alevlenme dönemlerinde ve sigara dumanı, soğuk hava, mesleki gazlar ve tozlara maruziyet sonrası dispne artabilir (63).

KOAH'lı hastalarda bronkokonstriksiyon, hava yolları rezistansında artma, hava akım hızlarında azalma ve pulmoner hiperinflasyon en önemli inspiratuar kas



olan diyaframın aşırı yüklenmesiyle çalışmasına neden olarak kas yorgunluğuna yol açar. Bu da solunum işinde artmaya ve dolayısıyla dispne hissine neden olur (63).

Nefes darlığı ve hastalığın şiddeti arasındaki uyumsuzluk bu semptomun değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Çünkü dispneik hasta nefes darlığına bağlı olarak günlük aktivitelerini gerçekleştirirken zorlanmaktadır (69).

Dispne semptomunun istirahat sırasında ölçülen “basit spirometrik ölçümler” ve “kan gazı analizleri” ile yeterince değerlendirilemediği kabul edilmiştir. Bu nedenlerle dispne şiddeti sıklıkla kısmen objektif olduğu kabul edilen özel skalalar yardımıyla değerlendirilmektedir (71,72). Bu skalalarla tanımlanan dispne şiddeti değeri hastanın günlük yaşam aktiviteleri sırasında solunum gücü nedeniyle ne kadar kısıtlı olduğu konusunda bilgi vermektedir (71,73). Günümüzde sık kullanılan skalalar; Modifiye Borg Skalası (MBS), Vizüel Analog Skalası (VAS), Medical Research Council Scale (MRCs), Baseline Dispne İndeksi (BDI), Oksijen Tüketim Diyagramı (OTD) olmak üzere farklı beş dispne skalasıdır.

Modifiye Borg Skalası (MBS), günümüzde sıklıkla efor dispne şiddetini tanımlamak amacıyla kullanılmasına rağmen istirahat dispne şiddetini değerlendirmek için de kullanılabilen bir skaladır. Derecelerine göre dispne şiddetini tanımlayan on maddeden oluşur. Puanlama 0 (hiç yok) -10 (çok şiddetli) arasında yapılıdır (71,72,74). Egzersiz sırasında dispne şiddetinin değerlendirilmesi için Borg veya Vizüel Analog Skalası (VAS) kullanılmaktadır (69). BDI, MRCs ve Borg skalaları ile dispne şiddetinin sorgulandığı bir çalışmada; üç skalanın birbiri ile korele olduğu, özellikle BDI ve Borg skalasının solunum fonksiyon test parametreleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (75).

Dispne, bisiklet egzersiz testi veya koşu bandı egzersiz testi sırasında da değerlendirilebilmektedir. Ancak egzersiz sırasında dispne şiddeti, sıklığı, sıkıntıyı veya kaliteyi yansıtamamaktadır.

Dispnenin değerlendirildiği çalışmalarda, hastaların sadece %12'sinin egzersizin bitmesine bağlı olarak testi sonlandırdığı görülürken, %50'sinde egzersizi bitiren faktör olarak solunum gücü ve bacak yorgunluğu tespit edilmiştir (69).

#### 2.5.4.HIŞILTILI SOLUNUM

KOAH'ta hışıltılı solunum (wheezing) görülür. Hışıltılı solunum ve nefes darlığının varlığı yanlılıkla astım tanısı konulmasına neden olabilir (14). KOAH olgularında hışıltı nadir değildir ve hastalığın geri dönüşlü bileşeninin işaretidir (76). Hışıltılı solunum non spesifik bir semptomdur ve genellikle ileri olgularda görülür (9).

#### 2.5.5.ANOREKSİ VE KILO KAYBI

Hastalığın ileri dönemlerinde anoreksi ve kilo kaybı da önemli yakınmalar arasındadır. Özellikle amfizem ağırlıklı olgularda kilo kaybı sık rastlanan bir problemdir. KOAH ilerledikçe kilo kaybı da artmakta ve solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir (77). Öyle ki kilo kaybı fonksiyonel kapasitenin, sağlık durumunun ve mortalitenin belirleyicisi olabilmektedir (78,79).

Malnutrisyon, ideal vücut ağırlığının %90'ın altında olması olarak tanımlanmaktadır. KOAH'lı özellikle amfizem ağırlıklı hava yolu hastalığı olanlarda kilo kaybı sık karşılaşılan bir bulgudur. Kilo kaybındaki artış, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (80). Malnutrisyon solunumun kontrolünü sağlayan merkezi sinir sistemini, solunum kaslarını ve akciğerleri doğrudan etkilemektedir. KOAH'lı hastaların %24-65'inde malnutrisyon izlenmektedir (81).

Malnütrisyon ve hipoksemi arasında kesin korelasyon olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Azalmış egzersiz performansı ile kilo kaybı paralellik göstermektedir (82).

KOAH'lı olgularda diyafragma ve diğer yardımcı solunum kasları gibi çizgili kas disfonksiyonuna yol açarak egzersiz kapasitesini sınırlayan faktörler arasında hipoksi, oksidatif stres, ilaçlar ve beslenme yetersizliği belirtilmektedir (83).

Özellikle bacak yorgunluğu egzersiz performansını kısıtlayarak yaşam kalitesini bozan önemli bir faktördür (69).

## 2.5.6. ANKSİYETE VE DEPRESYON

KOAH'lı hastalarda psikiyatrik sorunlar sık görülmektedir KOAH'lı hastalarda nefes darlığı ve dispne organik hastalığın yanı sıra eşlik eden anksiyete ve depresyona bağlı olarak da izlenebilir (84,85). Kronik solunum sistemi hastalıklarında kaygı ve depresyon en yaygın görülen ruhsal bozukluklardır (85).

KOAH'lı hastalarda depresyondan bağımsız olarak, hipoksi, hiperkapni, hiperventilasyon ve solunum yetmezliği doğrudan beyin işlevini etkileyerek kognitif bozukluklar ve bellek işlev bozuklukları yaratarak kaygı, korku hissinden, konfüzyon ve deliryuma dek birçok bulguya neden olabilir (85).

Ayrıca, depresyondan bağımsız olarak, KOAH beyin işlevlerini bozarak ciddi nöropsikolojik hastalıklara yol açar. Hafif derecede hipoksemik hastaların %10'unda, orta derecede hipoksemik hastaların %25'inde, ileri hipoksemik hastaların %40'ında depresyonla açıklanamayacak kognitif defisitler bildirilmiştir. KOAH'ta sık kullanılan ilaçlardan, teofilinin anksiyete, kortikosteroidlerin de depresyon yapıcı etkileri olduğu bilinmektedir (85,86).

## 2.6. FİZİK MUAYENE BULGULARI

KOAH'ta, semptomlarda olduğu gibi, fizik muayene bulgularının da hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti ile ilişkisi zayıftır. Bu nedenle muayenede bulgu saptanamaması KOAH tanısını reddettirmemelidir. Akciğer fonksiyonları ileri derecede bozuluncaya kadar hava akımı kısıtlanmasını yansıtan fizik muayene bulguları genellikle saptanmaz. Saptansa bile bu bulguların varlığının tanısız duyarlılığı ve özgüllüğü göreceli olarak düşüktür.

Fizik muayenenin orta derecedeki KOAH'ı saptamadaki sensitivitesi zayıftır (87). KOAH hastasının muayenesinde esas nefes darlığı, hiperinflasyon ve solunum kas yorgunluğunun değerlendirilmesidir. Nefes darlığı olan hastalar giyinme, muayene odasına girme gibi önemsiz aktivitelerle takipne ve solunum sıkıntısı gösterirler. Bu hastalar uzun cümle kuramazlar ve konuşmalarını sık sık kesmek zorunda kalırlar. KOAH hastalarında istirahat solunum hızı genellikle normalin üzerindedir. Solunum

hızı hastalığın ağırlığı ile orantılıdır. Hiperkapni varsa solunum hızı dakikada 25 ve üzerindedir (67).

Erken dönemde göğüs muayenesinde ekspiryum uzunluğu saptanabilir ve zorlu ekspirasyonda hışıtlı (wheezing) solunum duyulabilir. Obstrüksiyon ilerledikçe istirahat solunumunda hışıtlı solunum alınabilir ve zorlu ekspirasyon zamanı uzar (>5 saniye). Aşırı havalanmaya bağlı olarak göğüs ön-arka çapı artar (fıçı göğüs). Diyafragma hareketleri sınırlanır. Göğüs ekspansiyonunda azalma olur. Sonorite artar. Solunum sesleri azalır, ronküsler ve kaba raller duyulabilir.

Terminal dönemde, KOAH hastaları öne eğik otururken kollarını dışa doğru açarak ve vücut ağırlığını avuçlarına yükleyerek nefes darlığını azaltacak pozisyon alırlar. Bu pozisyon boyun ve omuz bölgesindeki yardımcı solunum kaslarının daha etkin çalışmasını sağlar. Çoğu hasta dudaklarını büzerek ekspiryum yapar (büyük dudak solunumu). Bu tür solumada, ekspiryumdaki hava yollarındaki basınç yüksek tutularak periferik bronşiolerin kollapsı önlenir. Aynı zamanda solunum frekansı ve dolayısıyla hiperinflasyon azaltılarak gaz değişimi düzeltilir. Alt interkostal aralıklarda paradoksal içe çekilme (Hoover belirtisi) görülebilir. Diyafragma yorgunluğu ile ilişkili olabilir

Yardımcı solunum kaslarının (örneğin, sternokleidomastoid) solunuma katılması veya büyük dudak solunumunun varlığı, genellikle ileri derecede hava akımı obstrüksiyonunun varlığını gösterir. Yardımcı solunum kaslarının kullanılması  $FEV_1 < 1$  litre ( L) olduğu anlamına gelir (67). Bu dönemde hastalarda hipoksemi ve santral siyanoz görülebilir. Kor pulmonale gelişmesi ile periferik ödem, jügüler venöz dolgunluk, karaciğerde büyüme ve hassasiyet bulguları ortaya çıkar.

Oskültasyonda genellikle solunum sesleri azalmış olarak duyulur (sessiz akciğer). Bu bulgu tanı koymak için karakteristik bir bulgu değildir. Normal solunum sırasında wheezing duyulması hava yolu kısıtlamasını göstermede faydalıdır fakat diagnostik değildir. Ekspiryum uzamıştır ve inspiryum/ekspiryum oranı tersine dönmüştür. Bronşitin egemen olduğu hastalarda inspiryum ve ekspiryumda farklı ton ve frekansta multiple monofonik ronküsler duyulur. Amfizemin egemen olduğu hastalarda ise ekspiryumun ikinci yarısında aynı anda başlayıp aynı anda sonlanan

ince polifonik ronküsler duyulabilir. Normal solunum sırasında duyulan ronküslerin hava yolu obstrüksiyonun derecesiyle ve bronkodilatatöre yanıt ile ilişkili olduğu saptanmıştır (88). Buna karşın ronküsler KOAH için spesifik değildir ve yokluğunda da hava yolu obstrüksiyonu bulunabilir.

Stetoskop trakea üzerine konarak zorlu ekspirasyon zamanı (FET) ölçüldüğünde beş saniyeden daha kısa bulunması ciddi hava yolu obstrüksiyonunun olmadığını ( $FEV_1/FVC > \%60$ ); altı saniyeden uzun sürmesi önemli ölçüde akım sınırlanması olduğunu ( $FEV_1/FVC < \%50$ ) gösterir (89).

Akciğer bazallerinde inspiriyumun başlangıcında az sayıda kaba raller duyulabilir. Raller sekresyonlara veya basınçların ani eşitlenmesi sırasında küçük hava yollarının ani açılmasına bağlı olarak meydana gelse de sıklıkla sekresyon artışına bağlı olarak meydana gelmektedir (67).

KOAH akut atağı; stabil KOAH olgusunda dispnede artış ve günlük aktivasyonda azalma ile kendini gösteren ve bu tabloya balgam volüm ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş ve/veya mental fonksiyonlarda bozulmanın da eklenebildiği akut ve epizodik bir kötüleşme dönemi şeklinde tanımlanabilir. En çok bilinen ve kabul gören tanımı ise; dispnede, balgam miktarında ve balgam prülansındaki artış gibi infeksiyöz etiyojolojiyi işaret eden terimlerle tanımlanmıştır (90).

Anthonisen ve arkadaşları, kendi özgül alevlenme tanımlamaları içinde dispne, balgam miktarı ve balgam pürülansındaki artış gibi temel semptomlardan üçünün varlığını şiddetli alevlenme (tip 1), ikisinin varlığını orta şiddetli alevlenme (tip 2) ve sadece birinin varlığını hafif alevlenme (tip 3) olarak tanımlamışlardır (90).

Ekzaserbasyonların tekrarlanmasına yol açan risk faktörleri içinde en önemlisi altta yatan hastalığın şiddetidir. Stabil dönemde dispnesi daha fazla hastalarda atak sıklığı daha fazladır.  $FEV_1$  değeri düşük olgularda, atak sıklığının artmasının yanı sıra hastaneye yatma sıklığı daha fazla bulunmuştur. Miravittles ve arkadaşları yıllık ekzaserbasyon sayısının  $FEV_1 <$  beklenenin  $\%40$ 'ı olan hastalarda 2.3,  $FEV_1 >$  beklenenin  $\%60$ 'ı olan olgularda ise 1.6 bulmuşlardır (91).

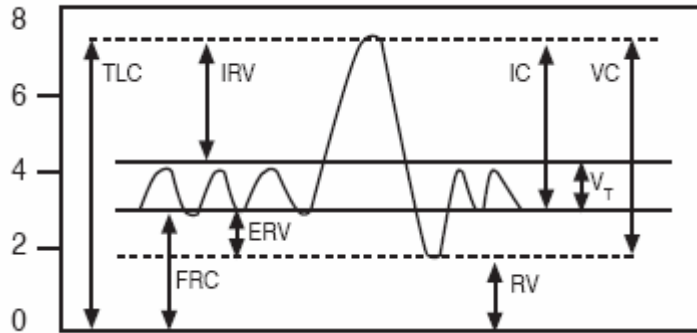
Alevlenme dönemlerinde klinik bulgular alevlenmenin şiddetine ve ek patolojilere bağlıdır (14).

## 2.7. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ (SFT)

Solunum şikayeti bulunan bir hastanın değerlendirilmesinde solunum fonksiyonları incelemesi, uygulanması gereken başlıca yöntemdir. Solunum fonksiyon testleri (SFT) mevcut fonksiyon bozukluğu ve derecesini saptayarak, fonksiyon bozukluğundan sorumlu fizyopatolojik mekanizmaları aydınlatarak; ayırddedici tanıda, hastalık seyrinin takibinde, uygun tedavinin önerilmesi ve tedavi sonuçlarının objektif değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Pratikte solunum sisteminin elastik ve nonelastik özellikleri statik ve dinamik akciğer volümleri ölçümleri ile belirlenmektedir.

### 2.7.1. STATİK AKCIĞER VOLÜMLERİ

Statik Akciğer Volümleri, total akciğer volümünün alt bölümleri olan "Volümler" ve "Kapasiteler" dir. Akciğer volümleri tidal veya solunum volümü (TV), inspirasyon yedek volümü (IRV), ekspirasyon yedek volümü (ERV) ve rezidüel volüm (RV) dür. İki veya daha fazla volümün kombinasyonu "kapasiteleri" oluşturur. Akciğer kapasiteleri total akciğer kapasitesi (TLC), vital kapasite (VC), inspirasyon kapasitesi (IC) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) dir.



Şekil-6: Total akciğer kapasitesi ve alt bölümleri (92).

## 2.7.2. DİNAMİK AKCİĞER VOLÜMLERİ

Zorlu ekspirasyon eğrisinin analizi ile ilgili parametrelerdir. Zorlu ekspirasyon eğrisi iki şekilde elde edilir: Birincisi spirometre ile elde edilen, zorlu ekspirasyon volümünün zamanın bir fonksiyonu olarak yazdırılması ile oluşan volüm zaman eğrisi, diğer bir deyimle "zorlu ekspirasyon spirogramı" ya da kısaca spirogram'dır. İkincisi hava akımının volümün bir fonksiyonu olarak yazdırılması ile elde edilen "akım-volüm eğrisi"dir.

Dinamik akciğer volümleri ve hava akım hızları zorlu inspirasyon veya zorlu ekspirasyon sırasında belirlenir. Dinamik spirometri sonuçları volüm-zaman ve akım volüm eğrileriyle ifade edilir (93).

KOAH'taki en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuvar akım hızlarında azalmadır. KOAH'ta havayolları lümeninin sekresyonla daralması, havayolu duvarında kalınlaşma, intraparenkimal havayollarının çevreleyen akciğer dokusunun elastik recoilinde azalmaya bağlı kollaps gibi nedenlerle hava akımında kısıtlanma meydana gelir. Ekspiratuvar akımdaki kısıtlanma zorlu vital kapasite (FVC) manevrası ile ortaya konulabilir. Zorlu vital kapasite (FVC) ve akım hızları hem volüm-zaman, hem de akım-volüm eğrilerinden elde edilebilirler.

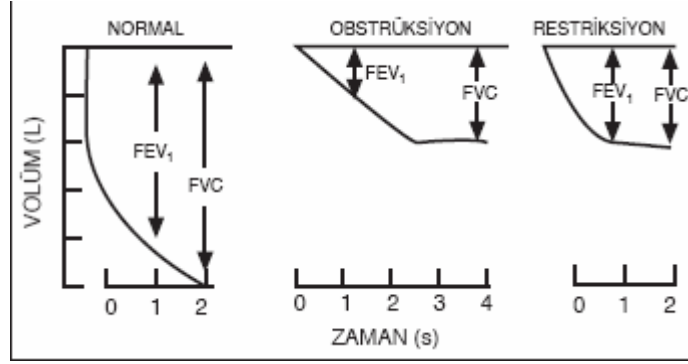
### 2.7.2.1. ZORLU EKSPİRASYON = ZORLU VİTAL KAPASİTE (FVC)

Derin inspirasyondan sonra zorlu ve derin ekspirasyonla atılan hava volümüdür (94). Yavaş vital kapasiteden farkı kişinin en kısa sürede en fazla volümü atmaya zorlanmasıdır. Hem sağlıklı kişilerde, hem de obstrüktif veya restriktif hastalığı bulunanlarda ekspirasyon öncesinde derin inspirasyonun zamanlamasının FVC manevrasını etkilediği gözlenmiştir (95). Normal kişide FVC, VC'den (vital kapasite) bir miktar daha az veya hemen hemen eşittir. Havayolu obstrüksiyonunda zorlu ekspirasyonun yarattığı bronşiole kollaps nedeniyle FVC daha düşüktür. Amfizemde küçük havayollarının doku desteğinin azalması, kronik bronşit, astım, bronşektazi ve kistik fibroziste mukus tıkaçları ve bronşiole konstrikسیون buna neden olur.

Yüksek akciğer volümleri düzeyinde elde edilen maksimal akımlar ( $FEV_1$ , PEFR,  $FEF_{25}$ ) trakea ve ana bronşlar gibi büyük havayollarının akım özelliklerini yansıtırken, düşük volüm seviyelerindeki akımlar ( $FEF_{25-75}$ ,  $FEF_{50}$ ,  $FEF_{75}$ ) periferik havayolları hakkında bilgi verir. Obstrüktif hastalıklar arasında obstrüksiyonun lokalizasyonu bakımından farklılıklar vardır. Astmada hava akımının kısıtlandığı primer alan büyük havayolları iken KOAH'ta ilk etkilenen alan periferik havayollarıdır. Zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan birinci saniye ekspirasyon volümü ( $FEV_1$ ) kolay ölçülebilmesi ve havayolu dinamiğini yansıtan parametrelere oranla daha az değişkenlik göstermesi nedeniyle havayolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir. Hem volüm-zaman, hem de akım-volüm eğrilerinden elde edilebilir.  $FEV_1$  genellikle büyük havayollarındaki değişimleri yansıttığı için KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Hafif şiddetteki KOAH'ta  $FEV_1/FVC$  oranı duyarlı bir indeks olarak kabul edilirken, orta-ileri dereceli KOAH'ta  $FEV_1$  değerinin hava akımındaki kısıtlanmayı daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir.

Zamanlı zorlu ekspiratuar volüm, zorlu vital kapasite manevrasının başlangıcından itibaren belirli zamanlarda atılan volümü tanımlar. Bu parametrelerden en önemlisi  $FEV_1$ 'dir.  $FEV_1$  zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava volümüdür. Normalde volümlerin %80'i birinci saniyede atılır. Bu parametre genellikle küçük havayollarını yansıtır.  $FEV_1$  vital kapasiteye oranlanarak standardize edilebilir, bu durumda  $FEV_1\%$  olarak ifade edilir (96). Mukus sekresyonu, bronkospazm, inflamasyon veya elastik doku kaybı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan havayolu obstrüksiyonu  $FEV_1$ 'de azalmaya neden olur. Ancak erken dönemde küçük havayollarındaki obstrüksiyonu yansıtmaz. Restriktif patolojilerde ise FVC'deki azalmaya bağlı olarak azalır.  $FEV_1$  kooperasyon ve hasta eforuna bağımlı bir parametredir (97).  $FEV_1/FVC$  oranı ilk kez 1949'da Tiffeneau tarafından kullanılmıştır. Bu oran yaşla negatif korelasyon gösterir. Havayolu obstrüksiyonunda %70'in altına düşer (98). Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı (MMFR,  $FEF_{25-75}$ ) zorlu ekspirasyon ile volümlerin % 25 ila %75'inin atıldığı periyoddaki akım hızıdır. Orta ve küçük havayollarından gelen akımı yansıtır. Obstrüktif hastalıkların erken dönemlerinde bu parametre azalır. Bazan restriktif hastalıklarda da azalma gösterebilir (94,97,99).



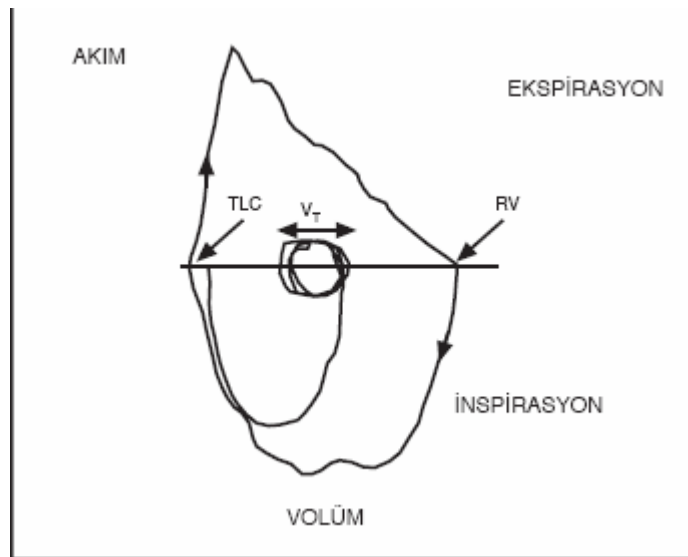


Şekil-7:Volüm-zaman eğrisi

Obstrüktif olgularda eğrinin eğiminde azalma ve ekspirasyon süresinde uzama gözlenirken, restriksiyonda ekspire edilen volüm obstrüksiyona benzer olmakla birlikte büyük kısmı 1.s'de atılır (93).

#### 2.7.2.2. AKIM VOLÜM EĞRİSİ

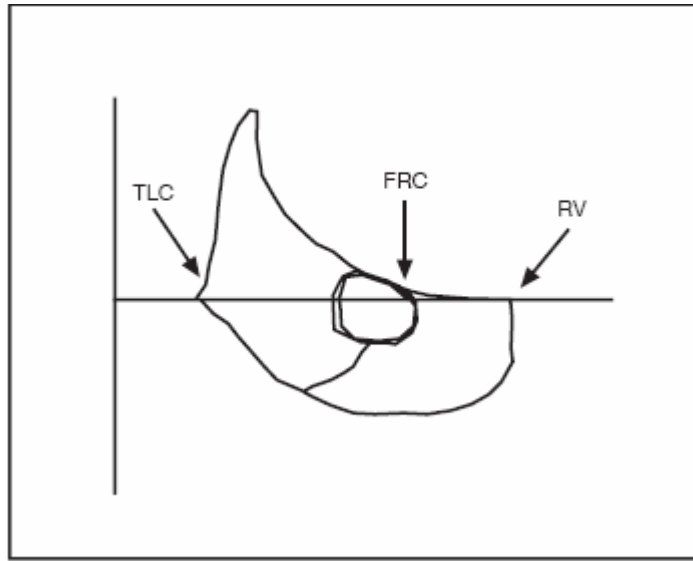
Zorlu ekspirasyonda X eksenine volüm, Y eksenine akım hızı olmak üzere iki değişkenin aynı anda yazdırılması ile ortaya çıkan eğriye "maksimum ekspirasyon akım-volüm eğrisi" (MEAV) denir. RV'den (rezidüel volüm) TLC'e (total akciğer kapasitesi) kadar yapılan maksimum inspirasyonla elde edilen eğri de "maksimum inspirasyon akım-volüm eğrisi" (MIAV) dir. Bu eğrilerin analizinde en sık kullanılan parametreler "ekspirasyon tepe akım hızı" (PEFR), vital kapasitenin % 75, % 50 ve % 25'indeki FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub> akım hızlarıdır.



Şekil-8:Maksimal ekspirasyon ve inspirasyon akım volüm eğrisi (100).

Obstrüktif ventilatuar defekt, maksimal hava akımının VC'ye oranla belirgin şekilde azalmış olması şeklinde tanımlanır. Hava akımında kısıtlanmayı gösterir ve havayollarındaki daralma sonucudur (101). Havayolu obstrüksiyonunun ortaya konulmasında spirometrik inceleme en etkin metoddur. Havayolu obstrüksiyonu ekspiratuar akım hızlarında azalmayla karakterizedir. Akım hızındaki azalma volüm-zaman eğrisinin eğiminde azalma ve akım volüm eğrisinde de ekspiratuar kolda eğimin azalması ve konkavlığın artması şeklinde görülür. (Şekil-9). Obstrüksiyonda FVC azalmakla birlikte FEV<sub>1</sub>'deki azalma çok daha belirgindir, dolayısıyla FEV<sub>1</sub>/FVC oranı azalır. FEV<sub>1</sub>/FVC oranındaki azalma obstrüksiyonun temel göstergesidir (99,101).

Kronik bronşit tanısı için SFT gerekli değildir. Ancak KOAH tanısı için mutlaka yapılmalıdır ve erken tanıda yardımcı bir inceleme yöntemidir (102,103). Yıllık FEV<sub>1</sub> düzeyindeki azalmanın tespiti progresyon ve mortalite hakkında bilgi verir. FEV<sub>1</sub>'in yılda 50ml'den fazla azalması, akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir. FEV<sub>1</sub>'in yıllık azalma hızını saptamak için, en az 4 yıllık seri ölçümlere gerek vardır (14). FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %50'sinden daha aşağıya düştüğünde mortalite oranları artmaktadır (104).



Şekil-9: Amfizemde ekspiratuar akım hızı önce ani olarak azalır, daha sonra ise ekspirasyon giderek uzar. TLC ve FRC artmıştır (100).

## 2.8. KOAH'TA EGZERSİZ KAPASİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Egzersiz testleri, genelde FEV<sub>1</sub> ile uyumsuz nefes darlığı varlığında egzersiz performansının değerlendirilmesi amacı ile yapılır. Bu amaçla kullanılan kardiyopulmoner egzersiz testleri, maksimum egzersiz kapasitesi ölçümünün yanı sıra, egzersizi sınırlayan faktörlerin ortaya konulmasına ve egzersizle ortaya çıkan semptomların değerlendirilmesine de olanak sağlar. KOAH'ta akciğer rehabilitasyonuna alınacak hastaların seçimi ve izlenmesinde, preoperatif değerlendirme ve iş görmezlik değerlendirilmesinde de bu testlere gerek vardır. Klinik uygulamada tedaviye yanıtı değerlendirmede “basit yürüme testi” de geçerli olabilir. Ancak, bu testlerin tekrarlanabilirlik özelliği zayıftır (14,105).

İleri dereceli KOAH'lılarda ventilatuar kapasitede azalma efor kısıtlanmasından sorumlu olan en önemli etkidir. Diğer egzersiz kısıtlaması nedenleride (Tablo-6) da görülmektedir. KOAH'da hava akımının azalması maksimal ventilatuar kapasitenin azalmasına yol açmaktadır. İkinci neden ise dinamik hiperinflasyonun varlığıdır. Dinamik hiperinflasyon inspirasyonun başlangıç evresinde inspiratuar yükün artmasına yol açar. Son olarak egzersiz sırasında yüksek volümlerde solunum yapılması respiratuar sistemin basınç-volüm eğrisinin özelliğine göre solunumun kompliyansın az olduğu kısımlara taşınmasına, dolayısıyla solunum işinin artmasına neden olur (106).

Düşük egzersiz seviyelerinde solunum kaslarının gereksinimi total O<sub>2</sub> tüketiminin %35-40'ını kapsar, oysa normal kişide bu oran %10-15'tir (106).

KOAH'lı hastalarda egzersiz sırasında görülen değişiklikler (Tablo-7) de gösterilmiştir (107).

Tablo-6: KOAH'da Egzersiz Kısıtlamasının Nedenleri (106)

---

Ventilatuar kapasitenin azalması
Metabolizma ve gaz alış verişindeki değişimler
Periferik kas disfonksiyonu
Kardiyak yetersizlik
Efor sırasında artan semptomların yarattığı kısıtlanma

---

Tablo-7: KOAH'lı hastalarda Egzersiz Sırasında Görülen Değişiklikler (107).

Parametre	KOAH
Maksimal VO <sub>2</sub>	↓
Submaksimal iş ile kalp hızı	↑
Maksimal kalp hızı	↓
Submaksimal iş ile dk ventilasyonu	↑ veya N
Peak MV/MVV	↑↑
Peak VT/VC	N veya ↓
Arteriyel Oksijen Desatürasyonu	+ veya -

### 2.8.1. KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTLERİ

Kardiyopulmoner egzersiz testleri egzersiz kısıtlamasının nedenlerinin değerlendirilmesinde ayrıntılı bilgiler verir. KOAH'da kardiyopulmoner egzersiz testleri fonksiyonel bozukluğun şiddetinin değerlendirilmesinde ve tedavi yaklaşımının seçiminde yardımcıdır. Egzersiz sırasında hipokseminin derinleşmesi oksijen tedavisi için bir kriterdir (106).

KOAH'lılarda istirahatte genellikle hipoksemi vardır. Efor sırasında PaO<sub>2</sub> artabilir, azalabilir veya sabit kalabilir. Ancak orta-ileri derecede hastalıkta hipoksemi genellikle efor sırasında derinleşir. Amfizem ağırlıklı olgularda bronşitik olgulara oranla eforla oksijen desatürasyonu daha belirgin olur. Şantlaşma, hipoverilasyon, V/Q dengesizliği ve diffüzyon kısıtlanması arteriyel desatürasyondan sorumludur (106).

### 2.8.2. MEKİK YÜRÜME TESTİ (MYT)

Maksimal oksijen alımı (VO<sub>2max</sub>) açısından kardiyopulmoner egzersiz testi ile en iyi korele yürüme testidir. MYT, submaksimal bir yürüme testi olduğundan altı dakika yürüme testinde olan günlük aktiviteleri yansıtmaz. EKG monitörizasyonu bu teste uygulanamadığından kardiyak komplikasyonların riski açısından bu test pek tercih edilememektedir (106).

Obstrüktif kronik bronşitli hastalarda fonksiyonel kısıtlılığı saptamak için bulunmuş bir testtir (108). Test sırasında hastanın 10 metre mesafe aralığa konmuş iki koni arasında, giderek artan hızlarda yürümesi istenir. Yürüme hızı her dakikada hafifçe artan (0,17 m/sn) teyp kasetinde “bip” seslerine göre ayarlanır. Testte 12 seviye bulunmaktadır. Hasta istenen hızı sürdüremeyecek kadar nefessiz kaldığı zaman test sonlandırılır (109).

### 2.8.3. İKİ DAKİKA VE ONİKİ DAKİKA YÜRÜME TESTLERİ

Bu testlerin dışında iki dakika yürüme testi ve oniki dakika yürüme testi gibi testlerle de KOAH'lı hastaların fonksiyonel performansları hakkında bilgi edilebilir. Akciğer hastalıklarında egzersiz kapasitesini değerlendirmek için başlangıçta oniki dakika yürüme testi yapılmaktaydı (110). Daha sonra altı dakika ve oniki dakika yürüme testi arasında korelasyon olduğu gösterildi (111). Bundan sonra egzersiz kapasitesinin ölçümünde yaygın olarak altı dakika yürüme testi kullanılmaya başlandı (112).

Egzersiz toleransının ölçümünde iki dakika-altı dakika-oniki dakika yürüme testlerinin etkinliği yüksek derecede korele bulunmuştur (111). Yürüme testinde egzersiz toleransını değerlendirmek için zaman seçiminin önemi yoktur. Kısa zamanlar hem hasta hem de araştırmacı tarafından kolay uygulanabilir ve tekrar edilebilir fakat birkaç anteramandan sonra aralarında çok küçük farklar olabilir. Altı dakika yürüme testinin daha uygun olacağı sonucuna varıldı (111).

### 2.8.4. ALTI DAKİKA YÜRÜME MESAFESİ TESTİ (6DYMT)

Altı dakikalık bir sürede hastanın yürüyebildiği en uzun mesafenin ölçümüne dayanan basit ve ucuz bir yöntemdir. KOAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi yönünden basit ve ucuz bir yöntemdir. Yürüme egzersizi her hastanın günlük olarak yaptığı doğal bir aktivitedir. En az otuz metrelik bir koridorda, yürüyebildiği en yüksek hızda hastanın altı dakikada aldığı mesafe (6DYM), metre cinsinden kaydedilir. Egzersiz sırasında etkilenen pulmoner, kasrdiyovasküler sistemler, sistemik ve periferik dolaşım, kan, nöromüsküler sistem ve kas metabolizması hakkında genel bir bilgi verir. Buna karşılık egzersizden etkilenen sistemlerin her birinin fonksiyonu veya egzersiz kısıtlamasının mekanizması

konusunda ayrıntılı bilgi veremez. 6DYMT, fonksiyonel kapasitenin submaksimal düzeyini yansıtır. Günlük aktiviterin büyük kısmının da submaksimal düzeyde olduğu göz önüne alındığında hastanın günlük fiziksel aktivitesini kardiyopulmoner egzersiz testine oranla daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. Ayrıca hayat kalitesi skorlarıyla da arasında kuvvetli korelasyon bulunmuştur. Ayrıca kardiyopulmoner egzersiz testi sonuçlarıyla da iyi korelasyon göstermektedir. Örneğin 6 DYMT ile VO<sub>2max</sub> arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır.

Test acil girişim olanaklarının sağlanabildiği bir ortamda deneyimli bir kişi tarafından yapılmalı, uzun süreli oksijen gereksini bulunan hastalar oksijenlerini standart hızda almayı sürdürmelidir. Bazı hastalarda uyumu arttırmak için gerçek değerlendirmeden önce birkaç test yapılabilir (69,106). Testin endikasyonları (Tablo-8 ) de, sonlandırılması gereken durumlar (Tablo-9) da ve kontrendikasyonları (Tablo-10) da gösterilmiştir.

Tablo-8: Altı Dakika Yürüme Testi Endikasyonları (69)

---

1.Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme

- Akciğer transplantasyonu
- Akciğer rezeksiyonu
- Akciğer volüm azaltıcı cerrahi
- KOAH
- Pulmoner hipertansiyon
- Kalp yetmezliği

2.Fonksiyonel düzeyin ölçülmesi

- KOAH
- Kistik fibrosiz
- Kalp yetmezliği
- Periferik vasküler hastalıklar
- Fibromiyalji
- Yaşlı hastalar

3.Mortalite ve morbiditenin değerlendirilmesi

- Kalp yetmezliği
  - KOAH
  - Primer pulmoner hipertansiyon
-

Tablo-9:Altı Dakika Yürüme Testinin Sonlandırılması Gereken Durumlar

---

Göğüs ağrısı
Tolere edilemeyen dispne
Bacaklarda kramplar
Aşırı yorgunluk
Aşırı yorgunluk
Diaforez
Solgunluk

---

Tablo-10: Altı Dakika Yürüme Testi Kontrendikasyonları (106)

---

1.Mutlak Kontrendikasyonları
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bir ay öncesinde geçirilmiş anstabil angina</li><li>• Bir ay öncesinde geçirilmiş myokard infarktüsü öyküsü</li></ul>
2.Rölatif Kontrendikasyonları
<ul style="list-style-type: none"><li>• İstirahat kalp hızının 120/dak.'den yüksek olması</li><li>• Sistolik kan basıncının 180mmHg ve diastolik kan basıncının 100 mmHg'dan yüksek olması</li></ul>

---

## 2.9. EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyoloji bilimi, hastalıkların toplumdaki yaygınlığını ve dağılımını zaman dilimleri içinde inceler, demografik verileri değerlendirir. Hastalıkların önlenmesinde koruyucu hekimlik açısından önemli veriler sağlar. Hastalığın yaygınlığının belirlenmesi yanında hastalıkla ilişkili etmenlerin araştırılması, bu etmenlerin kontrol edilmesiyle yol açabileceği kötü sonuçların engellenmesi toplum sağlığı açısından epidemiyolojik bilginin sağlayabileceği katkılardır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde KOAH ile ilgili epidemiyolojik veriler çok önemlidir. Ancak KOAH için epidemiyolojik verilerin elde edilmesinde zorluklarla karşılaşılır. Ölüm kayıtları ve kodlamalarda olduğu gibi metod farklılıkları sorun olmaktadır. Ayrıca hastalığın

genel olarak kabul edilen tanım ve tanı kriterleri olmadığı için elde edilen verilerin karşılaştırılması mümkün olmamaktadır. Bir toplumda KOAH'la ilgili epidemiyolojik veriler bu toplumdaki sigara içme alışkanlığının yaygınlığı ve yaşlı nüfusun oranı ile yakından ilişkilidir. Günümüzde sigara içme alışkanlığının yaygınlaşmasına paralel olarak, KOAH da tüm dünyada özellikle de ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde giderek ivme kazanan bir salgın haline geldi (14,15).

KOAH, tüm dünyada en sık görülen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Hastalığın oluşturduğu ekonomik ve sosyal yük oldukça ileri boyutlardadır ve giderek artmaktadır. Hastalık klinik olarak belirgin ve orta düzeyde ilerlemiş hale gelinceye kadar genellikle teşhis edilememektedir. O nedenle elimizdeki mevcut prevalans ve morbidite bilgileri hastalığın toplam yükünün oldukça küçük bir bölümünü yansıtmaktadır, gerçek yaygınlığını ve önemini yansıtmamaktadır. Genellikle, ölüme neden olan esas hastalık değilde öncül bir faktör olarak değerlendirilerek çoğu zaman kayıtlara geçmediği için, mortalite verilerinin de toplumdaki gerçek değerlerden daha düşük olduğu düşünülmektedir (15). KOAH, ABD'de ölüm nedenleri arasında 4. sırayı alırken, Avrupa ülkelerinde astım ve pnömoni ile birlikte 3. ölüm nedenidir (14).

Epidemiyolojik araştırmalarda, hava yollarındaki azalmayı gösteren solunum fonksiyon testleri (SFT)'nin (özellikle FEV<sub>1</sub> değeri) yanı sıra semptomları ve risk faktörlerini belirlemek için daha önceden hazırlanan anketlerden yararlanır.

### 2.9.1.PREVALANS

KOAH prevalansı ile ilgili tahminler, hastalığın tanımlanması ve hava akımı kısıtlanmasında kullanılan ölçüte göre farklılık gösterebilmektedir. Hava akımı kısıtlanması varlığına dayalı prevalans tahminleri en güvenilirleridir. Buna karşılık, semptomlar, hastanın ifadesi ve doktor tanısı gibi parametrelere dayalı tahminlerin duyarlık ve özgüllükleri oldukça sınırlıdır.

Öksürük, balgam veya dispne gibi kronik solunumsal semptomları ve/veya risk faktörleri ile karşılaşma öyküsü bulunan bir kişide postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>/FVC değerinin %70'den küçük ve FEV<sub>1</sub> değerinin beklenen değerin %80'inden küçük olması durumunda KOAH tanısı doğrulanır.



KOAH'a ait solunum semptomları ve fizik muayene bulguları ile hastalığın şiddeti arasında her zaman paralellik olmayabilir. Öyle ki SFT'leri ileri derecede bozuk olan hastalarda dahi çok az ya da hiç solunum semptomu olmayabilir. Bu nedenle hastalığın tanısının güçleşmesi ve hastaların kayıt altına alınamamaları, semptom prevalansı ve morbidite verilerinin güvenilirliğini zayıflatmaktadır. Gerçek KOAH hastası olanların yalnızca %25'inin KOAH tanısı ile bir sağlık kurumuna kayıtlı olduğu düşünülmektedir (15).

KOAH'la ilgili prevalans çalışması sonuçları, büyük ölçüde KOAH'ın tanılanma şekline bağlıdır. Son bir yıl içinde geçirilen, solunum hastalıklarının sorulduğu bir çalışmada, ABD'de yaşayan 25 yaş üzerindeki 10,1 milyon kişinin (nüfusun %6'sı) KOAH'lı olduğu bildirilmektedir (22). ATS'nin KOAH tarifine (hava yolu obstrüksiyonu ve kronik bronşit veya amfizem) göre yapılan çalışmada ise ABD'de 4,8 milyon erişkin KOAH'lı olduğu (erişkin nüfusunun %2,9'u) hesap edilmiştir. Buna karşılık sadece hava yolu obstrüksiyonunun bulunmasının esas alındığı, ERS ve GOLD tanımlamalarına dayalı çalışmalarda çok daha yüksek rakamlar elde edilmektedir. ERS kriterlerine göre ABD'de 24,2 milyon (erişkin nüfusunun %14,3'ü), GOLD kriterlerine göre 23,6 milyon KOAH'lı kişi bulunmaktadır (22).

ABD'de 25-75 yaş grubu genel popülasyonu temsil eden geniş bir örneklem grubunda 1988-1994 yılları arasında yapılan üçüncü NHANES çalışmasında (NHANES III), hafif KOAH prevalansı ( $FEV_1/FVC < \%70$  ve  $FEV_1$  beklenenin  $> \%80$ ) %6.9, orta-ağır şiddette KOAH prevalansı ise ( $FEV_1/FVC < \%70$  ve  $FEV_1$  beklenenin  $< \%80$ ) %6.6 olarak bulunmuştur. Hastalık kadınlara göre erkeklerde, siyahlara göre beyazlarda daha yaygın bulunmuş ve yaşla arttığı görülmüştür. Gene aynı çalışmada, beyaz erkekler içinde KOAH prevalansı sigara içicilerde %14.2, sigarayı bırakanlarda %6.9 ve hiç içmeyenlerde %3.3 olarak bulunmuştur. Epidemiyolojik araştırmalarda saptanan KOAH'lı hastaların %50'den azının bir doktor tarafından KOAH tanısı aldıkları gözlenmektedir (113).

KOAH, ABD'de en sık görülen 4. hastalıktır. National Health Interview Survey (NHIS) 1993 verilerine göre ABD'de 13,8 milyon kronik bronşitli, 2 milyon

amfizemli hasta vardır. Erkeklerde hastalık %4-6, kadınlarda %1-3 arasındadır (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996 yılında 16 milyon KOAH hastası olduğu bildirilmiş, gerçek sayının ise 30-35 milyon olduğu tahmin edilmektedir. KOAH hastalarında, 1982-1997 yılları arasında %41 artış olduğu bilinmektedir. Son raporlara göre, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yetişkin bireylerdeki genel prevalansın %4-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri %3,8 olarak bildirirse de aynı bölgedeki 12 Asya-Pasifik ülkesinde yapılan bir çalışmada toplam prevalansın %6,3 bulunması KOAH'ın kontrolü için daha geçerli epidemiyolojik çalışmalara gereksinim olduğunu gösterir (15).

Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası'nın desteği ile yapılan 'Küresel Hastalık Yüğü' çalışmasının sonuçlarına göre, 1990 yılı verileriyle dünyada KOAH prevalansının erkeklerde binde 9,34, kadınlarda ise binde 7,33 olduğu tahmin edilmiştir. Bu değerler tüm yaş gruplarını yansıttığı için KOAH'ın asıl sorun olduğu ileri yaşlardaki gerçek prevalansın bu sayılardan daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir. 45 yaş üzerinde KOAH prevalansı GOLD kriterlerine göre %14 iken, İngiliz Toraks Derneği (BTS) kılavuzuna göre %8'dir. En belirgin risk faktörleri, sigara ve ileri yaş olup sigara içen yaşlı kişilerin %50'sinde KOAH geliştiği görülmüştür (15).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre bugün dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır ve her yıl 2.3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir (114).

Genel olarak gelişmiş ülkelerde KOAH prevalansı %3-17, gelişmekte olan ülkelere ise %13-27 arasındadır (115). ABD'de, 65-74 yaş grubundaki erişkinlerde, erkeklerin %13.6'sı, kadınların %11.8'inde KOAH saptanmıştır (14).

## 2.9.2. MORBİDİTE

KOAH nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvuru, acil servise başvuru veya hastaneye yatırılma gibi morbidite verileri oldukça azdır ve mortalite verilerine göre güvenilirlikleri oldukça düşüktür. Eldeki veriler, KOAH morbiditesinin yaşla arttığını ve halen erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hastaneye yatırılma riski ise, akciğer fonksiyonları düşükse, kronik solunumsal

semptomlar varsa ve hastanın sosyoekonomik düzeyi düşükse artmaktadır. Morbidite rakamlarının, sigara içme alışkanlığının yaygınlaşması ve toplumda yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak önümüzdeki yıllarda giderek artması beklenmektedir(116).

KOAH'da semptomlar ve fizik muayene bulguları ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki zayıftır. Hastanın doktora başvurmasındaki ilk şikayet olan dispne belirginleşmedikçe ( $FEV_1 \leq$  beklenenin %50) hastaların büyük kısmını tespit etmek güçtür (66).

### 2.9.3.MORTALİTE

KOAH tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH ve diğer hava yolu hastalıkları ile ilgili mortalite hızları, ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bunun, maruz kalınan risk faktörlerindeki farklılıklar, ölüm kayıtları ve kodlamalardaki ülkeler arası yöntem farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. KOAH, ABD'de ölüm nedenleri arasında 4. sırayı alırken, Avrupa ülkelerinde astım ve pnömoni ile birlikte 3. ölüm nedenidir (117). KOAH, 1990'da tüm dünyada en sık görülen 6. ölüm nedeniyken, 2020'de 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir (118). DSÖ verilerine göre KOAH'ta mortalite hızı erkeklerde binde 4.55, kadınlarda binde 4.19'dur. Sigara içen KOAH'lılarda içmeyen hastalara göre mortalite riski 10 kat artmaktadır.

Kronik hastalıklarda, erken ölüm ve maluliyet nedeni ile oluşan kayıpları göz önüne alan DALY (Disability-Adjusted Life Years) indeksi kullanılmaktadır. Bu indeks, ideal yaşam süresi erkeklerde 80, kadınlarda 82,5 alındığında hastalığa bağlı erken ölüm nedeniyle kaybedilen yılların ve hastalığın morbiditesi nedeniyle kalitesi düşen yaşam süresinin hesaplanarak birlikte ifade edildiği bir göstergedir (119).

Küresel hastalık yükü çalışmasına göre KOAH, 1990 yılında DALY indeksi yönünden onikinci sırada yer alan hastalık olarak kaydedilmişken, tüm dünyada 2020 yılında beşinci sıraya çıkacaktır (120).

#### 2.9.4. ÜLKEMİZDE DURUM

Ülkemizde KOAH'lı hasta sayısı hakkında kesin bilgiler yoktur. Yaklaşık 2,5-3 milyon KOAH hastası olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının %13.6 olduğu (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) bildirilmiştir (121).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1965-1997 yılları arasında kronik bronşit, amfizem ve astım tanısıyla hastanelerden taburcu edilen hastaların sayısı 3.1 kat (100 binde 65.9-202.9) ve bu hastalar arasında ölümler 5.1 kat (100 binde 0.46-2.33) artmıştır. 1992 yılı verilerine göre 81 806 hasta, kronik bronşit, amfizem, astım tanılarıyla hastaneden taburcu olmuş ve 1 086 hasta kaybedilmiştir. 1997 yılı verilerine göre 126 832 hasta kronik bronşit, amfizem veya astım tanıları ile hastanelerden taburcu edilmiş ve bu tanılarla 1 460 hasta ölmüştür. Bu verilere göre KOAH, hastanelerde gerçekleşen en yaygın ölüm nedenleri sıralamasında, seçilmiş 150 hastalık arasında 11. sırada yer almaktadır (122). Ancak bu rakamlar ülkemizde KOAH'a bağlı mortalite oranlarını yansıtmaktan çok uzaktır.

Denizli ilinde yapılan İl merkezindeki kronik bronşit prevalansı çalışmasında 50-59 yaş arasında sigara içicisi oranı % 30,9 ve sigarayı bırakma oranı aynı yaş grubunda % 13,9 bulunmuştur. 60 yaş ve üzerinde ise sigara içicisi oranı % 20,1 sigarayı bırakma oranı da aynı yaş grubunda % 20,4 bulunmuştur (123). Yine aynı çalışmada 50-59 yaş grubundaki erkeklerde kronik bronşit % 15,2 bulunurken 60 yaş ve üzerindeki erkeklerde ise %17,2 bulunmuştur ( 123).

Son yıllarda Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün birlikte yürüttüğü Ulusal Hastalık Yüku ve Maliyet Etkililik Çalışmasında (Sağlık Bakanlığı, 2000), KOAH, Türkiye'de 3. ölüm nedeni olarak bulunmuştur (Tüm ölümlerin % 5.8'i).

Hastalık erkeklerde 3. ölüm nedeni (tüm ölümlerin % 7.8'i), kadınlarda ise 5. ölüm nedenidir (tüm ölümlerin % 3.5'u). Hastalık kentlerde yaşayanlarda 4. ölüm nedeni iken, kırsal alanlarda yaşayanlarda 3. ölüm nedenidir. Gene aynı çalışmada, erkeklerde KOAH gelişiminden %70, kadınlarda KOAH gelişiminden ise %20 oranında (ortalama %52) sigara içimi sorumlu bulunmuştur. Buna göre sigara

içiminin bırakılması ile 12482 erkeğin ve 421 kadının KOAH nedeniyle ölümü önlenebilecektir. Bu veriler ülkemizde KOAH nedeniyle her yıl yaklaşık 26 bin kişinin öldüğünü göstermektedir (124). Aralık 2003-Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında da bu ilde yaşayan 40 yaş üstü nüfusda KOAH prevalansı, hastalık gelişimini etkileyen risk faktörleri ve hastalık yükü araştırılmıştır. Bu çalışmanın ilk sonuçları Adana ilindeki 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının % 19.2 (erkeklerde % 29.3, kadınlarda % 9.9) olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada KOAH olduğu tespit edilen 10 KOAH'lı erkekten 9 tanesi kendisinde KOAH olduğunu bilmemektedir (116).

## **2.10. ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR**

Hava yolları oldukça zengin bir kolinerjik inervasyona sahiptir. Kolinerjik motor sinirler, beyindeki nükleus ambiguus çıkar, nervus vagus ile ilerler, hava yollarındaki parasempatik gangliyonlarda sonlanırlar. Bu gangliyonlardan çıkan kısa postgangliyonik sinirler, hava yolu düz kas hücrelerini, bronşiyal damarları ve submukozal bezleri inerve eder. Kolinerjik sinir inervasyonu tüm hava yollarında bulunmasına karşın küçük hava yollarında belirgin olarak azdır. Kolinerjik sinirler, asetil kolin yoluyla muskarinik reseptöre etki eder. Bu muskarinik reseptörler hava yollarında özellikle santral yerleşimlidir (125).

Beş ayrı muskarinik reseptör alt tipi vardır.  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ 'ün insanda fonksiyonları iyi bilinmesine karşın  $M_4$  ve  $M_5$ 'in fonksiyonları iyi bilinmemektedir.  $M_1$ , parasempatik gangliyonda bulunur, kolinerjik iletinin devamını sağlar.  $M_3$  ise düz kas hücresi ve submukozal bezlerde bulunur.  $M_1$  ve  $M_3$  reseptörleri bronkokonstrüksiyon ve submukozal bezlerin uyarımından sorumlu iken,  $M_2$  nöral iletide negatif "feedback" mekanizmasıyla etkili olur.  $M_2$  reseptörleri presinaptik yerleşimlidir, asetil kolinin salınımını inhibe ederler.

Sağlıklı bir kişide bazal kolinerjik inervasyon, bazal motor tonüsü sağlar, reversibl özelliktedir. Bu nedenle hava yolu daralmasının tek reversibl komponentidir. KOAH'ta oluşan bronkokonstrüksiyon ve mukus hipersekresyonda kolinerjik sistemin rolü oldukça fazladır. Bu hastalarda çeşitli yapısal değişiklikler

sonucu hava yolu duvarı kalınlaşır ve lümeni de daralır, bu nedenle kolinerjik sistemin hava yolu çapına etkisi normale oranla daha fazla olarak ortaya çıkar. Antikolinerjikler muskarinik reseptörleri bloke ederek uyarı geçişini engeller (125).

İpratropium bromür ve atropin gibi nonselektif muskarinik antagonistler M<sub>1</sub> ve M<sub>3</sub>' ün yanı sıra M<sub>2</sub>'yi de inhibe ederler, bu nedenle asetil kolinin salınımını arttırmaları, kas hücrelerindeki muskarinik inhibisyonu azaltabilirler. M<sub>1</sub> ve M<sub>3</sub>'e yüksek affinite gösteren M<sub>2</sub>'ye ise düşük affinite olan veya olmayan antikolinerjikler KOAH tedavisinde ideal olan ilaçlardır. Yeni geliştirilen tiotropium bromür bu özelliklere sahip bir antikolinerjiktir (125).

#### 2.10.1. TİOTROPIUM

Tiotropium, yapısal olarak atropin ve ipratropium ile ilişkili bir kuaterner amonyum bileşiğidir. İpratropium ve tiotropiumda görülen pozitif yüklü N- kuaterner yapı, gastrointestinal emilimin olmamasından sorumludur. Yapısındaki tiofen grubu molekülün lipofilik özelliğini arttırmaktadır (126).

Tiotropium bromür yeni geliştirilen, potent, uzun süreli etkili, selektif muskarinik reseptör antagonistidir. Reseptör affinitesi ipratropium bromürden 10 kat daha fazladır. Tiotropium bromür ve ipratropium bromür M<sub>1</sub> ve M<sub>3</sub> reseptörlere aynı hızda bağlandıkları halde tiotropium reseptörden 100 kat daha yavaş ayrılır, bu nedenle uzun süreli etki gösterir. Öte yandan M<sub>2</sub> reseptörlerinden ayrılması oldukça hızlıdır, böylece M<sub>2</sub> inhibisyonu bu ilaçta görülmez (125).

Tiotropium bromür, yaklaşık 2 pg/ml'lik bir plazma konsantrasyonu ile 24 saati aşan bir bronkodilatör etki sağlamaktadır. 10 µg'lık bir dozun inhalasyonundan sonra, 5 dakika içinde 6 pg/ml'lik bir pik plazma konsantrasyonu ile hızlı bir absorpsiyon olur, takiben 1 saat içinde 2 pg/ml'lik kararlı duruma hızlı bir düşme ve dozdan bağımsız olarak 5-6 günlük terminal yarılanma ömrü vardır. Bu konsantrasyonun, muskarinik reseptörlerin < %5'ini meşgul edebileceği hesaplanmıştır ve bu da çok düşük sistemik yan etki insidansının sebebi olabilir. Tekrarlanan uygulamalardan sonra tiotropiumun biriktiğine dair kanıt yoktur (127).

Kuru toz inhalasyonunu takiben %19,5'lik mutlak biyoyararlanım, akciğer biyoyaralanımının oldukça yüksek olduğunu düşündürmektedir. İlaç plazma proteinlerine %72 bağlanmaktadır ve 32 lt/kg'lık bir dağılım hacmi göstermektedir. Kararlı durumda, KOAH hastalarında tiotropium plazma düzeyi 18 µg'lık bir dozun inhalasyonundan 5 dakika sonra 17-19 pg/ml'de pik yapmaktadır. Plazma konsantrasyonlarında kararlı durum 3-4 pg/ml'dir (127).

Tiotropium 18 µg inhalasyon kapsülü, Alüminyum/ PVC/ Alüminyum blister ambalajlarda piyasada satılmaktadır. Her inhalasyon kapsülü, 22,5 mikrogram mikronize tiotropium bromür monohidrata eşdeğer 18 mikrogram tiotropium ve yardımcı madde olarak laktoz monohidrat içerir. Ayrıca tiotropium "HandiHaler" inhalasyon cihazı ile kullanılmaktadır (128).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Denizli ilinde, Başbakanlık Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu Genel Müdürlüğü'nden yazılı izin alınarak, bu kuruma bağlı Denizli Huzurevi'nde gerçekleştirildi.

Huzurevi, şehir merkezinin dışında Pamukkale yolu üzerinde konumlanmış; yataklı servisi, revir bölümü, rehabilitasyon bölümü, dinlenme ve sohbet odaları olan birkaç binadan oluşmaktadır. Huzurevi, yaşlılara veya bakıma muhtaçlara tek kişilik özel odalar, iki kişilik, dört kişilik odalar ile birlikte revir kısmıyla hizmet vermektedir. Rehabilitasyon merkezi olarak hizmet verildiği için bir revir kısmı da bulunmaktadır. Türkiye'nin her yerinden ilgili bakanlığa bağlı diğer huzurevlerinden de buraya nakiller gelmektedir. Özellikle Denizli Çivril'deki, diğer komşu illerdeki huzurevlerinden bakıma muhtaç olanlar ve genel durumu bozulanlar buraya nakil olmaktadır. Haftada birkaç yeni yatış olmakla beraber bir o kadar da çeşitli nedenlerle ölümler gerçekleşmektedir.

Araştırmanın ilk aşaması, o sırada eski ve yeni vakaların genel popülasyona oranı olarak belirlenen “nokta prevalans” çalışması olarak planlandı.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise, huzurevi toplumunda GOLD kriterlerine göre hafif-orta şiddette KOAH tanısı almış olan hastalarda M3 reseptör blokeri olan tiotropium adlı etken maddenin kısa süreli etkinliği ve güvenilirliğinin araştırılması tasarlandı. Bu amaçla hastalar, plasebo ve etken madde verilmek üzere iki gruba rastlantısal olarak ayrıldı.

Araştırmamız için Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı çalışmalarının anket formu [European Community Respiratory Health Survey II (ECRHS II) Main Questionnaire] ve daha önceki çalışmalarda da (Denizli ilindeki Kronik Bronşit prevalansının tespit edildiği çalışma da dahil) kullanılan bir anket formu hazırlandı (129,130,131).



Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na çalışmanın amacı, nasıl yapılacağı, hangi kurallara uyulacağı hakkında bilgi verilip Etik Kurul'dan onay alındı. Hastalar için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu oluşturuldu.

Etik kurul onayı ile birlikte, Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu Genel Müdürlüğü'nün Denizli'deki İl Sosyal Hizmetler Müdürlüğü'ne çalışmanın içeriğini anlatan bir yazı ile başvuruldu. Bu kurumun bağlı olduğu bakanlıktan da alınan izinden sonra çalışmaya başlandı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri içinde ilk koşul, Denizli Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi veya Denizli Çivril Huzurevi'nde kalıyor olması. Ayrıca çalışmaya katılanların mental fonksiyonlarının, uygulanacak anket formundaki soruları anlayıp yanıtlayabilecek düzeyde olması ve solunum fonksiyon testini anlayıp doğru olarak uygulayabilecek yeterlilikte olması gerekmektedir. Çalışmaya katılanlarda, spirometre başlığının dudaklarla tam olarak kavranabilmesi için fasyal ya da maksiler probleminin olmaması, kooperasyonun sağlıklı olarak yapılabilmesi için sağır, kör, dilsiz olmaması ve altı dakika yürüme testine engel olacak fiziksel engelinin bulunmaması özellikleride arandı. Bütün bunların yanında çalışmaya katılmak için gönüllülük de çalışmanın olmazsa olmaz koşuluydu.

Çalışmanın ilk bölümü, Denizli Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışma başladığında toplam 171 kişi huzurevinde kalmaktaydı ve bunların 99'u erkekti. Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 71 erkeğe ulaşıldı. Çalışma yapılan yer, yaşlılara yönelik bir bakım ve rehabilitasyon merkezi olduğu için haftada iki veya üç ölüm gelişebilmekte veya yeni kayıtlar, yer değişiklikleri olmaktaydı.

Çalışmada ulaşılan kişilere öncelikle anket uygulandı. Çalışmada yer alan kişilerin ileri yaşta oluşu ve sosyokültürel düzeyleri göz önünde bulundurulduğunda anketin bir araştırmacı tarafından yüz yüze yöntemiyle, araştırmacının gereğinde yinelemelerle ancak yorum yapmadan soruları yöneltmesi şeklinde gerçekleştirilmesi ile ve hiçbir müdahale yapılmadan anketler tamamlandı.

Hazırlanan bu anket beş bölümden oluşmaktaydı. Birinci bölümde yaş, cinsiyet, medeni hali, ne kadar zamandır huzurevinde yaşadığı, eğitim durumu, odada kaldığı kişi sayısı sorgulandı.

Anketin ikinci bölümünde kişinin daha önce herhangi bir işte çalışıp çalışmadığı, çalıştı ise hangi işlerde, ne kadar süre ile çalıştığı sorgulandı. Ayrıca sabit aylık gelirin olup olmadığı da soruldu.

Anketin üçüncü bölümünde bireyin sigara içme durumu (hiç içmedim, bıraktım, içiyorum) sorgulandı. Sigara içiyor veya bırakmış ise kaç paket yıl içtiği, bırakmış ise ne zaman bıraktığı da sorgulandı.

Anketin dördüncü bölümünde kişinin geçirdiği hastalıklar, o andaki tanıli hastalıkları ve soygeçmişindeki hastalıkları sorgulandı.

Anketin beşinci bölümünde ise solunumsal semptomlar sorgulandı. Bu kısımda, sabahları öksürük ve balgam olup olmadığı, günün diğer zamanlarında öksürük ve balgam olup olmadığı, yılda toplam üç aydan daha uzun süren öksürük ve balgam olup olmadığı, iki yıldan daha uzun süredir öksürük ve balgam olup olmadığı, nefes darlığı olup olmadığı ve hangi durumlarda nefes darlığı olduğu (efor derecesi, nonspesifik uyaranlar veya iritanlarla karşılaşma durumunda) , nefes alıp verirken hırıltı-hışıltı olup olmadığı, doktor tarafından astım veya KOAH teşhisi alıp almadığı ve son bir yıl içerisinde hastaneye yatma öyküsü sorgulandı.

Çalışmaya katılanlara solunumsal ve kardiyak sistematik muayene yapıldı. Solunum seslerinin şiddeti ve ek ses olup olmadığı değerlendirildi. Fizik muayene ile ral duyulanlarda özellikle kalp yetmezliğine öntanısı sorgulama ve muayene ile araştırıldı. Solunumsal muayenede, kronik bronşit ve amfizemi düşündüren ronküs ve solunum sesleri azalması bulguları kaydedildi.

Solunum fonksiyon testi, öncelikle çalışmaya katılan herkese, yeterince anladığından emin olana kadar testi yaptıracak olan doktor tarafından anlatıldı. Kurallara uygun olarak en az üç kez uygulanıp elde edilen en iyi değerler kaydedildi.

Obstrüksiyon düşünölenlerde, salbutamol sulfat inhaler cihazı ile 100 mcg/doz olarak bir dakika arayla iki kez uygulandıktan sonra yinelenen solunum fonksiyon testi ile post bronkodilatatör değęerler kaydedildi. Bu değęerlerden FEV<sub>1</sub>'de %12'lik artış, mutlak değęerinde 200 ml'lik artış olması durumunda hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşlü olarak kabul edildi (14).

Uygulanan anket, fizik muayene ve solunum fonksiyon testi sonuçları ile çalışmamızın ilk ayağı, tanımlanan yaşlı popülasyonda, Denizli Huzurevinde KOAH prevalansı olarak tanımlandı.

Bu çalışmadan bir yıl sonra, tiotropiumun kısa süreli uygulanmasından sonra etkinlik ve güvenilirlik çalışması yapıldı. İlk çalışmamızda kronik bronşit olduğu saptananlara, daha önce solunum fonksiyon testi ile obstrüksiyon tespit edilenlere ve normal spirometresi olmasına karşın risk grubunda olanlara solunum fonksiyon testi, post bronkodilatatör FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC değęerleri kaydedilmek üzere tekrarlandı. Bu değęerlere bakılarak katılımcıların KOAH evrelemesi yapıldı. GOLD'a göre Evre 2 olanların tamamı ile Evre 3'te olup FEV<sub>1</sub>'i % 40'ın üzerinde, genel durumu iyi olanlar uzun etkili antikolinergik ile tedavinin değęerlendirilmesi amaçlı ikinci çalışmaya alındı.

Çalışmanın ikinci aşamasına alınacak olan KOAH tanılı hastalara, öncelikle bu çalışmanın amacı tam olarak anlatıldı. Her kişiye daha önceden hazırlanan ve etik kurulumuzca da kabul edilen bir bilgilendirilmiş gönüllü onam formu, bir huzurevi görevlisinin yanında, kişinin okuma yazmasının olmadığı durumlarda doktor tarafından yavaşça okundu. Ayrıca sözel olarak da çalışmaya katılmak istemese dahi tedavisini tam olarak alacağı garantisini huzurevi görevlisinin yanında verildi. İsteddiği zaman çalışmadan ayrılabilceğı ve çalışmadan ayrılrsa bile tedavisini eksiksiz alabileceğı bir kez daha vurgulandı. Çalışmaya katılmak isteyenler, huzurevi görevlisinin yanında bilgilendirilmiş gönüllü onam formlarını kendi el yazılarıyla imzaladılar.

### 3.1. TANIM VE KRİTERLER

Kronik Bronşit: Çalışmamızda, iki yıldan daha uzun süredir, yılda toplam üç aydan daha fazla öksürük ve balgam çıkarma yakınması olanlar ile öksürükle beraber sabah veya günün herhangi bir saatinde balgam çıkarma yakınması olanlar kronik bronşit olarak kabul ettik.

Sigara içicisi: Hayatı boyunca en az 100 adet sigara içmiş veya halen içiyor ya da sigarayı bırakmış ancak sigarayı bırakmasının üzerinden 12 aydan daha kısa süre geçmiş ise bu gruba alındı Sigarayı bırakmış: Sigarayı en az 12 ay veya daha uzun süredir bırakanlar bu gruba alındı (132,133,134). Sigara içmemiş: Hayatı boyunca hiç sigara içmemiş ya da hayatında 100 taneden daha az sigara içmiş olanlar bu gruba alındı.

Solunum fonksiyon testi (SFT): Testler, taşınabilir solunum fonksiyon testi cihazı kullanılarak ( Micro Lab CE SN 33221, England) gerçekleştirildi. Her kişi için değişmek üzere spirometre başlığı ve bakteri filtresi kullanıldı. SFT, öncelikle testin yapılacağı kişiye tam olarak anlatıldı. Her kişiye en az üç kez uygulanıp testin doğru olarak yapıldığı en iyi değer alındı. Kişi, yedi uygulamada da teste koopere olamazsa o gün için başka test yapılmadı. O kişiye başka bir gün test tekrar uygulandı. Çalışma grubuna SFT yapılırken, testi uygulayan doktor, cihazın ekranından akım-volüm eğrisine bakıp halkanın kabul edilebilirlik kriterlerine uyup uymadığını dikkate aldı. Kişinin PEF değerine bakarak da gerek gördüğünde, test yapılan kişiden eforunu artırmasını istedi. Çalışmaya katılanlarda obstrüksiyon değerlendirmesi için FEV<sub>1</sub> değerine ve FEV<sub>1</sub>/FVC oranına bakıldı; FEV<sub>1</sub>/FVC oranı %70'in altında olanlarda, geri dönüşlülük araştırılması kararı verildi. Bunun için, salbutamol sulfat inhale cihazı ile 100 mcg/doz olarak bir dakika arayla iki kez uygulandı. Eğer kişi ilacı iyi inhale edemediyse uygulanan doz yineleni. Bir kişiye dörtten fazla doz verilmedi. Yirmi dakika sonra solunum fonksiyon testi yinelenerek postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri elde edildi.

Çalışmanın ilk ayağı olan KOAH prevalansında, solunum fonksiyon testi normal olanların değerleri ile, obstrüksiyon düşünülenlerin postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri dikkate alındı.

Çalışmanın ikinci ayağı olan tiotropiumun kısa süreli (1 ay sürede) etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması ise prevalans çalışması bittikten bir yıl sonra gerçekleştirildi. Kronik bronşiti olanlara, daha önce solunum fonksiyon testi ile obstrüksiyonu saptananlara ve normal spirometresi olmasına karşın risk grubunda olanlara solunum fonksiyon testi, postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC değerleri kaydedilmek üzere yinelendi. Bu değerlere bakılarak katılımcıların KOAH evrelemesi yapıldı. GOLD'a göre; Evre 2 KOAH'ı olanlar ile, Evre 3 grupta yer alıp da post bronkodilatatör FEV<sub>1</sub>'i beklenenin %40'ının üzerinde, ve genel durumu iyi olanlar (yapılan solunum ve kardiyak muayenesinde major patoloji saptanmayanlar, pulse oksimetre ile hipoksisi olmayanlar) çalışmanın ikinci aşamasına alındı.

KOAH: Çalışmamızda KOAH sınıflaması GOLD'un 2004 raporuna göre yapıldı. Bu kriterlere göre, postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub>/FVC oranı % 70'den küçük ise obstrüktif hastalık kabul edilip şiddet değerlendirmesinde: Evre 1 (Hafif): Postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub> ≥ beklenenin % 80'i; Evre 2 (Orta): Postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub> beklenenin % 50-80'i; Evre 3 (Ağır): Postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub> beklenenin % 30-50'si; Evre 4 (Çok Ağır): Postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub> < beklenenin % 30'u veya FEV<sub>1</sub> < beklenenin % 50'si olduğu halde kronik solunum yetmezliği bulgularının varlığı (11).

Altı dakika yürüme testi: Çalışmaya katılanların istirahat-efor nefes darlığı ve bacak yorgunluğu, 6 dakikada yürüyebildikleri mesafe ve egzersiz desatürasyonunun varlığı ile derecesi bu submaksimal egzersiz testi ile araştırıldı. Öncelikle testin nasıl yapılacağı, çalışma hastalarına tam olarak anlatıldı. Altı dakika yürüme testinden önce ve sonra, herkese kardiyak ve solunumsal muayene yapıldı, tansiyon arteriyelleri (TA) manuel manşonlu tansiyon aleti ile ölçüldü. Testten önce 150/90mmHg'nin üzerinde TA'ı olanlara test uygulanmadı; testin yapılabilmesi için bu kişilerin TA'nın 150/90mmHg'nin altına düşmesi gereği arandı. Test bitiminden hemen sonra ölçülen TA'de önceki değere göre sistolik kan basıncında en az 30 mmHg artışı olanlar (başlangıç TA'ı 120/80mmHg'nin üzerinde ise) ile TA'ı 160/100mmHg'nin üzerinde olanlara, dil altı ACE inhibitörü önce 12,5 mg, TA değeri yüksek devam ediyorsa 12,5 mg ek doz verildi. EKG'leri çekildi. TA değerleri 24 saat boyunca yakından takip edildi. Altı dakika yürüme testinden önce, test

sırasında ve testin bitiminde en az on dakika pulse oksimetre (MagnaTek 33, USA) takılıp oksijen saturasyon değerleri kaydedildi. Çalışmaya katılanlara test yapılmadan önce, test sırasında testi tolere edemezlerse, göğüs ağrısı hissedersen, çarpıntıları olursa, baş ağrıları, baş dönmeleri olursa, şiddetli bacak ağrıları veya yorgunlukları olursa hemen testi sonlandırabilecekleri ve bu durumu, derhal kendileri ile beraber yürüyen doktora iletmeleri söylendi.

Çalışmamıza katılanlara, muayene odasının önündeki 33 metrelik koridorda test gerçekleştirildi. Testin yapıldığı koridordaki hasta muayene odasında test sırasında meydana gelebilecek komplikasyonlara karşı önlemler alındı. Dolu durumda oksijen tüpü, EKG cihazı ve monitörü, kısa etkili bronkodilatatör vermek için nebulizatör cihazı, şiddetli bronkospazm veya derin hipoksi olması durumunda uygulanmak üzere metilprednizolon, tansiyon arteriyel yükselmelerine karşı etkisi çabuk başlayan dil altı ACE inhibitörü hazır bulunduruldu.

Altı dakika yürüme testi öncesi ve sonrası Borg skalası çalışmaya katılanlara gösterilip istirahat ve efor dönemlerine ait dispne ve bacak yorgunluğu durumları ayrı ayrı, 0-10 skalasında sorgulandı ( 0 = Yok, 10 = Olabilecek en fazla). Testten önce pulse oksimetre takılıp en az üç dakika değerinin sabitleşmesi için beklendi. İstirahat saturasyon değeri kaydedildi. Test sırasında pulse oksimetrenin probu kişinin parmağında takılı bırakıldı. Testin uygulanacağı hastaya eşlik eden doktor da, test sırasında beraber yürüyüp kişiyi yüreklendirici sözler söyledi ve herhangi bir şikayeti olup olmadığını dakika başı sordu. Çalışmaya katılan kişiye testten önce normalde hangi hızda yürüyorsa o hızda yürümesi söylendi. Böylece yürüme temposunu hastanın belirlemesi sağlandı. Altı dakikanın sonunda yürünülen mesafe, toplam yürüme mesafesi olarak metre cinsinden kaydedildi. Egzersiz saturasyon değeri ise, test bittiği anda pulse oksimetreden okunan saturasyon değeri olarak kaydedildi.

Üroflovmetre: Antikolinergiklerin, yatkınlaştırıcı özelliklere sahip erkek hastalarda idrar yapmada güçlük ve idrar retansiyonuna yol açtıkları bildirilmiştir. Bu nedenle, Tiotropium'un kısa süreli etkinlik ve güvenilirlik çalışmasında, antikolinergiklerin alt üriner sistem üzerine etkisi izlem parametreleri arasında yer

aldı. Günümüzdeki genel kanı, benign prostat hipertrofisi (BPH)'ne bağlı infravezikal obstrüksiyonun yanı sıra bu obstrüksiyonla beraber aralarında yaşlanmanın da yer aldığı birçok faktörün, mesanenin depolama ve boşaltım işlevlerinde oluşturduğu değişikliklere bağlı olarak alt üriner sistem yakınmalarının geliştiği yönündedir.

Mesanenin boşaltım fazı fonksiyonunu değerlendirmek için tüm hastalara üroflovetri testi yapıldı. Miksiyonel idrar hacmi 150 ml üzerinde olanlar çalışmaya alındı. Bu değer altındaki üroflovetri sonuçlarında işlem tekrarlandı. Üç kez denemede de 150 ml miksiyonel idrar yapamayanlar oldu. Üroloji hekiminin onayı ile bu değer %20'sine kadar yapabilenler de çalışmaya alındı. Üroflovetri testi her türlü muayene öncesinde, uygun ortamda hasta yalnızken uzaktan kumanda ile yapıldı (Life-Tech Urolab Primus). Üroflovetri parametreleri olarak maksimum akım hızı (Qmaks ml/sn), ortalama akım hızı (Qort ml/sn), idrar hacmi değerlendirildi. Qmaks 10 ml/sn'den az olması infravezikal obstrüksiyon göstergesi olarak kabul edildi.

Çalışma başlamadan önce, hem çalışma hem de plasebo grubuna solunum fonksiyon testi, altı dakika yürüme testi ve üroflovetrik incelemesi yapıldı. Çalışma, plasebo kontrollü çift kör olarak gerçekleştirildi. Etken madde ve plasebo gruplarındaki hastalar bilgisayar programı yardımıyla basit randomizasyonla sağlanan bir algoritma ile ikiye ayrıldılar. Etken madde ve plasebolar, çalışma hastalarının hepsine aynı tip cihazla (handihaler cihazı ile) huzurevindeki yardımcı personel tarafından, kendisine çalışmayı yürüten doktorca gerekli eğitim verildikten sonra uygulandı. Testleri ve hasta değerlendirmelerini yapacak doktor ile inhaler cihazı kullanacak olan hastaların hepsi, hangi grupta yer aldıkları konusunda kör bırakıldı. Bir ay boyunca her sabah saat onda her iki gruptaki kişiler sırayla muayene odasına çağrıldılar. Üzerlerine hasta isimlerinin önceden yazıldığı kutular muayene odasında özel bir dolapta tutulmaktaydı. Çalışmaya katılanlar görmeden, yardımcı sağlık personeli her kişiye özel handihaler cihazının içine hastanın randomizasyonla seçildiği gruba uygun olarak etken madde veya plaseboyu yerleştirip inhale ettirdi. Haftada bir kez çalışmayı yürüten hekim hastaları muayene etti. Hastaların çalışma süresince alevlenme geçirmediğine emin olundu. Hastalar, çalışmanın

sonlandırılmasını gerektirecek bir alevlenme ya da yan etki gelişim riski açısından bu şekilde izlendiler. Tüm hastalar, otuz gün (yani bir tam kutu) etken madde veya plasebo kullandıktan sonra, solunum fonksiyon testi, altı dakika yürüme testi ve üroflovetrik incelemeleri yinlendi.

### 3.2. İSTATİKSEL ANALİZLER

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 10.0 programı ile yapıldı. Çalışmamızın ilk aşamasındaki prevalans değerlerinin hesaplanmasında, çalışmamıza katılan tüm kişiler paydada yer alırken, solunumsal yakınmalara, fizik muayene bulgularına ve solunum fonksiyon testi yorumlarına göre gruplanan hasta sayıları payda yer alıp yüzdeler olarak ifade edildiler.

Çalışmamızın ikinci blümü olan “tiotropium adlı etken maddenin kısa süreli etkinlik ve güvenilirliği” araştırılırken etken madde ve plasebo gruplarındaki hastalar bilgisayar programı yardımıyla basit randomizasyonla sağlanan bir algoritma ile ikiye ayrıldılar. Sonuçlar değerlendirilirken gruplar arası farklar non parametrik testlerden Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. PREVALANS ÇALIŞMASI BULGULARI

Çalışmanın ilk ayağı olarak Denizli Huzurevi'nde erkek popülasyonda KOAH prevalansı araştırılacağı dönemde huzurevi kayıtlarına göre 99 erkek vardı.

Revir bölümündeki huzurevi sakinleri, genel durumlarının solunum fonksiyon testi ve yürüme testini yapamayacak derecede ağır olması nedeniyle çalışmamıza alınmadılar. Ayrıca mental retarde olan, sağır ve kör olanlar ile konuşamayanların oluşturduğu 9 kişilik bir grup çalışma dışında bırakıldı. Bir hasta aktif tüberküloz tanısı olduğu için prevalans çalışmasına alınmadı. Bir hastada da yapılan fizik muayenede Horner sendromu düşünülerek ileri inceleme amacıyla yönlendirilmesi sonucu akciğer kanseri tanısı kesinleştiği için çalışma dışında bırakıldı. Böylece toplam 99 erkek huzurevi sakini içinden 71'ine ulaşıldı (% 71,71). Bütün huzurevi sakinlerine ulaşıp görüşme, muayene ve solunum fonksiyon testlerinin yapılması dört ay sürdü ( 31.05.2004 – 01.10.2004).

Çalışma grubu 44 ile 90 yaş arasında değişmekte idi (Ortalama yaş  $73,08 \pm 8,28$ ). Huzurevinde kalma sürelerine bakıldığında ise çalışma grubundaki en yeni huzurevi sakini bir ay önce huzurevine gelmişti. En uzun süre kalan ise 18 yıldır huzurevinde yaşamaktaydı.

Çalışmanın yapıldığı dönemdeki uygulama, huzurevinde kalanlardan, hiçbir sosyal güvencesi ve geliri olmayan 65 yaş üzerindeki kişilere, Başbakanlığa bağlı Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu tarafından üç ayda bir 165 YTL yaşlılık aylığı verilmesi şeklindeydi. Huzurevinde yaşlılık maaşı alan 44 kişi bulunmaktaydı. Üç kişinin, yaşlarının 65'in altında olması ve herhangi bir sosyal güvenlik kurumundan da emekli olmamaları nedeniyle hiçbir aylık geliri yoktu. Ayrıca, üç kişinin de çalışma yapıldığı zaman aylık 500 YTL'den fazla olmayan gayrimenkul kira geliri bulunmaktaydı. Geri kalan 21 kişi ise herhangi bir sosyal güvenlik kurumundan 265 ile 500 YTL arasında değişen emeklilik maaşı almaktaydı.

Üç aydan üç aya yaşlılık maaşı alanların hepsi dörder kişilik koğuşlarda kalmaktaydı. Geri kalanlar ikişer kişilik veya tek kişik odalarda kalıyordu. KOAH tanısı olanlardan sadece bir kişi, ek ücret gerektiren tek kişilik odada kalıyordu.

Tablo-11: Çalışmaya Alınanların Eğitim Durumları

	Sayı	Yüzdesi
Okur yazar değil	22	31
Okur yazar	20	28,2
İlk öğretim	22	31
Orta	5	7,0
Lise	2	2,8
Total	71	100

Çalışmaya alınan 71 kişinin okur yazarlık durumu (Tablo-11) de özetlenmiştir. Hiç okuma yazma bilmeyenler en yüksek oranın olduğu gruptandı (%31). Okur yazar olduğunu söyleyen 20 kişi ise sadece isimlerini yazabildiklerini, kısa ve basit bazı cümleleri zorla okuyabildiklerini ve rakamları tanıdıklarını söylediler. Bu kişilerin çoğu bunları askerdeyken öğrendiklerini belirtirken sadece 7 kişi okula gidip bıraktığını belirtti. Bu da okur yazarların yaklaşık üçte birinin en az ilkokul beşinci sınıfa kadar okula gittiğini gösteriyordu. 22 kişi ise ilkokulu bitirdiklerini belirtirken, bu grubun yarısından çoğu günlük gazete okumakta zorluk çektiklerini, rakamları iyi tanıyabildiklerini söyledi. Bu gruptan on kişi ise okumayla ilgili bir problemlerinin olmadığını söylerken sadece bir kişi düzenli olarak kitap okuduğunu belirtti. Ortaokul ve liseyi bitiren 7 kişinin ise 5'i hergün günlük gazete okuduğunu söylerken bir kişi düzenli olarak kitap okuduğunu bildirdi.

Tablo-12: Çalışmaya Alınanların Sigara İçme Durumları

	Sayı	Yüzde
İçmemiş	5	7,0
İçmiş Bırakmış	32	45,1
Halen içiyor	34	47,9
Total	71	100

Çalışmaya katılanların sigara içme durumları (Tablo-12) de özetlenmiştir. En küçük grup yaşamları boyunca hiç sigara içmediklerini belirtenlerden oluşuyordu (%7). Sigara içmiş bırakmış olanlar ve halen sigara içenler birlikte ele alındığında 11 kişinin 20 paket.yıl'ın altında sigara içtiği görüldü (%15.5). Yaşamları boyunca 20 paket.yıl ve üzerinde sigara içtiği şeklinde öykü veren 55 kişi bulunmaktaydı (toplamın %77,5'i).

Çalışma grubunun içtiği sigara ortalama  $54,76 \pm 40,34$  paket.yıldı. (0-150 paket.yıl) GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konan 27 kişinin içtiği sigara ortalama  $65,67 \pm 41,03$  paket.yıl iken KOAH tanısı konmayan grupta ise içilen sigara miktarı ortalama  $48,07 \pm 38,86$  paket.yıl idi ( $p<0,05$ ).

Yaşlılık, mesleksi maruziyet, düşük sosyoekonomik durum gibi tüm faktörler dışlandıktan sonra grubun yaklaşık %80'inin ağır sigara içicisi olduğu saptandı.

Tablo-13: Öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları

	Semptom Var	
	Sayı	Yüzde
Sabah öksürüğü	25	35,2
Gün boyu öksürük	13	18,3
Üç aydan uzun öksürük	12	16,9
İki yıl üçer ay öksürük	11	15,5
Sabah balgamı	29	40,8
Gün boyu balgam	24	33,8
Üç aydan uzun balgam	14	19,7
İki yıl üçer ay balgam	13	18,3

Öksürük ve balgam yakınmaları açısından sorgulama yapıldığında, en sık sabah öksürüğü ve sabah balgamından yakınıldığı belirlendi (Tablo-13). Sabah öksürüğünden şikayet edenler 25 kişiden 13'ü öksürüğünün gün boyu sürdüğünü belirtti (toplamın %18,3'ü). Buna karşın 58 kişi gün boyu hiç öksürük şikayetinin olmadığını belirtti (%81,7). Üç aydan uzun süre öksürük şikayetinin olduğunu belirten 12 kişinin 11'i bu şikayetin en az iki yıldan uzun sürdüğünü belirtti (toplamın %15,5'i). Bir kişi ise ilk olarak bu sene bu kadar uzun sürdüğünü, geçen yıllarda ise sadece hastalandığı zaman böyle uzun süre öksürdüğünü belirtti.

Sabah kalkınca balgam çıkardığını söyleyenler 29 kişi idi. (%40,8). Bu kişilerin 24'ü ise balgamının gün boyu sürdüğünü söyledi (%33,8). Balgam miktarı, olası bronşektazileri anemnez ile eleayebilmek amacıyla çalışmayı yapan doktor tarafından dikkatli bir biçimde sorgulandı ve muayene edildi. Hiçbirinde günlük çıkan toplam balgam miktarı bir çay bardağını geçmiyordu ve fizik incelemede akciğerlerde raller duyulmadı. Kişiler öksürmekle bir seferde bir yemek kaşığı kadar geldiğini ve kişiler balgam çıkardıklarında rahatladıklarını belirtiyorlardı. Üç aydan uzun süren balgam çıkarma şikayeti olduğunu belirten 14 kişi idi (%19,7). Gün boyu balgam çıkardığını bildiren 24 kişinin 13'ü bu semptomun yılda en az üç ay sürdüğünü ve bunun en az iki yıldır da devam ettiğini belirtiyordu (toplamın %18,3'ü).

Hava akımı kısıtlanmasına işaret edecek yakınmalar arasında 38 kişi nefes darlığı hissettiğini bildirdi (%53,5). Bu yakınma, genel olarak solunumsal yakınmalara bakıldığında da en sık olandı. Hırıltılı solunumdan yakınan 22 kişi (%31), hırıltıyı özellikle gece yattıklarında sessiz bir ortamda duyduklarını belirttiler. Bunlardan 17 tanesi ise nefes darlığı olduğunda hırıltılı solunum şikayetinin çok fazla olduğunu bildirmekteydi (%77,3). Nefes darlığı yakınaması tanımlayan 38 kişinin bu yakınmaya yol açtığını belirttikleri durumlar (Tablo-14) te sunulmaktadır. Nonspesifik uyarılar olarak soğuk ve yağmurlu havalar, iritanlar olarak ise sigara dumanı, parfüm ve deterjan kokusu bildirilmişti. Bu tabloda ayrı sınıflanan nefes darlığı nedenleri açısından, 7 kişi nonspesifik uyarılar, ağır efor ve iritanlarla yakınamasının ortaya çıktığını belirtmekteydi.

Tablo-14: Nefes darlığının ortaya çıktığı durumlara göre dağılım (toplam 38 kişi)

	Sayı	Yüzde
Ağır eforla	34	92,1
Hafif eforla	4	10,5
İstirahatte	0	0
Non spesifik uyarılarla	13	34,2
İrritanlarla	13	34,2

Nefes darlığı yakınması olan kişilere bunun hangi koşullarda meydana geldiği sorulduğunda, 34 kişi ağır efor sarfettiğinde nefes darlığı yakınması olduğunu söyledi. Burada bu kişilerin ağır efordan kasıtlarının tam bir standartizasyonu yoktu. Araştırmacı 100 metre dinlenmeden, yaşlılarından geri kalmadan yürüyebilenleri, iki kat merdiveni dinlenmeden çıkabilenleri ağır eforla nefes darlığı yakınması olan gruba aldı. 4 kişide hafif efor sarfettiğinde nefes darlığı yakınması olduğunu söyledi. Kendi başına giyinip soyunurken nefes darlığı olanlar bu gruba alındı. Hiç kimsenin istirahatte nefes darlığı yoktu. 13 kişi soğuk ve yağmurlu havalarda nefes darlığı yakınması olduğunu söyledi. 13 kişide sigara dumanı, parfüm ve deterjan kokusu gibi iritanlarla nefes darlığı olduğunu söyledi. Burada bu kişilerin dispne yakınmaları görüldüğü gibi birden fazla sebeple olmaktaydı. Örneğin 7 kişi ağır eforla, non spesifik uyarılarla ve iritanlarla nefes darlığı yakınması olduğunu söyledi.

Tablo-15: Fizik muayene bulgularına göre dağılım

	Sayı	Yüzde
Solunum sesleri normal	24	33,8
Solunum sesleri azalması	6	8,5
Ronküs	12	16,9
Solunum sesleri azalması ve ronküs	15	21,1
Ekspiryum uzaması	3	4,2
Ral, ronküs, solunum seslerinde azalma	5	7,0
Ral ve ronküs	2	2,8
Solunum sesleri azalması ve ral	2	2,8
Ral	1	1,4
Pnömonektomi	1	1,4

Çalışma grubuna anket uygulandıktan sonra, solunum fonksiyon testi öncesinde yapılan fizik muayene bulguları (Tablo-15) de verilmektedir. Solunum sistemi muayenesi ile 24 kişide normal bulgular elde edildi (%33,8). İkinci sıklıktaki solunumsal bulgu 15 kişide saptanan hem solunum seslerinde azalma hem de ekspiryum boyunca bilateral yaygın ronküs duyulması ve ekspiryum süresinin uzaması idi (%21,1). Tek başına ekspiryum süresinin uzaması 3 kişide saptandı (%4,2). Ronküs duyulan kişilerin toplam sayısı 27 (%38), muayenesinde ral duyulan kişilerin sayısı 10 (%14,1) idi. Bir hasta ise yaklaşık 6 yıl önce pnömonektomi

olmuştur. Pnömonektomili taraftan solunum sesi alınmıyordu, diğer akciğerde ek ses yoktu.

Daha önce bir doktor tarafından hava yolu hastalığı tanısı alıp almaya yönelik öykü alınması sonucunda bir kişinin astım tanısı (%1,4) ve 24 kişinin (%33,8) de kronik bronşit tanısı aldıkları öğrenildi. Kendilerinin ‘müzzmin bronşit’ olduğunu belirtilirken hiçbir hasta KOAH’tan haberdar değildi. ‘Şu an için kullandığınız inhaler ilaç var mı?’ sorusuna bütün katılımcıların 16’sı olumlu yanıt verdi (% 22,5). KOAH ve astım tanılı olduğunu belirten toplam 25 kişi için bu oran %64 idi. Hastalardan kullandıkları ilacı göstermesi istendiğinde 10 hastanın düzensiz olarak, gereğinde kısa etkili  $\beta_2$  agonist kullandığı, bir hastanın nebul formunda kısa etkili antikolinergik kullandığı, beş hastanın uzun etkili  $\beta_2$  agonist,  $\beta_2$  agonist ve inhale steroid kombine preparatı ya da sadece inhale steroidi düzensiz olarak kullandığı öğrenildi. Hiçbir hasta uzun etkili antikolinergik olan tiotropium kullanmamaktaydı.

Çalışmaya katılanlardan iki kişi hariç hepsine solunum fonksiyon testi uygulandı. Bu iki kişiden bir tanesinin solunum sistemi muayenesi normaldi. Diğerinin ekspiriyumu uzundu ve ekspiriyum boyunca ronküsü vardı. Her iki kişide koroner kalp hastası olduğunu ve bu sebeple solunum fonksiyon testindeki eforun kendilerine rahatsızlık vereceği için testi yapmak istemediklerini belirtti. Geri kalan 69 kişiye solunum fonksiyon testi uygulandı. Bu kişilerin ortalama FEV<sub>1</sub> değeri 1,70 ± 0,63 L idi (0,42-3,22). GOLD kriterleri göz önüne alındığında, FEV<sub>1</sub>/FVC %70’in altında olan 41 kişiye postbronkodilatasyon sonrası solunum fonksiyon testi uygulanmıştı (%59,4). Bu kişilerin postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub>’leri ortalama 1,50 ± 0,50 L idi. (0,48-2,55).

Sonuçlar, GOLD kriterlerine göre değerlendirildiğinde 27 kişiye (%39,1) KOAH tanısı kondu. KOAH tanısı alanların postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub>’i 1,35 ± 0,43 L idi. Bu kişilerin postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub> (beklenenin %) düzeylerine göre şiddet belirlemesi yapıldığında elde edilen sonuçlar (Tablo-16) da verilmektedir.

Tablo-16: GOLD kriterlerine göre KOAH tanılı hastaların hastalık evreleri

	Sayı	Yüzde
Evre 1	1	1,4
Evre 2	11	15,5
Evre 3	10	14,1
Evre 4	5	7,0

En fazla hasta, Evre 2 grubunda yer almaktaydı (%15,5). Evre 3 grubundaki 10 hasta , ikinci büyük grubu oluşturmaktaydı (%14,1).

#### **4.2. TİOTROPİUM ETKİNLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI BULGULARI**

GOLD kriterlerine göre Evre 2 KOAH olan ve Evre 3 KOAH olup, FEV1'i %40'ın üzerinde olan, genel durumu iyi olan 41 kişi mevcuttu. Bir kişinin yapılan fizik muayenede bazallerde ral duyulması ve sağ akciğer bazalde solunum seslerinin alınmaması üzerine çekilen akciğer grafisinde plevral efüzyon ile uyumlu görüntü tespit edildi. Hastanın yapılan ileri kardiyak muayenesinde kalp yetmezliği tespit edilince hasta çalışma dışında bırakıldı. Bir hastanın kalıcı idrar sondası olması üzerine çalışmaya alınmadı. Bir hasta plasebo kontrollü ilaç çalışmasına bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuduktan sonra katılmayı reddetti. Bir hasta çalışmaya katılıp ilk dozu kullandıktan sonra ilacın tadını beğenmediğini belirtip çalışmaya artık dahil olmak istemediğini belirtti. Bir hastanın yapılan üroflometre sonrasındaki mesane ultrasonunda mesanede çok fazla taş olması ve rezidü idrar miktarının 150 cc olması üzerine çalışma dışında bırakıldı. İki hastanın bir tanesi çalışma başlamadan diğeri de çalışmanın bitimine bir hafta kala huzurevinden kaçtığı için çalışma dışında bırakıldı. Böylece 34 hasta çalışmayı tamamlamış oldu.

Başlangıçtaki prevalans çalışmamızdan aşağı yukarı bir yıl sonra, Denizli Huzurevi ve Çivril Huzurevi'nde kalan yaşlılarla ikinci bir çalışma gerçekleştirdik. GOLD kriterlerine göre Evre 2 KOAH olan ve Evre 3 KOAH olup, FEV1'i %40'ın üzerinde olan genel durumu iyi, ek hastalığı olmayanlar bu çalışmaya alındı.

Hem ilaç hem de plasebo grubunun postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub> parametresinin beklenenin yüzdesi olarak değerleri (bek%), tedavi başlamadan önce istatistiksel fark göstermedi. Her iki grubun 30 gün (bir tam kutu) ilaç veya plasebo kullandıktan sonra postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub> (bek%) değerlerine yeniden bakıldı. Plasebo grubunun FEV<sub>1</sub> (bek%) çok az da olsa bir artma görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlaç verilen grupta ise bir ayın sonunda FEV<sub>1</sub> (bek%) değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( Tablo 17).

GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konabilmesi için postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub>/FVC değerinin %70'in altında olması gerekmektedir (11). Bizim çalışmamızda hem plasebo grubunda hem de ilaç alan grupta bu oran tedaviye başlamadan önce %70'in altında idi. Bir aylık tedavi sonunda ise her iki grupta da FEV<sub>1</sub>/FVC oranı başlangıca göre artmış düzeyi anlamlı olmakla beraber halen %70'in altında idi. Etken madde grubunda gözlenen artış plasebo grubundan daha anlamlı düzeyde bulundu ( Tablo-17).

Tablo-17: KOAH'lı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi (Postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub> ile FVC)

	Plasebo			İlaç		
	Önce	Sonra	p değeri	Önce	Sonra	p değeri
FEV <sub>1</sub>	61,24 (± 13,10)	62,95 (± 8,28)	0,509	60,07 (± 11,17)	67,15 (± 9,93)	0,007
FEV <sub>1</sub> /FVC	62,86 (± 7,39)	65,93 (± 8,32)	0,028	64,54 (± 5,79)	69,16 (± 6,86)	0,001

Hastaların istirahat halindeykenki dispne algıları, plasebo grubunda tedavi başlamadan önce skalaya göre birin altında idi (Borg skalasında bir = çok hafif dispne hissi). Tedavi bitiminde plasebo grubunda başlangıç değerine yakın bir değer bulundu. İlaç alan grupta da Borg skalasına göre başlangıç dispne hissi bir iken tedavi sonunda 0,64'e düştü. Bulunan sonuç skalaya göre 0,5' e yakındı (Borg skalasında 0,5 = çok çok hafif dispne hissi) (Tablo-18).



Hastaların istirahat halindeki bacak yorgunluğuna bakıldığında, plasebo grubunda hem tedavi öncesinde hem de tedavi bitiminde hastaların algıladığı bacak yorgunluğu Borg skalasına göre birin biraz üzerindeydi. İlaç alan grupta ise hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında hastaların algıladığı istirahat bacak yorgunlukları Borg skalasına göre birin altında idi (Tablo-18).

Hem plasebo hem de ilaç alan grupta başlangıçta istirahat halindeki oksijen satürasyon değerleri benzer düzeylerdeydi. İlaç alan grupta istirahat halindeki oksijen satürasyon değerinin tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaklaşık %1 arttığı görüldü (Tablo-18).

Tablo-18: KOAH'lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası istirahat değerlendirmeleri

	Plasebo			İlaç		
	Önce	Sonra	P değer	Önce	Sonra	P değer
Dispne*	0,76 (± 0,90)	0,79 (± 1,07)	0,972	1,0 (± 1,22)	0,64 (± 1,11)	0,230
Bacak yorgunluğu*	1,11 (± 1,72)	1,20 (± 1,40)	0,837	0,97 (± 1,62)	0,82 (± 1,23)	0,606
Oksijen satürasyonu	94,17 (± 2,03)	94,41 (± 2,57)	0,630	94,64 (± 2,05)	95,52 (± 1,77)	0,056

\* Borg skalası ile değerlendirme

Altı dakika yürüme testi uygulandıktan sonra, hastaların dispne algılarına bakıldığında plasebo grubunda tedaviye başlamadan önce bulunan değer, Borg skalasına göre ikinin üstünde idi (Borg sklasına göre iki=hafif dispne hissi). Bir aylık tedavi bitiminde ise plasebo grubundaki dispne hissi Borg skalasına göre ikiye çok yakın bir değerdi. İlaç alan grupta ise tedavinin öncesindeki ve sonrasındaki dispne algıları Borg skalasına göre birin üstünde ikinin de altında idi (Tablo-19).

Hastaların altı dakika yürüme testi sonrasındaki bacak yorgunluğuna bakıldığında plasebo grubunda tedavi öncesinde Borg skalasına göre üç bulundu. (Borg skalasına göre üç=orta bacak yorgunluğu) Tedavi bitiminde ise plasebo grubunda uygulanan altı dakika yürüme testi egzersizi sonrası yine üçe yakın bir değer bulundu. İlaç alan grupta ise hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında

hastaların algıladığı egzersiz bacak yorgunluğu değerleri Borg skalasına göre ikinin altında ve ikiye yakın değerlerdi (Tablo-19).

Altı dakika yürüme testi egzersizinden sonraki oksijen satürasyon değerleri, tedavi öncesi plasebo grubunda ilaç alan gruptan %2'den daha fazla düşüktü. Bir aylık tedaviden sonra plasebo grubunda egzersiz sonrası satürasyon %1 artarken, ilaç alan grupta ise tedaviden önceki değerinden bir miktar düşük olmakla beraber yine de plasebo alan gruptaki satürasyon değerinden yüksekti (Tablo-19).

Plasebo alan grup, tedavi öncesinde ilaç alan gruptan yaklaşık 15 metre daha az yürümüştü. Her iki grup, tedavi sonrasında ortalama olarak aynı mesafeyi yürüdüler (Tablo-19).

Toplam 360 saniye olan altı dakika yürüme testinde, hastaların toplam yürüdüğü süre, plasebo alan grupta tedavi sonrasında öncesine göre artarken, ilaç alan grupta ise tedavi öncesi ve sonrasında birbirine çok yakındı ve ilaç alan grup, tedavi dönemi sonunda 360 saniyeyi tamamladı (Tablo-19).

Tablo-19: KOAH'lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası submaksimal egzersiz testi sonu değerlendirmeleri

	Plasebo			İlaç		
	Önce	Sonra	P değeri	Önce	Sonra	P değeri
Dispne*	2,35 (±2, 42)	1,97 (± 1,89)	0,383	1,61 (± 1,78)	1,82 (± 1,87)	0,347
Bacak yorgunluğu*	3,02 (± 2,94)	2,88 (± 1,93)	0,723	1,79 (± 1,96)	1,88 (± 2,47)	0,878
Oksijen satürasyonu	90,17 (± 4,70)	91,17 (± 3,26)	0,168	92,58 (± 2,37)	92,0 (± 3,98)	0,624
Yürüme mesafesi (m)	261,88 (± 96,74)	304,82 (± 69,07)	0,006	277,0 (± 61,46)	304,70 (± 62,46)	0,044
Yürüme süresi (sn)	332,05 (± 72,85)	353,23 (± 27,89)	0,109	357,23 (± 11,39)	360,0 (± 00)	0,317

\* Borg skalası ile değerlendirme

Üroflovmetre (idrar akımmetre) ile total işenen hacme bakıldığında, plasebo grubunda tedavi öncesi ve sonrası idrar miktarları arasında minimal fark vardı. İlaç grubunda ise tedavi öncesine göre tedavi sonrasında işenen idrar miktarı yaklaşık 30 ml artmıştı. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-20).

Üroflovmetre ile maksimal akım hızına bakıldığında, plasebo grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulunan değerlerin birbirine çok yakın olduğu görüldü. İlaç grubunda ise maksimal akım hızı tedavi sonrasında bir miktar düşmüştü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-20).

Üroflovmetre ile ortalama akım hızlarına bakıldığında, hem plasebo hem de ilaç grubunda tedavi öncesi ve sonrası değerler birbirine çok yakındı (Tablo-20).

Üroflovmetrik incelemeden sonra ultrason ile mesanede kalan idrar miktarının ölçümü yapıldığında, plasebo grubunda tedavi öncesine göre yaklaşık 15 ml daha az miktarda idrar kaldığı görüldü. İlaç alan grupta ise tedavi bitimindeki ölçümde saptanan mesanede kalan idrar miktarı, başlangıca göre 20 ml'den fazla idi. Bu da istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p= 0,025$ ) (Tablo-20).

Tablo-20: KOAH'lı hastaların tedavi öncesi ve sonrasında üriner sistem yan etkisi yönünden değerlendirilmesi

	Plasebo			İlaç		
	Önce	Sonra	P değeri	Önce	Sonra	P değeri
İdrar mik (ml)	297,75 (± 67,01)	291,93 (± 57,69)	0,938	256,29 (±143,98)	285,47 (± 82,07)	0,586
Qmaks	13,75 (± 6,94)	13,81 (±5,36)	0,909	15,06 (± 7,64)	14,52 (±5,33)	0,979
Q ort	8,27 (± 4,52)	8,04 (± 3,29)	0,605	8,52 (± 3,06)	8,63 (± 3,38)	0,816
Rezidü idrar (ml)	39,37 (± 35,49)	24,62 (± 28,30)	0,064	34,70 (± 32,42)	55,29 (± 49,88)	0,025

## 5. TARTIŞMA

Kronik bronşit ve amfizeme bağlı, genellikle geri dönüşsüz hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık olan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (KOAİ) hava akımı obstrüksiyonu çoğunlukla ilerleyici niteliktedir. Hastalık sigara içenlerde yaygın görölmektedir. Erken dönemde sigaraya bağlı histopatolojik ve inflamatuvar değişiklikler gelişmesine karşın, yakınmalar çok geç ortaya çıkmaktadır. Bir çok sigara içicisi, ileri yaşlarda ortaya çıkan öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları sigara içiminin ve yaşlılığın doğal sonucu olarak görmekte, bunun bir hastalık olabileceğini düşünmemekte ve doktora başvurmamaktadır. Başvurmuş olsalar bile bu yakınmaların özgün olmaması nedeniyle başka hastalıklarla karışabilme olasılığı vardır. Ayrıca her sağlık kuruluşu da, KOAİ tanısı koyabilmek veya konan tanıyı doğrulayabilmek için gerekli olan solunum fonksiyon testini yapamamaktadır. Dünyanın bir çok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de KOAİ hastalarının dörtte birinden azının tanı almasında bu etkenler rol oynamaktadır. Sıklıkla anamnez ve fizik muayene bulgularına dayanarak kronik bronşit tanısı konmasının ve sağlık kuruluşlarından elde edilen verilerde de tanım ve kodlama farklılıklarının olmasının bir sonucu olarak bu alanda epidemiyolojik verilerin elde etmesi çok zorlaşmaktadır. Riski yüksek topluluklarda hastalık sıklığının araştırılması bu nedenle önemlidir.

KOAİ, sigara içimi, yaşlılık, düşük sosyo-ekonomik düzeyle doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu bilgiden hareketle, Başbakanlığa bağlı Denizli Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi'nde yaşayan erkek topluluğu, bir çok risk faktörünün bir arada olabileceği öngörülerek seçilmiş olup bu özel toplulukta KOAİ sıklığını belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışma grubunu yalnızca erkeklerden oluşturma nedenimiz, huzurevi topluluğu içinde kadınlarının sayısının az olması, istatistiksel analiz yapmaya uygun olmamasıydı. Yine de mevcut sayıya göre bir tanımlayıcı değerlendirme yapılması başlangıçta düşünölmüşse de, huzurevinde yaşayan kadınların anketteki sorulara yanıt vermede zorlanmaları veya tutarlı yanıtlar verememeleri, solunum fonksiyon testine ise grubun yarısından çoğunun uyum sağlayamaması nedenleriyle kadınlar çalışma dışında bırakıldılar.

Çalışmada yer alan kişilerin ileri yaşta oluşu ve sosyokültürel düzeyleri göz önünde bulundurulduğunda anketin bir araştırmacı tarafından yüz yüze yöntemiyle, araştırmacının gereğinde yinelemelerle, ancak yorum yapmadan soruları yöneltmesi şeklinde gerçekleştirilmesiyle daha güvenilir sonuçlar alınacağı düşünülmüştür. Bu şekilde, katılımcılardan sorulara anladıkları biçimde yanıt vermeleri istendi ve hiçbir müdahale yapılmadan anketler tamamlanmış oldu.

Çalışmaya alma ve dışlama kriterlerine göre huzurevinde yaşayanların %71,7'sine ulaşılmış oldu. Dışlanan kişilerin çok ileri yaşta ve fiziksel kısıtlılıkta olması ve huzurevindeki günlük yaşam etkinliklerinin bütünüyle dışında yer almaları nedeniyle bu oranın seçilen özel topluluğu yansıttığı düşünülebilir.

İleri yaşlarda daha sık görüldüğü bilinen KOAH için, çalışma grubumuzun 73 olan yaş ortalaması, yaş açısından yüksek riskli bir toplulukta çalışma yapıldığını göstermektedir. Denizli ilinde yapılmış olan kronik bronşit prevalans çalışmasında 60 yaş ve üstü erkeklerde %17.1 bulunmuştu (123). Bizim çalışmamızda en az iki yıldır öksürük yakınması süren kişilerin oranı %15,5 ile bu değere yakın idi. Denizli ilindeki çalışmada (123), solunum fonksiyon testleri yapılmadığı için KOAH sıklığı olarak huzurevi ile karşılaştırma yapmak olanaksızdır. Yine de yakınmalara bakacak olursak, nefes darlığı yakınmasının şehirde, evlerinde yaşayan 60 yaş ve üzerindeki kişilerde (kadın-erkek bir arada değerlendirilmişken) %36.8 ve yalnızca erkeklere yaş ayrımı yapılmadan bakıldığında %23, bizim çalışmamızda değerlendirilen huzurevindeki erkeklerde %53,5 oranlarında bulunması, her ne kadar bire bir eş özelliklerde iki grup karşılaştırması yapılmamış olsa da KOAH sıklıklarında da gruplar arasında fark bulunacağını düşündürmektedir. Aynı şehirdeki, farklı yaşam koşulları söz konusu iken huzurevinde solunumsal sorunların daha sık olduğuna işaret eden bu veriler daha kapsamlı ve bu amaca yönelik tasarlanmış çalışmalarda ele alınmalıdır.

Denizli ilindeki kronik bronşit prevalans çalışmasındaki örneklemin eğitim durumu bilgileri ele alınıp huzurevi verilerimizle karşılaştırıldığında huzurevinde sosyokültürel düzeyin il geneline göre daha düşük olduğu bilgisi doğrulanmaktadır. Huzurevinde okur yazar olmayan ve yalnızca okur yazarlık düzeyinde olup okul eğitimi almamış olan erkek topluluğu huzurevinde yaşayan erkeklerin %59,2'sini

oluştururken bu oran Denizli ili örneklemindeki erkekler açısından %1,7 bulunmuştur (123). Yine Lise ve Üniversite/yüksekokul eğitimi almış olmak açısından oranlar sırasıyla, Denizli örneklemindeki erkeklerde %16 ve %24 (123), huzurevi erkeklerinde %2,8 ve %0'dır.

Çalışmamızın grubumuzun yaklaşık %80'inin ağır sigara içicisi olduğu şeklindeki bulgu çok dikkat çekicidir. Türkiye genelinde erkeklerde sigara içme prevalansı yaklaşık %50-60'lar civarındadır (28). Sigara içenlerin %50'sinde kronik bronşit ve %15-20'sinde de klinik olarak anlamlı boyutta KOAH gelişmektedir (13,14,17,22). Orta yaştaki sigara içen erkeklerde kronik bronşit %14 iken 70 yaşın üzerinde bu oranlar %40-45'leri bulmaktadır (23). Huzurevi topluluğumuzda, %39,1 oranında KOAH saptanması, KOAH tanısı konan ve konmayanlarda içilen sigara miktarları arasında fark bulunması, KOAH gelişiminde sigaranın rolünü bir kez daha vurgular niteliktedir.

Hiç sigara içmediğini belirten 5 kişiden birinde solunum fonksiyon tesiti sonucu KOAH saptandı. Tüm KOAH'lılar içinde bu oran % 5'e denk geliyordu. Bu kişi de yaklaşık 20 yıl kiremit fabrikalarında işçi olarak çalışmış, Sosyal Sigortalar Kurumundan emekli olmuştu. Bu bilgi, riskli iş kollarının iyi bilinmesi ve meslek öyküsünün alınmasının sigara içmeyen ancak KOAH tanısı alan kişilerdeki yararını göstermesi açısından anlamlı olduğunu göstermektedir.

İçilen sigara miktarı ile zorlu ekspirasyon 1. saniye volümündeki ( $FEV_1$ ) azalma hızı arasında kuvvetli bir doz yanıt ilişkisi vardır (135). Sigaranın etkileri sigara içiminin yoğunluğu ile doğru orantılı olarak artar (15). Çalışma grubundaki sigara içen veya sigarayı bırakmış kişilerden 20 paket.yıla kadar sigara anemnezi olan 11 kişiden 3 kişiye (% 27,3) GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konmuştur. Toplamda 20 paket.yıl üzerinde sigara içen 55 kişiden, 23 kişiye GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konmuştur; ki bu sayı da 20 paket.yıl üzerinde sigara içenlerin % 41,8'ine denk gelmektedir. Bu oran, sigara içim öyküsü yanında içilen miktarın da KOAH gelişim riskini artırmada önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır.

Düşük sosyoekonomik grupta bulunan kişilerde kronik bronşit prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (36,37). Çalışmamızda bu yönde yapılan

değerlendirmeler de bu bilgi ile uyumluydu. Kendilerinin ya da yakınlarının ekonomik olanakları yetersiz olduğu için huzurevinde kalmak zorunda kalan kişilerin bu durumları yaşamlarının huzurevinde kalmaya başlamalarından önceki dilimi için de geçerli olarak tanımlamaktaydılar. Yine çalışmamızda katılımcıların öğrenim düzeylerinin düşük olması yer aldıkları sosyal sınıfın özelliklerinden biri olarak görünmektedir.

Anketteki solunumsal yakınmalardan son iki yılda en az yılda üçer ay süreyle öksürük, balgam çıkarma sıklıkları sırasıyla %15,5 ve %18,3 olarak elde edilmiştir. Gün boyu öksürük tanımlayan 13 kişi iken 24 kişinin gün boyu balgam çıkardığını belirtmesi, sabah öksürüğünün 25 kişi, sabah balgamının 29 kişi tarafından tanımlanması yaş ortalaması ileri bir toplulukta solunumsal öykü almanın güçlüğüne ortaya koymuştur. Sigara içenlerin yaklaşık %50'sinde zaman içinde kronik bronşit geliştiği bilindiğine göre (13,14,17,22) gerçekte çalışmamızın toplam 66 kişilik sigara içen grubunda, beklenen sayıya yakın bir kronik bronşit sıklığı olduğu düşünülebilir.

En sık yakınma nefes darlığı olup huzurevi erkek topluluğunda yarıdan fazla orana denk gelmektedir (%53,7). Bu kişilerinde de çok büyük bir kısmı ağır eforlarla nefes darlığı geliştiğini belirtmesi solunumsal hastalığın genelde şiddetli olmadığını göstergesidir. Bu bulgular, GOLD kriterlerine göre solunum fonksiyonlarında obstrüksiyon kanıtlarının %39,1 hastada saptanması nedeniyle yalnızca yakınma varlığına dayanan tanının doğru olmayacağına işaret etmektedir. Oysa kısa etkili beta-2 agonist uygulaması öncesi FEV<sub>1</sub>/FVC oranı %70'in altında olanlar %59,4 idi. Öksürük ve balgam yakınmalarıyla ilgili uyumsuz durum yanında, ileri yaşta kardiyak nedenli nefes darlığının ayrımının yapılması önemlidir. Öte yandan, hava akımı kısıtlanması, en objektif biçimde SFT ile ortaya konabilmektedir. Semptomların obstrüksiyon varlığı ile ilişkisinin zayıf olduğu bilinmektedir (136).

Solunum sistemi muayenesinde ronküslerin duyulması, KOAH ile uyumlu olduğu bilinmektedir. Normal solunum sırasında duyulan ronküslerin hava yolu obstrüksiyonun derecesiyle ve bronkodilatatöre yanıt ile ilişkili olduğu saptanmıştır (88). Çalışmamızda ronküs duyulma sıklığının 34/71 (%47,8) olması, KOAH tanısı için hangi yöntemin daha uygun olduğu konusunda GOLD kriterlerinin hastaları saptamada yetersiz kalabileceği kuşkusunu doğurabilmektedir. Oysa bir başka

çalışmada, 45 yaş üzerinde, hiç sigara içmemiş kişilerde GOLD kriterleri ile olduğundan fazla KOAH tanısı konabileceği (overdiagnosis) gösterilmiştir (137).

Çalışma grubuna, daha önce kronik bronşit tanısı alıp almadıkları sorulduğunda 24 kişiden (%33,8) evet yanıtı alınmıştı. Bu kişiler kendi ifadeleri ile ‘müzmin bronşit’ tanısı aldıklarını söylemişlerdi. Oysa yalnızca 10 kişi daha önce solunum fonksiyon testi yapıldığını belirtmişti. Geri kalan %58,3 kişinin, kronik bronşit tanılı olmalarına karşın ilk kez solunum fonksiyonlarının değerlendirildiğini bildirmesi sağlık kuruluşlarında konan bu tanılara kronik obstrüktif hastalığın eşlik etmesi olasılığının göz ardı edildiğini düşündürmektedir. KOAH’lıların en iyi oranlarda dörtte birinin tanındığına ilişkin verilerin doğru olduğu, ülkemizde, özellikle de sağlık hizmetlerine erişimleri sınırlı topluluklarda bu oranın çok daha düşük kaldığı endişesine yol açmaktadır.

Çalışmamızda da GOLD kriterlerine göre Evre 4’te çok az hasta bulunması, yalnızca 4 kişinin hafif eforlarla da nefes darlığı yaşaması ve istirahatte nefes darlığı gelişen kimsenin saptanmamasını açıklamaktadır. Yine de Evre 3 olarak sınıflanan hastalarımız açısından değerlendirme yapıldığında, nefes darlığı şiddetinin fazla olmaması belki de subjektif bir tanımlama olan bu yakınmayı ileri yaş grubunda daha dikkatli yorumlamak gereğini ortaya koymaktadır. Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi için yaşlı kişilerde endikasyon belirlerken yakınmaların ağırlığından bağımsız karar verilmesi, KOAH hastalarının erken evrede yakalanmasına yardımcı olacaktır.

Bir çok risk faktörünü bir arada barındıran bu özel grupta kronik bronşit ve KOAH sıklığının daha yüksek bulunması beklenebilirdi. Risk faktörleri taşımalarına karşın 14 kişi solunum fonksiyon testi değerlendirmesi sonucunda KOAH tanısı almadı. Bu durum, söz konusu kişilerin duyarlı sigara içicisi grubunda olmayıp genetik yatkınlıklarının bulunmadığı şeklinde yorumlanabilir. Risk faktörlerini taşıyan bu özel bir toplulukta, göreceli olarak daha sağlıklı olan, eşlik eden hastalığı bulunmayan veya az sayıda, hafif olanların yaşamlarını sürdürebilmesi olasılığının çalışmamız sonuçlarını ne derecede etkilediğini saptamak olanaksızdır.



KOAH'ın epidemiyolojik çalışmaları içinde özellikli toplulukların ayrı bir önemi vardır. Tanı alan ve uygun tedaviye erişebilen hastaların oranının gerçek rakamlardan düşük olduğunun bilinmesi bu alandaki her tür uğraşı anlamlı yapmaktadır. Solunum fonksiyonları değerlendirilmeden obstrüksiyon kanıtı elde edilemeyeceği göz önünde bulundurulsa da yakınmaların doğru biçimde öğrenilmesi için özen gösterilmesi, fizik inceleme bulgularının fonksiyonel değerlendirmeyle ilişkisinin ortaya konması, risk faktörlerinin ayrıntısıyla saptanması, kısacası kişilerin çok yönlü ele alınması ve KOAH tanısında bu bileşenlerin anlamının ortaya net biçimde konulması için kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

KOAH tedavisi, genel olarak semptomlara göre düzenlenir ve bronkodilatörler, semptomatik KOAH tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmektedir (7,9). KOAH için Küresel Girişim kılavuzu 2003 güncellemesinde, uzun etkili bronkodilatörlerin kısa etkili formlara göre daha etkin ve kolay kullanılır olduğu yer almaktadır (138).

Uzun etkili bir antikolinerjik olan Tiotropiumun etki süresi 24 saatten fazladır ve bir yıl süreli geniş kapsamlı çalışmalar, spirometri bulgularında kararlı düzelme olduğunu ve tolerans gelişmediğini göstermiştir (139,140). Tiotropium aynı zamanda aşırı havalanma bulgularında azalmaya yol açtığı ve efor dispnesi ve egzersiz dayanıklılığında düzelme sağladığını gösteren çalışmalar vardır (141). Huzurevindeki KOAH prevalans çalışmamızda tanı almış, ağır olmayan KOAH'lı hastalarımızda tek ajan ile elde edilecek etkiyi araştırma düşüncesi ile Tiotropium seçilmesinin dayanakları bu bilgilerdir. Solunum fonksiyonları ve egzersiz toleransı parametreleri açısından 1 aylık sürede etkinlik ve özellikle yaşlı erkek popülasyonu olarak antikolinerjiklerin üriner yan etkilerine yatkın olma olasılığı taşıyan bu özel grupta güvenilirlik araştırmasının yararlı olacağı düşünülmüştür.

GOLD kriterlerine göre Evre 2 KOAH olan ve Evre 3 KOAH olup, FEV<sub>1</sub>'i %40'ın üzerinde olan, genel durumu iyi olan 41 kişi mevcuttu. Çeşitli nedenlerle çalışma dışında kalan hastalar çıktığında, tedavi süresi sonundaki kontrollerin tamamlanabildiği 33 hasta oldu. Başlangıçta hedeflenen sayıya erişilememiş olması büyük ölçüde, çalışma topluluğunu seçilmiş bir grup olarak huzurevi sakinleri ile sınırlı tutmamızdan kaynaklandı. Yine de çalışma başındaki, benzer sosyoekonomik

ve dış çevre koşullarına sahip, ileri bir yaş ortalamasına sahip bir topluluk üzerinde tiotropiumun etkisini ve güvenilirliğini araştırma kararı nedeniyle, az sayıdaki hasta sayıları ile istatistiksel analizleri nonparametrik yöntemlerle gerçekleştirerek olası en doğru verileri elde etmeye özen gösterildi.

GOLD kriterlerine göre, KOAH tanısı konabilmesi için postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub>/FVC değerinin %70'in altında olması gerekmektedir (11). Bu nedenle çalışmamızda hem plasebo grubunda hem de ilaç alan grupta bu oran çalışmaya başlamadan önce %70'in altında idi. Çalışma bitiminde, yine her iki grupta bu oranın ortalaması %70'in altında olmakla beraber ilaç alan grupta 69,16 (± 6,86) idi. İlaç alan grupta plasebo grubundan daha yüksek bulundu.

Casuri ve arkadaşlarının bir çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında tiotropium alan grupta başlangıç değerlerine göre sekizinci günde FEV<sub>1</sub>'de 0,1 L artış olduğu, bir yılın sonunda bu artışın 0,15 L olduğu belirtilmektedir (139). Yine, ilacın etkisinin çabuk başladığı ve istenen düzeye çok çabuk ulaşıldığı da bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda kısa sürede etkinlik araştırması tasarlanırken bir aylık bir süre seçilmesinin nedeni, KOAH'ta solunum fonksiyonlarında anlamlı bir artışın sağlanabilme olasılığının düşük olması ve egzersiz kapasitesinde değişiklik sağlanabilirlik açısından da inceleme yapılacak olmasıydı. Daha uzun bir süre izlem yapılamamasının nedeni ise, huzurevi topluluğundaki hareketlilik, kişilerin kendi istekleri ya da başka gerekçelerle huzurevinden ayrılmaları ya da yaşamlarını yitirebilmeleri idi. Beklenenin yüzdesi olarak FEV<sub>1</sub> değerleri üzerinden yapılan analizlerde ilaç grubunda bir aylık sürede ortaya çıkan artışın anlamlı olması, plaseboda bu artışın görülmemesi ilacın etkinliği için bir göstergedir.

Çalışmamızda plasebo ve ilaç alan grupta çalışma öncesi postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub> yüzdeleri hemen hemen aynı idi. Bir ay sonunda postbronkodilatatör solunum fonksiyon testi tekrar yapıldığında FEV<sub>1</sub> yüzdesinin %7'den fazla arttığı görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bir artışı (p=0,007). Plasebo alan grupta da artış olmakla beraber bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,509). Hasta sayısı az olmasına rağmen tiotropium ile kısa dönemde FEV<sub>1</sub>'de artış sağlandığı yorumu yapılabilir. Bu da hava yolu obstrüksiyonu şiddetinin azaldığı anlamına gelir. Stabil

KOAH'ta tiotropium kullanımını irdeleyen bir derlemede, FEV<sub>1</sub> ve FVC'de başlangıç değerlerine göre anlamlı artışlar olduğu, bu artışların plasebo ve ipratropium ile kıyaslandığında her ikisine göre çok daha fazla olduğu belirtilmektedir (142). Çalışmamızda, değerlerin çok düşük olmaması ve KOAH tedavisi ile SFT parametrelerinde dikkat çekici düzelme beklenmemesi, plasebo ile etken madde arasındaki farkın çok açılmamasına yol açmış olabilir.

Kısa dönemde tiotropium ile spirometrik testlerde düzelme olduğu bir çok yayında bildirilmesine rağmen, altı dakika yürüme testi ile egzersiz kapasitesi üzerindeki etkisini gösteren yayınlara literatürde fazla rastlanılmadı. Türkiye'den yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, orta ve ağır KOAH tanısı olan 44 kişilik bir grupta tiotropium kullanımının birinci ve üçüncü günlerinde altı dakika yürüme testi ile egzersiz kapasitesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır (143). Bu çalışmada kısa dönemde plasebo ile yürüme mesafesi, Borg skalasında dispne derecesi ve oksijen saturasyonunda artış anlamlı derecede bulunamamıştır.

Çalışmamızda altı dakika yürüme testinde ilaç alan grupta başlangıç değerlerine göre borg skalasında dispne miktarı ve bacak yorgunluğunda, oksijen saturasyonunda ve yürüme zamanında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da minimal artışlar kaydedildi. Hasta sayısının az olması dışında bu sonuca yol açtığı düşünülen bir durum da, borg skalasına göre dispne ve bacak yorgunluğu derecelerinin hastanın kendi ifade ettiği subjektif değerler olmasıdır. Bu sebeple başlangıç değerlerine göre anlamlı fark olmadığı gibi, plasebo grubunda da egzersiz dispne skoru ve bacak yorgunluğu skoru çok az da olsa daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda 6 dakikada yürünen ortalama mesafenin artışı, her iki grupta da tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlı düzeyde idi. KOAH'lı bir hastanın iki test arasında klinik olarak anlamlı bir farkı algılayabilmesi için altı dakika yürüme testinde ortaya çıkması gereken en az değişikliğin 54 m olduğu bildirilmiştir (144). Başlangıçta ilaç grubundaki hastaların daha uzun yürüdükleri göz önünde bulundurulduğunda, aynı düzeydeki artışı elde etmenin daha zor olacağı öngörülebilir. Yine yürüme dakikasının başlangıç değerine de bakıldığında ilaç grubunun egzersiz toleransının tedavi öncesinde plasebo grubununkinden daha iyi olduğu görülür.

Çalışmamızda altı dakika yürüme testinde plasebo alan grupta da başlangıç değerlerine göre, borg skalasında dispne miktarı ve bacak yorgunluğundaki azalma, yürüme mesafesindeki artma gözlenmiştir. Bu değişikliklerin önemli bir nedeninin, hekim tarafından kendileriyle özel olarak ilgilenilmesinden duydukları mutlulukla bu grubun da ellerinden gelen tüm gayreti gösterme çabaları olduğunu düşünmekteyiz.

Oksijen satürasyonunda anlamlı fark bulamamızın sebebini iki nedene bağladık. Birincisi, çalışmaya alınan hastaların genel durumları iyi idi. Büyük çoğunluğu GOLD kriterlerine göre hafif-orta KOAH idi. Ortalama postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub>'lerine bakıldığında hem plasebo grubu hem de ilaç alan grupta beklenenin %60'nın üzerinde idi. Hastaların oksijen satürasyonları 90'nın üzerindediydi, hiçbir olgu solunum yetmezliğinde değildi. Bir de oksijen dissosiasyon eğrisi göz önüne alındığında satürasyonun 90'nın üzerindeki değerlerinde parsiyel oksijen basıncının 60'ın üzerinde olduğu bilindiğinden, satürasyonun 90'nın üzerinde olduğu durumlarda değer kaç olduğu çok fazla da anlam ifade etmemektedir.

Bir ayın sonunda testin tekrar edilmesi ile yürüme mesafesi ve yürüme zamanında her iki grupta da artış gözlenmesinin, ne derece testin ikinci kez yapılıyor olmasına bağlı öğrenmiş olma etkisiyle gerçekleştiğini ayırt etmek olanaksızdır. Öğrenme etkisinin bilinmesi nedeniyle iki test uygulanıp en yüksek olan değerleri almak önerilmekte ve üçüncü bir testin sonucu değiştirmedeği bildirilmektedir (145). Bir de hastaların genel durumlarının iyi olmasının öğrenme ile birleşince sinerjistik etki yaptığı düşünülebilir.

Tiotropium güvenilirlik çalışmasında, idrar akımlarında tedavi öncesine göre her iki grupta da anlamlı fark gösterilememiş olması, ileri yaşta erkek topluluğunun antikolinerjiklerin olası üriner yan etkiler açısından sorun olmayacağı anlamına gelse de mesanede kalan idrar miktarı ilaç grubunda tedavi öncesine göre artmış bulunmuştur. Çok yüksek miktarlarda olmamasına karşın dikkat çeken bu bulguya dayanarak, riskli grupta antikolinerjik ilaçlar verildiğinde üriner yan etki gelişimi yönünde izlem yapılması önerilir.

Uzun etkili antikolinergik ilacın araştırmamızda kullanılacak bronkodilatör olarak seçilme nedenlerinin başında günde tek doz olarak kullanılmasının ilaç uyumunu artıracakğının düşünülmesi ve ileri yaştaki hasta topluluğunda yardımcı sağılık personelinin her bir ilaç dozunu uygulamada yardımını alabilmek sayesinde çift kör özelliğı sağlayabilme avantajı gelmektedir. Gerçekten de nakil ya da huzurevinden ayrılma gibi nedenlerle hareketliliğın yaşandığını bildiğimiz bu yaşlı bakım biriminde bir ay olarak kısa tuttuğumuz tedavi periyodunda çalışmadan ayrılmak zorunda kalan yalnızca iki hastamızın olması bir şans gibi görünmektedir. Daha fazla hasta sayıları ile ve daha uzun süre tedavi/izlemin yapılabilmesi halinde sonuçların gücünün artırılacağı düşünölmektedir. KOAH'ta hastalarımızın yaşam kalitelerini artırmanın hedefler arasında yer aldığı günümüzde bu yönde yapılacak araştırmalar da tedavi önerilerine ışık tutacaktır.

## 6. SONUÇLAR

1. Denizli Huzurevinde erkek popülasyonunda KOAH prevalansı çalışmasına katılanların yapılan solunum fonksiyon testi sonucunda bulunan ortalama FEV<sub>1</sub> değeri  $1,70 \pm 0,63$  L idi (0,42-3,22). GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı alanların postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>'i  $1,35 \pm 0,43$  L idi.
2. GOLD kriterlerine göre yapılan solunum fonksiyon testi sonucunda 27 kişiye (%39,1) KOAH tanısı kondu.. Bu kişilerin postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> (beklenenin %) düzeylerine göre şiddet belirlemesi yapıldığında ise, 1 kişi Evre 1 (%1,4), 11 kişi Evre 2 (%15,5), 10 kişi Evre3 (% 14,1), 5 kişi Evre 4 ( %7,0) olarak tespit edildi.
3. Çalışma grubunun içtiği sigara ortalama  $54,76 \pm 40,34$  paket.yıldı. (0-150 paket.yıl) GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konan 27 kişinin içtiği sigara ortalama  $65,67 \pm 41,03$  paket.yıl iken KOAH tanısı konmayan grupta ise içilen sigara miktarı ortalama  $48,07 \pm 38,86$  paket.yıl idi.
4. Öksürük ve balgam yakınmaları açısından sorgulama yapıldığında, en sık sabah balgamı ve sabah öksürüğünden yakınıldığı belirlendi. Sabah kalkınca balgam çıkardığını söyleyenler 29 kişi idi. (%40,8). Bu kişilerin 24'ü ise balgamının gün boyu sürdüğünü söyledi (%33,8). Sabah öksürüğünden şikayet edenler 25 kişi idi (%35,2). Bu kişilerin 13'ü öksürüğünün gün boyu sürdüğünü belirtti (toplamın %18,3'ü).
5. Hava akımı kısıtlanmasına işaret edecek yakınmalar arasında 38 kişi nefes darlığı hissettiğini bildirdi (%53,5). Bu yakınma, genel olarak solunumsal yakınmalara bakıldığında da en sık olandı.
6. Solunum sistemi muayenesinde solunumsal bulgu olarak 34 kişide ronküs duyuldu (%47,88). Bu kişilerin 15 tanesinde bilateral ekspiratuar ronküs duyulurken hem de solunum seslerinde azalma tespit edildi (%21,1).

7. Çalışma yapıldığında ilaç kullandığını belirten 16 kişi vardı (% 22,5). 10 hasta düzensiz olarak, gereğinde kısa etkili  $\beta_2$  agonist kullanmaktaydı. Hiçbir hasta uzun etkili antikolinergik olan tiotropium kullanmamaktaydı.
8. Çalışma grubundan hiç kimse yüksek okula gitmemişken orta ve lise öğrenimi gören sadece 7 kişi bulunmaktaydı (%9,8). Hiç okuma yazma bilmeyenler ile sadece okur yazar olanlar toplam 42 kişiydi (59,2).
9. Hem ilaç hem de plasebo grubunun post bronkodilatatör FEV<sub>1</sub> değerlerinin yüzdesi, çalışma başlamadan önce istatistiksel fark göstermedi. Çalışma sonunda plasebo grubunun FEV<sub>1</sub> yüzde değerinde çok az da olsa bir artma görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değilken (p=0,509) ilaç alan gruptaki çalışma sonundaki FEV<sub>1</sub> yüzde değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( p= 0,007).
10. FEV<sub>1</sub>/FVC oranı hem plasebo grubunda hem de ilaç alan grupta tedavi başlamadan önce %70'in altında idi. Bir ayın sonunda ise her iki grupta da FEV<sub>1</sub>/FVC oranı başlangıca göre artış düzeyi anlamlı olmakla beraber halen %70'in altındaydı. Etken madde grubunda gözlenen artış plasebo grubundan daha anlamlı düzeyde bulundu.
11. KOAH'lı hastaların tedavi öncesi istirahat halindeki dispne algıları ve bacak yorgunluğu, Borg skalasına göre değerlendirildiğinde tedavi sonunda ilaç alan grupta plaseboya göre daha iyiydi. Her iki parametrede tedavi sonunda ilaç alan grupta borg skalasına göre birin altındaydı (Borg skalasında bir = çok hafif dipne hissi veya bacak yorgunluğu).
12. Hem plasebo hem de ilaç alan grupta başlangıçta istirahat halindeki oksijen satürasyon değerleri benzer düzeylerdeydi. İlaç alan grupta istirahat halindeki oksijen satürasyon değerinin tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaklaşık %1 arttığı görüldü.

13. Tedavi başlamadan önce plasebo grubunda egzersiz dispne hissi borg skalasına göre ilkinin biraz üzerindeyken bir ayın sonunda tedavi bitiminde ise plasebo grubundaki egzersiz dispne hissi Borg skalasına göre ikiye çok yakın bir değerd. İlaç alan grupta ise tedavinin öncesindeki ve sonrasındaki dispne algıları borg skalasına göre birin üzerinde ikinin altında idi. (Borg sklasına göre iki = hafif dispne hissi)
14. Plasebo grubunda tedavi öncesi ve sonrası hastaların algıladığı bacak yorgunluğu borg skalasına göre üçe çok yakın değerler olarak bulunurken, ilaç alan grupta ise hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında hastaların algıladığı egzersiz bacak yorgunluğu değerleri borg skalasına göre ikinin altında ve ikiye yakın değerlerdi. (Borg skalasına göre üç=orta bacak yorgunluğu)
15. Tedavinin bitiminde plasebo grubunda egzersiz sonrası satürasyon %1 artarken, ilaç alan grupta ise tedaviden önceki değerinden bir miktar düşük olmakla beraber yine de plasebo alan gruptaki satürasyon değerinden yüksekti.
16. Plasebo alan grup, tedavi öncesinde ilaç alan gruptan yaklaşık 15 metre daha az yürümüştü. Her iki grup, tedavi sonrasında ortalama olarak aynı mesafeyi yürüdüler (304 metre).
17. Toplam 360 saniye olan altı dakika yürüme testinde, hastaların toplam yürüdüğü süre, plasebo alan grupta tedavi öncesine göre artarken, ilaç alan grupta ise tedavi öncesi ve sonrasında birbirine çok yakındı ve ilaç alan grup, tedavi dönemi sonunda 360 saniyeyi tamamladı.
18. Üroflovetrik incelemeden sonra ultrason ile mesanede kalan idrar miktarının ölçümü yapıldığında, plasebo grubunda tedavi öncesine göre yaklaşık 15 ml daha az miktarda idrar kaldığı görüldü. İlaç alan grupta ise tedavi bitimindeki ölçümde saptanan mesanede kalan idrar miktarı, başlangıca göre 20 ml'den fazla idi. Bu da istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,025$ ).



## 7. ÖZET

### DENİZLİ HUZUREVİNDE KOAH PREVALANSI VE KOAH TEDAVİSİNDE UZUN ETKİLİ ANTİKOLİNERJİĞİN KISA SÜRELİ ETKİNLİK VE GÜVENİRLİLİK ÇALIŞMASI

**Amaç:** Genel olarak ileri yaşta, sosyoekonomik düzeyi düşük olan kişilerin oluşturduğu huzurevi toplumunda, KOAH sıklığının ve KOAH tedavisinde yeni kullanım alanı bulan uzun etkili antikolinerginin, kısa süreli etkinlik ve güvenirliliğinin araştırılması.

**Metod:** Denizli huzurevinde yaşayan çalışma kriterlerini sağlayan 71 erkeğe, European Community Respiratory Health Survey II (ECRHS II) anketinden modifiye edilerek hazırlanan anket, hekim tarafından yüz yüze uygulandı. Solunum fonksiyon testi ile, GOLD kriterlerine göre KOAH prevalansı bulundu. GOLD kriterlerine göre Evre2 hastalar ve Evre3 olup FEV<sub>1</sub>'i %40'ın üzerinde olanlar, randomizasyonla ikiye ayrılıp çift kör plasebo kontrollü çalışmaya alındı. Etkin madde (tiotropium) ve plasebo aynı tip cihazla bir ay günde tek doz uygulandı. Çalışma öncesi ve sonrasında SFT, altı dakika yürüme testi ve üroflovetrik inceleme yapıldı.

**Bulgular:** En sık solunumsal yakınma nefes darlığıydı (%53,5). Bunu %40,8 ile sabah balgamı ve %35,2 sabah öksürüğü takip etti. GOLD kriterlerine göre 27 kişiye (%39,1) KOAH tanısı kondu. En fazla hasta, Evre 2 ve 3 grubunda yer almaktaydı (%29,6). KOAH tanısı alanların içtiği sigara ortalama 65,67 ± 41,03 paket.yıldı. Çalışma sonunda ilaç alan gruptaki FEV<sub>1</sub> yüzde değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( p= 0,007). Çalışma sonunda hem istirahat hem de egzersiz satürasyon değeri ilaç alan grupta, plasebo alan gruba göre yüksekti. İlaç alan grup çalışma sonunda toplam 360 saniye olan altı dakika yürüme testini tamamlarken her iki grup ortalama olarak aynı mesafeyi yürüdüler (304 metre). Üroflovetrik inceleme sonrasında ilaç alan grupta çalışma bitimindeki ölçümde saptanan mesanede kalan idrar miktarı, başlangıca göre 20 ml'den fazla idi. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,025).

**Sonuç:** Eğitim ve gelir düzeyi düşük, sigara öyküsü yoğun olan huzurevi erkek topluluğunda KOAH prevalansı yüksek bulundu. Her ne kadar antikolinerjik tedavisi solunum fonksiyonlarını düzELTSede yaşlılarda üriner yan etkiler açısından dikkatli izlenmelidir.

## 8. YABANCI DİL ÖZETİ

### PREVALENCE OF COPD IN DENİZLİ RESTING HOUSE AND SHORT TERM EFFICIENCY AND SAFETY OF LONG ACTING ANTICHOLINERGICS IN COPD THERAPY

**Aim:** To investigate the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among the population lived in resting house who were at advanced aged and poor socioeconomic status. We also studied short term efficiency and safety of long acting anticholinergics in COPD therapy.

**Methods:** Seventy-one male subjects filled a questionnaire which was modified from European Community Respiratory Health Survey II (ECRHS II) that was applied face to face by a physician. COPD prevalence was detected according to GOLD criteria. Double blind placebo controlled randomized two groups were formed according to stage II and stage 3 but FEV<sub>1</sub> less than 40%. Tiotropium or placebo treatment was applied by similar equipment once a day. Pulmonary function tests (PFTs), six minute walking tests, and uroflowmeter were applied to the patients.

**Results:** The most frequent respiratory symptom was dyspnea (53.5%), followed by morning expectoration (40.8%) and morning cough (35.2%). According to GOLD criteria, 27 males have been diagnosed as COPD. Most of the cases were in Stage 2 and 3 (29.6%). Mean cigarette smoking was 65.67±41.03 pacs.year. In the drug group, there was a statistically significant improvement in FEV<sub>1</sub> %pred (p=0.007). In comparison with placebo group, the oxygen saturation at rest and exercise were higher in the Tiotropium group. All the patients in Tiotropium group were completed 6 minute duration and in both groups walking distance was same (304m). By uroflowmeter examination, the residue urine was increased 20ml with Tiotropium treatment. When compared with the placebo group, the difference was statistically significant.

**Conclusion:** The COPD prevalence was found high among the resting house male residents, whom the level of education and income was low and the smoking

was frequent. However the anticholinergic treatment improves pulmonary function, it must be supervised carefully according to urinary side effects in elderly.

## KAYNAKLAR

1. Piquette CA, Rennard S, Snider G. Chronic Bronchitis and Emphysema. Respiratory Medicine. In: Murray J, Nadel J (eds), 3 th ed, Philadelphia:WB Saunders Company 2000; 1:199-201.
2. Sherril D, Lebowitz M, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 1990; 11: 375-87.
3. Stebbings JHJ. Chronic respiratory disease among non-smokers in Hagerstown, Maryland. Envir Res 1971; 4: 213-32.
4. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City. Heart Study. Eur Respir J 1999; 13(5): 1109-14.
5. Mormot MG, Shipley MJ. Do socioeconomic differances in mortality persist after retirement? 25 year follow up of civil servants from the first Whitehall study. BMJ 1996; 313: 1177-80.
6. Burrows B, Niden AH, Fletcher CM, Jones NL. Clinical types of chronic obstructive lung disaseease in London and in Chicago. Am Rev Respir Dis 1964; 90: 14-27.
7. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-121.
8. Siafakas NM, Vermeine P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease ( COPD): Eurepean Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1995; 8: 1398-1420.
9. World Health Organisation. Global Initiative for COPD. National Institutes of Health Pub, April 2001: 1-25.
10. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council di dispnoea scala as a measure of disabilitiy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54: 581-6.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Disease (GOLD) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI / WHO Workshop Report. Updated 2004.

12. British Thoracic Society. Guidelines for measurement of respiratory function. *Respir Med* 1994; 88:165-94.
13. Demir R. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Tanım, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. *T Klin J Thorax Dis* 2003, 1: 1-6.
14. Uçan ES, Kocabaş A. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi*, Cilt 1 Ek 2, 2000.
15. Samurkaşoğlu B. KOAH, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. İn Saryal SB, Acıcan T (ed): *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*. Ankara: bilimsel tıp yayınevi, 2003:9-20.
16. Saraçoğlu İ: Kronik Bronşit. İn Özyardımcı N (ed): *Nonspesifik Akciğer Hastalıkları*. Bursa; Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999: 360-375.
17. Akar B, Özyardımcı N: Kronik bronşit ve sigara. *Akviğer Arşivi*: 2002; 1: 45-48.
18. Wilson R, Wilson CB: Defining subsets of patients with chronic bronchitis. *Chest* 1997; 112 (6 Suppl): 303-309.
19. Matthay RA, Arroliga AC: Chronic Airway Disease. In Bennet JC, Plum F (eds): *Cecil Textbook of Medicine*. 20 th ed. Pliladelphia, WB Saunders, 1996, p 381-389.
20. Çelik G, Erdem F, Alper D. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İn Numanoğlu N (ed): *Solunum Sistemi ve Hastalıkları 2001*, s379-400.
21. Karlıkaya C. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı-ders notları. 1999 (<http://celalkarlikaya.trakya.edu.tr/koah.htm>)
22. Mannino DM: COPD epidemiology, prevalence, morbidity and mortality and disease heterogeneity. *Chest* 2002;121:s121-126.
23. Demir AU: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı epidemiyolojisi. İn Çöplü L (ed): *Modern Tıp Seminerleri-23: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2002, s11-23.
24. Benowitz NL. Tobacco. In Bennet JC, Plum F (eds): *Cecil Textbook of Medicine*. 20 th ed. Pliladelphia, WB Saunders, 1996, p33-38.
25. Thom TJ. International comparision in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989;140: 527-534.

26. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality: Chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, 1998.
27. Bresnitz EA: Epidemiology of advanced lung disease in the United States. Clin in Chest Med 1997; 18(3):421-33.
28. Emri S: Sigara ve Sağlık. İn Barış Yİ (ed): Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım. Ankara Atlas Kitapçılık, 3. baskı,1998; 471-491.
29. Hanrahan Cochair JP, Sherman CB, Bresnitz EA, Emmons KM, Mannino DM: Cigarette smoking and health. Am Respir Crit Care Med 1996;153(2):861-865.
30. Behr J, Nowak D. Tobacco smoke and respiratory disease. In: D'Amato G, Holgate ST;eds. The Impact of Air Pollution on Respiratory Health. First Ed. Sheffield: ERS Journals Ltd. Eur Respir Mon, 2002;21:161-79.
31. Long W, Tate RB, Neuman M, Manfreda J, Becker AB, Anthonisen NR: Respiratory symptoms in a susceptible population due to burning of agricultural residue. Chest 1998;113(2): 351-7.
32. Fişekçi F, Özkurt S, Başer S, Daloğlu G, Hacıoğlu M: Kronik obstrüktif Akciğer hastalığı (KOA) alevlenmeleri ve hava kirliliği. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 25.Ulusal Kongresi Özet Kitabı. İstanbul, 5-9 Haziran 1999, TP-097.
33. Chhabra SK, Chhabra P, Rajpal S: Ambient air pollution and chronic respiratory morbidity in Delhi. Archives of Environmental Health v 56 no1 (Jan/Feb.2001) p 58-64.
34. Barış Yİ: Biomass ve Solunum Sistemi. İn Barış Yİ (ed): Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım. Ankara, Atlas Kitapçılık, 3. baskı, 1998;493-495.
35. Uzaslan EK: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında genel tedavi ilkeleri. Akciğer Arşivi:2000;2:
36. Bobadilla A, Guerra S, Barbee R: How accurate is the self-reported diagnosis of chronic bronchitis? Chest 2002; 122(4); 1234-1239.
37. Prescott E, Vestbo J: Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54: 737-741.
38. Özol D, Öktem S: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve beslenme. Akciğer Arşivi:2001;1:40-44.

39. Brown SE, Ligh RW. What is now known about protein-energy depletion: When COPD patients are malnourished. *J Respir Dis* 1983; 36-50.
40. Çıkrıkçıoğlu UÖ. KOAH'ta beslenme sorunları. *Solunum Hastalıkları* 1989; 9(1): 215-23.
41. Gray-Donald, K, Gibbosns L, Shapiro S, Macklem PT, Nutritional status and mortality in COPD. *Am J R espir Crit Care Med* 1995; 153: 961-6.
42. Palange P, Forte S, Felli A, Galassetti P. Nutritional state and exercise tolerance in patients with COPD. *Chest* 1995; 107: 1206-12.
43. Hogg JC: Choronic bronchitis: The role of viruses. *Semin Respir Infect* 2000;15(1): 32-40.
44. Hogg JC: Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and astma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: p71-75.
45. Meshi B, Vitalis TZ, Ionescu D, Elliot WM, Liu C, Wang X-D, Hayashi S, Hogg JC:Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflamatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:52-57.
46. Su H: ATS statement-cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1579-80
47. Karlıkaya C, Öztuna F, Solak ZA, Özkan M, Örsel O: Tütün Kontrolü. *Toraks Dergisi*, 2006; 7(1): 51-64.
48. Fraser RS, Müller NL, Colman NC, Pare PD. Chronic obstructive pulmonary disease. *Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest*, 4th ed. VolIII. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 2168-2264.
49. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48:1185-91 discussion 1191-3.
50. Varkey DM. Chronic obstructive pulmonary disease in women:exploring gender differences. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:98-103.
51. Weiss ST, DeMeo DL, Postma DS. COPD: problems in diagnosis and measurement. *Eur Respir J* 2003; 41(suppl):p4-12.
52. Silvermann EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, Denish P, Silvermann RA, Celedon JC, Reilly JJ, Ginns LC, Speizer FE: Gender-Related differences in severe, early –onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2152-2158.



53. Marang-van de Mheen PJ, Smith GD, Hart CL, Hole DJ: are women more sensitive to smoking than men? Finding from the Renfrew and Paisley study. *Int J Epidemiol* 2001; 30:787-792.
54. Stephen I, Rennard MD: COPD :Overview of definitions epidemiology and factors influencing its development. *Chest* 1998;113:p235-241.
55. Gold DR, Wang X, Wipjy D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931-937.
56. Kerstjens HAM, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV<sub>1</sub> by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997 52: 820-827.
57. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP, for the Lung Health Study Research Group Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Res Crit Care Med* 2002; 166: 675-679.
58. Sherk PA, Grossman RF: Chronic obstructive pulmonary disease. The Chronic Obstructive pulmonary Disease Exacerbation. *Clin Chest Med* 2000; 21(4): 705-21.
59. Dureil B. Risk of anesthesia in respiratory diseases. *Presse Med* 1991; 26:1223-9.
60. Petty TL: COPD in Perspective. *Chest* 2002;121: p116-120.
61. Gülez İ. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Patogenez, Patoloji ve Patofizyoloji. *T Klin J Thorax Dis* 2003, 2: 7-12.
62. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon İn Saryal SB, Acıcan T (ed): *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*:2:s21-33.
63. Calverley PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: Symptoms and signs. *Eur Respir Mon* 1998;7:6-24.
64. Petty TL. COPD: Clinical Phenotypes. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2002; 15 (4):341-351.
65. Clark KD, Wardrobe-Wong N, Elliot JJ, Gill P, Tait NP, Snashall PD: Patterns of lung disease in a 'Normal' smoking population. *Chest* 2001;120: 743-747.
66. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim. İn Umut S, Erdinç E (ed): *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları, Sayı 2, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2000: s8-25.

67. Altın R. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Klinik Özellikler. T Klin J Thorax Dis 2003, 3: 13-17.
68. Agusti AGN: The science of symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Rev 1999; 9: 160-4.
69. Demir G, Acıcan T. KOAH'da Klinik Yaklaşım ve Dispnenin Değerlendirilmesi. İn Saryal SB, Acıcan T (ed): Güncel Bilgiler Işığında KOAH, 3: s35-48.
70. Moretti M, Lopez-Vidriero MT, Daiva D, Clarke SW: Relationship between bronchial reversibility and tracheobronchial clearance in patients with chronic bronchitis. Thorax 1997; 52: 176-180.
71. Weiser PC, Mahler DA, Ryan KP. Dyspnea: Semptom assessment and management, Hodgkin JE, ed. Pulmonary Rehabilitation. Philadelphia:JB Lippincott Company; 1999:478-512.
72. Mahler DA, Horowitz MB. Clinical evaluation of exertional dyspnea Clinics in Chest Med. 1994; 15:259-269.
73. American Thoracic Society. 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159:1666-82.
74. Ries AL, Carlin BW, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Celli BR, Emery CF et all. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidencebased guidelines. ACCP/AACVPR pulmonary rehabilitation guidelines panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Chest 1997;112:1363-1396.
75. Akkoca Ö, Öner F, Saryal S. The relationship between dyspnea and pulmonary functions, arterial blood gases and exercise capacity in patients with COPD. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2001; 49: 431-438.
76. Gürsel G. Klinik. İn: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İn: Türkan Tatlıcıoğlu, ed. Toraks Derneği Ankara Şubesi Yayını. 1996: 12-5.
77. Hunter AMB, Carey MA, Larsh HW. The nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Erv Respir Dis 1981; 124: 376-81.
78. Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2000; 6(2): 110-5.

79. Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 1856-61.
80. Wilson DO, Rogers MR, Wright E, Anthonisen RN. Body weight in COPD. The National Institutes of Health Intermittent Positive Pressure Breathing Trial *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1435-38.
81. Brown SE, Ligh RW. What is now known about protein-energy depletion: When COPD patients are malnourished. *J Respir Dis* 1983: 36-50.
82. Çıkrıkçioğlu UÖ. KOAH'ta beslenme sorunları. *Solunum Hastalıkları* 1989; 9(1): 215-23.
83. Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5): 1033-47.
84. Ede LV, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999;54:688-92.
85. Özcan S. Psikiatrik tıp: Konsültasyon-Liyezon 1993; 83-117.
86. Geenberg GD, Ryan JJ, Bourlier PF. Psychological and neuropsychological aspects of COPD. *Psychosomatics* 1985; 26:29-33.
87. Badgett RC, Tanaka DV, Hunt DK, et al. Can moderate COPD be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94: 188-96.
88. Marini JJ, Piersn DJ, Hudson LD, Laksminarayan S. The signifance of wheezing in chronic airflow obstruction.
89. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symtoms and signs of COPD. Cherniack. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 357-64.*
90. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intem Med* 1987;106:196-204.
91. Miravittles M. Exacerbations of COPD: When are bacteria important? *Eur Respir J* 2002;20 ( Suppl 36): 9-19.
92. Saryal SB. *Solunum2:2000.;s112-125.*

93. Grippi MA, Metzger LF, Sacks AV, Fishman AP. Pulmonary function testing. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. Fishman's pulmonary diseases and disorders 3rd ed. NewYork, McGrawHill1998;533-574.
94. ATS statement Standardization of spirometry- 1994 update. . Am J Respir Crit Care Med ATS statement: Standardization of spirometry- 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1107-1136.
95. Morris JF, Temple WP, Koski A. Normal values for the ratio of one-second forced expiratory volume to forced vital capacity. Am Rev Respir Dis 1973;108:1000-1003.
96. Quanjer Ph.H, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur Respir J 1993;6:5-40.
97. Ruppel G. Manual of pulmonary function testing St Louis, Mosby, 1991.
98. Milic-Emili J, Koulouris NG, D'Angelo E. Spirometry and flow-volume loops. Eur Respir Mon 1999;12:20-32.
99. Lopata M. Assessment of lung mechanics Cherniack NS, Altose MD, Homma I, eds Rehabilitation of the patient with respiratory Disease. NewYork, McGrawHill, 1999:205-215.
100. Leff AR, Schumacker PT. Respiratory physiology.Basics and applications. Philadelphia WB Saunders,1993.
101. American Thoracic Society Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991;144:1202-1218.
102. Mapel DW, Picchi MA, Hurley JS et all: Utilization in COPD. Patients Characteristics and Diagnostic Evaluation. Chest 200; 117 (5 suppl 2): s346-53.
103. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ: Gender bias in the diagnosis of COPD. Chest 2001; 119 (6):1691-5.
104. Celli BR: The importance of spirometry in COPD and Asthma: Effect on approach to management. Chest 200; 117 (2 suppl): s15-9.
105. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in COPD. Clin Chest Med 1994; 15:305-26.
106. Saryal SB. Solunum Fonksiyon Testleri. İn Saryal SB, Acıcan T (ed): Güncel Bilgiler Işığında KOAH,4: s49-69.

107. Kart L. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Tanı Yöntemleri. *T Klin J Thorax Dis* 2003, 4: 18-23.
108. Singh SJ, Morgan MD, Scott D, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction *Thorax* 1992; 47: 1019-24.
109. Karapolat H, Durmaz B, Nalbantgil D, Durmaz İ. Kalp yetersizliğinde yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2006;6:327-32.
110. McGavin, C. R., S. P. Gupta, and G. J. R. McHardy. 1976. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *B.M.J.* 1: 822-823.
111. Butland, R. J., J. Pang, E. R. Gross, A. A. Woodcock, and D. Geddes. 1982. Two-, six-, and twelve-minute walking tests in respiratory disease. *B.M.J.* 284: 1607-1608.
112. Stevens D, Elpern E, Sharma K, Szidon P, Ankin M, Ketsen S. Comparison of Hallway and Treadmill Six-minute Walk Tests. *Am J Respir Crit Care Med.* Volume 160 Number 5 November 1999,1540-1543.
113. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1683-1689.
114. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; 6:253-8.
115. Ball P, Make B: Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. *Chest* 1998; (3 Suppl): p199-204.
116. Kocabas A ve ark. BOLD-Adana çalışması (Yayınlanmamış çalışma)
117. Wollmer WM. Epidemiology of COPD: overview and the US perspective. *Eur Respir J* 2003; 22: Supr 43: 15-35.
118. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
119. Murray CJL, Lopez AD: Evidence-Based Health Policy. Lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274 (5288):740-3.
120. World Health Organisation. World Health Report. Geneva: World Health Organisation; 2000.

121. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24:3-18.
122. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. SB APK Dairesi Yayınları, Ankara; 1995.
123. Hacıoğlu M. Denizli il Merkezindeki erişkinlerde kronik bronşit prevalansı ve etkileyen risk faktörleri. Uzmanlık tezi, Denizli 2003.
124. Ulusal hastalık yükü çalışması sonuçları: UHY-ME Çalışması, 2000 (Yayınlanmamış çalışma)
125. Akkoca Ö. Bronkodilatatör tedaviler İn Saryal SB, Acıcan T (ed): *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*:2:s107-127.
126. Witek TJ, et all. Spector SS (ed). *Anticholinergic agents in the upper and lower airways*. New York; Marcel Dekker, Inc. 1999; 137-152.
127. Hansel TT, Barnes PJ. *Drugs of today* 2002, 38(9): 585-600.,
128. Spiriva ürün prospektüsü.
129. Montnemery P, Nyberg P, Bengtsson P, Eliot A, Lofdahl CG, Lindholm LH: Prevalence of obstructive lung diseases and respiratory symptoms in relation to living environment and socio-economic group. *Respir Med* 2001 95 (9): 744-52.
130. Meren M, Jannus-Pruljan L, Loit HM, Polluste J, Jönsson E, Lundback B, Kiviloog J: Asthma, chronic bronchitis and respiratory symptoms among adults in Estonia according to a postal questionnaire. *Respir Med* 2001; 95 (12): 954-64.
131. Respiratory questionnaire. In Fishman AP (ed): *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Third ed. USA, Mc Graw-Hill, 1998; Volume 1, Appendix A: A1-A3.
132. Strecher VJ, Marcus A, Bishop K, Fleisher L, Stengle W, Levinson A, Fairclough DL, Wolfe P, Morra M, Davis S, Warnecke R, Heimendinger J, Nowak M. A randomized controlled trial of multiple tailored messages for smoking cessation among callers to the cancer information service. *J Health Commun* 2005;10 Suppl 1:105-18.
133. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999 Mar 4; 340 (9): 685-91.

134. Smith SS, Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Jamerson B, Fiore MC, Baker TB. Targeting smokers at increased risk for relapse: treating women and those with a history of depression *Nicotine Tob Res* 2003 Feb, 5(1): 99-109.
135. Burros B, Knudson RJ, Cline MG, LeboWitz MD. Quantitative relationship between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Respir Dis* 1977; 115: 195-205.
136. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, inter observer agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-758.
137. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20:117-1122.
138. Global Initiative for Chronic Obstructive Disease (GOLD) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI / WHO Workshop Report. February 8, 2006.
139. Casaburi, R, Mahler, DA, Jones, PW, et al A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19,217-224.
140. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19:209-216.
141. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832-840.
142. RG Barr, J Bourbeau, CA Camargo, FS Ram Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease Review. Art. No.: CD002876. DOI: 10.1002/14651858.CD002876.pub2.
143. Okudan N, Gök M, Gökbel H Single dose of tiotropium improves the 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2006 184(4): 201-204.
144. DA Redelmeier, AM Bayoumi, RS Goldstein and GH Guyatt Interpreting small differences in functional status: The six minute walk test in chronic lung

disease patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med Vol 155, No.4 , 04 1997,1278-1282.

145. Rabinovich RA, Vilaro J, Roca J. Evaluation Exercise Tolerance in COPD Patients: The 6 Minute Walking Test. Arch Bronconeumol 2004; 40 (2): 80-85.



## 10. EK (1)

### Denizli Huzurevinde KOAH Prevelansı

#### A) Genel

Yaş:

Doğum yeri:

Medeni hali: 1)Evli 2)Dul 3)Bekar

Ne kadar zamandır huzurevinde yaşıyorsunuz:

Daha önce yaşadığınız iller ve süreleri:

Eğitim durumunuz: 1)Okur yazar değil 2)okur yazar 3)ilk öğretim  
4)orta 5)lise 6)yüksek okul

Aylık geliriniz:

Yaşadığınız huzurevinde rutubet var mı: 1) var 2) yok

Kaldığınız odadaki kişi sayısı:

Daha önce hiç tezek yakarak ısındınız mı:

Daha önce beyaz topraklı evde yaşadınız mı:

Daha önce hangi işlerde ne kadar süre ile çalıştınız:

#### B) Sigara

1)Hiç içmedim

2)İçiyorum

a)Kaç yaşında sigara içmeye başladınız:

b)Kaç yıldır sigara içiyorsunuz:

c)Günde kaç tane içiyorsunuz:

3)Bıraktım

a)Kaç yaşında bıraktınız:

b)Kaç yıldır içmiyorsunuz:

c)Kaç yıl içtiniz:

d)Günde kaç adet içtiniz:

#### C) Özgeçmiş Geçirdiğiniz veya şu an var olan hastalıklarınız

1)Yok 2)Tüberküloz 3)Pnömoni 4)Plörezi 5)Astım 6)KOAH  
7)Kalp hastalığı 8)Hipertansiyon 9)Diabet 10)Herhangi bir kanser

#### D) Soygeçmiş

1)Yok 2)Tüberküloz 3)Astım 4)KOAH 5)Akciğer kanseri  
6)Kalp hastalığı 7)Hipertansiyon 8)Diabet

## E)Semptomlar

1)Öksürük ( 1.ve 2. soruya cevap hayır ise 5. soruya geçiniz )

- 1-Genellikle sabahları öksürüğünüz olur mu? A)Evet B)Hayır  
2-Günün diğer zamanlarında öksürüğünüz olur mu? A)Evet B)Hayır  
3-Yılda toplam 3 aydan daha uzun süren öksürüğünüz olur mu? A)Evet B)Hayır  
4-İki yıldan daha uzun süreden beri öksürüğünüz oluyor mu? A)Evet B)Hayır

*Evet ise kaç yıldır:*

2)**Balgam** ( 5.ve 6. soruya cevap hayır ise 9. soruya geçiniz )

5-Genellikle sabahları öksürükle birlikte balgam çıkarıyor musunuz?

A)Evet B)Hayır

6-Günün herhangi bir zamanında balgam çıkarıyor musunuz?

A)Evet B)Hayır

7-Yılda toplam 3 aydan fazla balgam çıkarıyor musunuz?

A)Evet B)Hayır

8-İki yıldan daha uzun süredir balgam çıkarıyor musunuz?

A)Evet B)Hayır

*Evet ise kaç yıldır:*

## 3)Nefes darlığı

9-Şu durumlardan hangilerinde NEFES DARLIĞI şikayetiniz olur?

- |                                |                                       |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| a-Hiç olmaz                    | g-Giyinir- soyunurken                 |
| b-Eforla (hareketle)           | h-Düz yolda yürürken                  |
| c-Soğuk havada                 | ı-Merdiven çıkarken, tempolu yürürken |
| d-Sisli-dumanlı havada         | i-Çiçek polenleriyle                  |
| e-Stresle                      | j-Kürklü hayvanlarla temasta          |
| f- Sigara dumanı olan yerlerde | k-Parfüm-deterjan kokusu ile          |

10-Nefes alıp verirken hırıltı/hışıltı duyuyor musunuz?

A)Evet B)Hayır *Evetse ne zamandır oluyor:*

11-Nefes darlığı ile birlikte hırıltı/hışıltı oluyor mu?

A)Evet B)Hayır *Evetse ne zamandır oluyor:*

12-Horluyor musunuz ya da uyurken horladığınızı söylediler mi?

A)Evet B)Hayır

13-Doktor tarafından ASTİM teşhisi aldınız mı?

A)Evet B)Hayır

*Evetse hangi ilacı ne zamandır kullanıyorsunuz:*

14-Doktor tarafından KOAH teşhisi aldınız mı?

A)Evet B)Hayır

*Evetse hangi ilacı ne zamandır kullanıyorsunuz:*

15-Son bir yıl içerisinde herhangi bir akciğer rahatsızlığı nedeniyle hastaneye yattınız mı?

A)Evet B)Hayır

*Evetse hangi hastalık teşhisi ile yattınız:*

*Kaç defa hastaneye yattınız:*

*Hangi mevsimde hastaneye tattınız:*

1)Kış 2)İlkbahar 3)Yaz 4)Sonbahar

## F)Fizik muayene:

## G)Solunum fonksiyon testi:

		% pre	$\beta_2$ agonistli	$\beta_2$ agonistli % pre
FEV1:				
FVC:				
PEF:				
FEV1%:				
MMF				

## H) Altı dakika yürüme testi:

İstirahat dispne	
İstirahat bacak yorgunluğu	
İstirahat oksijen saturasyonu	
Egzersiz dispne	
Egzersiz bacak yorgunluğu	
Egzersiz oksijen saturasyonu	
Yürüme mesafesi	

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

### Araştırmanın Konusu:

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) genellikle 60 yaşının üzerinde ve sigara içenlerde görülmektedir. Denizli Huzurevinde yaşayan, çalışmaya dahil olma kriterlerine sahip olan ve çalışmaya katılmak isteyenlere rastgele, bir etken madde içeren ilaç veya etken madde içermeyen, hiçbir zararı olmayan etken madde ile aynı görünümde plasebo verilecektir. Bunun için gönüllü olan herkes muayene edilecek, solunum fonksiyon testi denen nefes darlığının şiddetine bakmaya yarayan bir test yapılacak, istirahat-efor nefes darlığı ve bacak yorgunluğu 6 dakika yürüme testi ile tespit edilmeye çalışılacaktır. Bir ay sonra çalışmaya katılanlara solunum fonksiyon testi ve 6 dakika yürüme testi tekrar yaptırılacaktır ve çalışmaya son verilecektir. Çalışma süresince hastalar haftada iki kez muayene edilecektir. Çalışmanın bitiminde ise tüm hastaların fizik muayene, solunum fonksiyon testi ve 6 dakika yürüme testi sonuçlarına göre etken madde içeren ilaç verilecektir. Böylece şu ana kadar düzgün tedavi almayan hatta KOAH olduğunu bilmeyen hastalar, bundan böyle iyi bir inhalasyon eğitimi ve düzenli bir tedavi alacaklardır.

Fizik muayenesi edilip, solunum fonksiyon testi ve 6 dakika yürüme testi yapılan KOAH'ı tespit edilen hasta istemediği takdirde çalışmaya katılmayabilir. Çalışmaya katılmayan bu hasta da etken madde içeren ilaç ile tedavi edilecek ve kontrolleri yapılacaktır. Çalışmaya katılan hasta istediği zaman çalışmadan ayrılabilir. Çalışmadan ayrıldıktan sonra hastaya etken madde içeren ilaç verilecek ve kontrolleride yapılacaktır. Bütün bu hastalar haftada iki kez kontrol edilecektir.

Ayrıca çalışmaya katılan tüm hastaların bir üroloji hekimi tarafından üriner sistem muayenesi yapılacaktır. Hastaların idrar akım hızları, idrar tahlilleri ve fizik muayeneleri hem çalışmanın başında hem de sonunda tekrarlanacaktır. İdrar akım hızı ölçümü çok basit ve hastaya hiçbir zararı olmayan bir testtir. Hasta istemediği takdirde bu çalışmaya katılmayabilir veya katıldığı halde istediği zaman bırakabilir. Üroloji hekimi gerek gördüğü hastalara (çalışmaya katılmış olsun, çalışmayı yarım bırakmış olsun, ya da hiç katılmamış olsun) medikal tedavi verebilecektir. Böylece üriner sistem yakınması olan hastalarda tedavi edilmiş olacaktır.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. (Bir görevli tarafından metin bana okundu.) Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

### Gönüllünün;

Tarih:

Adı Soyadı:

İmzası:

### Araştırmayı yapan araştırmacının:

Adı Soyadı:

İmzası:

### Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı Soyadı:

Görevi:

### Araştırmanın Yürütücüleri;

İmzası:

# BORG SKALASI

0	YOK
0,5	ÇOK HAFİF ÇOK
1	ÇOK HAFİF
2	HAFİF
3	ORTA
4	BİRAZ FAZLA
5	FAZLA
6	FAZLA
7	ÇOK FAZLA
8	ÇOK FAZLA
9	ÇOK ÇOK FAZLA
10	OLABİLECEK EN FAZLA