

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
OLGULARINDA KLİNİK FENOTİPİK
ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MURAT KAYA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ATILA AKKOÇLU**

İZMİR-2011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
OLGULARINDA KLİNİK FENOTİPİK
ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ATILA AKKOÇLU

DR. MURAT KAYA

İÇİNDEKİLER

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	I
KISALTMALAR.....	III
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tanım.....	5
2.2. Epidemiyoloji	6
2.3. Risk Faktörleri	8
2.4. Patogenez - Fizyopatoloji.....	11
2.5. Klinik.....	13
2.6. Tanı ve Evreleme.....	14
2.7. Tedavi.....	16
2.7.1. Farmakolojik Tedavi.....	17
2.7.2. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi.....	18
2.7.3. Pulmoner Rehabilitasyon.....	18
2.8. KOAH ve Komorbiditeler.....	19
2.9. KOAH'ta Anksiyete , Depresyon ve Yaşam kalitesi.....	20
2.9.1. Anksiyete Bozuklukları.....	20
2.9.2. Depresyon.....	21
2.9.3. Yaşam Kalitesi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	41

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49
8. EKLER	56

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

- Tablo 1: Ölüme neden olan ilk 10 hastalığın ölüm sayısı ve toplam içindeki yüzde dağılımı
- Tablo 2: Hastalık yükünü (DALY) oluşturan ilk 10 hastalık
- Tablo 3: Tütün kullanma durumuna atfedilebilir hastalık yükünün ve ölüm sayılarının hastalıklara göre dağılımı
- Tablo 4: Kronik obstruktif akciğer hastalığında risk faktörleri
- Tablo 5: KOAH tanısını düşündüren önemli göstergeler
- Tablo 6: Bronkodilatatör sonrası FEV₁'e dayanarak KOAH şiddetinin spirometrik sınıflandırılması
- Tablo 7: KOAH evrelerine göre tedavi
- Tablo 8: Kronik solunum yetmezliği ve hipoksemisi olan hastalarda evde uzun süreli O₂ tedavisi endikasyonları
- Tablo 9: Çalışma akış planı
- Tablo 10: Çalışmaya dahil edilme kriterleri
- Tablo 11: Çalışmaya alınmama kriterleri
- Tablo 12: MMRC dispne skalası
- Tablo 13: Olguların genel verileri
- Tablo 14: Olguların evrelere göre demografik dağılımları
- Tablo 15: Evrelere göre yaşam kalitesi verileri ve komorbiditelerin dağılımı
- Tablo 16: Cinsiyete göre vücut kitle indeksi dağılımı
- Tablo 17: Vücut kitle indeksine göre yaşam kalitesi verileri
- Tablo 18: Cinsiyete göre yaşam kalitesi verileri ve komorbiditelerin dağılımı
- Tablo 19: MMRC dispne skalasına göre yaşam kalitesi verileri
- Tablo 20: Alevlenme sayılarına göre genel verilerin dağılımı
- Tablo 21: Alevlenme sayılarına göre yaşam kalitesi verileri
- Tablo 22: Komorbiditelere göre yaşam kalitesi, anksiyete ve alevlenmeler
- Tablo 23: Fenotiplerin genel özellikleri
- Tablo 24: Fenotiplere göre yaşam kalitesi verileri
- Tablo 25: Fenotipler ve komorbiditeler
- Tablo 26: Fenotiplerin özelliklere göre gruplamaları

Şekil 1: KOAH'ta hava akımı kısıtlanmasında altta yatan mekanizmalar

Şekil 2: Fenotipler ve ortalama BOD skorları

KISALTMALAR

KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
DALY	Disability Adjusted Life Years (düzeltilmiş yaşam yılı kaybı)
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
BT	Bilgisayarlı Tomografi
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
FEV ₁	Birinci saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC	Zorlu Vital Kapasite
PEF	Tepe Akım Hızı
DLCO	Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
CD4	Cluster of differentiation 4
CD8	Cluster of differentiation 8
IL-4	İnterlökin 4
IL-8	İnterlökin 8
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
GIS	Gastrointestinal sistem
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
V/Q	Ventilasyon – perfüzyon oranı
USOT	Uzun süreli oksijen tedavisi
PaO ₂	Arteriyel Oksijen Parsiyel Basıncı
SaO ₂	Oksijen saturasyonu
O ₂	Oksijen
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DEUTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
CRP	C Reaktif Protein
MMRC	Modifiye Medical Research Council
SF- 36	Short Form – 36
FKS	Fiziksel komponent skalası (SF – 36)

MKS	Mental komponent skalası (SF – 36)
HT	Hipertansiyon
DM	Diyabetes mellitus
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KAH	Koroner arter hastalığı
SPSS	Statistical package for social sciences

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime başladığım günden itibaren deneyimi, meslek ve insan sevgisi, hoşgörüsüyle eğitim hayatıma büyük katkıda bulunan, sadece tezime değil tüm hayatıma kattığı değerli tecrübeleri için tez danışmanım, değerli hocam **Prof. Dr. Atila Akkoçlu**'ya

Bana karşı gösterdikleri sabır ve hoşgörülerini, eğitimime yaptıkları değerli katkılar ve aktardıkları tecrübeleri için kıymetli hocalarım **Prof. Dr. Eyüp Sabri Uçan, Prof. Dr. Arif Hikmet Çımrın, Prof. Dr. Oya İtil, Prof. Dr. Oğuz Kılınç ve Prof. Dr. Can Sevinç**'e

Birlikte çalıştığımız kısa süreç içerisinde tezimle ilgili sorunları uzun uzun dinleyerek bana çözüm yolları gösteren **Öğr. Gör. Uzm. Dr. Aylin Özgen Alpaydın**'a

Son beş yıl içerisinde eğitim sürecinden daha ötesi hayata ve insana dair birçok şey paylaştığımız değerli asistan arkadaşlarıma,

Tezimle ilgili hastaların bilgilerinin derlenmesinde yardımlarını esirgemeyen solunum fonksiyon testi teknisyeni arkadaşlarım **Barış Yücel ve Derya Ceviz**'e

Çalışma hayatımda karşılaştığım zorlukları benim için daha kolay hale getiren tüm hemşire, sekreter ve personel ekibine,

Hayatımda karşılaştığım her sorunda her zaman yanımda olmuş, yanımda olduğunu bilmekle kendimi hep daha güçlü hissettiğim sevgili ablam **Opr. Dr. Ayşegül Kaya**'ya,

Tıp fakültesine başladığım günden beri her stresi benimle birlikte yaşamış, destekleri ve emeklerinin karşılığını ödeyemeyeceğim sevgili annem **Nevin Kaya** ve babam **Yakup Kaya**'ya

Yaşamımdaki tüm güzel şeylerin tam ortasında olan, hayata karşı gülen yüzüm, sevgili eşim **Zeynep Kaya**'ya sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim

Dr. Murat Kaya

ÖZET

KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLGULARINDA KLİNİK FENOTİPİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat Kaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.D.

murat.kaya@deu.edu.tr

Amaç : Çalışmamızda ülkemizde var olan KOAH'lı olguların klinik fenotipik özelliklerinin belirlenmesi, birbirleriyle benzer veya farklı yönlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır

Yöntem: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEUTF) Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yeni tanı alan veya rutin izlemi sürmekte 202 KOAH'lı olgu dahil edilmiştir. Olguların yaş, sigara öyküleri, son bir yıl içerisindeki alevlenme sayıları, vücut kitle indeksleri (VKİ), solunum fonksiyon testleri (SFT), serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ve eşlik eden kronik hastalıkları kaydedilmiştir. Olgulara Short Form 36 (SF-36) yaşam kalitesi anketi ve Beck anksiyete anketi uygulanmış ayrıca Modified Medical Research Council (MMRC) dispne skalasına göre dispne dereceleri belirlenmiştir.

Elde edilen verilerle olgulara hiyerarşik küme analizi uygulanarak birbirlerinden anlamlı farklılık gösteren fenotipik gruplar belirlenmiştir.

Bulgular: Kümeleme analizi sonrası yaşlı/ağır respiratuar hastalığa sahip/kilolu, yaşlı/ağır respiratuar hastalığa sahip/normal kilolu, genç/hafif respiratuar hastalığa sahip/normal kilolu ve yaşlı/hafif respiratuar hastalığa sahip/kilolu olarak tanımlanan dört ayrı fenotip belirlenmiştir. Fenotipler arasında bazı grupların spirometrik değerlerinin benzerlik göstermesine rağmen dispne skorlarının ve yaşam kalitesi verilerinin farklı olduğu görülmüştür. Özellikle son bir yıl içerisinde geçirilen alevlenme sayısının yaşam kalitesini ve anksiyeteyi olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır. Eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların benzer spirometrik değerlerde dahi hem dispne derecesini arttırdığı ve de yaşam kalitesini kötüleştirdiği görülmüştür. Kadın olgularda benzer şartlarda dahi erkek olgulara göre mental yaşam kalitesinin daha kötü, anksiyetenin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: KOAH'lı olguların yönetiminde salt havayolu kısıtlanma derecesini dikkate almak yerine olguların alevlenme sayıları, cinsiyetleri, başta kardiyovasküler olmak üzere eşlik eden hastalıkları, anksiyete durumları ve yaşam kaliteleri gibi birçok klinik veriyi içeren fenotipik gruplamalar yapılması ve günlük klinik pratiğe kazandırılmasının önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: kronik obstruktif akciğer hastalığı, klinik fenotipler, yaşam kalitesi, anksiyete, dispne indeksi, alevlenme

ABSTRACT

EVALUATION OF CLINICAL PHENOTYPIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Murat Kaya MD., Dokuz Eylul University School of Medicine, Pulmonary Diseases Department – Izmir, Turkey

murat.kaya@deu.edu.tr

Aim : In our study, we have aimed to determinate clinical phenotypic characteristics and to find similar and different aspect of COPD cases.

Method: 202 COPD cases that routine follow up or newly diagnosed in Dokuz Eylul University School of Medicine Pulmonary Diseases Department were included the study. Age, cumulative smoking, exacerbations, body mass index (BMI), spirometric values, blood C-reactive protein levels and comorbidies of cases were determinated. Short Form 36 (SF-36) and Beck anxiety scale were performed to all cases. Dyspnea index of patients determined with Modified Medical Research Council (MMRC) scale.

Patient classification was performed using hierarchical cluster analysis and Phenotypes that differ from each other were determined.

Results: Cluster analysis resulted in the classification of subjects into four clinical phenotypes defined as old/severe/overweight, old/severe/normal weight, young/mild/normal weight and old/mild/overweight. Despite the similarity of spirometric values between the phenotypes of some groups dyspnea scores and quality of life data were different. Frequencies of exacerbations were found to affect the quality of life and anxiety in a negative way. We have seen that concomitant cardiovascular diseases reduce the quality of life and increase the degree of dyspnea even in similar spirometric values. Women cases have worse mental component of life quality and higher anxiety than males even in similar conditions.

Conclusion: Multiple variables like exacerbation rate, gender, comorbidies, anxiety and life quality must be taken into consideration during the COPD management and phenotypic groupings, be investigated by clinical practice.

Key Words: chronic obstructive pulmonary disease, clinical phenotypes, quality of life, anxiety, dyspnea index, exacerbation

GİRİŞ VE AMAC

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir [1]. Büyük oranda önlenemez olmasına rağmen, hastalık başladıktan sonra tedavisi zor ve mali yükü oldukça ağırdır. Her yıl dünyada sadece KOAH nedeni ile yaklaşık 2,5 milyon insan hayatını kaybetmekte, 29 milyon yaşamda oluşan yetersizliğe göre düzeltilmiş yaşam yılı kaybı (Disability Adjusted Life Years - DALY) meydana gelmektedir [2].

KOAH son yıllarda kazanılan bilgi birikimi sayesinde, eski yıllardan farklı olarak, “tam reversibl olmayan bir hava akımı kısıtlanması ile ortaya çıkan, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalık” şeklinde tanımlanmaktadır. Bu tanım ilk olarak Global Initiative on Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) raporunda yer almış, daha sonrada Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society - ERS) ve Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society - ATS) tarafından da benimsenmiştir. Bazı hastalarda gözlemlenen önemli ekstra pulmoner etkiler hastadan hastaya değişmek üzere hastalığın şiddeti ve klinik seyrini etkiler [3].

KOAH sıklıkla orta yaşlı ve uzun süreden beri sigara içmekte olan kişilerde geliştiğinden hastalarda genelde sigara içme ya da yaşla ilişkili çeşitli başka hastalıkların yanında ayrıca komorbiditelere yol açan önemli sistemik etkiler de gözlenir. Kilo kaybı, beslenme anormallikleri ve iskelet kası fonksiyon bozukluğu KOAH’ın çok iyi bilinen akciğer dışı etkileridir ve hastalarda miyokard infarktüsü, angina, osteoporoz, solunum yolu enfeksiyonu, kemik kırıkları, depresyon, diyabet, uyku bozuklukları, anemi ve glokom riski yüksektir [4].

Diğer kronik hastalıklarda da görüldüğü gibi KOAH da yol açtığı organ disfonksiyonunun yanında sürekli ilaç kullanımı, hastaneye bağımlılık gibi faktörler nedeniyle geleceğe duyulan endişeleri artırır, kaygı ve ümitsizliğe yol açar [5]. Bu nedenle hastanın benlik saygısı ve kendinlik imgesi örselenebilir, aile içi ilişkilerde sorunlara ve nihayet hastanın yaşamını yitirdiği duygusunun artmasına neden olabilir. KOAH’lı hastalar nefes alma güçlüklerini daha da fazla arttırabilecek depresyon, anksiyete, ajitasyon veya sinirlilik gibi duygulardan da kaçınmaya çalışırlar. Olaylardan ve duygulardan bu kaçınma sosyal çekilme ve depresyonun daha da ağırlaşmasına neden olabilir [6]. KOAH’da yaşam kalitesi

eşlik eden anksiyete ve depresyonla birlikte daha da bozulur ve bu durum hastalığa toleransı ve tedaviye uyumu azaltır. KOAH'ı olan olgulara uygulanan bilişsel ve davranışsal terapinin, egzersiz kapasitesinde artış yaptığı gösterilmiştir [7]. Dolayısıyla tüm bu faktörler hastalığın ağırlık derecesinin belirlenmesinde ve tedavi yönetiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

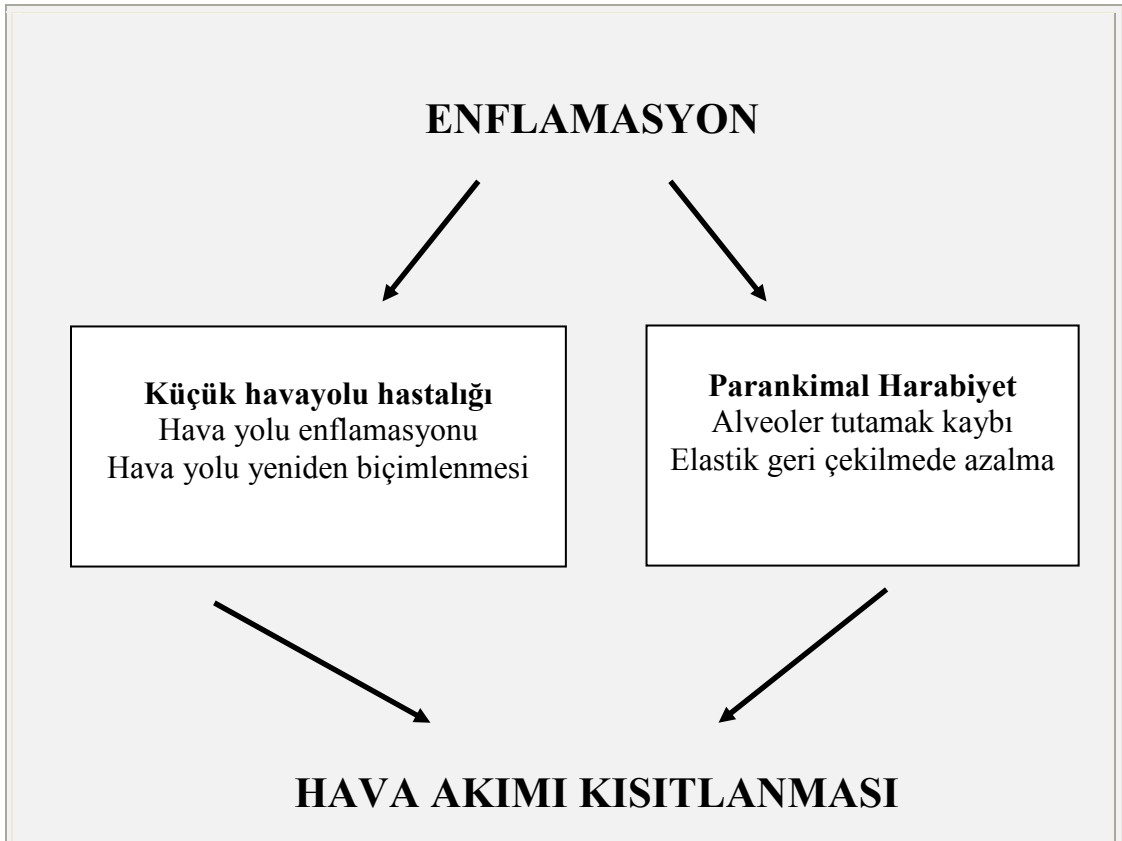
Klinik KOAH fenotiplemesi ilk olarak 1950'lerde ortaya atılmış olup amfizem ve kronik bronşit ayırımında kullanılmış ve bunu yaparken basitçe hastaların dış görünüş özelliklerinden yararlanılmıştır [8, 9]. İzleyen yıllarda istatistiksel yöntemlerin ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle çeşitli fenotipleme yöntemleri oluşturulmaya çalışılmıştır. Klinik fenotipleme, radyolojik fenotipleme, fizyolojik fenotipleme gibi kavramlar özellikle son on yılda KOAH alanında yapılan çalışmalarda en fazla üzerinde durulan konulardan birisidir.

Klinik KOAH fenotiplemesi günümüzde önemle üzerinde durulmaya başlanan bir sınıflama olmasının yanında henüz ülkemizde klinik KOAH fenotipleriyle ilgili net bir çalışma veya veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada kliniğimize başvuran KOAH'lı olguların klinik fenotipik özelliklerinin belirlenmesi, birbirleriyle benzer veya farklı yönlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu şekilde kendi KOAH grubumuzu daha yakından değerlendirme fırsatı bulacağımızı ve hastalığın ağırlığını, seyrini veya prognozunu ön görmede kendi toplumumuza ait önemli veriler elde edebileceğimizi düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), hastalığın şiddetine katkıda bulunabilen bazı önemli akciğer dışı etkilerle birlikte, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Akciğer bileşeni, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve akciğerin zararlı partikül ve gazlara anormal enflamatuvar yanıtıyla ilişkilidir. KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanmasına, görece katkıları kişiden kişiye değişen küçük havayolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ve parankim harabiyeti (amfizem) bileşimi neden olur. Kronik enflamasyon yapısal değişikliklere ve küçük havayollarında daralmaya yol açar. Akciğer parankiminin yine enflamatuvar süreçle harap olması küçük havayollarında alveoler tutamaların kaybına ve akciğerde elastik geri çekilme basıncının azalmasına yol açar. Sonuç olarak bu değişiklikler, hava yollarının ekspirasyon sırasında daha erken kapanmasına neden olur [1]. Bugünkü bilgilerimizle KOAH'ı beraberinde anormal inflamatuvar yanıtın bulunduğu, ilerleyici karaktere sahip kronik bir hava akımı sınırlanması olarak tanımlamak mümkündür. Hava akımı kısıtlanması tamamen olmasa da kısmen düzeltilir.



Şekil 1. KOAH'ta hava akımı kısıtlanmasında altta yatan mekanizmalar

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. 1990 yılında dünyada önde gelen altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın 2020'de üçüncü sıraya yükseleceği öngörülmektedir [10]. Geçmişteki KOAH tanımındaki belirsizlik ve değişkenlik KOAH'ın prevalans, morbidite ve mortalite rakamlarının değerlendirilmesini güçleştirmektedir. 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bildirilen tüm yaşlarda en fazla ölüme neden olan hastalıklar arasında KOAH tüm ölümler içinde % 5,1 oranıyla iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra 4. sırada yer almıştır [11].

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), son 30–40 yılda ölüme neden olan en önemli 6 hastalıktan yalnızca KOAH'ın sıklığı artarken, kalp hastalıkları, inme, kaza ve diabetes mellitus'a bağlı ölümler azalmış, kanser ölümleri değişmemiştir. ABD'deki ulusal verilere göre 1965–1998 yılları arasında KOAH sıklığı %163 artmıştır. Bu artış ve buna paralel ölümlerdeki artışındaki en önemli neden muhtemelen toplumdaki sigara içme oranı ve yaşlı nüfustaki artıştır [12]. Cinsiyet açısından bakıldığında ise, geçmiş yıllarda KOAH erkek hastalığı olarak kabul edilirken, 2000 yılında ABD'de kadınlarda KOAH ölümlerinin mutlak sayısı erkeklere yetişmiştir [13].

Sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu Türkiye'de, KOAH'ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır [14]. Sağlık bakanlığı verilerine göre 1965–1997 yılları arasında kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla ülkede bulunan tüm hastanelerden taburcu edilen hastaların sayısında 3,1 kat artış (100 bin nüfusta 65,9'dan 202,9'a) ve bu hastalar arasında ölümlerde 5,1 kat artış (100 binde 0,46'dan 2,33'e) izlenmiştir. 1997 yılı verilerine göre Türkiye'nin tüm hastanelerinden 127 bin hasta kronik bronşit, astım ve amfizem tanılarıyla taburcu edilmiştir [15]. Sağlık Bakanlığının 2008 yılı verileri incelendiğinde; hastane ölümlerinin %11,4'ünün solunum sistemi hastalıkları nedeniyle olduğu ve 3.sırada geldiği belirtilmektedir. Yine 2008 yılı verilerine göre hastaneden taburcu olanların ana tanı kodlarına göre dağılımına bakıldığında solunum sistemi hastalıklarının toplam nüfusta (doğum-lohusalık ve gebelikten sonra) %11,2 ile 2. sırada olduğu (erkeklerde %15,0, kadınlarda %8,4), erkeklerde %15,0 ile 1. sırada yer aldığı belirtilmiştir [16].

Sağlık bakanlığınca Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Study) metodu kullanılarak Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (Tablo 1) [17].

Bu çalışmada KOAH, önde gelen hastalık yükü (DALY) nedenleri içerisinde 8. sırada yer almaktadır (Tablo 2). Gene aynı çalışmada tütün kullanımının KOAH'a ikincil ölümlerin %51,4'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir (Tablo 3) [18].

BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının % 19,1 olduğu saptanmıştır [19].

Tablo 1. Ölüme neden olan ilk 10 hastalığın ölüm sayısı ve toplam içindeki yüzde dağılımı (Türkiye, 2004)

Ölüm Nedenleri	Ölüm sayısı	Toplamdaki yüzdesi
1. İskemik kalp hastalığı	93260	21.7
2. Serebrovasküler hastalık	64780	15
3. KOAH	25104	5.8
4. Perinatal nedenler	24756	4.8
5. Alt solunum yolu enfeksiyonları	18225	4.2
6. Hipertansif kalp hastalığı	12805	3.0
7. Trakea, bronş ve akciğer kanserleri	11586	2.7
8. Diyabetes mellitus	9548	2.2
9. Trafik kazaları	8395	2.0
10. İnflamatuar kalp hastalığı	7992	1.9

Tablo 2. Hastalık yükünü (DALY) oluşturan ilk 10 hastalık (Türkiye, 2004)

Hastalıklar	Toplam DALY içindeki yüzdesi
1. Perinatal nedenler	8,9
2. İskemik kalp hastalığı	8.0
3. Serebrovasküler hastalık	5.9
4. Unipolar depresif hastalıklar	3.9
5. Alt solunum yolu enfeksiyonları	3.8
6. Konjenital anomaliler	3.0
7. Osteoartrit	2.9
8. KOAH	2.8
9. Trafik kazaları	2.4
10. Demir eksikliği anemisi	2.1

Tablo 3. Tütün kullanma durumuna atfedilebilir hastalık yükünün ve ölüm sayılarının hastalıklara göre dağılımı (Türkiye, 2004)

Hastalık	Atfedilebilir ölüm	Atfedilebilir YLL	Atfedilebilir DALY	Toplam DALY içindeki atfedilebilir DALY oranı
Trakea, bronş ve akciğer kanserleri	105010	107075	112634	1.0
Üst GIS kanserleri	1340	15593	16469	0.2
Diğer kanserler	3341	43163	45883	0.4
KOAH	12902	72689	150406	1.4

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin saptanması, herhangi bir hastalığın önlenmesi ve tedavisi için stratejiler geliştirmede önemli bir adımdır. Sigara içiminin KOAH gelişiminde en sık karşılaşılan risk faktörü olduğunun saptanması, sigarayı bırakma programlarının, KOAH'ın önlenmesinde en önemli bileşen ve aynı zamanda da hastalığın bulunduğu kişilerde önemli bir girişim olarak stratejilere dahil edilmesine yol açmıştır. Ancak, sigara içme KOAH açısından en iyi incelenmiş risk faktörü olmakla birlikte, tek risk faktörü değildir ve sigara içmeyenlerde de kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişebileceğini gösteren epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen tutarlı kanıtlar mevcuttur [20]. KOAH gelişiminde rol oynayan kesinleşmiş ve olası risk faktörleri Tablo 4'de görülmektedir.

Tütün ve ürünlerinin kullanımı: Sigara, pipo, puro, nargile gibi tütün ürünlerinin dumanına maruz kalmanın KOAH'a yol açtığı birçok kesitsel ve uzun süreli izlem çalışmalarıyla ortaya konmuştur [21]. Sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin otuz kata kadar arttığı, KOAH nedeni ile gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden, kadınlarda %69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara öyküsü saptanır [22].

Sigara dumanına ergenlik döneminden itibaren maruz kalanlarda akciğer gelişmesi de olumsuz yönde etkilenmekte ve KOAH bulgularının daha erken yaşlarda ortaya çıkma riski de artmaktadır [23]. Sigara kullanmayan kişilerin, çocukluk ve erişkin yaş dönemindeki sigara

dumanı ile karşılaşma durumları değerlendirildiğinde, karşılaşma süresi ve yoğunluğu ile KOAH gelişme riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [24].

Genetik etkiler: KOAH poligenik bir hastalıktır ve gen-çevre etkileşiminin klasik bir örneğidir. En iyi belgelenen genetik risk faktörü, kalıtsal ağır alfa-1 antitripsin eksikliğidir [25]. Erken ve hızlanmış panlobüler amfizem gelişmesi ve akciğer fonksiyonunda azalma, hem sigara içen hem de içmeyen ağır alfa-1 antitripsin eksikliği bulunanlarda oluşsa da sigara içimi, riski önemli ölçüde artırır. Alfa-1 antitripsin eksikliği nadirdir ve tüm KOAH'lı hastaların sadece küçük bir kısmını (%1-3) açıklayabilir.

Değişik çalışmalarda vitamin D bağlayan protein geni, kistik fibrozis transmembran düzenleyici gen, ABO kan grubu, alfa-1 antikimotripsin, mikrozomal epoksid hidrolaz, TNF-alfa, matriks metalloproteinaz genlerindeki polimorfik değişikliklerin KOAH'la ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da farklı çalışmalarda alınan sonuçlar çelişkilidir ve KOAH gelişimini etkileyen genetik faktörler alfa-1 antitripsin dışında tam belirlenememiştir [26, 27].

Mesleki toz ve kimyasallar: Mesleki maruz kalma, KOAH için dikkate alınması gereken bir risk faktörüdür. KOAH gelişiminde temel risk faktörü sigara içimi olmakla birlikte, sigara içicilerdeki KOAH'ın %15-19'u mesleki maruziyete bağlanabilir [28]. Genellikle toz veya dumana maruziyetin bulunduğu birçok iş kolunun (kömür tozu, silika, kadmiyum, hayvan yemi, duman veya eriticilere maruziyetin bulunduğu diğer meslekler) KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [18].

İç ortam hava kirliliği: Isınmak veya yemek pişirmek amacıyla iyi havalanmamış evlerde odun, tezek, kurutulmuş bitki atıkları ve kömürün açık ateş şeklinde ve iyi çalışmayan sobalarda kullanılması iç ortam kirliliğine neden olabilir. İç ortam hava kirliliğinin KOAH için önemli bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar artarak devam etmektedir [29]. Odun ve biyomass yakıtların kullanımından kaynaklanan iç ortam hava kirliliğinin her yıl iki milyon kadın ve çocuğun ölümünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [30].

Dış ortam hava kirliliği: Kentlerdeki yüksek düzeydeki hava kirliliği, kalp ya da akciğer hastalığı olanlar için zararlıdır. Fosil yakıtların yanmasından, esas olarak da kentlerdeki motorlu taşıtlardan kaynaklanan hava kirliliği solunum fonksiyonlarının azalması ile ilişkilidir [31].

Akciğerlerin büyüme ve gelişimi: Akciğer gelişimi, gebelik süreci, doğum ve çocukluk dönemi ile doğrudan ilişkilidir. Gebelik ve çocukluk çağında akciğerin büyümesini etkileyen herhangi bir faktör kişide KOAH gelişme riskini artırır [32]. Doğduklarında orta veya ağır bronkopulmoner displazi nedeniyle tedavi görmüş bebeklerin daha sonra genç erişkin dönemde yapılan tetkiklerinde solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon bulguları ve radyolojik olarak amfizem olduğu gösterilmiştir [33].

Cinsiyet: Cinsiyetin KOAH riskini belirlemedeki rolü konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Geçmişte KOAH prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğunun bildirilmesine karşın, son çalışmalarda gelişmiş ülkelerde KOAH mortalite verileri kadın ve erkeklerde eşitlenmiştir. Bazı çalışmalar kadınların tütün dumanına erkeklerden daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir [34].

Enfeksiyonlar: Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar KOAH'ın ilerlemesine ve hava yolu enflamasyonu ile ilişkili kolonizasyona katkıda bulunabilir ve alevlenmelerde önemli rol oynayabilirler [35]. Çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonların yetişkin dönemde KOAH gelişimi ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar bulunsa da [32] bu ilişki henüz net olarak ortaya konulamamıştır.

Sosyoekonomik durum: KOAH gelişme riskinin sosyoekonomik durumla tersine bir ilişkisi olduğuna dair kanıtlar olsa da bu görüşün diğer risk faktörleri olan iç ve dış ortam hava kirliliğine maruziyet, kalabalık ortamda yaşama, beslenme bozuklukları gibi diğer faktörleri kapsayıp kapsamadığı net değildir [36]. Avrupa ülkelerinde yapılan son bir çalışmada düşük eğitim düzeyindeki erkek ve kadınlarda KOAH mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [37]. Ancak bu çalışmalarda karıştırıcı faktörlerin rolünün tümüyle ortadan kaldırılmasında büyük güçlükler bulunmaktadır.

Beslenme: Kötü beslenme ve kilo kaybı, solunum kas kütlelerini azaltarak solunum kas gücü ve dayanıklılığını azaltabilir[38]. Deneysel hayvan çalışmalarında açlık ve anabolik/katabolik durum ile amfizem gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir [39].

Tablo 4. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında risk faktörleri	
Çevresel Faktörler	Konakçı ile ilgili faktörler
Sigara İçimi Aktif Pasif Annenin sigara içimi Mesleki karşılaşmalar Hava kirliliği Dış ortam İç ortam Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk Diyetle ilgili faktörler Yüksek tuzlu diyet Diyetle ilgili antioksidan vitamin azlığı Diyetle ilgili doymamış yağ asidi azlığı Enfeksiyonlar	Alfa-1 antitripsin eksikliği Genetik faktörler Aile öyküsü Etnik faktörler Yaş Hava yolu hiper reaktivitesi Atopi Düşük doğum ağırlığı Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb)

2.4. PATOGENEZ – FİZYOPATOLOJİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı'na özgü patolojik değişiklikler proksimal hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda gözlenmektedir. Akciğerdeki harabiyet, çeşitli partikül, toz ve dumanın tetiklediği inflamatuvar sürecin ve bunun sonucu olan proteolitik etkinin sonucunda gelişmektedir. Akciğerlerin koruma ve tamir mekanizmaları da yetersiz kaldığında bu etkenler mukus hiper sekresyonuna, vasküler yapılarda bozulmaya, havayolu daralmasına, fibrozis ve parankim yıkımına yol açarlar [40]. Hava yollarındaki inflamatuvar ve yapısal değişiklikler genellikle hastalık ağırlaştıkça artar ve sigara bırakıldıktan sonra da varlığını sürdürür. KOAH hastalarının solunum yolundaki inflamasyonun, solunum yolunun sigara dumanı gibi tahriş edici kronik faktörlere verdiği normal inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesi olduğu düşünülmektedir. Bu abartılı yanıtın mekanizmaları henüz anlaşılmamıştır; ancak genetik olarak belirleniyor olabilir. Öte yandan bazı hastalarda sigara içmemelerine karşın KOAH gelişmekte ama bu hastalardaki inflamatuvar yanıtın niteliği bilinmemektedir. Akciğerdeki inflamasyon oksidatif stresle ve akciğerde proteinaz fazlalığıyla daha da artmaktadır. Bu mekanizmalar hep birlikte KOAH'a özgü değişikliklere yol açmaktadır [10].

KOAH'da hava yollarında direnç artışının başlıca yeri küçük bronşlar ve bronşiyollerdir. Burada oluşan histopatolojik değişiklikler; submukozal müköz bezlerde ve goblet hücrelerinde genişleme ve sayıca artış, fokal squamöz metaplazi, inflamasyon, intraluminal mukusta ve kas kütlesinde artma, fibrozis, obliterasyon ve hava yollarında daralmadır.

KOAH'taki inflamasyon temel olarak sürece katkıda bulunan çeşitli inflamatuvar hücrelere ve bunlardan salgılanan değişik mediyatörlere bağlı olarak gelişir [41]. KOAH'taki inflamatuvar süreç; başta nötrofiller, makrofajlar, sitotoksik T lenfositleri gibi inflamatuvar hücrelerin sayı ve aktivasyonlarındaki artış ile karakterizedir. Aktive olan makrofajlardan tümör nekrozis faktör α , interlökin 8 ve lökotrien B4 gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşir. Öncelikli olarak aktif nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler yoğun bir şekilde akciğer dokusunda birikerek, salgıladıkları nötrofil elastaz ve diğer proteazlarla hem parankim harabiyetine katkıda bulunurlar hem de mukus hiper sekresyonuna sebep olurlar [41].

İnsan akciğerinde değişik fizyolojik fonksiyonlara sahip 5 tip muskarinik reseptör bulunmaktadır. M1 reseptörler peribronşiyal kolinerjik iletimi sağlayarak bronkokonstrüksiyona neden olur. Düz kas hücreleri ve submukozal bezlerde bulunan M3 reseptörler düz kas kontraksiyonu ve mukus sekresyonuna neden olur. M2 reseptörler ise diğer iki reseptörün aksine vagal bronkokonstrüksiyonu önler. Antikolinerjik ilaçlar kolinerjik refleks sonucu ortaya çıkan vagal tonusu inhibe eder, ancak histamin ve lökotrienler gibi bronkokonstriktör mediyatörlerin direkt etkisini önleyemezler. Bugün için ülkemizde, tiotropium bromide dışında muskarinik reseptörler için selektif antikolinerjik ajan bulunmamaktadır.

Kronik inflamasyon ve obstrüksiyonla seyreden hastaların düz kas hücreleri ve inflamatuvar hücrelerin yüzeyinde beta-2 reseptör sayısı azalmış, beta-2 reseptör/beta-2 agonist eşleşmesi zayıflamış asetil kolin sentezinin arttığı KOAH olgularında M2 ve M3 reseptörlerinin aktivitesi artmış ve artmış kolinerjik aktivite beta-2 reseptör aktivitesinin baskılanmasına da yol açmış olabilir. Bronkodilatörler tek başına muhtemelen bu nedenlerle yeterince etkili olamamaktadır. Antiinflamatuvar olan inhaler kortikosteroid tedavi hücre yüzeyinde beta-2 reseptör sayısını artırmakta, beta-2 reseptör/beta-2 agonist eşleşmesini güçlendirmekte ve beta-2 agonistlere karşı gelişen toleransı azaltmaktadır.

KOAH patogenezinin sorumlu bir diğer mekanizma oksidanlardır. Süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali sigara dumanı ve nötrofillerden salındığı bilinen başlıca oksidan moleküllerdir. Bu radikaller epitel ve endotel hasarına rol açmanın yanında α 1-

proteinaz inaktivasyonu, siklooksijenaz aktivitenin stimulasyonunda rol oynayarak ve mukus hipersekresyonuna neden olarak hastalığın progresyonuna katkıda bulunurlar. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi enzimler ile A, C, E vitamini gibi kofaktörlerden oluşan antioksidan sistemin savunması azaldığında ve/veya oksidan radikallerin miktarı arttığında akciğer hasarı meydana gelir [42]. Sonuç olarak artmış proteinaz enzimlerin etkisi ve oksidatif stres baskısı ile submukozal ve adventisyal dokuda artma, ödem, proteoglikan ve kollajen birikimi, müköz bezler ve goblet hücrelerinde yapısal genişleme ve sayısal artış, bronşiyal damarlarda artma ve hava yolu düz kas kitlesinde hipertrofi ve hiperplazi gelişir. İnflamasyon şiddetli ve uzun sürdüğünde kollajen depolanmasıyla birlikte irreversibl elastikiyet kaybı, obstrüksiyon ve kollapsla sonuçlanabilen yeniden yapılanma gerçekleşmiş olur [43].

Küçük hava yollarındaki inflamasyon, fibrozis ve lüminal eksüdasyon derecesiyle FEV₁ ve FEV₁/FVC (zorlu ekspiratuar volüm 1.saniye/zorlu vital kapasite) oranındaki azalma arasında, hatta belki de KOAH'ın temel özelliği olan hızlı yıllık FEV₁ arasında bağlantı vardır [44]. Akciğerdeki bu mekanik değişiklikler sonucu gelişen pompa yetersizliği de ventilasyonu bozar. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vazokonstrüksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombüs oluşumu, tromboemboliler de perfüzyonu etkiler. Bunların sonucu ventilasyon perfüzyon oranı bozulur. Amfizem komponenti difüzyonun bozulmasına yol açar. Tüm bu olayların sonucunda KOAH'da hipoksemi ve/veya hiperkapni meydana gelir [45]. KOAH'da, özellikle de şiddetli hastalık bulunan kişilerde birden çok sistemik özellik olduğu ve bunların sağ kalım ve ek hastalıklar üzerinde büyük bir etki yaptığı giderek daha iyi anlaşılmaktadır.

2.5. KLİNİK

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olguların başlıca yakınmaları, öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hışıltılı solunumdur. Erken dönemde çoğunlukla herhangi bir semptom gözlenmez. Hekime ilk kez başvuran olgular genelde ilk 50 yaş içerisinde ve 20 paket/yılı veya üzerinde sigara öyküleri mevcuttur. Hastalarda ilk zamanlar sadece sabahları olan ilerleyen yıllarda ise sürekli olan ancak sabahları şiddetlenen produktif karakterde kronik öksürük ve balgam çıkarma bulunur. Nefes darlığı başlangıçta ağır eforla, daha sonra günlük aktivitelerle ortaya çıkmaya başlar. İleri aşamalarda hipoksinin daha da şiddetlenmesi ile hiperkapni oluşmakta, bu durum sağ kalp yetmezliği ve ödem gelişimine neden olmaktadır [41].

2.6. TANI VE EVRELEME

Dispne, kronik öksürük ya da balgam çıkarma ve/veya KOAH risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan her hastada klinik KOAH tanısı düşünülmelidir. KOAH tanısını düşündüren önemli göstergeler Tablo 5’de belirtilmiştir [1] .

Tablo 5. KOAH tanısını düşündüren önemli göstergeler	
Dispne	İlerleyici (zaman içerisinde kötüleşen), Genellikle egzersizle kötüleşen, İnatçı (her gün olan), Hasta tarafından “nefes almak için daha fazla çabalama” , “ağırılık”, “hava açlığı” ya da “zorlukla soluma” olarak tanımlanan.
Kronik öksürük	Aralıklı olabilir ve prodüktif olmayabilir.
Kronik balgam çıkarma	Herhangi bir kronik balgam çıkarma durumu KOAH’ın göstergesi olabilir
Risk Faktörlerine maruz kalma öyküsü	Tütün dumanı Mesleki toz ve kimyasallar Evde pişirme ve ısıtmada kullanılan yakıtların dumanı

KOAH’lı hastanın fizik muayenesinde solunum seslerinde azalma, ekspiryumda uzama ve yaygın hışıltılı solunum, karaciğerin aşağı itilmesi, düzleşmiş ve düşük diyafram, inspiryumda interkostal çekilmeler, boyunda belirginleşmiş yardımcı solunum kasları ve fiçi göğüs bulgularına rastlanabilir.

Spirometri, KOAH tanısı için esastır ve tanımı sağlar. GOLD 2009 rehberine göre; KOAH tanısı için postbronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$ olmalıdır. Rastgele seçilen bir toplulukla yürütülen bir çalışma, bütün yaş gruplarında bronkodilatör sonrası FEV_1/FVC oranı <0.70 ’in üzerinde olduğunu göstererek, sabit oran kullanılmasını desteklemektedir [46].

Tablo 6. Bronkodilatatör sonrası FEV₁'e dayanarak KOAH şiddetinin spirometrik sınıflandırılması

Evre I : Hafif	FEV ₁ / FVC < 0,70 FEV ₁ ≥ beklenenin %80'i
Evre II : Orta	FEV ₁ / FVC < 0,70 %50 ≤ FEV ₁ < beklenenin %80'i
Evre III : Ağır	FEV ₁ / FVC < 0,70 %30 ≤ FEV ₁ < beklenenin %50'si
Evre IV : Çok Ağır	FEV ₁ / FVC < 0,70 FEV ₁ < beklenenin %30'u ya da FEV ₁ < beklenenin %50'si ve kronik solunum yetersizliği

Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve GOLD 2009 kılavuzunda yer alan KOAH'ın spirometrik evrelemesi Tablo 6'da verilmiştir [1]. Günlük klinik pratikte bu spirometrik evreleme kullanılsa da yaşlanma süreci akciğer hacimlerini etkilemektedir ve bu sabit oranın kullanılması özellikle hafif hastalıkta, ileri yaştaki kişilerde gerçekte olduğundan fazla, 45 yaşın altındaki kişilerde ise gerçekte olduğundan daha az KOAH tanısı konulmasıyla sonuçlanabilir [47].

Bronkodilatatör sonrası FEV₁/FVC ölçümleri KOAH tanısında ve şiddetinin değerlendirilmesinde önerilirken, hava akımının kısıtlanmasının geri dönüşlülük derecesi (örn. bronkodilatör ya da glukokortikosteroidten sonra Δ FEV₁) artık tanı ve astımla ayırıcı tanıda ya da bronkodilatörler veya glukokortikosteroidlerle uzun süreli tedaviye yanıtın tahmin edilmesinde önerilmemektedir.

KOAH'lı olduğu bilinen ya da düşünülen yeni bir hastanın ayrıntılı tıbbi öyküsünde şunlar değerlendirilmelidir [1] :

- Hastanın sigara içme, mesleki ve çevresel etkenler gibi risk faktörlerine maruz kalması
- Astım, alerji, sinüzit ya da nazal polipler; çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonları; diğer solunum sistemi hastalıkları dahil geçmiş tıbbi öykü.
- KOAH ya da diğer kronik solunum sistemi hastalıklarına ilişkin aile öyküsü.

- Semptom gelişme kalıbı : KOAH tipik olarak erişkin yaşta gelişir ve hastaların çoğu tıbbi yardım aramaya başlamadan birkaç yıl önce artan nefes darlığının, daha sık gelişen “kış üşütmeleri”nin ve bazı sosyal kısıtlamaların farkındadır.
- Alevlenme ya da solunum yolu hastalığı nedeniyle daha önceden hastaneye yatma öyküsü.
- Kalp hastalığı, maligniteler, osteoporoz ve kas-iskelet bozuklukları gibi aktivitenin kısıtlanmasına katkıda bulunabilen komorbiditelerin varlığı
- O anki tıbbi tedavinin uygunluğu.
- Hastalığın aktivite kısıtlanması, iş kaybı ve ekonomik etkisi, aile alışkanlıkları, depresyon ya da anksiyete hissi dahil, hastanın yaşamı üzerindeki etkisi.
- Hastanın yararlanabileceği sosyal destek ve aile desteği.
- Risk faktörlerini azaltabilme, özellikle sigarayı bırakma olasılıkları.

2.7. TEDAVİ

Etkin bir KOAH tedavi planı dört bileşenden oluşmaktadır;

- Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi
- Risk faktörlerinin azaltılması
- Stabil KOAH tedavisi
- Alevlenmelerin tedavisi

Hastanın eğitimi, sağlık önerileri ve ilaç tedavisine ek olarak, KOAH hastaları sigaranın bırakılması konusunda danışmanlığa, fiziksel egzersiz talimatlarına, beslenme önerilerine ve sürekli bakım desteğine gereksinim duyabilir. Her hasta için tüm yaklaşımların uygulanması gerekmez ve hastalığın her evresinde her yaklaşımın olası yararlarının değerlendirilmesi, etkin tedavinin çok önemli bir yönüdür. Bu bağlamda tanı sonrası şu hedeflere yönelik etkin bir tedavi planlanmalıdır;

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

KOAH tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerden oluşur. Farmakolojik olmayan tedaviler pulmoner rehabilitasyon, oksijen tedavisi, ventilasyon desteği ve cerrahi tedavileri içerir.

2.7.1 Farmakolojik Tedavi

Evrelere göre KOAH tedavisinde GOLD stratejisine göre, EVRE I'de risk faktörlerinden sakınma, influenza aşısı yanı sıra kısa etkili beta-2 agonistler ve kısa etkili antikolinergiklerin eşit etkinlikte olduğuna dair veri bulunmaktadır.

Evre II-IV KOAH'da ise düzenli olarak bir veya daha fazla bronkodilatör önerilmekte, ek olarak pulmoner rehabilitasyon programlarına başlanmasının da yarar sağladığı bildirilmektedir. Bronkodilatör kombinasyonu etkinliği artırabilir ve tek bir bronkodilatör dozunu artırmaktan daha az yan etkiye yol açabilir. Uzun etkili beta-2 agonistler ve tiotropiumun yanında post bronkodilatör FEV₁'i beklenenin %50'sinin altında olan ve sık atak geçiren olgulara inhaler kortikosteroid tedavi önerilmektedir. Ayrıca yavaş salımlı teofilin, düşük dozda anti inflamatuvar etkiye sahip ve ucuz olması nedeni ile KOAH tedavisinde yer almaktadır. Evrelere göre önerilen KOAH tedavi şeması Tablo 7'de özetlenmiştir [1, 18].

Tablo 7. KOAH evrelerine göre tedavi			
Evre I: Hafif	Evre II: Orta	Evre III: Ağır	Evre IV: Çok Ağır
FEV ₁ / FVC < 0,70 FEV ₁ ≥ beklenenin %80'i	FEV ₁ / FVC < 0,70 %50 ≤ FEV ₁ < beklenenin %80'i	FEV ₁ / FVC < 0,70 %30 ≤ FEV ₁ < beklenenin %50'si	FEV ₁ / FVC < 0,70 FEV ₁ < beklenenin %30'u ya da FEV ₁ < beklenenin %50'si ve kronik solunum yetersizliği
Risk Faktörlerinden kaçın, ihtiyaç duyulduğunda bronkodilatör ekle			
	Bir yada daha fazla uzun etkili bronkodilatör ekle Rehabilitasyon uygula	Tekrarlayan ataklar varsa IKS ekle	Eğer kronik solunum yetmezliği varsa uzun süreli oksijen tedavisi ekle Cerrahi tedaviyi düşün

2.7.2 Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)

Kronik solunum yetmezliği olan hastalara uzun süreli oksijen verilmesinin (>15 saat/gün) sağ kalımı artırdığı, ayrıca egzersiz kapasitesi, akciğer mekanikleri ve mental durum üzerinde de etki sağladığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [48]. Verilen tedavi günde en az 15–18 saat, PaO₂ >60 mmHg veya SaO₂ >%90 olacak şekilde ayarlanmalı, gerekirse uyku ve egzersizde oksijen miktarı 1 L/dk artırılmalıdır. Tablo 8’de USOT endikasyonları özetlenmiştir [49].

Tablo 8. Kronik solunum yetmezliği ve hipoksemisi olan hastalarda evde USOT (Uzun süreli O₂ tedavisi) endikasyonları

- Akut hastalık tedavi edildikten sonra, 3–4 haftalık optimal tedaviye rağmen PaO₂ ≤55 mmHg veya oksijen saturasyonu (SaO₂) ≤%88
- PaO₂ 55–59 mmHg veya SaO₂ ≥ %89 olmasına rağmen uykuda PaO₂ <55 mmHg veya SaO₂ <%88 veya polisitemi (hematokrit >%55) veya kor pulmonalenin (EKG’de p dalgasının > 2mm veya klinik veya ekokardiyografik bulgular) veya konjestif kalp yetmezliğinin eşlik etmesi.
- PaO₂ ≥ 60 mmHg veya SaO₂ ≥ %90 olan, ancak egzersizde desatüre olan, tek başına CPAP ile uykuda desatürasyonları düzelmeyen ve şiddetli akciğer hastalığı olup oksijen tedavisine cevap verenler.

2.7.3 Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon, kronik solunum sistemi hastalığı olan hastalar için, fonksiyonel kapasiteyi ve sağlığa ilişkin yaşam kalitesini arttırmayı amaçlayan ve egzersiz programı, eğitim, davranışsal ve psiko-sosyal destek komponentlerinden oluşan bireysel bir bakım programıdır [50]. Pulmoner rehabilitasyonda amaç, semptomların giderilmesine yardımcı olma, atakların tedavisi ve önlenmesi, doğru inhaler kullanım tekniğini de içeren hasta eğitimi, risk faktörleriyle mücadele, akciğer fonksiyonlarının geliştirilmesi ve hastanın fonksiyonlarını bağımsız yapabileceği en üst düzeye çıkarılmasıdır [51].

KOAH'ta pulmoner rehabilitasyon endikasyonları:

- İstirahat ve egzersiz dispnesi
- Egzersiz toleransında azalma
- Günlük yaşam aktivitelerinde yetersizlik
- Sağlık durumunda bozulma
- Mesleki performansta azalma
- Beslenme yetersizliği
- Acil başvurusu, hastaneye yatış, akut bakım ihtiyacında artma
- Tıbbi harcamalarda artış

2.8. KOAH ve KOMORBİDİTELER

KOAH'ta mevcut tablonun oluşmasında hastalığa eşlik eden komorbiditelerin önemli rolü vardır. Bu komorbiditeler tanı ve tedavi seçeneklerini, yaşam kalitesini ve prognozu önemli ölçüde etkilemektedirler. KOAH komorbiditeleri arasında yer alan kardiyovasküler hastalıklar mortalitenin başlıca nedenleridir. Birçok çalışmada KOAH'ın sigara, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini birkaç kat arttırdığı bildirilmiştir [52].

KOAH başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, kemik ve daha önce tanımlanmamış sigara ilişkili pek çok diğer sistemik hastalıkla birlikte görülebilmektedir [53, 54]. KOAH tanısının konulduğu ilk yıl için angina, katarakt, kemik kırıkları, osteoporoz, pnömoni ve solunum sistemi enfeksiyonu sıklığı %1'in üzerinde saptanmış, bu komorbiditeler arasında en sık görüleni %4 sıklıkla angina pectoris olmuştur. KOAH'lı grupta KOAH'lı olmayanlarla karşılaştırıldığında pnömoni riski 16 kat, miyokard infarktüsü riski 1.75 kat, angina riski 1,67 kat, fraktür riski 1,58 kat artmış olarak saptanmıştır [53, 54]. Ayrıca diyabetes mellitus, pulmoner emboli, sinüzit, migren, lökomotor hastalıklar, anemi, depresyon, anksiyete ve kişilik sorunları da KOAH ile birlikteliği gösterilmiş farklı komorbiditelerdir [53, 54]. Tüm bu nedenlerden dolayı KOAH, komorbiditeler ve bunların hastanın yaşam kalitesi üzerine etkileri de dikkate alınarak tedavi edilmelidir. Kronik hava akımı kısıtlanması bulunan her hastada dikkatli bir ayırıcı tanı ve komorbiditelerin şiddetine yönelik kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.

2.9. KOAH'TA ANKSİYETE – DEPRESYON VE YAŞAM KALİTESİ

KOAH, birçok kronik hastalığa benzer biçimde ciddi fiziksel zorluk ve ekonomik maliyetin yanı sıra, ruh sağlığı, işlevsellik ve yaşam kalitesinde belirgin düşme ile seyreder. KOAH yaşam kalitesi üzerine birçok sistemik hastalık ve nörolojik durumdan daha fazla olumsuz etki yapabilir ve daha fazla yeti yitimine neden olabilir [55].

2.9.1. Anksiyete Bozuklukları

Aktif kronik tıbbi hastalıkla en çok ilişkili olan ruhsal hastalıklar anksiyete bozukluklarıdır. Çeşitli çalışmalarda kronik tıbbi hastalığa eşlik eden anksiyete bozukluğu oranı %10–40 olarak bildirilmiştir. Pek çok KOAH'lı hastada günlük yaşamlarını etkileyecek düzeyde anksiyete semptomları saptanır [56].

Solunum sıkıntısı çeken hastalardaki anksiyete, soluksuz kalma, solunum cihazına bağlanma ve ölüm korkusu ile ilişkilidir. Anksiyete agorafobiye, hekime daha fazla semptom bildirmeye ve gereksiz ilaç kullanımına neden olabilir [57, 58].

KOAH'lı hastalarda, anksiyete nedeni ile ortaya çıkan her dispne gerçekte olduğundan daha da kötü algılanır. Haftalar, aylar ve yıllar içerisinde bu kısır döngü, anksiyetede artmaya, aktivite toleransında azalmaya, fiziksel, kardiyovasküler ve iskelet-kas sistemi işlevselliğinin azalmasına ve bunun sonucunda dispnenin artmasına neden olur. Bazı durumlarda hastalar korku nedeniyle tüm aktivitelerden geri çekilebilir. Bu anksiyete-dispne döngüsü olarak bilinir. KOAH'lı hastalarda anksiyete semptomlarının kontrolü, nefes alma güçlüğünü azaltmak ve önlemek açısından önemlidir [59].

Beck Anksiyete Ölçeği

Beck ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilen, bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılan kendini değerlendirme ölçeğidir. Test anksiyete bozukluğu olan kronik hastalarda olduğu gibi diğer psikiyatrik hastalıklarda da yükseklebilmektedir.

Ölçek 21 maddeden oluşur. Her bir soru için semptomun derecesine göre hiç, hafif, orta veya ağır şeklinde yanıt verilebilir ve bu ağırlığa göre sıfır ila üç arası puanlanır. Hastaya sorulan sorularla sıkıntı hissini onu son bir haftadır ne kadar rahatsız ettiği sorgulanır.

Türkçe geçerlik-güvenirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılmıştır [60]

2.9.2. Depresyon

Depresyon, derin üzüntülü bir duygu durum içinde düşünce, konuşma ve hareketlerde yavaşlama ve durgunluk, değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile işlevlerde yavaşlama gibi belirtileri içeren bir sendromdur [61].

Kronik solunum sistemi hastalıklarında kaygı ve depresyon en yaygın görülen ruhsal bozukluklardır. Kronik hastalılarda yaşam kalitesi hastalığa eşlik eden depresyonla daha da bozular. Kronik hastalığın yarattığı fiziksel semptomlar ve sosyal izolasyon depresif duygulanıma yol açarken, depresyon da hastalıkla mücadele etme gücünü azaltır ve hastalığa toleransı zorlaştırır. Böylece hastalar kısır döngüye girerler [62].

Rutin klinik uygulamada depresyonların semptomları ve belirtileri sıklıkla hastalıkla ilişkilendirildiği veya yeterince dikkat edilmediği için KOAH'ta depresyonun fark edilmesi güç olabilir. KOAH'lı hastalarda ayrıca eşik altı depresyon da morbiditeye önemli katkıda bulunmaktadır [63].

Anksiyete ve ilişkili problemlerin sorgulanması ve bunların morbidite ve işlev kaybıyla ilişkilerinin değerlendirilmesi hastanın temel genel değerlendirilmesinin temel bir parçasıdır. KOAH ile ilişkili olsun olmasın depresyon ve anksiyete bozukluklarının, deliryuma bağlı ortaya çıkabilecek bilişsel işlev değişikliklerinin de tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi gerekir. KOAH ilerleyici bir hastalık olduğundan, tedavi sürecinin önemli bir parçası olan rehabilitasyonda ruh sağlığı alanında çalışan hekimler ve diğer uzmanların da görev üstlenmesi gerekebilir [64].

2.9.3. Yaşam Kalitesi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yaşam kalitesi; bireylerin içinde yaşadıkları kültür ve değer sistemlerinin bütünü içinde ve amaçları, beklentileri, standartları ve görüşleri ile bağlantılı olarak, yaşam içindeki durumlarını algılamalarıdır.

Kronik hastalıklar, yol açtıkları organlardaki fonksiyon kaybı yanında sürekli ilaç kullanımı, hastaneye bağımlılık gibi faktörler sebebiyle geleceğe dair endişeleri artırır, ümitsizlik ve kaygıya yol açarlar. Bu hastalıklar içinde akciğer hastalıklarında görülen nefes darlığının, çoğu hastalıktan daha fazla yetersizlik hissi yarattığı ve yaşam kalitesini önemli derecede bozduğu bilinmektedir [5].

KOAH'lı olgularda uygulanacak tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde, fonksiyonel parametrelerin yanı sıra, özellikle hastalığın evresine göre değişebilen yaşam kalitesi de değerlendirmelidir [65].

Short Form 36 (SF-36) Yaşam Kalitesi Ölçeği

Yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve oldukça sık kullanılan bir ölçüttür. 1988 yılında geliştirilmiş[66] ve 1992 yılında SF-36 şeklinde tekrar düzenlenmiştir [67]. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Genel sağlık kavramlarını içerir. Klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Her yaşta, hastalık ve tedavi gruplarında, hastalığın etkilerini ve farklı tedavilerin yararlarını karşılaştırmada kullanılmakla birlikte hospitalizasyon öyküsü ve eşlik eden hastalığı olan hastaları daha iyi tanımladığı ortaya konulmuştur.

Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, canlılık, genel sağlık olmak üzere sekiz alt skalada 36 soru içerir. Fiziksel Komponent Skalası (FKS) ve Mental Komponent Skalası (MKS) olmak üzere iki özet skalası vardır. Fiziksel komponent özet skalası; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vücut ağrısı ve genel sağlık alt skalalarından, mental komponent özet skalası ise; canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık alt skalalarından oluşur.

SF-36'nın Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve ark.'ları tarafından yapılmıştır [68].

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Mart 2011 ve Ağustos 2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEUTF) Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yeni tanı alan veya rutin izlemi sürmekte olan ve son iki hafta içerisinde çalışmada kullanılacak parametreler olan "Solunum Fonksiyon Testi (SFT)" ve "Kan C-Reaktif Protein (CRP) düzeyi" tetkiki yapılmış olan KOAH'lı olgular dahil edilmiş ve çalışma verilerinde olguların izlemleri esnasında yaptırıldıkları bu testlerin sonuçları kullanılmıştır. Göğüs hastalıkları polikliniğinde izlemi sürmekte veya göğüs hastalıkları servisinde yatarak tedavi almakta olan gönüllülerden belirtilen testleri etkin ve doğru yorumlanabilir şekilde tamamlamış olan olgulara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve katılım sağlamaya gönüllü olgular aydınlatılmış onam formu (Ek-2) alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma akış planı Tablo 9'da, çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri Tablo 10 ve 11' de belirtilmiştir.

Tablo 9. Çalışma akış planı

- Dahil edilme kriterlerini karşılayan olguların bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzası ile çalışmaya dahili
- Short Form-36 (SF-36) Yaşam Kalite Anketi uygulanması
- Beck Anksiyete ölçeği ile anksiyete skoru tayini
- Modifiye Medical Research Council (MMRC) dispne skalası ile hissedilen nefes darlığı şiddetinin skorlanması
- Olgunun tetkikleri esnasında yapılan son iki haftaya ait CRP ve Solunum Fonksiyon Testi değerlerinin kaydı
- Verilerin istatistiksel analizi ve küme analizi ile fenotiplerin ayrılması.

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı tanısı olan -veya yeni tanı alan- ve verilen tedaviyi düzenli kullanan olgular.
- Çalışmaya alınmadan önceki son 1 ay içerisinde alevlenme geçirmemiş olması
- 18 – 90 yaş aralığında olması
- Aktif enfeksiyöz semptomunun , romatolojik hastalığının veya malignitesinin olmaması
- Solunum Fonksiyon Testlerini etkileyecek farklı bir parankimal akciğer hastalığının olmaması (İnterstisyel Akciğer hastalığı, fibrozis vb.)
- Son iki hafta içerisinde Solunum Fonksiyon Testi ve Kan CRP düzeyi tetkiki yapılmış olması
- Çalışmaya alınmaya gönüllü olması

Tablo 11. Çalışmaya alınmama kriterleri

- Uygulanacak olan anketler için yeterli kooperasyonun olmaması
- Son 1 ay içerisinde KOAH alevlenme geçirmiş olması
- 18 yaş altı veya 90 yaş üzerinde olması
- Aktif enfeksiyöz semptomunun, romatolojik hastalığının veya malignitenin varlığı
- Solunum Fonksiyon Testlerini etkileyecek farklı bir parankimal akciğer hastalığının varlığı
- Son iki hafta içerisinde Solunum Fonksiyon Testi ve Kan CRP düzeyi tetkiki yapılmamış olması
- Çalışmaya alınmaya gönüllü olmama hali

Olgulara Ulaşma Yöntemi

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 17.03.2011 tarihinde etik kurul onayı alındıktan sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında yeni tanı alan veya rutin izlemi sürmekte olan ve son iki hafta içerisinde bu rutin izlem amaçlı çalışmada kullanılacak parametreler olan SFT ve CRP tetkiki yapılmış olan KOAH'lı gönüllülerden belirtilen testleri etkin ve doğru yorumlanabilir şekilde tamamlamış olan 202 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve katılım sağlamaya gönüllü olgulardan gönüllü olur formu imzası alınmıştır.

Çalışmaya dahil olan olgular için olgu rapor formu hazırlanmış ve bu rapor formuna olguların boy ve kilo bilgileri (SFT yapılırken ölçülen), sigara öyküleri (paket yılı cinsinden), son bir yıl içerisinde hastalığın alevlenmesi nedeni ile hastaneye başvuru sayıları ve eşlik eden kronik hastalıkları kendilerine sorularak ve hastane kayıt sistemi taranarak kaydedilmiştir. Ayrıca olguların kontrolleri esnasında son iki hafta içerisinde yaptırmış olduğu Solunum Fonksiyon Testi parametreleri ve kan CRP düzeyi sonuçları olgu rapor formuna kaydedilmiştir (Ek – 1).

Anketlerin Uygulanması

Gönüllü olgulara Short Form-36 (SF-36) yaşam kalite anketi soruları sorulmuş, anket sorularını eksiksiz yanıtlayan olgular değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamızın istatistiklerinde testin fiziksel komponent ve mental komponent özet skalaları kullanılmıştır (Ek - 3).

Anksiyete düzeyinin belirlenmesi amaçlı Beck Anksiyete Ölçeği uygulanmıştır (Ek- 4). Elde edilen toplam skor çalışma istatistiklerinde kullanılmıştır.

Modifiye Medical Research Council (MMRC) dispne skalası sorularıyla dispne derecesi belirlenmiş ve çalışmamızın analizleri esnasında olgular arasındaki MMRC dispne skalası ortalamaları hesaplanırken her bir olguya MMRC evresi kadar puan verilerek ortalamaları alınmış;

- 0 – 1,50 arası için; 1
- 1,51 – 2,50 arası için: 2
- 2,51 – 3,50 arası için: 3
- 3,49 – 4,50 arası için: 4
- 4,51 ve üzeri için: 5 olarak puanlanmıştır.

Modified Medical Research Council Dispne Skalası

Nefes darlığının şiddetini belirlemek için Modified Medical Research Council (MMRC) dispne skalası kullanılmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. MMRC Dispne Skalası	
Evre 1	Sadece egzersiz esnasında nefesim daralıyor
Evre 2	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
Evre 3	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
Evre 4	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
Evre 5	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

Verilerin Analizi

Çalışmada elde edilen olan verilerin istatistiksel analizi için "Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0" (SPSS 15 inc) paket programı kullanılmıştır. Ortalama, standart sapma, oransal dağılım hesaplama için tanımlayıcı istatistik metotları kullanılmıştır. Kalitatif değişkenlerin anlamlılık analizleri için ki-kare testi, iki grup arasında parametrik olmayan bağımsız değişkenlerin anlamlılıklarını değerlendirmek için Mann-Whitney U, birden fazla grup arasında parametrik olmayan bağımsız değişkenler arasındaki anlamlılık değerlendirme için Kruskal-Wallis analizi kullanılmıştır.

Fenotiplerin Belirlenmesi

Fenotiplerin belirlenmesi için hiyerarşik küme analizi tercih edilmiş ve analiz Ward Metodu kullanılarak yapılmıştır. Hiyerarşik küme analizi her bir olgunun tek başına bir grup olduğu başlangıç noktasından tüm olguların toplandığı tek bir gruba kadar adım adım işletmekten ibaret olan bir analizdir. Kümeleme analizlerinde amaç aynı grup içerisindeki nesnelerin birbirine benzer veya ilişkili olması; farklı gruptakilerin ise birbirinden farklı olması ya da ilişkilerinin bulunmamasıdır. Aynı gruptakilerin birbirine benzeme oranı yada

farklı gruptakilerin ise birbirinden farklı olma oranları kümelemenin ne kadar iyi olduğunun ya da kümelerin birbirlerinden ne kadar kesinlikle ayrıldıklarının göstergesidir. Temel olarak amaç belli ve ortak özellikler içeren olguları bir araya toplamak ve diğerlerinden farkını ortaya koymaktır.

Çalışmamızda hiyerarşik kümeleme analizini kullanma sebebimiz KOAH olgu grubu içerisinde belli özelliklere göre birbirlerinden farklılık gösteren olguları bir araya getirmek ve bu olgu gruplarının birbirleriyle olan bu farklılıklarını ortaya koymaktır.

Kümeleme analizinde en önemli nokta olguları benzerliklerine göre gruplayacak veya farklılıklarına göre ayıracak değişkenlerin seçilmesidir. Bu amaçla, çalışmamızda olguları farklı özelliklerine göre gruplandırmak için KOAH'ın tanı, izlem ve prognozunda önemli olduğunu düşündüğümüz on ayrı parametre kullanılmıştır.

Bu parametreler;

- Yaş
- Sigara öyküsü (paket/yılı)
- FEV₁ % beklenen
- Vücut kitle indeksi
- Alevlenme sayısı (son bir yıl içerisinde)
- Serum CRP düzeyi
- MMRC dispne indeksi
- Yaşam kalitesi fiziksel komponent özet skoru (SF-36)
- Yaşam kalitesi mental komponent özet skoru (SF-36)
- Beck anksiyete skoru olarak belirlenmiştir.

Tüm olguların kümeleme analizinde kullanılacak parametre verileri eksiksiz olarak girilmiş ve kümeleme için Ward metodu kullanılmıştır. Ward metodunun kullanılma amacı bu metodun belirlenen gruplar içerisindeki içsel farklılıkları minimize etmesi bunun yanında gruplar arasındaki farklılıkların maksimum olması esasına dayanmasıdır. Literatürde yakın dönemde yapılan benzer fenotipleme çalışmalarında da bu metodun kullanıldığı görülmüştür.

Çalışmanın kümeleme analizi yapıldığında elde edilen dendrogramda söz konusu parametrelere göre birbirleri ile maksimum farklılık gösteren optimum grup sayısı dört olarak saptanmış ve bu gruplar dört ayrı fenotip olarak değerlendirilmiştir.

Fenotiplerin birbirleriyle olan farklılıklarını ve bu farklılıkların derecelerini belirleme noktasında tek yönlü ANOVA testi uygulanmıştır. Bu testte belirlenen dört ayrı grubun ortalamalarını karşılaştırmak söz konusudur. Yapılan testin amacı özellikleri ve birbirlerinden farklılıkları belirlenerek ortaya konulmuş olan fenotiplerin genel profillerini çıkarmaktır. Belirlenen tüm parametrelere göre gruplar (fenotipler) arasında belirgin farklılıklar saptanmış olması kümelemenin etkin olduğunu göstermiştir. Ayrıca detaylı analizle her bir grubun diğer gruplardan ne kadar farklı olduğunu ortaya koymak amacıyla Scheffe çiftler arası karşılaştırma testi yürütülmüş ve fenotiplerin birbirleriyle benzerlik veya farklılık gösterdiği noktalar istatistiki olarak ortaya konulmuştur. Tüm sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ önem seviyesinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Genel özellikler

Araştırmamız Mart 2011 – Ağustos 2011 tarihleri arasında yapılmıştır. GOLD kriterlerine göre KOAH tanımına uyan, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 223 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olguların 21'i uygulanan anket sorularına tam kooperasyonla yanıt veremediğinden çalışmadan çıkarılmıştır ve toplam 202 olgu ile çalışma tamamlanmıştır.

Anketlerin uygulanması esnasında olguların 117'sine sorular yüz yüze sorulmuş, geriye kalan 85'ine telefonla ulaşılmıştır. Olguların son iki hafta içerisinde yaptıkları solunum fonksiyon testleri ve CRP düzeylerine hastane sistemi kullanılarak ulaşılmıştır.

Genel özellikler

Olguların genel verileri Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Olguların genel verileri				
	Erkek	Kadın	p	Tüm Olgular
n	164 (%81,2)	38 (%18,8)	0,000	202
Yaş ortalaması	64,9 ±10,5	59,6 ±11	0,006	63,9 ±10,8
Sigara öyküsü (paket yılı)	49,4 ±28,5	31,3 ±19,2	0,000	46 ±27,9
FEV₁ % beklenen	53,8 ±19,9	61,9 ±19,4	0,019	55,4 ±20,08
Vücut Kitle İndeksi	25,7 ±4,5	27,7 ±5,5	0,058	26 ±4,8
Alevlenme (son bir yıl)	1,2 ±1,9	1,05 ±1,85	0,711	1,1 ±1,8

Olguların genel dağılımına bakıldığında yaş ortalamasının erkeklerde daha yüksek olduğu, paket yılı cinsinden sigara öyküsünün erkeklerde daha fazla ($p<0,0001$), FEV₁% ortalama değerinin erkeklerde daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,019$).

Evrelere göre dağılım

GOLD 2009 kılavuzuna göre yapılan evrelemede en fazla olgu %45 ile orta derece KOAH'ı ifade eden grupta olup evrelere göre kadın ve erkek cinsiyet oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Olguların yaş ortalamalarında evreler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,339).

Paket yılı cinsinden sigara içme miktarı hafif evreden çok ağır evreye gittikçe artış gösterdiği görülmüş, bununla beraber beklenildiği üzere olguların FEV₁% değerleri KOAH evresi ağırlaştıkça düşüş göstermiştir. Benzer şekilde olguların son bir yıl içerisinde geçirdikleri alevlenme sayılarında evre ağırlaştıkça anlamlı oranda artış saptanmıştır (p<0,0001). CRP değerleri evreler arasında farklılık göstermemiştir.

Olguların vücut kitle indeksi (VKİ) aritmetik ortalamaları incelendiğinde evreler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,091).

Evre	Hafif		Orta		Ağır		Çok Ağır		p
n	30 (%14,9)		91 (% 45)		56 (%27,7)		24 (%12,4)		
Cinsiyet	E	24 (%80)	E	69 (%75,8)	E	50 (%89,3)	E	21 (%84)	0,20
	K	6 (%20)	K	22 (%24,2)	K:	6 (%10,7)	K	4 (%16)	
Yaş ortalaması	61,1±12,7		63,5±11,2		65,1±9,8		66,1±7,9		0,339
Sigara öyküsü (paket yılı)	33,6 ±19,6		41 ±24,4		53,3 ±29,7		62,6 ±32,8		0,000
FEV₁ % beklenen	87,6 ±7,3		62 ±8,7		41,2 ±5,7		24,5 ±3,1		0,000
Vücut Kitle İndeksi	25,4 ±3,5		27 ±4,8		25,4±5		24,9 ±5		0,091
Alevlenme (son bir yıl)	0,46 ±0,89		0,83 ±1,37		1,41 ±2,41		2,8 ±2,1		0,000
CRP	5,1 ±4,3		6,6 ±6,1		7,04 ±8,06		6,37 ±3,98		0,328

Olguların evrelerine göre yaşam kalitesi verilerine bakıldığında ortalama MMRC dispne skalaları arasında anlamlı fark olduğu ve evre ağırlaştıkça dispne indeksinin de anlamlı oranda arttığı izlenmiştir ($p<0,0001$). SF-36 yaşam kalitesi anketinin hem fiziksel hem de mental komponent skorlarında evre ilerledikçe anlamlı oranda azalma (kötüleşme) izlenmiştir ($p<0,0001$ ve $p=0,001$). Anksiyete skorlarına bakıldığında hastalığın evresi ilerledikçe anksiyetenin de arttığı görülmüştür ($p=0,001$).

Olguların dağılım gösterdiği evrelerle eşlik eden komorbiditeler incelendiğinde, değerlendirilen hipertansiyon (HT), konjestif kalp yetmezliği (KKY), diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) oranlarında evreler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Tablo 15’de olguların evrelerine göre yaşam kalitesi değerlerinin ortalamaları ve komorbiditelerin oranları gösterilmiştir.

Tablo 15. Evrelere göre yaşam kalitesi verileri ve komorbiditelerin dağılımı					
Evre	Hafif	Orta	Ağır	Çok Ağır	p
MMRC Dispne Skorları	2	3	4	4	0,000
FKS (SF-36)	44,9 ±9,2	37,9 ±10,5	33,7 ±10,6	28,1 ±12,3	0,000
MKS (SF-36)	41,2 ±12,2	39,5 ±10	36,3 ±10,6	30,3 ±10,1	0,001
Beck Anksiyete Skoru	12 ±10,3	15,1 ±11,6	21 ±13,3	24 ±14,9	0,001
Konjestif Kalp Yetmezliği	%20	%23,1	%12,5	%48	0,145
HT	%45	%46,2	%46,4	%52	0,424
DM	%10	%13,2	%17,9	%28	0,051
Koroner Arter Hastalığı	%16,7	%25,3	%28,6	%32	0,176

Vücut Kitle İndeksi

Tablo 16. Cinsiyete göre vücut kitle indeksi dağılımı

	Erkek	Kadın	p
Düşük kilolu	%6,1	%2,6	0,032
Normal kilolu	%30,8	%15,8	
Kilolu	%44,5	%52,6	
Obez	%18,9	%28,9	

Olguların ortalama VKİ değerleri cinsiyetler arasında farklılık göstermesine de olguları düşük kilolu, normal kilolu, kilolu ve obez şeklinde kategorize ettiğimizde kadın cinsiyette kilolu ve obez olma oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,032$). Vücut kitle indeksine göre yaşam kalitesi verileri ele alındığında MMRC dispne skalası düşük kilolu olgularda daha yüksek, FKS ve MKS değerlerinin her ikisine göre yaşam kalitesinin hem düşük kilolu hem de obez olan grupta anlamlı oranda düştüğü gözlenmiştir ($p=0,001$ ve $p<0,0001$). Anksiyete skoru hem düşük kilolu hem de yüksek kilolu ve obez grupta anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p=0,005$). Düşük VKİ'ne sahip grupta alevlenme sayısının anlamlı oranda fazla olduğu görülmüştür ($p=0,04$). Eşlik eden hastalıklar göz önüne alındığında obez olan grupta KKY %42,9 oranında görülmüş olup diğer gruplara göre anlamlı oranda artmıştır ($p=0,001$).

Tablo 17. Vücut kitle indeksine göre yaşam kalitesi verileri

	Düşük	Normal	Kilolu	Obez	p
MMRC Dispne Skorları	4	3	3	3	0,000
FKS (SF-36)	29,1 ±8,3	40,3 ±12,8	36,9 ±10,5	32,8 ±10,8	0,001
MKS (SF-36)	34,6 ±7,4	42,9 ±11,3	37,1 ±10,3	21,5 ±13,9	0,000
Beck Anksiyete Skoru	21,5 ±11,7	13,4 ±12,1	17,4 ±12,5	21,5 ±13,9	0,005
Alevlenme sayıları	2,8 ±1,2	0,8 ±0,2	1,05 ±0,1	1,4 ±0,2	0,004

Yaşam kalitesi ve komorbiditeler

Her iki cinsiyet arasında yaşam kalitesi verilerine bakıldığında fiziksel komponent farklılık göstermezken mental komponent skorunda kadın cinsiyetin anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmektedir ($p= 0,118$ ve $p< 0,0001$). Aynı şekilde kadınlarda evreden bağımsız olarak anksiyete şiddetinin anlamlı ölçüde daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,0001$). Dispne şiddeti arttıkça, hem fiziksel hem mental olarak yaşam kalitesinde hem de anksiyete oranında anlamlı artış izlenmiştir ($p<0,0001$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$).

Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde sadece koroner arter hastalığı erkek cinsiyette daha fazla gözlenirken diğer komorbiditelerin görülme oranı için her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tablo 18. Cinsiyete göre yaşam kalitesi verileri ve komorbiditelerin dağılımı

	Erkek	Kadın	p
MMRC Dispne Skorları	3	3	0,396
FKS (SF-36)	37,1 ±11,9	34,1 ±9,3	0,118
MKS (SF-36)	39,1 ±10,8	31,8 ±9,5	0,000
Beck Anksiyete Skoru	15,9 ±12,7	23,5 ±11,9	0,000
Konjestif Kalp Yetmezliği	%24,4	%15,8	0,256
HT	%46,3	%44,7	0,858
DM	%14,6	%21,1	0,330
Koroner Arter Hastalığı	%28,7	%13,2	0,049

Tablo 19. MMRC dispne skalasına göre yaşam kalitesi verileri

MMRC	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	Evre V	p
FKS (SF-36)	49,6 ±7,6	43,5 ±8,1	37,4 ±8,2	30,1 ±7,2	21,6 ±6,5	0,000
MKS (SF-36)	50,9 ±7,9	42,9 ±7,1	38,7 ±8,1	30,4 ±9,1	26,7 ±8,6	0,000
Beck	5,8 ±5,4	9,2 ±5,6	14,1 ±8,9	27,2 ±11,7	33,5 ±9,6	0,000

Alevlenme sayıları

Olguların son bir yıl içerisinde geçirdikleri alevlenme sayıları 0-1, 2-3, 4 ve üzeri şeklinde üç gruba ayrılarak incelendiğinde ortalama yaş ve alevlenme sıklığı arasında korelasyon saptanmamıştır. İçilen sigara miktarı artarken alevlenme sayısı da anlamlı oranda artış göstermiştir ($p=0,014$). Olguların FEV₁% değerleri ile alevlenme sayıları arasında direkt ilişki saptanmış olup FEV₁% değeri düştükçe alevlenme sayısının arttığı izlenmiştir ($p<0,0001$).

Tablo 20. Alevlenme sayılarına göre genel verilerin dağılımı				
Alevlenme Sayıları	0-1	2-3	4 ve üzeri	p
Yaş	62,9 ±10,9	66,1 ±10,8	68 ±7,5	0,070
Sigara öyküsü	43,4 ±26	50,8 ±32,6	59,5 ±30	0,014
FEV₁ % beklenen	59 ±19	49,8 ±20,4	35,5 ±12,5	0,000

Son bir yıl içerisindeki alevlenme sayısı arttıkça olguların yaşam kalitesinin hem fiziksel hem mental komponentinin düştüğü ($p<0,0001$ ve $p<0,0001$) aynı zamanda da anksiyete skorlarının anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ($p<0,0001$).

Tablo 21. Alevlenme sayılarına göre yaşam kalitesi verileri				
Alevlenme Sayıları	0-1	2-3	4 ve üzeri	p
MMRC Dispne Skorları	3	4	5	0,000
FKS (SF-36)	39,8 ±10,3	30,4 ±9,3	20,6 ±6	0,000
MKS (SF-36)	40,2 ±10,1	30,3 ±10,3	30,6 ±10,5	0,000
Beck	14,3 ±11,3	23,2 ±11,4	32,6 ±14,1	0,000

Tablo 22. Komorbiditelere göre yaşam kalitesi, anksiyete ve alevlenmeler					
	MMRC	Alevlenme sayısı	Beck	FKS	MKS
KKY (+)	3,6 ±1,25	2,06 ±1,9	21,6 ±14,7	30,5 ±11,5	32,3 ±12,1
KKY(-)	2,8 ±1,16	0,92 ±1,46	16,1 ±12,1	38,3 ±10,9	39,3 ±10,1
p	0,000	0,000	0,038	0,000	0,000
KAH (+)	3,4 ±1,11	1,7 ±2,4	20,2 ±14,4	33,1 ±11,7	36,4 ±11,5
KAH (-)	2,8 ±1,2	0,9 ±1,6	16,4 ±12,2	37,7 ±11,2	38,2 ±10,7
p	0,004	0,026	0,141	0,013	0,297
DM (+)	3,6 ±1,3	2,46 ±1,3	23,4 ±14,6	32,5 ±12,7	32,9 ±9,9
DM (-)	2,8 ±1,17	0,9 ±1,3	16,2 ±12,2	37,3 ±11,1	38,6 ±10,9
p	0,001	0,041	0,009	0,023	0,008

Olguların eşlik eden komorbiditeleri yaşam kalitesi verileri ile birlikte değerlendirildiğinde konjestif kalp yetmezliği olan olgularda hem fiziksel hem mental yaşam kalitesinin anlamlı oranda azaldığı görülmüştür ($p<0,0001$ ve $p<0,0001$). Bu grup olgularda aynı zamanda anksiyetenin de artmış olduğu saptanmıştır ($p=0,038$). Konjestif kalp yetmezliği olan olgularda hem dispne indeksi hem de son bir yıl içerisinde geçirilen alevlenme sayısının anlamlı oranda yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,0001$ ve $p<0,0001$).

Koroner arter hastalığı eşlik eden olgularda hem dispne indeksi hem de alevlenme sayısı artmış olarak saptanmış olup aynı zamanda fiziksel yaşam kalitesi de daha düşük olarak ölçülmüştür ($p=0,004$, $p=0,026$ ve $p=0,013$). Mental yaşam kalitesi ve anksiyete skoru, koroner arter hastalığı olan ve olmayan olgular arasında anlamlı fark göstermemiştir.

KOAH'la birlikte diabetes mellitusu olan olgularda alevlenme sayısının sık görüldüğü, yaşam kalitesinin hem fiziksel hem mental komponentinin kötü yönde etkilendiği saptanmıştır ($p=0,041$, $p=0,023$ ve $p=0,008$). Bu olgularda aynı zamanda dispne indeksinin ve anksiyete skorunun anlamlı oranda artmış olduğu izlenmiştir ($p=0,001$ ve $p=0,009$).

Klinik KOAH fenotipleri

Olguların fenotipik özelliklerini belirleme amacıyla uygulanan kümeleme analizleri sonrası aynı gruptaki olguların birbirleriyle maksimum benzerlik gösterirken diğer gruplardaki olgulardan belirgin farklarla ayrıışan dört ayrı fenotip ortaya çıkmıştır. Belirlenen fenotiplerin genel özellikleri Tablo 23’de verilmiştir.

Tablo 23. Fenotiplerin genel özellikleri					
	Fenotip I	Fenotip II	Fenotip III	Fenotip IV	p
n	46 (%22,8)	29 (%14,1)	54 (%26,7)	73 (%36,1)	
Cinsiyet (Erkek/Kadın %)	80,4 / 19,6	93,1 / 6,9	66,7 / 33,3	87,7 / 12,3	0,007
Yaş	68,5 ±9	66,8 ±8	65,5 ±9,4	58,6 ±11,6	0,000
Sigara öyküsü (paket yılı)	49 ±28,6	73,6 ±38,3	39,1 ±20,1	38,3 ±19,5	0,000
FEV₁ % beklenen	41 ±13,8	38,2 ±12,5	64,2 ±17,9	64,7 ±17,4	0,000
Vücut Kitle İndeksi	26,8 ±5	23,9 ±4,6	28 ±5,7	24± 3,08	0,000
Alevlenme (son bir yıl)	3,1 ±2,7	1,2 ±1,5	0,59 ±0,87	0,34 ±0,60	0,000
CRP	6,4 ±6,1	5,2 ±2,6	9,7 ±9,5	4,6 ±2,3	0,03

Belirlenen dört fenotip arasında erkek/kadın cinsiyet oranları (p=0,007), yaş ortalamaları (p<0,0001), sigara öyküleri (p<0,0001), ortalama FEV₁% değerleri (p<0,0001), vücut kitle indeksleri (p<0,0001) ve son bir yıl içerisindeki alevlenme sayıları (p<0,0001) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Fenotip I’e dahil olguların Fenotip II’ye göre sigara miktarları ve havayolu obstrüksiyon şiddetlerinin daha az olmasına karşın, son bir yıldaki alevlenme sayılarının daha fazla olduğu görülmüştür.

Kadın olguların oranının en yüksek olduğu grup olan Fenotip III’de vücut kitle indeksi ortalamasının en yüksek olduğu bununla beraber alevlenme sayıları Fenotip I ve II’den daha düşük, ortalama FEV₁% değerinin ise daha yüksek olduğu görülmüştür

En fazla olgunun toplandığı Fenotip IV’de yaş ortalamaları diğer gruplara göre daha genç, bununla birlikte ortalama FEV₁% değerleri daha yüksek ve alevlenme sayıları daha düşüktür.

Tablo 24. Fenotiplere göre yaşam kalitesi verileri					
	Fenotip I	Fenotip II	Fenotip III	Fenotip IV	p
MMRC Dispne Skorları	5	3	3	2	0,000
FKS (SF-36)	23,3 ±6,3	32 ±9,4	36,9 ±7,3	46,4 ±7,2	0,000
MKS (SF-36)	25,8 ±6,3	37,9 ±8,1	36,6 ±9	46 ±8,07	0,000
Beck Anksiyete Skoru	33,6 ±9,3	14,5 ±9,2	16,3 ±10,3	9,1 ±7,6	0,000

Yaşam kalitesi verileri arasında tüm fenotipler arasında hem fiziksel hem mental yaşam kalitesi skorları ($p<0,0001$ ve $p<0,0001$), anksiyete skorları ($p<0,0001$) ve dispne skorları ($p<0,0001$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklar saptanmıştır.

Hem fiziksel hem mental açıdan yaşam kalitesi en düşük saptanan Fenotip I’in beraberinde anksiyete skorunun ve dispne skorunun da en yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde dispne skoru en düşük olan Fenotip IV’e dahil olguların fiziksel ve mental yaşam kaliteleri açısından en yüksek, anksiyete açısından ise en düşük skorlara sahip oldukları saptanmıştır.

Aynı dispne skoruna sahip olan Fenotip II ve Fenotip III olguları birbirleriyle karşılaştırıldığında yaşam kalitesinin fiziksel komponentinin Fenotip II’de daha düşük olduğu görülmüşken ($p=0,01$) mental komponent ve anksiyete skorları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,61$ ve $p=0,49$).

Hava yolu obstrüksiyon dereceleri arasında anlamlı fark olmamasına rağmen vücut kitle indeksi ortalaması normal olup daha az alevlenme geçirmiş olan Fenotip II olgularının, vücut kitle indeksi daha yüksek olan ve daha fazla alevlenme geçirmiş olan Fenotip I olgularına nazaran yaşam kalitesi verilerinin hem fiziksel hem mental komponentinin ($p<0,0001$ ve

p<0,0001) daha iyi olduğu, anksiyete oranının ise daha düşük olduğu görülmüştür (p<0,0001). Ayrıca Fenotip I olgularının Fenotip II olgularına göre dispne skorları da anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (p<0,0001). Olguların fenotipik dağılımlarına göre yaşam kalitesi verileri Tablo 24’ de özetlenmiştir.

Tablo 25. Fenotipler ve komorbiditeler					
	Fenotip I	Fenotip II	Fenotip III	Fenotip IV	p
Konjestif Kalp Yetmezliği	%47,8	%20,7	%16,7	%12,3	0,000
HT	%54,3	%55,2	%48,1	%35,6	0,242
DM	%30,4	%13,8	%11,1	%11	0,007
Koroner Arter Hastalığı	%43,5	%44,8	%5,6	%21,9	0,000

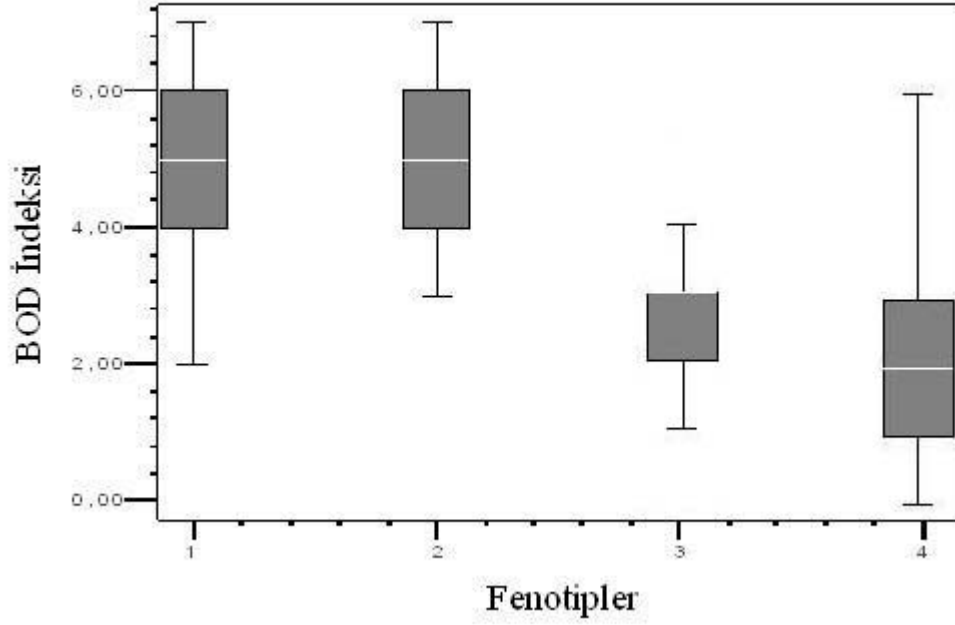
Olguların klinik fenotipik dağılımlarına eşlik eden komorbiditelere bakıldığında tüm gruplar arasında anlamlı farklar olduğu görülmüştür. Özellikle konjestif kalp yetmezliği ve diabetes mellitus yüzdesi Fenotip I’de diğer olgulara göre anlamlı oranda daha yüksekken, koroner arter hastalığının eşlik etme yüzdesinin Fenotip I ve II’de diğer fenotiplere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tüm olgulara bakıldığında görülme yüzdesi en yüksek komorbidite olan hipertansiyon sıklığının fenotipler arasında farklılık göstermediği gözlenmiştir. Toplamda en fazla komorbidite görülme yüzdesi Fenotip I, en az sıklıkta komorbidite eşlik eden grup ise Fenotip III ve IV olmuştur. Fenotipler ve eşlik eden komorbiditelerin oranları Tablo 25’de verilmiştir.

Sonuç olarak fenotiplerin belirlenen özelliklerine göre birbirlerinden anlamlı oranda farklılık içeren parametreleri gruplandırılmış ve ortaya genel bir profil koyma amaçlanmıştır. Bu amaçla yapılan anlamlılık analizleri sonrası ortaya çıkan profil ve test sonuçlarının yorumlanması Tablo 26’da verilmiştir.

Tablo 26 . Fenotiplerin özelliklerine göre gruplamaları				
	Fenotip I	Fenotip II	Fenotip III	Fenotip IV
Yaş	Yaşlı	Yaşlı	Yaşlı	Genç
Respiratuar Hastalık *	Ağır	Ağır	Hafif	Hafif
Nutrisyonel durum	Kilolu	Normal	Kilolu	Normal
Konjestif kalp yetmezliği	Sık	Nadir	Nadir	Nadir
Anksiyete	Ağır	Orta	Orta	Hafif
Fiziksel yaşam kalitesi	Kötü	Kötü	Orta	İyi
Mental yaşam kalitesi	Kötü	Orta	Orta	İyi

* Havayolu obstrüksiyonu, dispne indeksi ve alevlenme sayısı dikkate alınmıştır.

Elde edilen verilere göre fenotipler yaşlı/ağır/kilolu, yaşlı/ağır/normal kilolu, yaşlı/hafif/kilolu ve genç/hafif/normal kilolu şeklinde isimlendirilmiştir. Fenotip I’i temsil eden yaşlı/ağır/kilolu gruba konjestif kalp yetmezliğinin sıklıkla eşlik ettiği görülmekte olup bu grubun anksiyetesinin ağır, hem fiziksel hem mental açıdan yaşam kalitelerinin bozuk olduğu belirlenmiştir. Fenotip II’yi temsil eden yaşlı/ağır/normal kilolu grupta anksiyete ve mental yaşam kalitesi orta düzeyde seyretmekle birlikte fiziksel yaşam kalitelerinin kötü olduğu izlenmiştir. Yaşlı/hafif/kilolu grubu temsil eden Fenotip III’de fiziksel ve mental yaşam kalitelerinin ve anksiyetenin orta düzeyde seyrettiği, kalp yetmezliğinin ise yine nadiren saptandığı gözlenmiştir. Genç/hafif/normal kilolu grup olan Fenotip IV’de fiziksel ve mental yaşam kaliteleri iyi olup anksiyete hafif düzeyde ve kalp yetmezliği nadiren eşlik etmektedir.



Şekil 2. Fenotipler ve ortalama BOD skorları

Fenotiplerin her birisinin respiratuar hastalık ağırlık dereceleri ile karşılaştırmak için ayrıca BOD indeksleri hesaplanmış olup bir önceki analizi destekleyen sonuçlar elde edilmiş, ağır ve hafif olarak belirlenen gruplar arasında anlamlı farklar elde edilmiştir ($p < 0,001$). Fenotiplere göre BOD indeksi grafiği Şekil 2’de verilmiştir.

TARTIŞMA

KOAH toplumumuzda sık görülen ciddi morbidite ve mortalitenin yanında yaşam kalitesinde de belirgin sınırlanmaya neden olan bir havayolu hastalığıdır. Sigara kullanımı halen hastalığın en önde gelen nedenlerinden birisidir. Bizim ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde KOAH'a bağlı ölümler halen erkekler arasında daha fazla olup bu durum sigara içme oranının erkeklerde daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2010 verilerine göre Türkiye'de on beş yaş ve üzerindeki yetişkinlerin %31,2'si (yaklaşık on altı milyon kişi) halen sigara içmektedir. Sigara içme sıklığı erkeklerde (%47,9) kadınlara (%15,2) göre daha fazladır. Yaklaşık 12 milyon erkek ve 4 milyon kadın sigara içmektedir. Erkeklerin yaklaşık yarısı (%43,8) ve kadınların da %11,6'sı her gün sigara içmektedir.[69].

KOAH'lı olgularda nutrisyonel durumun hastalığın seyri, mortalite ve morbidite üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Landbo ve arkadaşlarının yaşları 21 ila 89 arasında değişen 1218 erkek 914 kadın KOAH'lı olguyla yaptıkları çalışmada düşük VKİ ile artmış mortalite arasında ilişki olduğu ve bu ilişkinin özellikle ağır KOAH'lı olgularda belirgin olduğu ortaya konulmuştur [70]. Lainscak ve arkadaşlarının akut alevlenme nedeni ile hastaneye başvuran 968 KOAH olgusuyla yaptıkları çalışmada düşük VKİ ve akut alevlenme nedeni ile hastaneye başvuru sıklığı arasında ilişki olduğu, yüksek VKİ ile alevlenme sayısı arasındaki verilerin daha iyi olduğu ancak obezite diğer kardiyovasküler hastalıklara da zemin hazırlayabileceğinden bunun bir paradoks oluşturabileceği belirtilmiştir [71]. Bizim çalışmamızda VKİ düşük olan olgularda hem alevlenme sayısı hem de dispne şiddetinin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Ayrıca düşük VKİ sahip olguların fiziksel yaşam kalitesinin diğer olgulara göre daha kötü olduğu dikkat çekmekte olup bu durum dispne şiddeti ve alevlenme nedeni ile sık hastaneye başvuru ile ilişkilendirilebilir. Ancak mental yaşam kalitesi dikkate alındığında obez olan grubun diğerlerine göre daha düşük seviyede olduğu görülmüştür. Bu grubun aynı zamanda diğerlerinden farklı olarak KOAH ile birlikte anlamlı oranda daha fazla kalp yetmezliğine sahip olgulara sahip olması sebeplerden birisi olabilir. Hallin ve arkadaşlarının 261 KOAH'lı olguyla yaptıkları çalışmada da en düşük FEV₁ oranına sahip grubun düşük VKİ sahip olgular, en yüksek kardiyovasküler komorbiditenin eşlik ettiği grubun ise obez olgular olduğu belirtilmiştir [72].

Alevlenmeler KOAH'da mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir. Donaldson ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanan 109 olguyla yaptıkları dört yıllık çalışmalarında, alevlenmelerin FEV₁'deki yıllık azalmayı olumsuz yönde etkilediği

belirtilmiştir [73]. Kanner ve arkadaşlarının yaptığı 5887 olguyu kapsayan prospektif randomize kontrollü çalışmada, sigarayı tamamen bırakan olgularda FEV₁'deki yıllık azalma ile alevlenmeler arasında ilişki saptanmazken, sigarayı azaltan veya devam eden olgularda FEV₁'deki düşüş ve alevlenmeler arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [74]. Bizim çalışmamızda hastalığın evresi ilerledikçe son bir yıl içerisinde geçirilen alevlenme sayısının anlamlı oranda artmış olduğu ve en yüksek alevlenme oranının (yıllık ortalama 2,8) ile çok ağır KOAH grubunda saptandığı görülmüştür. Benzer şekilde alevlenme sayılarına göre olguları gruplara ayırdığımızda yaş ortalamaları fark etmeksizin daha fazla alevlenme geçiren grubun sigara öykülerinin daha fazla ve FEV₁ değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Erkek olguların daha düşük FEV₁ ortalamasına sahip olmalarına rağmen kadın ve erkek olgular arasında ortalama alevlenme sayıları arasında fark bulunamamış, bu durum kadın ve erkek olguların evrelere göre dağılımları arasında anlamlı fark olmamasına ve dağılımın homojen olmasına bağlanmıştır.

KOAH'da mevcut kötü tablonun oluşmasında havayolu kısıtlamasının yanında eşlik eden komorbiditelerin de rolü büyüktür. Eşlik eden hastalıkların bu kadar sık görülmesi sigara içimi ve yaşlanmanın etkisine bağlanmaktadır. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar KOAH'taki mortalitenin önde gelen nedenlerinden birisidir. Mannino ve arkadaşları, ABD'de 1979 ve 1993 yılları arasındaki mortalite verilerini inceledikleri çalışmalarında KOAH'lı olguların yaklaşık yarısının ölüm nedeninin kardiyovasküler komorbiditeler olduğunu belirtmişlerdir [75]. Wei ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları çalışmalarında 4960 KOAH olgusunda kardiyovasküler komorbiditelerin eşlik etme oranının %48,8 olduğu bildirilmiştir [76]. Bizim çalışmamızda KOAH'lı olgularda konjestif kalp yetmezliği oranı erkeklerde %24,4 kadınlarda %15,8, koroner arter hastalığı yüzdesi erkeklerde %28,7, kadınlarda %13,2 olarak saptanmıştır. İncelenen komorbiditeler içerisinde erkek ve kadın cinsiyet arasında sadece koroner arter hastalığının erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla görüldüğü, diğer komorbiditelerin cinsiyetler arasında dağılım farkı göstermediği izlenmiştir.

Mannino ve arkadaşlarının 2008 yılında 20,296 olgunun verilerini inceledikleri çalışmalarında DM'un KOAH olgularının %1,6 – 16'sını etkilediği ve prevalansın KOAH'ın ağırlığı ile doğru orantılı olarak yükseldiği bildirilmiştir [77]. Bizim çalışmamızda DM oranı %15,8 olarak saptanmış olup anlamlı oranda farklılık olmamakla birlikte en yüksek oran %28 ile çok ağır KOAH'lı grupta görülmüştür. Bununla birlikte DM'u olan grupta diğer olgulara göre alevlenme sayıları ve dispne indeksleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu durumun

düşük FEV₁ ve ileri evre olgular olmalarının yanı sıra artmış enfeksiyon riski ve akciğer fonksiyonlarına DM'un etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Zira Borst ve arkadaşları 2010 yılında yayınladıkları meta analizde DM'un akciğer fonksiyon kaybını hızlandırdığı ve enfeksiyon riskini arttırdığına dikkat çekmiştir [78]. Bu bilgilerden yola çıkarak KOAH'da komorbiditelerin tanınması ve tedavisinin hastalığın seyrinde ve ağırlığında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bireylerde yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik hastalıkların en başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yaşam kalitesi bireyin kendi mevcut durumunu kültür ve değerler sistemi içerisinde algılayış biçimidir ve çok yönlü bir kavramdır. Bu bağlamda yaşam kalitesi fiziksel ve mental olarak iki yönlü ele alınmalıdır. KOAH'da solunumsal kısıtlanma ile birlikte egzersiz kapasitesinin azalmasını takip eden fiziksel sınırlılık hali beraberinde yetersizlik hissi , günlük aktivitelerin bozulması ve emosyonel stresi de getirebilir. Bestall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH'lı olgularda dispne indeksinin olguların yaşam kalitesi anketleriyle direkt ilişkili olduğu belirtilmiştir [79]. Mahler ve arkadaşlarının belirli komorbiditeleri olmayan 50 KOAH olgusu ile yaptıkları çalışmada uygulanan SF-36 yaşam kalitesi anketinin hem fiziksel hem sosyal sonuçlarının, olguların dispne indeksleri ile direkt olarak ilişkili olduğu ortaya konulmuştur [80]. Bizim çalışmamızda olguların MMRC dispne indeksleri artış gösterdikçe hem fiziksel hem mental yaşam kalitesinin hem de olguların anksiyete düzeylerinin anlamlı oranda olumsuz yönde etkilendiği saptanmıştır. Ayrıca olguların evreleri ilerledikçe fiziksel ve mental yaşam kalitesi ve anksiyete aynı şekilde anlamlı düzeyde olumsuz olarak etkilenmiştir. Bu durum çalışmada var olan olguların evreleri ilerledikçe dispne indekslerinin de anlamlı oranda artışı ile açıklanabilir.

Sundh ve arkadaşlarının 1548 olguyla yaptıkları randomize kontrollü çalışmada düşük vücut kitle indeksi ve eşlik eden kalp hastalıklarının KOAH'lı olgularda yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [81]. Bizim çalışmamızda düşük vücut kitle indeksine sahip olgularda yaşam kalitesinin fiziksel komponentinin diğer gruplara göre anlamlı olarak azaldığı görülmüş ve bu durum, olguların dispne indekslerinin ve alevlenme sayılarının diğerlerine göre anlamlı oranda fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Yaşam kalitesi anketinin mental komponenti ise hem düşük VKİ'ne sahip grupta hem de özellikle obez grupta azalmış olarak saptanmıştır. Mental yaşam kalitesinde bu azalma obez grupta diğer gruplardan anlamlı oranda daha fazla kardiyak komorbidite saptanmış olması ve tüm olgular değerlendirildiğinde kadın olguların mental yaşam kalite skorlarının erkeklerden düşük olması, obez grupta ise kadın olguların ağırlıkta olması ile açıklanabilir. Her iki grupta da anksiyete oranının diğer

olgulara göre artmış olduğunun görülmesi hem fiziksel hem de mental yaşam kalitesinde bozulma ile doğru orantılıdır.

KOAH'da yaşam kalitesini birçok yönden etkileyen durumlarda birisinin de alevlenme sıklıkları olduğu bilinmektedir. Spencer ve arkadaşlarının ISOLDE çalışmasının verilerinden yaptıkları analizde, sık atak geçiren olgularda başka parametrelerden bağımsız olarak daha kötü yaşam kalitesi skorları elde edilmiş ve yaşam kalitesinde daha hızlı bir düşme olduğu saptanmıştır [82]. Gudmundsson ve arkadaşlarının 416 KOAH'lı olgu üzerinde hastaneye yatış için risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmalarında hastaneye yeniden başvuran hastaların düşük yaşam kalitesi düzeyine sahip oldukları, ayrıca düşük yaşam kalitesi ve anksiyetenin hastaneye tekrarlayan başvurular için önemli risk faktörü olduğu vurgulanmıştır [83]. Yaptığımız çalışmada alevlenme sayısı daha fazla olan olgularda yaşam kalitesinin hem mental hem fiziksel komponentinin anlamlı oranda bozulduğu ve de anksiyetenin anlamlı oranda artmış olduğu görülmüş, tekrarlayan alevlenmeler ve anksiyete ile yaşam kalitesi arasında kuvvetli ilişki olduğu düşünülmüştür.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tam olarak geri dönüşümlü olmayan havayolu kısıtlanması ile karakterizedir ve klinikte hastalığın ağırlığı, havayolu obstrüksiyonunun derecesi ile ölçülmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki KOAH kompleks bir hastalık olup birçok klinik tabloyu bir arada barındırmaktadır. Dolayısıyla hastalığın ağırlığı veya derecesini belirlemede sadece havayolu kısıtlanmasının miktarını ölçmek yeterli olmayacaktır. Hastalığın şiddetini öngörmeye, klinik durumu etkileyen dispne şiddeti, depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi düzeyi, eşlik eden hastalıklar, alevlenmeler ve bu alevlenmelerin sıklıkları gibi birçok faktörün göz önünde bulundurulması gerekliliği ile birlikte bu faktörlerden hiçbirisi tam olarak hastalığın şiddeti, mortalite ve morbiditesini öngörmeye yeterli olmayabilir [84]. Bu noktada KOAH olgularında fenotipleme fikri ortaya çıkmış ve son yıllarda çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Fenotipleme; hastalığı etkileyen birçok faktör ele alınarak ortak özellik gösteren benzer grupları belirleme mantığına dayanmaktadır. Han ve arkadaşları 2010 yılında yayınladıkları makalelerinde, fenotipler hakkında bilinenlerin şu an için çok sınırlı olması ile birlikte fenotiplemenin ‘‘KOAH’ın geleceği’’ olduğunu vurgulamışlardır [85].

Jo ve arkadaşları yaşlılardaki KOAH fenotiplerini belirleme amaçlı 60 yaş üzeri 191 olguyla yaptıkları çalışmalarında değişkenler olarak inspiratuar kapasitenin total akciğer kapasitesine oranı, St. George Solunum Anketi, Toraks BT ile parankim görüntülemesi ve post-bronkodilatör FEV₁ düzeyini kullanmışlar ve küme analizi ile üç ayrı fenotip elde etmişlerdir. Belirledikleri fenotipleri; reversibilitesi olan orta ve ağır havayolu obstrüksiyonu,

reversibilitesi olmayan orta derecede havayolu obstrüksiyonu ve reversibilitesi olmayan ağır havayolu obstrüksiyonu olarak tanımlamışlardır [86]. Weatherall ve arkadaşlarının 175 olguyla yaptıkları çalışmada KOAH ve astım ayırımı yapmaksızın tüm havayolu hastalıklarını içeren olgulara solunumsal anketler, solunum fonksiyon testleri, nitrik asit ölçümü ve Toraks BT'leri ile birlikte kümeleme analizi yapılmış ve tüm havayolu hastalıkları için beş ayrı fenotip saptanmıştır. Bu fenotipleri; ağır havayolu obstrüksiyonu ile seyreden atopik astım, kronik bronşit ve amfizemli grup, sadece amfizem içeren grup, eozinofilik havayolu inflamasyonuyla seyreden atipik astımlı grup, diğer fenotiplerle bağdaşmayan orta düzeyde havayolu obstrüksiyonu olan grup ve sigara içmeyen kronik bronşitli grup olarak tanımlamışlardır, bu tanımlamanın diğer popülasyonla üzerinde de onaylanması halinde kullanılabileceğini vurgulamışlardır [87]. Burgel ve arkadaşlarının KOAH'da klinik fenotipleri belirleme amacıyla yaptıkları 322 KOAH olgusunu içeren çalışmalarında olguların özelliklerini belirlemek için St. George solunum anketi, yaş, sigara öyküsü, alevlenme öyküleri, depresyon durumu, FEV₁ düzeyi parametrelerini kullanarak temel bileşenler analizi uygulamışlar ve GOLD evrelerinden bağımsız dört ayrı fenotip elde etmişlerdir. Çalışmada elde edilen gruplar arasında yaş, semptomlar, komorbiditeler ve öngörülen mortalite arasında farklılıklar bulunduğu vurgulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre KOAH için birçok parametreyi bir arada değerlendiren fenotipik karakterizasyonun günlük klinik pratiğe sokulması gerektiği belirtilmiştir [88].

Çalışmamızda klinik KOAH fenotiplerini belirlemeyi amaçladığımızdan KOAH yönetiminde önemli olduğu düşünülen parametrelerin küme analizi sonrası birbirleriyle anlamlı farklılık gösteren gruplar elde edilmiştir. Fenotipler arasında belirlenen tüm parametreler arasında anlamlı farklar saptanmış olup bu durum fenotiplerin birbirinden ayırımının oldukça belirgin olduğu yönünde yorumlanmıştır.

Fenotip I'yi temsil eden yaşlı/ağır respiratuar hastalığa sahip/kilolu olarak adlandırılan grubun, Fenotip II'yi temsil eden yaşlı/ağır respiratuar hastalığa sahip/normal kilolu olarak adlandırılan grupla FEV₁ düzeyinin benzerlik göstermesine rağmen gerek fiziksel gerekse mental yaşam kalitesi skorları daha düşük seyretmiş olup bu durum Fenotip I olgularının hem dispne indekslerinin hem de son bir yıl içerisindeki alevlenme sayılarının fazla olması ile açıklanabilir. Yaşam kalitesi düşüklüğünü açıklayabilecek bir diğer nokta Fenotip I olgularında DM, KAH ve KKY görülme oranının diğer fenotiplere göre daha sık olarak rastlanması olabilir. Sonuç olarak Fenotip I olguları alevlenme sayıları sık, sıklıkla kalp yetmezliğinin eşlik ettiği, dispne indeksleri yüksek, dolayısıyla hem mental hem fiziksel anlamda yaşam kaliteleri bozuk ve anksiyetesi yüksek olgular olarak değerlendirilmiştir

Fenotip II'yi temsil eden olgular, FEV₁ düzeyi Fenotip I ile benzerlik göstermekle birlikte daha az alevlenme geçiren ve vücut kitle indeksi normal olgulardan oluşmaktadır. Ayrıca bu olgularda DM ve KKY oranı Fenotip I'den daha düşüktür. Dispne indeksinin daha iyi ve alevlenme sayılarının daha az olması eşlik eden hastalıkların daha az görülmesi ile açıklanabilir. Bu olgularda dikkat çeken bir diğer veri fiziksel yaşam kalitesinin kötü olmasına rağmen mental yaşam kalitesi ve anksiyete şiddeti açısından Fenotip I olgularına göre anlamlı oranda daha iyi düzeyde olmalarıdır. Fenotip II olgularının fiziksel yaşam kalitesindeki düşüklük muhtemelen havayolu kısıtlamasının şiddeti ile ilişkili iken alevlenme sayılarının ve dispne indekslerinin daha düşük olması olasılıkla daha az hastaneye yatış gereksinimi ve acil servis başvurusunu beraberinde getirdiğinden mental yaşam kalitesinin belirgin etkilenmemiş olabileceği düşünülmüştür.

Fenotip III'ü oluşturan yaşlı/hafif respiratuar hastalığa sahip/kilolu olarak gruplanan olgular FEV₁ düzeyleri ve alevlenme sayıları Fenotip IV ile benzerlik göstermekle birlikte dispne indeksleri daha yüksek ve fiziksel yaşam kalitesi daha kötü olarak saptanmıştır. Bu durum Fenotip III olgularının yaş ortalamalarının daha yüksek ve tüm fenotipler arasında VKİ en fazla olan grup olması ile açıklanabilir. Ayrıca Fenotip III, diğer fenotiplere göre kadınların yüzdesinin en yüksek olduğu gruptur. Tüm olgular ele alındığında kadın olgularda diğer değişkenlerden bağımsız olarak mental yaşam kalitesindeki düşme ve anksiyete oranının erkeklere göre anlamlı oranda daha fazla olduğu göz önünde bulundurulduğunda Fenotip III olgularında Fenotip IV olgularına göre anksiyetenin daha fazla ve mental yaşam kalitesinin daha bozuk olmasının yaş ortalaması ve VKİ'nin yanında erkek/kadın oranı ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Fenotip IV'ü kapsayan olgular genç/hafif/normal kilolu olarak adlandırılmıştır. Yaş ortalaması daha düşük olan bu gruba dahil olan olguların dispne indeksleri ve alevlenme sayıları düşük ve vücut kitle indeksleri normaldir. Hem fiziksel hem mental yaşam kalitesi yüksek olan bu grupta anksiyete şiddeti en düşük seviyededir.

Çalışmada elde edilen veriler özellikle Burgel ve arkadaşlarının klinik fenotiplemenin ve kullanılan parametrelerin önemini vurguladıkları çalışmalarını [88] destekler nitelikte olup beraberinde olguların radyolojik parametrelerin ve egzersiz kapasitelerinin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç olarak yaşlı olguların üç ayrı fenotipte ortaya çıktığı görüldü. Genç olguları temsil eden fenotipte ise gruba benzer özellik gösteren ancak yaşlı olgulardan oluşan Fenotip III'e göre daha iyi yaşam kalitesine sahip oldukları izlendi.

KOAH'lı olguların sınıflanması, hastalığın şiddetini belirleme ve tedavi planlanması aşamalarında salt havayolu kısıtlanma derecesini dikkate almak yerine olguların alevlenme sayıları, cinsiyetleri, başta kardiyovasküler olmak üzere eşlik eden hastalıkları, anksiyete durumları ve yaşam kaliteleri gibi birçok klinik veriyi içeren fenotipik gruplamaların yapılmasının ve günlük klinik pratiğe kazandırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu şekilde KOAH'ın bir bütün olarak yol açtığı klinik tablonun oluşumunda rol oynayan içsel ve oluşsal faktörler belirlenebilir. Olguların değerlendirilmesinde ve izleminde fenotipik değerlendirme yapılması hem hastalığın hekim, hasta ve çevresi tarafından daha doğru anlaşılmasına hem de prognostik açıdan daha doğru yönetimine olanak sağlayabilir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. KOAH hem fiziksel hem mental anlamda yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır.
2. KOAH'lı olgularda havayolu kısıtlanmasının yanında özellikle dispne indeksi, alevlenme sayısı ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar yaşam kalitesini birincil olarak etkilemektedir.
3. Alevlenmelerin sıklığı KOAH'ın ağırlığı ile doğru orantılıdır
4. Düşük vücut kitle indeksine sahip olgularda hem alevlenme sayısı hem de dispne şiddeti artmıştır.
5. Eşlik eden DM ve KKY, olguların alevlenme sayılarını artırarak yaşam kalitesini bozabilir.
6. Uygulanan yöntemle kliniğimize başvuran KOAH'lı olgular için dört ana fenotip belirlenmiş ve bu fenotiplerin birbirlerinden önemli farklılıkları olduğu görülmüştür.
7. KOAH'ın klinik fenotipik özelliklerini belirlemede havayolu kısıtlanmasının derecesi yanında olguların yaşları, vücut kitle indeksleri, alevlenme sayıları, yaşam kalitesi ve anksiyete parametreleri önemli belirteçlerdir.
8. KOAH'lı olguların yönetiminde sadece havayolu kısıtlanma derecesine odaklanmak yerine hastalığın şiddetini etkileyen birçok klinik parametrenin göz önünde bulundurulmasını gerektiren fenotiplemenin günlük pratiğe kazandırılmasının önemli olacağı düşünülmüştür.
9. Olguların fenotiplemeleri yapılırken bu çalışmadaki verilere ek olarak radyolojik özellikler ve egzersiz testleri de göz önünde bulundurulabilir.
10. Fenotipik özelliklerin net olarak ortaya konulması için farklı popülasyonlarda yapılacak geniş olgu sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, executive summary 2009. <http://www.goldcopd.com>.
2. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 253-258.
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. Jun 2004; 23 :932-46.
4. van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet* 2006; 367: 550-1.
5. Taytard A, Cousson F. Symptoms and life of patients with chronic bronchitis. Preliminary results. *Rev Pneumol Clin* 1996; 52: 379-85.
6. Dudley DL, Glaser EM, Jorgenson BN, Logan DL. Psychosocial concomitants to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Part 2. Psychosocial treatment. *Chest* 1980; 77: 544-51.
7. Eiser N, West C, Evans S, Jeffers A, Quirk F. Effects of psychotherapy in moderately severe COPD: a pilot study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1581-4.
8. Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet* 1955; 268: 1185-7.
9. Dornhorst AC. Clinical aspects of emphysema. *Br J Anaesth* 1958; 30 : 130-3.
10. Klaus R. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi İçin Küresel Strateji 2006. (Çeviri: Ali Kocabaş).
11. World Health Organization (WHO); http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
12. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 703-8.
13. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48:1185-91.
14. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: epidemiyoloji ve doğal gelişim. Umut S, Erdinç E (editor): Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Derneği Toraks Kitapları serisi No:2 Ankara 2000: 8-25.
15. 1964-1994 Sağlık Bakanlığı APK Dairesi yayınları, Ankara 1995.

16. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2008
http://ekutuphane.tusak.saglik.gov.tr/kitaplar/saglik_istatistikleri_2008.pdf.
17. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey, 2006.
18. Kocabaş A. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Umut S, Erdiñç E (editör): Toraks Derneği Toraks Kitapları serisi No:6; 2008: 16-17.
19. Kocabaş A, Hancıoğlu A, Turkyılmaz S, Unalan T, Umut S, Cakir B, Vollmer W, Buist S. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3: 543.
20. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. Chest 2005; 128: 1239-44.
21. Mannino DM. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. Semin Respir Crit Care Med 2005; 26: 204-10.
22. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. Eur J Intern Med 2008; 19: 499-504.
23. American Thoracic Society. Cigarette smoking and Health. Position Paper. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153: 461-5.
24. Sherrill DL, Enright P, Cline M, Burrows B, Lebowitz MD. Rates of decline in lung function among subjects who restart cigarette smoking. Chest 1996; 109: 1001-5.
25. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet 2005; 365: 2225-36.
26. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. Lancet 1997; 350: 630-3.
27. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1436-9.
28. Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E, Lange HJ. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic overview of the evidence. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 38-48.
29. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2006; 27: 542-6.
30. Smith KR. Pollution management in focus. The World Bank, Washington DC 1999.

31. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 289-98.
32. Annesi Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 41-70.
33. Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 237-40.
34. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056-61.
35. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:991-8.
36. Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992; 127:57-67.
37. Huisman M, Kunst AE, Bopp M, Borgan JK, Borrell C, Costa G, Deboosere P, Gadeyne S, Glickman M, Marinacci C, Minder C, Regidor E, Valkonen T, Mackenbach JP. Educational inequalities in cause-specific mortality in middle-aged and older men and women in eight western European populations. *Lancet* 2005; 365: 493-500.
38. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1435-8.
39. Sahebajami H, Vassallo CL. Influence of starvation on enzyme-induced emphysema. *J Appl Physiol* 1980; 48: 284-8.
40. Samurkaşoğlu B. Risk faktörleri ve patogenezi. Çöplü L (Editor). *Kronik obstrüktif akciğer hastalığı*. Güneş Kitapevi Ankara; 2002: 11-23.
41. Erdinç E. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavisi. *Toraks Dergisi* 2000;1(ek 2):1-25.
42. Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990;11:555-9.

43. Asia Pacific COPD Roundtable Group. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective. *Respirology* 2005;10:9-17.
44. Erk M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. *Göğüs Hastalıkları*. 2.Cilt. İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 2001; 65-89.
45. Yıldırım N, KOAH: Fیزیopatoloji. Umut S, Erdinç E.(editor) Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Toraks Kitapları, Turgut Yayıncılık, İstanbul Ekim-2000: 23-25.
46. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1316-25.
47. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, Künzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, Svanes C, Gislason T, Heinrich J, Schouten JP, Wjst M, Burney P, de Marco R. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008; 63:1040-5.
48. Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Türk Toraks Derneği VI. Kış Okulu, Ocak 2007; 6: 74-84.
49. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2010 Umut S, Saryal S (Editör). Toraks Derneği Yayını, Mayıs 2010; 8: 44.
50. Erk M. Pulmoner rehabilitasyon ve evde bakımın tanımlanması. Türk Toraks Derneği 9. Yıllık Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu 2006; 2-9.
51. Gürses N. KOAH'da rehabilitasyon. Umut S, Yıldırım N (editör) Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı I.Ü: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi 2005; 230-246.
52. Sin DD, Man SF. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83:8-13.
53. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099-107.
54. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1 245-57.

55. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, Bottema BJ, van der Zee JS, Ijzermans CJ, Schadé E. The influence of COPD on health-related quality of life independent of the influence of comorbidity. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:1177-84.
56. Broe GA, Jorm AF, Creasey H, Grayson D, Edelbrock D, Waite LM, Bennett H, Cullen JS, Casey B. Impact of chronic systemic and neurological disorders on disability, depression and life satisfaction. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13: 667-73.
57. Agle DP, Baum GL. Psychological aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1977; 61: 749-58.
58. Lipowski J. Delirium (acute confusional states). *Jama* 1987; 258:1789-92.
59. Kocabaş A. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Umut S, Erdiñç E (editör): Toraks Derneği Toraks Kitapları serisi No:6, 2008; 337.
60. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *J Cogn Psychother* 1998; 12:163-172.
61. Özkan S. Genel tıpta depresyon. *Hipokrat Dergisi* 2001;10:79-83.
62. Kocabaş A. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Umut S, Erdiñç E (editör): Toraks Derneği Toraks Kitapları serisi No:6, 2008; 343.
63. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Prevalence of sub-threshold depression in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 412-6.
64. Öztürk MO. Duygulanım bozuklukları, ruh sağlığı ve hastalıkları. 7. baskı, Ankara: Hekimler Yayın birliği, 2001:223-42.
65. Atasever A. Stabil kronik obstrüktif akciğer olgularında yaşam kalitesini etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2005;6:25-30.
66. Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988; 26: 724-35.
67. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
68. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G. Kısa Form-36 (KF- 36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12:102-106.
69. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) yönetici özeti Mayıs 2010. http://www.havanikoru.org.tr/Docs_Tutun_Dumaninin_Zararlari/KYTA_Yoneticisi_Ozeti_Tr.pdf

70. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1856-61.
71. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, Zihlerl K, Kosnik M, Anker SD, Suskovic S. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2011; 2: 81-86.
72. Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, Nieminen MM, Gislason T, Lindberg E, Brøndum E, Aine T, Bakke P, Janson C. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2007; 101:1954-60.
73. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
74. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE; Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358-64.
75. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Brown and Giovino, Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:814-8.
76. Wei ZM, Cai JF, Cui H, Liu AM, Li Y, Gao F, Fan L. Retrospective study on the prevalence of cardiovascular comorbidities in 4960 inpatients with chronic obstructive pulmonary disease in Beijing. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2011;32: 297-301.
77. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-9.
78. van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AM. Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. *Chest* 2010;138: 393-406.
79. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-6.

80. Mahler DA, Mackowiak JI. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD. *Chest* 1995; 107:1585-9.
81. Sundh J, Ställberg B, Lisspers K, Montgomery SM, Janson C. Co-morbidity, body mass index and quality of life in COPD using the Clinical COPD Questionnaire. *Copd* 2011; 8:173-81.
82. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 698-702.
83. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005; 26: 414-9.
84. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med* 2008; 102: 27-35.
85. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, Fabbri LM, Goldin JG, Jones PW, Macnee W, Make BJ, Rabe KF, Rennard SI, Sciruba FC, Silverman EK, Vestbo J, Washko GR, Wouters EF, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182: 598-604.
86. Jo KW, Ra SW, Chae EJ, Seo JB, Kim NK, Lee JH, Kim EK, Lee YK, Kim TH, Huh JW, Kim WJ, Lee JH, Lee SM, Lim SY, Shin TR, Yoon HI, Sheen SS, Lee JS, Lee SD, Oh YM. Three phenotypes of obstructive lung disease in the elderly. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14: 1481-8.
87. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, Aldington S, Beasley R. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009; 34: 812-8.
88. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, Court-Fortune I, Perez T, Carré P, Roche N; Initiatives BPCO Scientific Committee. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J*. 2010; 36: 531 -9.

EKLER

EK-1

OLGU RAPOR FORMU

Tarih:
Adı ve soyadı:
Yaş:
Protokol no:
Adresi:
Telefon Numarası:

Hasta No:

Başvuru yeri

Poliklinik ()
Yatan Hasta ()

Hasta Özellikleri

Boy :
Kilo :
Beden/Kitle İndeksi :

Eşlik eden hastalıklar:

DM.....()
HT()
Koroner Arter Hastalığı.....()
Konjestif Kalp Yetmezliği...()

Hastalık Öyküsü

Son bir yıl içerisindeki alevlenme sayısı :
Sigara Öyküsü (Paket/yıl) :

Solunum Fonksiyon Testi Değerleri

FEV1 :
FVC :
FEV1/FVC :
FEF25-75 :

Yaşam Kalitesi Değerlendirme

SF-36 yaşam kalite Anketi Skorları :
Modifiye Medical Research Council (MMRC) Dispne Skalası :
Beck Anksiyete – Depresyon Ölçeği skoru :

Laboratuvar Değerleri

CRP :

Hasta çalışmadan çıkarıldıysa nedeni :

Formu Dolduranın;

Adı Soyadı :
Tarih :
İmza

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında (sigara veya mesleki toz, duman vb. maruziyete bağlı ilerleyici, havayollarını tıkayıcı akciğer hastalığı) klinik olarak çeşitlilikleri ve bu çeşitliliğin hastalığa sahip olan bireyler üzerinde kişiden kişiye gösterdiği değişiklikleri ortaya koymaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı tanısına sahip olmanız
2. Çalışmaya alınmadan önceki son 1 ay içerisinde alevlenme geçirmemiş olmanız
3. 18 yaş ve üzerinde olmanız
4. Aktif enfeksiyon belirtinizin, romatolojik hastalığının (Romatoid Artrit, skleroderma gibi) veya malignitenizin (kanser vb.) olmaması
5. Solunum Fonksiyon Testlerini etkileyecek farklı bir diffüz parankimal hastalığınızın (Akciğerin kan hava değişiminin yapıldığı kısmın hastalıkları, akciğer sertleşmesi gibi) olmaması (İnterstisyel Akciğer hastalığı, fibrozis vb.)
6. Çalışmaya alınmaya gönüllü olmanız
7. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında rutin izlemeniz sürmekteyken ve son iki hafta içerisinde bu rutin izlem amaçlı çalışmada kullanılacak parametreler olan Solunum Fonksiyon Testi ve Kan CRP düzeyi tetkiki yapılmış olması gereklidir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Bu çalışma esnasında size bu hastalık sürecinde doktorunuz tarafından son bir ay içerisinde zaten rutin olarak uygulanmış olan Solunum Fonksiyon testi ve kanda C –Reaktif Protein (CRP) adı verilen proteinin ölçüm sonuçları kaydedilecektir. Çalışma için size ek tetkik uygulanmayacaktır. Ayrıca sizin yaşam kalitenizi değerlendirmek (SF-36 Yaşam kalitesi Anketi), hastalığınızdan ve genel hayatınızdan duyduğunuz endişe düzeyini belirlemek (Beck Anksiyete Skalası) ve nefes darlığınızın düzeyini saptamak (MMRC dispne skalası) için üç ayrı sözel anket uygulanacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak doktorunuz tarafından size yöneltilen üç ayrı anketin sorularını yanıtlamak sizin sorumluluklarıdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmaya alınması planlanan gönüllülerin sayısı 300 'dür

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre Şubat 2011 – Ağustos 2011 tarihleri arasında olmak üzere toplam 6 Ay'dır

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmaya katılmakla sizin için kısa vadede tıbbi bir yarar gelişmesi veya tedavinizi değiştirmesi beklenmemektedir. Yapılan çalışma ağırlıklı olarak sizde ve diğer hastalarda hastalığınızın tipini ve davranış biçimini daha derinlemesine incelemeye yöneliktir. Ancak uzun vadede elde edilen bilgiler in

ve çıkarılacak sonuçların kişiye özel tedavi belirlemek, farklı tedavi yöntemlerini değerlendirmek gibi yararları ortaya koyması amaçlanmaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Sizin için bu araştırmada son bir ayda yaptırmış olduğunuz rutin kan ve solunum fonksiyon testi tetkikleri sonuçları kullanılacağından ek tetkik veya işlem yapılmayacaktır. Sadece doktorunuz tarafından sorulan üç ayrı anketin sorularının yanıtlanması istenecektir ve çalışmaya katılmanın öngörülen bir riski bulunmamaktadır. Anketler esnasında verdiğiniz bilgilerin gizliliği sorumluluğumuz altındadır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç veya besin bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Yöneltilen anket sorularına net veya tam olarak yanıt vermemeniz gibi nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Bu tanının tedavisinde mevcut olan tedaviniz güncel rehberlerle belirlenmiş tedaviniz olup çalışma amacıyla bu tedavide herhangi bir değişiklik uygulanmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca,sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0(232) 412 38 01 no.lu telefondan Dr. Murat Kaya'ya başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur..

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 (üç) sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya

sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

1.1.1 GÖNÜLLÜNÜN		1.1.2 İMZASI
1.1.2.1 ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

1.1.3 ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		1.1.4 İMZASI
1.1.5		1.1.6
1.1.6.1 ADI & SOYADI		
1.1.6.2 TARİH		

1.1.7 GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		1.1.8 İMZASI
1.1.8.1 ADI & SOYADI		
1.1.8.2 GÖREVİ		
1.1.8.3 TARİH		

EK-3

SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği

Adınız Soyadınız: _____ Hasta no: _____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

1- Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- a. Mükemmel
- b. Çok iyi
- c. İyi
- d. Orta (fena değil)
- e. Kötü

2- Bir yıl öncesi ile karşılaştığımızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

- a. Bir yıl öncesinden çok daha iyi
- b. Bir yıl öncesinden biraz iyi
- c. Hemen hemen aynı
- d. Bir yıl öncesinden biraz daha kötü
- e. Bir yıl öncesinden çok daha kötü

SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3- Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir.

Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

a) Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb

Evet, çok kısıtlı

Evet, biraz kısıtlı

Hayır, hiç kısıtlı değil

b) Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb

Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
c) Ağır kaldırma ve yük taşıma		
Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
d) Çok sayıda merdiven basamağını çıkma		
Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
e) Tek bir merdiven basamağını çıkma		
Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
f) Öne eğime, çömelme veya diz çökme		
g) İki kilometreden çok yürüme		
Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
h) Bir kilometre yürüme		
Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
i) 100 metre yürüme		
Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
j) Kendi başına banyo yapma ve giyinme		
Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil

4- Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?

Evet

Hayır

b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?

Evet

Hayır

c) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?

Evet

Hayır

d) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)

Evet

Hayır

5- Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?

Evet

Hayır

b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?

Evet

Hayır

c) İşinizi ve diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?

Evet

Hayır

6- Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aile, arkadaş, veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

a. Hiç etkilemedi

b. Biraz etkiledi

c. Orta derecede etkiledi

d. Oldukça etkiledi

e. Aşırı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

a. Hiç

b. Çok hafif

c. Hafif

d. Orta

e. Şiddetli

f. Çok şiddetli

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

a. Hiç etkilemedi

b. Biraz etkiledi

c. Orta derecede etkiledi

d. Oldukça etkiledi

e. Aşırı etkiledi

DUYGULARINIZ

9- Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.

a) Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

b) Çok sinirli biri mi oldunuz?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

c) Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

d) Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

e) Çok enerjik oldunuz mu?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

f) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

g) Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

h) Mutlu bir insan oldunuz mu?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

i) Yorgunluk hissettiniz mi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

j) Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

10- Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkla etkiledi?

Her zaman Çoğu zaman Oldukça Bazen Nadiren Hiçbir zaman

GENEL SAĞLIK DURUMUNUZ

11- Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.

a) Diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Çoğunlukla bilmiyorum	Yanlış	Kesinlikle yanlış
---------------------	---------------------	--------------------------	--------	-------------------

b) Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Çoğunlukla bilmiyorum	Yanlış	Kesinlikle yanlış
---------------------	---------------------	--------------------------	--------	-------------------

c) Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Çoğunlukla bilmiyorum	Yanlış	Kesinlikle yanlış
---------------------	---------------------	--------------------------	--------	-------------------

d) Sağlığım mükemmel

Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Çoğunlukla bilmiyorum	Yanlış	Kesinlikle yanlış
---------------------	---------------------	--------------------------	--------	-------------------

EK-4

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				