T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN ALEVLENME NEDENİ İLE HASTANEYE YATAN HASTALARIN PROGNOZUNU BELİRLEMEDE EGZERSİZ KAPASİTESİ, KAS GÜCÜ VE DECAF SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cem AÇAR

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul, 2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN ALEVLENME NEDENİ İLE HASTANEYE YATAN HASTALARIN PROGNOZUNU BELİRLEMEDE EGZERSİZ KAPASİTESİ, KAS GÜCÜ VE DECAF SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cem AÇAR

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İpek ÖZMEN

Tez Danışman Yardımcısı: Uzm. Dr. Elif YILDIRIM

İstanbul, 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yürütülmesi sürecinde destekleri ve katkılarıyla her zaman yanımda olan değerli danışman hocalarım Doç. Dr. İpek Özmen ve Uzm. Dr. Elif Yıldırım'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum, asistan hekim olarak bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim klinik şeflerim; Prof. Dr. Tekin Yıldız, Prof. Dr. Nalan Adıgüzel, Prof. Dr. Gökay Güngör, Prof. Dr. Hakan Günen, Prof. Dr. Sibel Arınç, Prof. Dr Zühal Karakurt, Prof. Dr. Aylin Babalık, Prof. Dr. Huriye Berk Takır, Doç. Dr. Dilek Ernam, Doç. Dr. Ülkü Aka Aktürk, Doç. Dr. Dildar Duman, Doç. Dr. Tülin Sevim, Doç. Dr. Selahattin Öztaş ve Uzm. Dr. Esra Usta Bülbül'e,

Göğüs hastalıkları servislerinde, acil servis ve yoğun bakım ünitesinde birlikte çalıştığımız, nöbetler tuttuğumuz değerli asistan arkadaşlarıma,

Zorlu ve yoğun süreçte koşulsuz desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cem Açar

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i
İÇİNDEKİLER.....ii
KISALTMALAR.....iii
TABLOLAR……..vi
ŞEKİLLER……vii
ÖZET.....viii
ABSTRACT.....ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2.GENEL BİLGİLER.....2
2.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH)……...2
2.1.1. KOAH'ın Tanımı……...2
2.1.2. KOAH'ta Epidemiyoloji……...2
2.1.3. KOAH'ta Risk Faktörleri, Tütün ve Mesleki Maruziyet……..3
2.1.4. KOAH'ta Morbidite ve Mortalite……....8
2.1.5. KOAH'ta Patofizyoloji, İnflamasyon ve Moleküler Mekanizmalar ……....9
2.1.5.1. Patofizyoloji……9
2.1.5.2. İnflamasyon ve Moleküler Mekanizmalar……10
2.1.5.3. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği……..…13
2.1.5.4. Sürfaktan Eksikliği……..14
2.1.6. KOAH'ta Tanı ve Değerlendirme……...15
2.1.7. KOAH Alevlenme ile Hastane Yatışlarını ve Hastane İçi Mortaliteyi Öngörmede Kullanılan Skorlama Sistemleri……18
2.1.7.1. KOAH Alevlenme…….....18
2.1.7.2. Hastane Yatışlarını ve Hastane İçi Mortaliteyi Öngörmede Kullanılan Skorlama Sistemleri…….....19
2.1.7.3. DECAF…….…20
2.1.7.4. El Kavrama Gücü Testi……...20
2.1.7.5. Zamanlı Kalk Yürü Testi……..…21
2.1.8. KOAH ve Egzersiz Kapasitesi……....22
2.1.9. KOAH ve Pulmoner Rehabilitasyon……..23
2.1.10. VKİ, FFMI ve KOAH ilişkisi……..25
2.1.11. COVID 19, Long-COVID ve KOAH İlişkisi…….26
2.1.12. Gebelik ve KOAH İlişkisi……28

3.GEREÇ VE YÖNTEM……29
4.BULGULAR…….35
5.TARTIŞMA……...49
6.SONUÇ……..52
7.KAYNAKLAR……..53

KISALTMALAR

6DYT: 6 dakika yürüme testi
AAT: Alfa-1 Antitripsin
Ach: Asetilkolin
ADO: age, dyspnoea, airflow obstruction
AHMYT: Artan Hızda Mekik Yürüme Testi
AKG: Arter Kan Gazı
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu
ATS: Amerikan Toraks Cemiyeti
BAL: Bronkoalveoler Lavaj
BODE: Body mass index (BMI), airflow obstruction, Dyspnea, Exercise
BODEX: Body mass index (BMI), airflow obstruction, Dyspnea, Exacerbation
BOLD: Burden of Obstructive Lung Disease
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAT: COPD Assessment Test
CCQ: Clinical COPD Questionnaire
CD: Cluster of Differentiation
CHRNA: Neuronal Acetylcholine Receptor Subunit Alpha
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID: Coronavirus Disease
CRQ: Chronic Respiratory Disease Questionnaire
CysLT 1: Sisteinil Lökotrien 1
DA: Dopamin
DAG: Diasilgliserol
DALY: Disability Adjusted Life Years
DO_2: Oksijen Sunumu (Rate of Oxygen Delivery)
eMRCD: Extended Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
FAM13A: Family With Sequence Similarity 13 Member A
FEV1: Forced expiratory volume in 1 second
FFMI: Yağsız Vücut Kütle İndeksi
FTO: Fat Mass and Obesity Associated Gene
FUT8: alfa 1,6-fukoziltransferaz
FVC: Forced Vital Capacity
GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GWAS: Genome Wide Association Studies
HFNT: High flow nasal therapy
HHIP: Hedgehog Interacting Protein
IL: İnterlökin
ILC: Innate Lympoid Cell
IP3: İnositol trifosfat

ISG: IFN-stimulated Gene
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
LPG2: Lipophosphoglycan 2
LTB4: Lökotrien B4
M3: Muscarinic Acetylcholine Receptor 3
MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein 1
MDA5: Melanoma Differentiation-associated Protein 5
MIP-1alfa: Macrophage Inflammatory Protein 1alfa
MMP: Matriks Metalloproteinaz
mMRC: Modified Medical Research Council
MUC: Müsin proteini
nAChR: Nikotinik Asetilkolin Reseptör
NLR: NOD-like Receptors
oPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basınç
PAH: Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar
PAR: Population Attributable Risk
PEARL: Previous admissions, Extended Medical Research Council Dyspnoea Score, Age, Right-sided heart failure, Left-sided heart failure
PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1
PH: Pulmoner Hipertansiyon
PIP2: Fosfatidilinositol 4,5-bifosfat
PLATINO: Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease
PM: Partikül Madde
PRMT7: Protein Arjinin Metiltransferaz 7
PRR: Patern Recognition Receptor
PTM: Post Translasyonel Modifikasyon
RANTES: Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted
RIG-I: Retinoic Acid-inducible Gene I
SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire
SNP: Single Nucleotide Polymorphism
SP: Sürfaktan Protein
SPO_2: Perifeik Oksijen Satürasyonu
sRAGE: Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Protein
Tc1: IFN-γ-producing Cytotoxic T cells
TCR: T Hücre Reseptörü
Th: T helper lenfosit
TLR: Toll-like Receptor
TMPRSS2: Transmembrane Serine Protease 2
TNF-α: Tumor Necrosis Factor-alpha
TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu
TV: Tidal Volüm
USOT: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
VC: Vital Kapasite

VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VO_2max: Maksimum Oksijen Tüketimi
VTA: Ventral Tegmental Alan
YLD: Years Life Disabled
YLL: Years Life Lost

TABLOLAR

Tablo 1: Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri (Servis yatışı)……37
Tablo 2: FFMI'e göre Dağılım (Servis başvurusu)…….……..…..38
Tablo 3: Başvuru Şikayeti (Servise yatan hastalar)…….…...38
Tablo 4: Solunum Fonksiyon Testleri (Servise yatan hastalar)…….…..…39
Tablo 5: Hastaların Radyolojik Özellikleri (Servise yatan hastalar)……..….39
Tablo 6: Kronik Solunum Yetmezliği İlişkili Klinik Parametreler (Servis yatışı)…..40
Tablo 7: Servise Yatan Hastaların Başvuru Kan Sonuçları…….41
Tablo 8: Zamanlı Kalk Yürü Testi Süreleri (Hastane yatışında ve taburculukta)…...42
Tablo 9: Hastaların Handgrip Ölçümleri (Hastane yatışında ve taburculukta)……...42
Tablo 10: Taburculuk Sonrası İlk 30 ve 90 Gün Hastane Başvuru ve Yatış Oranları..43
Tablo 11: Taburculuk Sonrası 30 Gün İçinde Tekrar Yatışa Etkenler……..43
Tablo 12: Taburculuk Sonrası 90 Gün İçinde Tekrar Yatışa Etkenler……..43
Tablo 13: Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri (Ayaktan Başvuru)……...46
Tablo 14: Başvuru Şikayeti (Ayaktan başvuran hastalar)……47
Tablo 15: Solunum fonksiyon testleri (Ayaktan başvuran hastalar)……..….47
Tablo 16: Kronik Solunum Yetmezliği ilişkili Klinik Parametre(Ayaktan başvuru)...48

ŞEKİLLER

Şekil 1: Dünya KOAH Günü Temaları……3
Şekil 2: mMRC Dispne Skoru……....16
Şekil 3: COPD Assessment Test (CAT; KOAH Değerlendirme Anketi)……..17
Şekil 4: GOLD Sınıflaması, 2021…….…….18
Şekil 5: GOLD Sınıflaması, 2023……..18
Şekil 6: El Dinamometresi…….…31
Şekil 7: Zamanlı kalk-yürü testi…….....32
Şekil 8: Araştırma Tasarım Şeması…….……..….33
Şekil 9: Yatan Hastalarda 2021 GOLD Kategori Dağılımı……44
Şekil 10: Yatan Hastalarda FEV1 Dağılımı……..…….44
Şekil 11: Yatan Hastalarda 2023 GOLD Kategori Dağılımı……..……45

ÖZET

GİRİŞ: KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda DECAF skoru, egzersiz kapasitesi (yürüme hızı), kas gücü (el kavrama gücü) ölçümlerinin taburculuk sonrası erken ve geç dönem hastane yatışlarını öngörmede kullanılabilecek testler olarak kullanılmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Mayıs 2022 – Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde göğüs hastalıkları poliklinik ve acil servis başvurusunu takiben KOAH alevlenme tanısı ile pulmoner rehabilitasyon servisine interne edilen 32 hasta ve poliklinik başvurusunda ayaktan takibi uygun olan KOAH stabil dönemdeki 22 hasta olmak üzere toplamda 54 hasta dahil edildi. Hasta değerlendirme formunda; yaş, cinsiyet, şikayet, KOAH süresi, hastane yatış süresi, kullanım varsa USOT ve NIMV kullanma süresi, son 1 yılda hastane başvurusu ve hastane yatışı, ek hastalıklar, ilaçlar, CAT skoru, mMRC, son 2 yıl içinde yapılmış olan solunum fonksiyon testi, radyolojik özellikler, boy ve kilo ölçümü, vücut kitle indeksi, yağsız vücut kütle indeksi, DECAF skoru, yatış ve taburculuk günü yapılmış olan laboratuar rutin değerleri, kas gücü değerlendirmesi amacıya el kavrama gücü ve mobilitenin değerlendirilmesi amacıyla zamanlı kalk yürü testi verileri yer almıştır.

Hastaneye KOAH alevlenme ile yatışı olan hastaların 24 saat içinde zamanlı kalk yürü testi ve el dinamometresi ile el kavrama gücü ölçümleri yapıldı, aynı ölçümler taburculuk günü de tekrar edildi.

Hastanede yatış sırasında NIMV ihtiyacını olması, yoğun bakıma nakil, taburculuk, taburculuk sonrası 1. ay ve 3. ay içinde hastane yatış, acil ve/veya poliklinik başvuru durumu, mortalite durumu hastane kayıtlarından veya hastalar telefon ile aranarak kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil olmayı kabul eden, servis yatışı ve poliklinik takibi kategorilerinde olan toplamda 59 hastanın 58'i erkek, 1'i kadın cinsiyete sahipti. Toplamda 5'i çalışmadan çıkartıldı. Bunlardan 2'si dışlama kriterlerine uyması nedeniyle çalışma dışı kaldı (1 hastada COVID19 PCR pozitifliği saptandı, 1 hasta KBY ilişkili yüklenme bulguları ile ilgili branşlara yönlendirildi). 2 poliklinik hastası takipten çıktı. Tek kadın hasta çalışmadan çıkartıldı.

Hastaların yaş ortalama değeri 67 (SD: ±6.7) izlendi. Tamamında sigara öyküsü mevcut olup %37.5'i aktif smoker olarak izlendi. Komorbidite olarak %43.8 oran ile en sık hipertansiyon saptandı. Yatış sonrası ilk 24 saatte, zamanlı kalk yürü testinde 12,98 sn (IQR 25-75:10,93-15,31), taburculukta 9,76 sn (IQR 25-75:8,74-12,32) olarak anlamlı düzelme görüldü. İlk 24 saatte, baskın sağ elde handgrip testinde 24,79 kg (SD: ±7,57), taburculukta 26,96 (SD: ±7,50) olarak anlamlı düzelme görüldü. Kas gücü yaşa göre zayıf olan hastalarda taburculuk sonrası 90 günlük acil başvurusu sayısı anlamlı olarak artmış saptandı ($p< 0.001$). 90 günlük geç dönem başvurularında mMRC 3,15 ±0,58 ($p = 0.001$) ve zamanlı KYT süresi 15,07 ±4,95 ($p = 0.02$) istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır.

SONUÇ: KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda klinik düzelmeyi göstermede zamanlı kalk yürü testi ve el kavrama gücü testi pratik kullanımda faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, Egzersiz Kapasitesi, DECAF skoru

ABSTRACT

INTRODUCTION: It is intended to evaluate the practical use of DECAF score, exercise capacity and handgrip measurements in predicting early and late re-hospitalization of COPD patients after acute exacerbation of COPD.

MATERIALS AND METHODS: In our research, in between May 2022 and December 2022 patients who admitted to the chest diseases outpatient clinic or emergency department of Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital with COPD exacerbation were included in the study. In total of 54 patients whom 32 of them were hospitalized to the pulmonary rehabilitation unit with diagnosis of acute exacerbations of COPD (AECOPD) and 22 of them we decided to follow up at outpatient clinics with diagnosis of AECOPD. On the patient chart it was noted age, gender, symptoms, COPD history, status of long-term oxygen therapy and non-invasive mechanical ventilation use, co-morbidities, medicines on use, CAT score, mMRC score, results of breathing function test in the last 2 years, radiological findings, height, weight, BMI, FFMI, DECAF score, laboratory results, handgrip and timed up-and-go test. Patients that were hospitalized with diagnosis of AECOPD evaluated with handgrip and timed up-and go test in the first 24h of admission and the tests were repeated before discharge.
During hospital stay it was noted need for NIMV and transfer to intensive care unit (ICU). After discharge it was noted their re-admission status to hospital after 1 and 3 months.

RESULTS: Of 59 patients who accepted to enroll our research, 58 of them were male and 1 of them was female. During follow up 5 of them dismissed from the research. 2 of them fitted to exclusion criterias (1 of them diagnosed with COVID19 and the other one is because of fluid overload findings due to chronic kidney injury. Only female participant was also excluded. Mean age value of the patients were 67 (SD: ±6.7). All of them had history of smoking, %37.5 of them were current smoker. As comorbidity, hypertension is the most common one with the rate of %43.8. In the first 24h after hospitalization, the result of timed up-and go test was 12,98 sec (IQR 25-75:10,93-15,31) and 9,76 sec (IQR 25-75:8,74-12,32) at discharge. The result of handgrip in the first 24h was 24,79 kg (SD: ±7,57) and 26,96 (SD: ±7,50) at discharge. Weak handgrip measurement adjusted for age was found to be statistically significant ($p< 0.001$) related to the increased emergency readmissions within 90 days after discharge . 90-days late readmission status was found to be statistically significant as the result of mMRC was 3,15 (SD: 0,58) $p = 0.001$ and timed up-and go test was 15,07 (SD: 4,95) $p = 0.02$.

CONCLUSION: It would be practical to use timed up-and go test and handgrip test to show clinical well being of COPD patients that hospitalized with the diagnosis of AECOPD.

Keywords: COPD, Exercise capacity, DECAF score

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik iritan madde maruziyeti sonucu akciğerde aşırı inflamatuar yanıt ilişkili küçük hava yolu fibrozisi ve periferik hava yollarının geri dönüşümsüz, ilerleyici daralması görülmektedir (1).

Hastalık seyrinde solunumsal semptomlarda akut kötüleşme ile alevlenme meydana gelmektedir. Alevlenmeler sırasında artmış hava yolu inflamasyonu yanında sistemik inflamasyon da görülmektedir. Bu durum; hastalarda kaşeksi, sarkopeni, anemi ve osteoporoz gibi akciğer dışı bulgularla ilişkili olabilmektedir (2). Artan alevlenme sıklığı; azalmış sağkalım, yaşam kalitesinde kötüleşme ve artan sağlık harcamalarına neden olmaktadır.

Epidemiyolojik veriler incelendiğinde hastalık prevelansı 2019'da tüm dünyada 200 milyonun üzerinde, KOAH'a bağlı ölümler ise 3.3 milyon olarak rapor edilmiştir (3). En çok ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sırada gelmektedir (4).

Hastalığın ekonomik yükünü azaltmak ve kötü prognozun önüne geçmek amacıyla tekrar yatışları öngörme ve önlemede kullanılacak yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastane-içi mortaliteyi öngörme için tasarlanan DECAF puanlama sistemindeki parametreler; dispne değerlendirmesi, periferik eozinofil sayımı, akciğer grafi değerlendirmesi, arter kan gazı ve elektrokardiyogram testleridir (5). Bu testler KOAH ile interne edilen hastalarda çoğunlukla yatışta rutin istenen testler olması nedeniyle tekrar yatış ve taburculuk açısından değerlendirilmesi ilgi çekmektedir.

KOAH'lı hastalarda azalmış egzersiz kapasitesi hastanın günlük yaşam kalitesinde kötüleşmeye yol açmakta olup mortaliteyi öngörmede önemli bir göstergedir. Egzersiz kapasitesinin belirlenmesi amacıyla hastanın tempolu yürüyüş sergilediği; 6 dakika yürüme testi, mekik yürüme testi gibi performans testleri mevcuttur (6). Bu testler poliklinik veya servis ortamında fiziksel olarak mekan yetersizliği nedeniyle kısıtlı uygulanabilmektedir. Buna alternatif olarak çalışmamızda, bu hastalarda prognoz, tekrar yatış ve taburculuk açısından daha kısa mesafe gerektiren kalk yürü testi ve periferik kas değerlendirmesinin yapıldığı el kavrama gücü testinin kullanımı araştırılmıştır.

Bu araştırmada; hastaneye KOAH akut alevlenme ile yatışı olan hastaların 24 saat içinde ve taburculuk döneminde zamanlı kalk yürü testi ve el dinamometresi ile el kavrama gücü ölçümleri yapılarak taburculuk sonrası 1. ay ve 3. ay içinde hastane yatış, acil ve/veya poliklinik başvuru durumu, mortalite durumu incelendi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

2.1.1.KOAH'ın Tanımı

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH); havayolu ve alveollerdeki hasarla ilişkili kalıcı, ilerleyici havayolu daralmasına yol açan heterojen özellikte bir akciğer hastalığıdır. Öksürük, balgam ve nefes darlığı sık görülen semptomlardır. Genetik faktörler ve çevresel maruziyet hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır. KOAH'a yol açan başlıca çevresel maruziyetler; sigara dumanı, ev ortamı ve dış ortamdaki zararlı gaz ve partiküllerdir (7).

Kronik bronşit ve amfizem KOAH hastalığında sık görülebilen patolojik durumlar olup hastalığın ana mekanizması olan hava akımı kısıtlılığına katkıda bulunmaktadır. Kronik bronşitte; birbirini takip eden 2 yıl, en az 3 ay süren ve başka hastalığa bağlı oluşmayan prodüktif öksürük hastalığın ana bulgusudur. Amfizemdeki mekanizma, gaz değişim alanlarını içeren alveol duvarlarında yıkım sonucu hava keseciklerinde kalıcı genişleme olmasıdır (8, 9).

2.1.2.KOAH'da Epidemiyoloji

KOAH prevalansı, tütün içilmesi prevalansı ile yakın ilişkilidir, ancak mesleki, ev ve dış ortam hava kirliliği maruziyetleri de KOAH'a yol açan önemli risk faktörleridir.

KOAH'a ait prevalans; tanı kriterlerindeki ve araştırma-analiz yöntemlerindeki farklılıklara bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (10).

Veriler çoğunlukla; ulusal sağlık-sistemi ve hastane kayıt bilgilerinden veya toplum çalışmalarında (population surveys) daha önce bir hekim tarafından KOAH tanısı konulduğunu beyan eden hastalardan alınmaktadır. Bu metodolojileri kısıtlayan başlıca durum; kalıcı hava yolu darlığını doğrulayacak bir spirometrik değerlendirmenin her zaman ulaşılabilir olmamasıdır. Toplum-bazlı çalışmalarda 40 yaş ve üstü bireylerin yaklaşık %10'unda spirometrik olarak kalıcı hava yolu darlığı saptanmış, ancak bunların yalnızca %20-30'unun önceden KOAH tanısı aldığı gözlenmiştir. Bu duruma karşılık, diğer çalışmalarda ise daha önce bir hekim tarafından KOAH tanısı almış hastaların %30-60'ının aslında hastalığa sahip olmadığı belirlenmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı KOAH'a ait "yetersiz ve/veya aşırı tanı" karşımıza bir sorun olarak çıkmaktadır.(11)

Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan BOLD-Adana KOAH prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19.1 olduğu (erkeklerde %28.5, kadınlarda %10.3) saptanmıştır. Aynı çalışmada saptanan hastaların; sadece %8.4'üne daha önce bir doktor tarafından KOAH (kronik bronşit, amfizem, KOAH) tanısı konulduğu. KOAH olduğu saptanan hastaların sadece %12.3'ünün hastalıkları ile ilgili ilaç kullandıkları saptanmıştır (12). Bu veriler ışığında yetersiz tedavinin de yetersiz tanı kadar aşılması gereken bir sorun olduğu anlaşılmaktadır.

Küresel Hastalık Yükü Çalışması'na (Global Burden of Disease Study) göre 2019 yılında dünyada 212.3 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır (3).

Sistematik derleme ve meta-analizlere göre aktif smoker ve ex-smokerlar, non-smokerlara göre; erkekler ise kadınlara göre daha fazla risk altındadır (13). PLATINO çalışmasında (Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease) KOAH prevalansının yaş ile

arttığını, en fazla riskin ise 60 yaş üstü grupta görüldüğü saptanmıştır (14). BOLD (Burden of Obstructive Lung Diseases) ve diğer geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar baz alındığında KOAH küresel prevalansının %10.3 olduğu saptanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde artan sigara kullanımı ve gelişmiş ekonomiye sahip ülkelerde artan yaş ortalaması, gelecekteki KOAH prevalansının artacağını düşündürmektedir (7, 13).

GOLD öncülüğünde her yıl kasım ayında, KOAH ile ilgili farkındalığın arttırılması, bilgi paylaşımı ve KOAH-yükünün azaltılmasına yönelik çözümlerin tartışılması amacıyla "Dünya KOAH günü" organize edilmektedir. İlk defa 2002 senesinde yapılmış olup her sene bir tema belirlenmektedir (15). Günün önemine özgü broşürler hazırlanmakta, grafikler yapılmakta, fiziksel ve çevrim-içi sempozyumlar düzenlenmektedir.



Şekil 1 : Dünya KOAH Günü Temaları (*2020, Living well with COPD; 2021, Healthy Lungs: Never More Important; 2022, Your Lungs For Life*) (15)

2.1.3.KOAH'ta Risk Faktörleri, Tütün ve Mesleki Maruziyet

KOAH; bireyin yaşam boyu maruz kaldığı genetik ve çevresel etkileşimlerin katkıda bulunduğu, akciğer normal gelişiminin kısıtlanması ve akciğerin hasarlanmasıyla sonuçlanan bir süreçtir. Başlıca çevresel maruziyetler; sigara dumanı, ev ortamı ve dış ortamdaki zararlı gaz ve partiküllerdir (16).

KOAH ile en sık ilişkilendirilen genetik faktör alfa-1 antitripsin eksikliğine yol açan SERPINA1 genidir. Diğer araştırılan genetik faktörlerin başında ise TNF-alfa, MMP-9, glutatyon s-transferaz (GST), vitamin D bağlayan protein, mikrozomal epoxide hidrolaz (mEH) gelmektedir (17).

KOAH gibi heterojen özelliğe sahip, tek-gen kaynaklı olmayan hastalıklarda farklı gen ve proteinlerin bozukluğu hastalığın gelişimine katkıda bulunur. KOAH ilişkili genetik temeller Mendeliyen hastalıklar olarak isimlendirilen tek-gen geçişli mekanizmalara dayandırılmaktadır. Bu monogenik hastalıklar başlıca; alfa-1 antitripsin eksikliği ve kutis laksa'dır. Alfa-1 antitripsin eksikliğinde etken SERPINA 1 gen mutasyonudur. Kutis laksa; başlıca bağ doku tutulumuyla seyreden cilt elastisitesinde kayba neden olan bir hastalıktır, farklı alt-tipleri bulunmakta olup elastin ve fibulin 5 gen defektleri farklı hastalık alt-tiplerine neden olmaktadır. Otozomal dominant geçişli tipinde visseral tutulum akciğeri içermekte olup amfizem ile seyretmektedir.(18)

Hastalık üzerine risk ve yatkınlık genlerinin araştırılmasında yeni yöntemler geliştirilmiş olup son zamanlarda "genom-çaplı bağlantı çalışmaları" (genome-wide association studies, GWAS) ilgi çekmektedir.(19) GWAS yönteminde vaka ve kontrol grubundaki bireyler arasında genetik

varyasyon incelenmesi amaçlanmaktadır. Bu metodda tek bir nükleotiddeki değişim baz alınmaktadır, bireyler arasındaki bu farklılık “tek-nükleotid polimorfizmi” (single-nucleotide polymorphism, SNP) olarak adlandırılmaktadır (20). İnsan genomunun bireyler arasında %99.9 benzerlik gösterdiği göz önüne alındığında, genetik varyasyonların kalan %0.1 içinde meydana geldiği kabul edilmektedir, SNP ise varyasyonların %90'ını oluşturmaktadır ve her 300 bç'de bir polimorfizm izlendiği bilinmektedir (21).

KOAH'a neden olabilecek genetik değişikliklerin araştırılması amacıyla oluşturulan ilk kapsamlı çalışma gruplarından biri olan COPDGene (KOAH'ın Genetik Epidemiyolojisi) Çalışması çok-merkezli kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmada; KOAH'ta ana etken sigara olmasına rağmen, sigara içicilerin yalnızca bir kısmında KOAH gelişmesi sorusunun yanıtı başlıca aranmıştır. Buna yönelik olarak, toplamda 10.000 sigara-içicisi katılımcının çalışmaya dahil edilmesi ve ilk adımda başlangıç olarak 4.000 katılımcıda KOAH ilişkili genetik faktörlerin, yatkınlık genlerinin araştırılması amacıyla GWAS çalışması yapılması planlanmıştır. KOAH ilişkili hastalık fenotiplerinin belirlenmesi için hastalara inspiratuar-ekspiratuar toraks BT görüntülemeleri uygulanmış, amfizematöz alanların dağılımı, periferal tutulum, baskın lob tutulumu incelenmiştir (22).

2009 yılında yayınlanan KOAH ile ilgili ilk GWAS çalışmasında; 15.kromozomun uzun kolu 25.band bölgesinde (15q25) CHRNA3/CHRNA5/IREB2 lokuslarının KOAH ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır. CHRNA3 ve CHRNA5 aynı zamanda nikotinik asetilkolin reseptör (nAChR) protein ailesi ilişkili olup nikotin bağımlılığı ile ilişkilendirilmektedir (19). Başka benzer geniş populasyonlu GWAS çalışmalarında FEV1/FVC ilişkili olarak HHIP ve FAM13A lokusları tespit edilmiştir (23, 24).

Bugüne kadarki GWAS çalışmalarında 20'nin üzerinde gen lokusu KOAH riski ile ilişkilendirilmiştir. Toraks BT gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılarak yapılan kantitatif analizelerde de dansitometrik ölçümlerden faydalanılmıştır (22). Bu çalışmalarda AGER lokusunun amfizem riski ve ciddiyeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır. AGER geni sRAGE proteinini kodlamakta olup yürütülen diğer çalışmalarda; sRAGE, KOAH için aday biyomarker olarak incelenmiş ve KOAH'lı hastalarda sRAGE değerinin solunum fonksiyon değerleri ile korele olarak azaldığı ve amfizem ciddiyeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır (25).

KOAH'ın genetik faktörleri hastalığa yatkınlık yaratmasının yanı sıra, hastalıkla ilgili alevlenme, egzersiz kapasitesi ve kaşeksi gelişimi gibi klinik belirtilerdeki farklılıklara katkıda bulunabilmektedir (19).

KOAH'lı hastaların incelendiği 2950 vakalık bir meta-analizde FTO gen (fat mass and obesity associated gene) lokusundaki SNP'lerin VKİ ve FFMI ilişkili olduğu saptanmıştır. FTO geni ilk olarak tip 2 diabetes mellitus'a yönelik GWAS çalışmasında, çocukluk ve erişkinlik çağı obezitesine yatkınlık gen lokusu olarak tespit edilmiştir. Diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi obezite-ilişkili hastalıklarda FTO varyantlarının etkisinin, VKİ üzerindeki etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (26). Meta-analizde dahil edilen ECLIPSE çalışma grubu hastalarında FTO geninde izlenen üç farklı tek-nükleotid polimorfizmleri incelendiğinde ortalama FFMI değerinin 18'in altında olduğu, post-bronkodilatör FEV1/FVC değerinin %45 ve altında izlendiği saptanmıştır. Ortalama VKİ değeri ise 26 ve üzeri olarak fazla-kilolu olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuç çalışmaya dahil edilen vaka grubu ile ilişkili olarak değerlendirilebileceği gibi düşük FFMI değerleri bu hasta grubunda aynı zamanda düşük kas kitlesi oranına işaret etmektedir. KOAH'lı hastalarda düşük FFMI değerlerinin; artmış mortalite, GOLD evresi ve azalmış periferik kas kuvveti ile düşük egersiz kapasitesi ilişkili olduğu bilinmektedir (27).

Epigenetik faktörlerin de hastalığa katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Örneğin; gebelikte

annenin sigara kullanmasının fetusta in utero akciğer büyüme ve gelişimi için risk yaratmasında immün sistemdeki epigenetik değişimlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir (28). Maternal sigara içiciliğinde fetal akciğer gelişimini etkileyen ana faktör nikotin olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle elektronik sigara da nikotin içermesi sebebiyle fetal akciğer gelişimini olumsuz etkileyebilmektedir (29).

Sigara dumanı; gaz ve partikül maddelerden oluşan heterojen bir aerosol karışımdır. Filtre kağıdına sarılı tütünü içeren sigaranın yanması ile yaklaşık 900°C'ye ulaşan bir sıcaklık meydana gelir ve bu şartlarda pirolitik reaksiyonlar, oksidasyon, dehidrojenasyon gibi çeşitli kimyasal reaksiyonlar meydana gelmektedir. Bunun sonucu; bir kısmı toksik, karsinojenik özellikte toplamda 4500'ün üzerinde kimyasal bileşik ortaya çıkmaktadır. Sigara dumanındaki başlıca maddeler; nikotin, katran, karbon monoksit, karbon dioksit, amonyak, formaldehid, aseton, nitrojen oksit, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve kadmiyum metalidir. Büyük partiküller üst hava yollarında, ufak partiküller ise küçük hava yollarında birikmektedir (30).

Sigarada ana ürün olan tütünün dışında, tütünün işlenmesi ve sigaranın paketlenmesi süreçlerinde farklı amaçlarla çok sayıda ek kimyasal katkı maddesi de kullanılmaktadır. Bunların bir kısmı tütün ürününde, bir kısmı filtrede, bir kısmı da filtre kağıdında izlenmektedir. Bu katkı maddelerinin; aroma-tat oluşturma, nikotinin emilimini arttırma, muhafaza, nemlendirme, filtre kağıdını renklendirme gibi amaçlarla eklendiği bilinmektedir. Tartışmalı olmakla birlikte tütündeki nikotinin serbestleşmesi amacıyla ek kimyasal olarak amonyak eklendiği öne sürülmektedir. Amonyak pH artışına sebep olarak serbestleşen nikotinin, tüketici tarafından ağızdaki mukoza yoluyla daha hızlı emilerek kana karışmasına neden olmaktadır (31). Bilinen diğer ek katkı maddeleri ise şeker, gliserol, propil paraben, titanyum dioksit, glierol triasetat ve diğer çeşitli kimyasal maddelerdir (32).

Nikotin ; tütün bitkisinin çoğunlukla yapraklarında bulunan doğal bir bileşiktir. Kahvede bulunan kafein maddesi gibi alkaloidler grubuna ait bir kimyasaldır ve sigara bağımlılığından başlıca sorumlu tutulan bileşendir. Saf hali oldukça zehirli olan bu madde ağız yolu ile 10-20 mg miktarda alınır ise öldürücü etki yapmaktadır. Sigara içiminde tütündeki nikotin ısı etkisi ile serbestleşmektedir. Serbestleşen nikotin, sigara-içicisinin ağız yoluyla inhale ettiği “asal duman”a (mainstream smoke) ve yanan sigaradan etrafa yayılan dumandaki “yan duman”a (sidestream smoke) geçmektedir. Nikotinin oksitlenmesi, yanması ile başka kimyasal maddelere dönüşüm de meydana gelmektedir. Bunlar başlıca; nornikotin, miosmin, anabazin gibi piridin alkaloidleridir. Nikotinin nitrozolanması sonucu ise kanserojen özellikte olan N-nitrozaminlere dönüşüm gerçekleşmektedir. En sık oluşan N-nitrozaminler; N-nitrozonornikotin (NNN), N-nitrozanabasin (NAB), N-nitrozanatabin (NAT) gibi bileşiklerdir (33).

Nikotin bağımlılığında; mezokortikolimbik sistemdeki ödül yolağı, çalışmaların odağını oluşturmaktadır. Bu sistemdeki dopamin salınımının madde bağımlılığında ana etken olduğu kabul edilmektedir. Beyin sapının en üstündeki kısım olan mezensefalonda, ventral tegmental alanda (VTA) dopaminerjik nöronlar baskındır (34, 35). Bu bölgede nikotinik asetilkolin reseptörleri fazlaca eksprese edilir ve nAChR aracılı olarak dopaminerjik nöronlardan dopamin (DA) salınımına neden olur. Böylece mezokortikolimbik sistemde kompleks etkileşim meydana gelir (36).

Nikotin, etkisini nikotinik asetilkolin reseptörüne (nAChR) bağlanarak göstermektedir. nAChR, ligand-kapılı iyon kanalı reseptör ailesine aittir. Beş farklı alt-üniteye sahip bu reseptör merkezde por oluşturacak şekilde biraraya gelmiştir (37). Alfa ve beta alt-üniteleri homomerik veya heteromerik halde bulunabilir. Alfa7 homooligomer halinde merkezi sinir sisteminde yaygın bulunmaktadır. nAChR için başlıca endojen agonist asetilkolin olmakla birlikte ekzojen olarak kullanılan tütün ürünündeki nikotin de reseptör üzerinde agonist olarak davranmaktadır. Ligand-reseptör etkileşiminin ardından reseptör yapısal olarak “açık” hale geçerek katyonlara geçirgen hale

gelir. Birkaç milisaniye sonra yapısal değişikliğe uğrayarak kanal kapanır ve uyarana yanıtsız olacak şekilde istirahat haline veya desensitize hale geçer (38).

Reseptörün farklı alt-birimlere sahip olması kanalın "açık-kapalı-desensitize" haldeki kinetiğini etkilemektedir. nAChR'lerin önemli kısmı presinaptik sinir sonlanmalarında bulunmaktadır. Sinaptik aralıktan salınan asetilkolin (Ach), preterminal nAChR üzerine etki etmekte ancak bir kısmı asetilkolinesteraz enzimi tarafından yıkıma uğramaktadır, böylece etkisi azalmaktadır. Ekzojen olarak alınan nikotin maddesi daha az konsantrasyonlarda bu bölgeye ulaşmaktadır ancak asetilkolinesteraz tarafından yıkıma uğramadığından reseptör ile daha uzun etkileşime girmekte ve desensitizasyona neden olmaktadır (39). Nikotinik reseptörlerin uzun süreli desensitize hale geçmesi; nikotin alımına tolerans gelişmesi ve nikotin-çekilme semptomlarını açıklamada önem arz etmektedir.

Sigara kullanımının kesilmesi ile hava yolunda mukosiliyer fonksiyonlarda düzelme görülmektedir. Goblet hücre hiperplazisinin azalmasına bağlı olarak sekresyonlarda ve mukus viskozitesinde azalma olması beklenmektedir. Duman maruziyetinin kesilmesi sonucu hava yolu hasarında azalma görülmekte ve solunum semptomlarında düzelme gerçekleşmektedir (40). Sigara kesildikten sonraki süreçte, uzun dönemde kanser görülme sıklığında azalma görülmesi en önemli etkilerden biridir. Kanser hastalarında sigaranın bırakılması hastalık prognozuna olumlu etki etmektedir ve sigaraya bağlı-sekonder kanser gelişimini azaltmaktadır. Bu nedenle kanser tanısı alan aktif-sigara içicisi hastalarda sigaranın bırakılması şiddetle önerilmektedir. 40 yaşından önce sigara kullanımının kesilmesi ile sigara ilişkili hastalıklardan vefat etme durumunun yaklaşık %90 oranında azaldığı bildirilmiştir (41).

Sigara; KOAH'a neden olan ana etken olarak görülmekle birlikte gelişmekte olan ülkeleri kapsayan çalışmalar literatüre eklendikçe sigara-dışı solunumsal maruziyetlerin, küresel KOAH yükünün yaklaşık yarısına katkıda bulunduğu anlaşılmaktadır. Odun, hayvan gübresi, kömür ve "anız" olarak adlandırılan tarımsal faaliyette ortaya çıkan bitki artıklarının yakılması ile oluşan "biomass" maruziyeti artmış KOAH riski ile ilişkilidir (42). Dünyada yaklaşık 3 milyar insanın ısınma, yemek pişirme gibi ev içi ihtiyaçlar nedeniyle biomass'e maruz kaldığı varsayılmaktadır, bu nedenle ciddi bir nüfusun hastalık gelişimi açısından risk altında olduğu gözlenmektedir (43).

Organik ve inorganik tozlar, kimyasal madde-duman gibi mesleki maruziyetler KOAH açısından göz ardı edilen çevresel maruziyetlerdir. ABD'de ulusal sağlık ve beslenme anketi değerlendirmesinde 35-70 yaş arasındaki yaklaşık 10.000 kişi üzerine yapılan çalışmada mesleki maruziyet ilişkili KOAH katılımcıların %19.2'sinde, sigara-içmeyenlerin ise %31.1'inde saptanmıştır. Çalışmada riskli çalışma alanları olarak; kauçuk, plastik, deri imalatı, tekstil ve yapı-inşaat sektörleri dahil edilmiştir (44).

Kömür işçileri, sert kaya maden işçileri, tünel işçileri, beton üretim işçileri ve sanayi işçileri KOAH gelişimi açısından en fazla risk altındaki gruplardır (9). Yüksek doz pestisid maruziyetinin de havayolu darlığı ve KOAH'a neden olduğu bilinmektedir (45). Hastalığın yavaş gelişimi ve maruziyet kesilse dahi hava yolu daralmasının geri dönüşümsüz olması nedeniyle önceleri KOAH'ın mesleki maruziyet ilişkili bir alt-kategorisi bulunmamaktaydı. "2022 Lancet Komisyonu"nda belirtilmesi üzerine GOLD 2023 kılavuzunda "COPD-P" adlandırması ile hava kirliliği ve mesleki maruziyet ilişkili durum ayrı bir kategori olarak belirtilmiştir.

Meslek-ilişkili değişken havayolu daralması/kısıtlılığı (limitation) pamuk, keten ve kenevir türleri gibi maruziyetlere bağlı görülebilir. Bu gibi organik madde maruziyet durumları "astım-benzeri bozukluk" (asthma-like disorder) olarak adlandırılmaktadır. Bronşiolitis obliterans ve iritan madde ile indüklenen astım ise meslek-ilişkili KOAH ile örtüşen diğer klinik benzer durumlardır.

Belirgin bir maruziyet nedeniyle ilgili toplumda gelişen vaka oranı, "nüfus ile ilişkilendirilen risk" (PAR; population attributable risk) olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım, maruziyetin ortadan kaldırılması halinde toplumdaki insidans vakalarda olacak azalmayı tarif etmektedir (46). Amerikan Toraks Cemiyeti (ATS), KOAH için PAR oranını %15 olarak saptamıştır (47).

ABD'de 2000 üzerinde kişinin dahil olduğu, sigara geçmişi ve demografik verilerin de göz önünde bulundurulduğu bir çalışmada mesleki maruziyet artmış KOAH riski ile ilişkili izlenmiştir. Bu çalışmada; mesleki-maruziyet ile gelişen KOAH için PAR oranı %20 olarak saptanmıştır. Sigara içimi ile birlikte toz, gaz, duman şeklindeki mesleki maruziyetlerin birbiri üzerinde arttırıcı etkisi mevcuttur (48).

İsveç'te 1971-1999 yılları arasında, yapı-inşaat alanında çalışan 317.000 üzerinde erkek işçinin takip edildiği bir kohort çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada; inorganik toz, iritan gaz, duman ve kereste tozu maruziyetleri incelenmiş ve maruziyete uğramamış işçiler internal kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Sigara öyküsü analize dahil edilmiş olup, hiç-sigara içmeyenler arasında inorganik tozlara maruziyet artmış riskle ilişkili saptanmıştır. Mesleki maruziyetin yapı-inşaat işçileri arasında KOAH'a bağlı mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir (49).

Mesleki maruziyetin etkileri; toz, metal gibi benzeri iritan maddelerin çeşitli hayvan modellerinde çalışılmasıyla da araştırılmıştır. Petrokimya endüstrisinde vanadiyum bileşiklerine maruziyet izlenebilmektedir. Yapılan hayvan çalışmasında; farelere intratrakeal vanadiyum pentoksid (V_2O_5) uygulaması sonucu hava yolu düz kas kalınlaşması, Goblet hücre metaplazisi gibi yapısal değişiklikler izlenmiştir. Subepitelyal fibrozis ve peribronşial myofibroblast hücrelerin belirginleşmesi ise V_2O_5 uygulamasını takiben 6.günde saptanmıştır (50).

Mineral tozlara maruz kalan işçiler ve kömür işçilerinde kronik hava yolu obstrüksiyonu izlendiği bilinmektedir. İritan toz maruziyetiyle karşılaşan işçilerde, küçük hava yolu değişiklikleri ve akciğerde amfizem paterni izlenmektedir. Mineral toz maruziyetinin etkisini inceleme amacıyla farelerde intratrakeal silika minerali kuars formunda uygulanarak araştırılmıştır. Oluşan hava yolu darlığı ile beraberinde görülen amfizem ve küçük hava yolundaki yapısal değişiklikler, elastaz uygulanan diğer bir gruptaki fareler ile karşılaştırılmıştır. Salin uygulanan fareler ise kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Mineral tozları küçük hava yollarında fibröz duvar kalınlaşmasına neden olmuştur. Buna benzer bulgular yoğun asbeste maruz kalan işçilerde saptanmış ve yüksek miktar asbest uygulanan deney hayvanlarında da bulgular teyit edilmiştir. Kuars formu silika maruziyet deneyi sonucunda; silikotik nodüller ve küçük hava yolu değişikliklerin yanında amfizematöz bulgular da saptanmıştır. İntratrakeal elastaz uygulanan grupta, histolojik preparatların morfometrik ölçümlerine dayanarak alveol yüzey alanlarında azalma ve alveoler duktuslarda genişleme gösterilmiştir. Bu durum, elastazın destrüktif etkisinin panasiner tipte amfizeme neden olduğunu doğrulamaktadır. Alveoler duktus ve alveoler düzeyde görülen değişiklikler silika uygulanan grupta da benzerlikler içermektedir. Aynı zamanda her iki grupta da elastik fiber kaybı izlenmiştir (51).

Artmış hava yolu yanıtı ve bronş obstrüksiyonunu incelemek amacıyla hayvan modellerinde kükürt dioksit, sodyum metabisülfid gibi aerosolize ajanlar uygulanarak kronik bronşit benzeri değişiklikler yaratılmıştır. Yapılan bir çalışmada; farelerde kükürt dioksid (SO_2) maruziyeti ile kronik bronşit indüklenmiş ve sonrasında aerosolize metakolin uygulaması ile hava yolu duyarlılığı ve akciğerdeki mekanik değişiklikler incelenmiştir. SO_2 uygulaması toplamda 4 hafta süren bir protokole göre uygulanmıştır. Son SO_2 uygulamasından bir gün sonra hayvan modellerinde, anestezi altında akciğer mekanik değişiklikleri incelendiğinde pulmoner hava yolu direncinde hafif artış ve dinamik komliyansta azalma saptanmıştır. SO_2'ye maruz kalan grupta metakolin inhalasyonu sonrası hava yolu duyarlılığında artış izlenmiş ve solunum yolu örneklerinde mukus glikoproteinlerinde belirgin artış gözlenmiştir (52).

Meslek ilişkili zararlı partiküller ve maddeler ile ilgili çevrimiçi veri-bankaları bulunmaktadır. “Haz-map” (https://haz-map.com) sağlık ve iş-güvenliği profesyonelleri için kimyasal ve biyolojik ajanlara bağlı gelişen yan etkiler ile ilgili bilgileri barındıran önemli bir çevrim-içi veri bankasıdır (53).

Hava kirliliği başlıca; partikül madde (PM), sera gazı, ozon, nitrojen/sülfür oksit ve ağır metallerden oluşmaktadır. Nitrojen dioksit ve PM2.5'e (ince partikül madde; 2.5 μm ve altında büyüklükte) kronik maruziyetin çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz etkilediği saptanmıştır (54). Hava kirliliği nedeniyle oluşan düşük hava kalitesi KOAH nedeniyle alevlenmelere, hastane yatışlarına neden olmakta ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle KOAH'ın önlenmesinde ve kontrol altına alınmasında hava kirliliğinin azaltılması önem arz etmektedir (55).

Birçok kronik hastalıkta da olduğu gibi KOAH’ı olan hastalarda D vitamini seviyeleri sağlıklı bireylere göre daha düşüktür. Bazı çalışmalara göre; ciddi eksikliği olan hastalarda D vitamini desteğinin hastane başvuruları ve alevlenmeleri yarı yarıya düşürdüğü gözlemlenmiştir. Bu nedenle KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda D vitamini değerleri incelenmelidir ve ciddi düşüklüğü olan hastalarda (vitamin D < 10ng/ml ise) vitamin takviyesi önerilmektedir (56).

2.1.4.KOAH'da Morbidite ve Mortalite

Küresel Hastalık Yükü Çalışması’na göre 2019 yılında tüm dünyada KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümler 3.3 milyondur. Bu ölümlerin %90’dan fazlası düşük-orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir (3). Hastalık, en çok ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sıradadır (4).

Gelişmekte olan ülkelerde sigara içme oranlarının artması, yüksek-gelir grubundaki ülkelerde uzayan yaşam süresinin de etkisi ile hastalık prevalansının gelecek 40 yılda artacağı ve 2060 yılında KOAH ve ilişkili ölümlerin yıllık 5.4 milyonu geçeceği öngörülmektedir (57).

Sağlık sorununun yükünü ölçmek için geliştirilen “sakatlığa ayarlanmış yaşam yılları” (Disability Adjusted Life Years; DALY) ölçütü, hastalıklar ve yaralanmaların neden olduğu erken ölümler ile birlikte ölümle sonuçlanmayan ancak uzun süreli engellilik ve işlev kaybına neden olan hastalık durumunu tarif etmektedir. DALY hesaplamasında kullanılan birim yıldır. 1 DALY yaşamdan kaybedilmiş sağlıklı bir yıla karşılık gelmektedir. DALY, erken ölümlere bağlı kaybedilmiş yılların (Years Life Lost; YLL) ve yeti yitimi ile geçirilen yılların (Years Life Disabled; YLD) toplamıdır. Bu konseptte, yaşamın genç erişkinlik dönemine önem atfedilir ve çoğunlukla bu hesaplama sağlık hizmetlerinin maliyet etkinliğini göstermede kullanılmaktadır (58).

Küresel Hastalık Yükü Çalışması’na göre KOAH, tüm dünyada en çok hastalık yüküne neden olan hastalıklar sıralamasında, 2019 yılında altıncı sırada yer almaktadır, 2019 yılında en sık görülen yedinci YLL ve 14. YLD nedenidir (3).

Sağlık Bakanlığı tarafından 2000 yılında yapılan ve Türkiye’de ölüm nedenlerini saptamayı amaçlayan “Ulusal Hastalık Yükü Çalışması”nda, KOAH’ın en sık üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (59).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre; 2017 yılında KOAH tüm ölümler içinde dördüncü sırada, 2019 yılında ise en sık görülen üçüncü ölüm sebebi olarak bildirilmiştir.

Küresel Hastalık Yükü Çalışması'na (Institute for Health Metrics and Evaluation) göre ise, 2019 yılında KOAH, Türkiye'de en çok öldüren hastalıklar sıralamasında iskemik kalp hastalıkları, inme ve akciğer kanserinden sonra dördüncü sırada yer almaktadır (60).

2.1.5.KOAH'da Patofizyoloji, İnflamasyon ve Moleküler Mekanizmalar

2.1.5.1.Patofizyoloji

KOAH gelişiminde temel mekanizma kronik iritan madde maruziyeti sonucu akciğerde aşırı inflamatuar yanıt ilişkili küçük hava yolu fibrozisi ve periferik hava yollarının geri dönüşümsüz, ilerleyici olarak daralmasıdır (1).

Kronik maruziyet nedeniyle gelişen kronik bronşitte; hastalığın klinik seyrini etkileyen, submukozal bez hipertrofisine bağlı aşırı mukus sekresyonu ve düz kas hipertrofisinin de havayolu kısıtlılığına katkısı olabileceği düşünülmektedir (61, 62).

Patolojik değişiklikler periferik hava yolları ile beraber akciğer parankimi ve pulmoner damar yatağında inflamatuar hücre artışını da içermektedir (63). Parankimal doku harabiyeti ile terminal bronş distallerinde bulunan ve gaz değişim alanları içeren alveol duvarlarında yıkım meydana gelmektedir. Bu durum hava keseciklerinde kalıcı genişleme yaparak amfizem olarak adlandırılan klinikopatolojik duruma neden olmaktadır (8, 9).

Amfizemdeki ana sınıflama; periferik hava yolundaki genişlemenin lokalizasyonuna göre yapılmaktadır. Periferik hava yolu terminal bronşiolden itibaren respiratuar bronşiol, alveoler duktus ile seyrederek alveoler keseler ile sonlanmaktadır. Başlıca amfizem tipleri; sentriasiner amfizem, panlobüler amfizem ve paraseptal amfizemdir. Sentriasiner amfizemde, genişlemenin respiratuar bronşiollerde daha belirgin olduğu distalde alveollerin korunduğu bir patern görülmektedir. Panlobüler amfizemde, respiratuar bronşiolden alveol düzeyine kadar görülen genişleme görülmektedir. Bu tip amfizemin alfa 1 antitripsin eksikliğinde görülmesi beklenmektedir. Paraseptal amfizem, plevraya komşu olan distal alanlarda, alveollerde genişlemenin belirgin olduğu amfizem tipidir ve sıklıkla spontan pnömotoraks ile ilişkilidir (8).

Hava yolu daralmasında inflamasyonun yanı sıra parasempatik aktiviteye yanıt olarak bronşial düz kas hücrelerinin kontraksiyonu etkili olmaktadır. Bu faaliyet hava yolu düz kas hücrelerindeki muskarinik reseptörler aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Muskarinik reseptörler; akciğer dokusundaki düz kas hücrelerinde, epitel hücrelerinde ve fibroblastlarda ifade edilmektedir. Asetilkoline (Ach) yanıt olarak G-protein aracılı intraselüler sinyal yolağını tetikler. Parasempatik sinir sistemi tarafından bu reseptörlerin uyarımı hava yolu rezistansının gelişmesine, submukozal bez ve Goblet hücrelerindeki salgıların sekresyonuna yol açmaktadır (64). Muskarinik reseptörlerin 5 alt-tipi bulunmakta olup bunlar kendi içinde ilişkili olduğu G protein tipine göre ayrılmaktadır. İlk gruptaki M2, M4 reseptörleri Gi-alfa ile etkileşim kurmaktadır. İkinci gruptaki M1, M3 ve M5 reseptörleri ise Gq-alfa ile etkileşim kurmaktadır. Heterotrimerik G proteininin Gq-alfa alt birimi, fosfolipaz C (PLC) aktivasyonu ile membrandaki PIP2'yi IP3 ve DAG'a parçalar. IP3, endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya kalsiyum salınımını stimüle ederek kas kontraksiyonunun oluşmasına katkıda bulunur (65).

M3 reseptörü, trakeal ve bronşial düz kas kasılmasını düzenleyen başlıca reseptördür. Reseptörün yoğunluğu proksimalden subsegmental bronşlara doğru azalmaktadır (66).

Hava yolu daralması, inflamasyon ve amfizematöz yıkım gibi bu patolojik değişikliklerin sonucu olarak normalde inspirasyon ile gerilen alveoler keseciklerin tekrar eski haline gelmesine ve eskpirasyonun sağlıklı oluşmasını sağlayan elastik geri çekilme (recoil) kuvvetinde azalma meydana gelmektedir. Bu değişiklikler aynı anda bir arada bulunmayabilir veya zaman içinde farklı oranlarda gelişebilir (7). Tüm bu patolojik durumlar, ekspiryum sırasında hava akım kısıtlamasına neden olmaktadır ve akciğerde hava hapsi sonucu hiperinflasyon meydana gelmektedir. Bu durum solunum fonksiyon testlerinde başlıca FEV1/FVC oranında azalma ve ilerleyici FEV1 azalmasına neden olmaktadır. Özellikle egzersiz sırasında, hiperinflasyon ilişkili inspiratuar kapasitede azalma sebebiyle egzersiz kapasitesinde azalma meydana gelmektedir (67).

Hava yolu kısıtlılığı ve amfizematöz yıkımın katkıda bulunduğu hipoksemi, KOAH'ın ilerlemesinde ve solunum fonksiyonlarının kötüleşmesinde etkili olmaktadır. Hipoksemi nedeniyle iskelet kasındaki oksidatif kapasitede azalma, egzersiz kapasitesi ve fiziksel aktivite üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır (68).

Hacettepe Üniversitesi'nden Sağlam M. ve arkadaşlarının yayınladığı hipoksemik ve hipoksemik-olmayan toplamda 39 hastanın dahil edildiği çalışmada stabil dönemde alınan AKG'de hipoksemik izlenen (PaO_2<60 mmHg) hastalarda hastane başvuru ve yatış sayıları daha yüksek izlenmiştir. İleri GOLD evresinin hipoksemi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Fonksiyonel egsersiz kapasitesinin ölçüldüğü 6 dakika yürüme testinde (6 minutes walking test, 6MWT) yürüme mesafesi daha kısa ölçülmüş ve kalp tepe atım sayısı hipoksemik-olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (69).

Çok-merkezli başka bir çalışmada 3-yıllık takipte düşük PaO_2 değerlerinin hiperinflasyona işaret eden artmış fonksiyonel rezidüel kapasite ve total akciğer kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70).

KOAH'ta hastalığın ilerleyen döneminde alveol duvarlarında yıkımın oluştuğu amfizematöz durumda, pulmoner kapiller yatakta kayıp görülebilmektedir (7). Hipoksemiye yanıt olarak da "hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon" gelişmektedir . Pulmoner vasküler yatakta görülen intimal hiperplazi, düz kas hipertrofisi ve bu bölgede meydana gelen inflamatuar yanıt sonucunda pulmoner arteriyel basınçta artış görülmektedir (71). Bu basınç artışının yol açtığı "pulmoner hipertansiyon" (PH), sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) 25 mmHg ve üzeri olan durumu içeren bir tanımlamadır (72). Progresyon açısından yüksek risk taşıması nedeniyle, oPAB >20 mmHg olmasının PAB için üst eşik değer olduğu düşünülmektedir (73). Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflamasında, PH 5 ana gruba ayrılmakta olup grup 3, akciğer hastalıkları ve hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyonu içermektedir. En sık nedeni ise sol kalp hastalığına bağlı olarak görülen grup 2 pulmoner hipertansiyondur (74).

2.1.5.2.İnflamasyon ve Moleküler Mekanizmalar

KOAH'ı olan hastaların akciğerinde görülen inflamasyon, normal inflamatuar yanıtın kronik iritan maruziyeti sonucu değişime uğrayarak bozulması ile oluşmaktadır. Periferik hava yolu, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapılarda başlıca artmış makrofaj, aktive nötrofil ve lenfositlerin imfiltrasyonu izlenmektedir. Buradan salınan kemoatraktan mediatörler yardımı ile dolaşımdan diğer inflamatuar hücrelerin bölgeye gelmesi sağlanmaktadır (75). Akciğerdeki bu uygunsuz inflamatuar yanıt, sigara gibi iritan etkisi olan maruziyetlerden kaçınılmasına rağmen devam edebilmektedir (7).

Makrofaj, nötrofil gibi immün sistem hücrelerinden açığa çıkan oksidan ürünlerin neden

olduğu oksidatif stres de KOAH'taki patolojik yanıta katkıda bulunmaktadır. Hidrojen peroksit, 8-isoprostan gibi oksitadif stres biyomarkerları da KOAH'lı hastalarda nefes testi ve balgam numunelerinde saptanabilmektedir (76).

KOAH'ta enflamasyon; periferik hava yollarında makrofaj artışı, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda ise artmış nötrofil aktivitesi, Tc1 (IFN-γ-producing cytotoxic T cells; CD8+IFN-γ+), Th1, Th17 ve ILC3 lenfositlerde (type 3 innate lympoid cell) artış ile karakterizedir. Eozinofiller, Th2 veya ILC2 hücre sayısında da artış görülebilmektedir (75).

Ciddi alevlenme geçiren KOAH'lı hastaların bronş mukozasında CysLT 1 (sisteinil-lökotrien 1) reseptörü pozitif olan hücrelerin artmış olduğu saptanmıştır. Düşük FUT8 (alfa 1,6-fukoziltransferaz) aktivitesi olanlarda ise daha sık alevlenme geliştiği izlenmiştir (77).

Makrofajlar, bireyin pulmoner savunma mekanizması açısından önem arz etmektedir. İnhale partikül ve patojenlere karşı ilk savunma hattını oluşturmaktadırlar (78). Pulmoner makrofaj sisteminde farklı anatomik kompartmanlara dağılmış alt-tipler yer almaktadır. Bu alt-tipteki hücreler; hava yolları, alveoler boşluklar ve akciğer parankiminde bulunmaktadır (79). Bu alt-tipler başlıca; alveoler makrofajlar, interstisyel makrofajlar ve monosit kökenli hücrelerdir. Pulmoner makrofajların ortak özelliği hücre yüzeyinde CD206 reseptörünü eksprese etmeleridir (30). Alveoler makrofajlar, pulmoner makrofaj grubunun %90'ını oluşturmaktadır. Yaşamın ilk haftasında, GM-CSF bağımlı olarak fetal kan monositlerinden köken almaktadır. Bu hücreler, kendi kendini yenileyebilme ve lokal proliferasyon kapasitesi sayesinde varlıklarını sürdürebilmektedir. Fagositik kabiliyetleri nedeniyle inhale irritan maddelere karşı doğal immün sistemin ana efektör hücreleri olarak kabul edilmektedir. Mikrobisidal, tümörisidal aktivitesine rağmen antijenlere karşı doku makrofajlarından daha az oranda duyarlıdır. Böylece, zararsız antijenlere karşı inflamatuar yanıt baskılanarak kolletaral doku hasarının önüne geçilmektedir (80).

Alveoler makrofajlar, akciğer epitel hücreleri ile yakın ilişki içerisindedir ve akciğerde homeostazın sağlanmasında birlikte görev yapmaktadırlar (79). Hava yolu epiteli sıkı bir bariyer oluşturarak dış çevreden koruma sağlamaktadır. Akciğer epitel hücre bariyeri sıkı bağlantılar ve hücreler arası bağlantılar tarafından meydana gelmektedir. Sıkı bağlantı başlıca; klaudin, okludin proteinleri ile zonula okludens yapısı tarafından oluşmaktadır (81). Akciğerin epitel bariyerinde disfonksiyonun KOAH, ARDS gibi akciğer patolojilerine katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Alveol epitel hücreleri ana olarak iki tip hücreye ayrılmaktadır. Tip 1 epitel hücreleri %95 oranda iç yüzeyi kaplamaktadır ve başlıca gaz değişiminde rol almaktadır. Tip 2 epitel hücreleri küboidal tipte olup sekretuar fonksiyonu bulunmakta ve progenitör hücre olarak görev yapmaktadır. Tip 2 hücreler aynı zamanda, alveollerde hava-sıvı arayüzünde bulunan sürfaktan tabakasının üretimi ve bu tabakanın döngüsünde görev yapmaktadır (82). %90 lipid içeriğe sahip sürfaktan tabakası yüzey gerilimin azaltılmasında görev yaparak alveollerin kollapsını engellemektedir (83).

Akciğer epitel hücreleri, immmün yanıtta rol alan PRR (patern recognition receptor) olarak isimlendirilen hücre yüzey reseptörlerini içermektedir. Bunlar başlıca; TLR (toll-like receptor), RIG-I, MDA5, LPG2, NLR (NOD-like receptors) ve C-tip lektin reseptörleridir. Virüs, bakteri, fungus, parazit gibi farklı mikroorganizmalardan açığa çıkan patojen-ilişkili molekülleri tanıma özelliğine sahiptir. Virüsler tarafından PRR reseptörlerinin uyarılması tip1-3 IFN üretimine ve sonuç olarak yüzlerce "İnterferon ile uyarılmış gen"in (IFN-stimulated gene; ISG) ekspresyonuna neden olmaktadır (84). PRR reseptörlerinin uyarılması aynı zamanda IL-1beta, IL-6, IL-8, TNF, GM-CSF, MIP-1alfa, RANTES ve MCP-1 (monosit kemoatraktan protein) gibi proinflamatuar sitokin ve kemokinlerin salınımı ile sonuçlanmaktadır (78).

Patojen ile uyarılmasıyla inflamatuar moleküllerin salınmasının dışında, akciğer epitel

hücreleri, makrofajlar ile reseptörleri aracılığıyla direkt teması sonucu immun yanıtın baskılanmasına da yol açabilmektedir. Lipopolisakkarid uyarımı sonrası epitel hücre yüzeyinde CD200'ün makrofaj yüzeyindeki CD200R ile teması sonucu inflamatuar sitokin salınımının azaldığı saptanmıştır. Benzer şekilde epitel hücre yüzeyindeki PD-L1, CD47 proteinlerinin makrofaj yüzeyindeki reseptörleri ile teması inflamatuar yanıtta azalmaya yol açmaktadır (85, 86). Tüm bu etkiler, alveoler epitel hücrelerinin akciğerdeki immün yanıtın düzenlenmesindeki önemini göstermektedir.

Alveoler makrofajlar çeşitli reseptörleri aracılığıyla antimikrobiyal savunmayı sağlar; bu reseptörler başlıca "FcR" immunoglobulin reseptörleri, kompleman, beta-glukan, mannoz, ve çeşitli "scavenger" (çöpçü) reseptörleridir (87). Alveoler makrofajlar aynı zamanda reaktif nitrojen ve oksijen ara ürünlerini üreterek mikrobiyal etkenlere karşı savunmada rol oynamaktadır. Çeşitli kemokinler aracılığıyla pulmoner dolaşımdan alveoler boşluğa inflamatuar hücre göçünü sağlamaktadır. Surfaktan A proteini, alveoler makrofaj fagositozunu güçlendirmektedir (88).

Patojenleri yok etme ve zararlı partikülleri fagosite etmenin yanında alveoler makrofajların diğer bir önemli görevi inflamasyonun sonlandırılmasıdır. Buradaki ana mekanizma apoptotik nötrofillerin yok edilerek litik hücre içeriğinin sınırlandırılmasıdır. Ölmekte olan hücrelerin fagositozu aynı zamanda anti-inflamatuar etkileri de tetiklemektedir. Bu etki; IL-1 beta, IL-8, TNF alfa ve GM-CSF gibi moleküllerin inhibisyonu ile gösterilmektedir (89).

Makrofajların KOAH'ın patofizyolojisindeki önemli rolünü gösteren bir çalışmada; KOAH'lı hastaların hava yollarında, akciğer parankiminde, balgam ve bronkoalveoler lavaj örneğinde 5-10 kata varan ölçüde makrofaj sayısında artış tespit edilmiştir (90). Başka bir çalışmada ise hava yollarındaki makrofaj miktarı ile KOAH'ın ciddiyeti arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (91).

Sigara dumanı ve diğer inhale iritan partiküller, makrofajlarda inflamatuar mediatörlerin salınımını tetikler. Alveoler makrofajlar; MMP-2, MMP-9, MMP-12 gibi çeşitli matriks metalloproteinaz enzimlerini, katepsin K, L ve S proteazlarını salgılamaktadır. Elastolitik özellikteki bu enzimler akciğer parankim harabiyetine neden olmaktadır (92). Kronik sigara maruziyetinde, anti-oksidan özellikte olan intraselüler glutatyon miktarında ise azalma izlendiği bilinmektedir (93). Artan oksidatif stres, alveoler makrofaj fonksiyonları üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır. Alveoler makrofaj fonksiyonlarında meydana gelen azalma bakteriyel kolonizasyona elverişli bir ortama neden olmakta ve alevlenmelere daha uygun hale getirmektedir.

Alveoler makrofajlar aynı zamanda, eferositoz olarak adlandırılan süreç ile apoptotik cisimlerin ortamdan kaldırılmasında rol almaktadır. Apoptotik nötrofillerin ortadan kaldırılamaması sonucunda elastaz gibi proteazların ortama salınımı meydana gelmektedir (79).

İnhale edilen partiküllere karşı alveoler epitel ve makrofajlara ek olarak solunum yolundaki mukus tabakası da koruyucu bir bariyer olarak görev yapmaktadır. Üst solunum yollarındaki mukus tabakasının viskozitesi daha yoğun, jel özelliğinde olup alt solunum yollarındaki "perisiliyer sıvı" olarak da isimlendirilen tabaka daha akışkan kıvamdadır ve mukosiliyer aktivite yardımıyla sekresyonların hava yollarının daha proksimal kısımlarına taşınarak atılımı sağlanmaktadır. Mukus yapısında; %95 su, yaklaşık %3 glikoprotein özellikte olan müsin ve geri kalan lipid, non-müsin protein, DNA ve çeşitli mikroorganizmalar gibi yapılar bulunmaktadır. Müsinin yapısında tekrarlı O-glikolize birimleri bulunur. Bu glikanlar, glikoproteinin yapısına negatif yük sağlamaktadır ve ağırlığının %40-80 oranını oluşturmaktadır. Hava yollarında bulunan 5 ana müsin MUC1, MUC4, MUC5AC, MUC5B ve MUC16'dır. Mukusun viskoz kıvamından sorumlu başlıca müsinler MUC5AC ve MUC5B'dir. MUC5AC, Goblet hücreleri tarafından üretilirken MUC5B başlıca submukozal bezlerden salınır. Diğer müsinler ise membran geçişli, intraselüler ve ekstraselüler birimlere sahip glikoproteinlerdir. Membran geçişli müsinler, intraselüler sinyal iletim yolaklarını

etkileyerek inflamasyonun ve immün yanıtın düzenlenmesinde görev alır (94).

Çeşitli deneysel çalışmalarda; akciğer dokusunun iritan partikül maruziyetine yanıt olarak yapısal, histopatolojik olarak ve moleküler düzeyde değişimleri incelenmiştir. Günes Günsel G. ve arkadaşlarının yayınladığı bir hayvan çalışmasında protein arjinin metiltransferaz 7 (PRMT7) enziminin post-translasyonel modifikasyon (PTM) aracılığıyla inflamasyon bölgesinde monosit-kökenli makrofajların toplanmasını tetiklediği gösterilmiştir. PRMT7 aracılı histon mono-metilasyonu ile monosit adezyon ve migrasyonundan sorumlu RAP1A geninde artmış gen ifadesi izlenmiştir. Monosit-kökenli makrofajın bölgede toplanması, lökotrien B4'ün (LTB4) birikmesine neden olmuş ve akciğer dokusu epitel hücrelerinde, hücre ölüm tipi olan ferroptoza yönelim izlenmiştir. Sigara dumanına maruz kalmış fare modelinde ve KOAH hastalarında dolaşımdaki PRMT7 ifadesinde artış izlenmiş ve KOAH'lı hastalardan alınan bronkolveoler lavaj örneklerinde monosit-benzeri makrofajlarda PRMT7 ifadesi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek izlenmiştir. Bu çalışmada, aynı zamanda makrofaj hücre hattı üzerinde PRMT7 gen ifadesi baskılanmış ve bu durumda lökosit migrasyonunda bozulma izlenmiştir. Bu nedenle KOAH'ta gelecekteki ilaç tasarımlarında PRMT7 enziminin ve ilgili yolakların hedeflenmesinin tedavide potansiyel olması beklenmektedir (95).

Spix B. ve arkadaşları, fare hayvan modeli üzerinde amfizemi incelemiştir. Alveoler makrofajlar tarafından salınan matriks metalloproteinaz (MMP) grubundan MMP-12 enziminin, bir katyon kanalı olan mukolipin 3 (TRPML3) tarafından hücre içine geri alımı incelenmiştir. MMP-12, elastaz özelliğinde bir enzim olup alveoler duvarda hasara neden olmaktadır. Bu çalışmada, mukolipin 3 defekti yaratılan fare hatları üzerinde elastaz ve sigara duman maruziyetiyle akciğer doku hasarı oluşturulmuştur. Mukolipin 3 kaybının endozomal trafiği ve MMP-12'nin endositozunu engellediği gösterilmiştir. Hayvanların bronkoalveoler lavaj sıvı örnekleri incelendiğinde ise MMP-12 seviyelerinin mukolipin-3 defekti olan farelerde anlamlı olarak arttığı izlenmiştir. Bu gözlemler, MMP-12'nin geri-dönüşümünde rol alan mukolipin-3'ün akciğer doku hasarında koruyucu rol üstlendiği ve eksikliğinde agonist moleküllerin terapötik potansiyele sahip olacağını düşündürmektedir (96).

2.1.5.3.Alfa-1 Antitripsin Eksikliği

Alfa-1 antitripsin (AAT) proteini, SERPINA 1 geni tarafından kodlanmaktadır ve nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunan elastaza karşı plazma serin proteaz inhibitörü olarak görev yapmaktadır. Başlıca karaciğer hücreleri tarafından sentezlenen bu enzim KOAH ile ilişkili en iyi bilinen genetik risk faktörüdür (19). Hastalığa neden olan SERPINA 1 gen mutasyonlarından en sık ve ciddi formu homozigot Z allelidir, PIZZ (proteaz inhibitör homozigot Z alleli) olarak isimlendirilir. Bu olgularda Glu342Lys (genin 342.pozisyonunda glutamat yerine lizin amino asidi geçmesi) tek amino asit değişimi olur ve hücrede endoplazmik retikulum organelinde bu proteinin uygunsuz katlanması nedeniyle protein birikimi olur. Böylece hepatositlerde AAT polimerleri oluşumu ve dolaşımdaki AAT miktarının azalması meydana gelmektedir. Sonuç olarak, nötrofil elastaz tarafından alvelolar interstisyel elastinin yıkımı mümkün hale gelerek ilerleyen süreçte panasiner tipte amzifem oluşumuna neden olmaktadır (97).

AAT eksikliği için potansiyel tedavi seçeneği olarak, eksik olan proteinin replasmanına yönelik çalışmalar yürütülmüştür. Buna yönelik bilinen ilk araştırmalardan olan çalışma 1997'de Seersholm N. ve arkadaşları tarafından yayına sunulmuştur. Çalışmada Alman ve Danimarkalı kökene sahip, PIZZ alleli taşıyan, eski-sigara içicisi toplamda 295 hasta takip edilmiştir. Alman kökenli 198 hastaya haftalık 60mg/kg purifiye AAT infuzyonu IV olarak uygulanmıştır. Takipte yıllık FEV1 düşüşünde tedavi edilmeyen gruba göre anlamlı olarak azalma saptanmıştır (98).

AAT replasmanına yönelik randomize-kontrollü çift kör olarak tasarlanmış ilk araştırma 1999'da Dirksen A. ve arkadaşları tarafından yürütülen AAT takviye tedavisidir. Bu çalışmaya; eski-sigara içicisi olan, orta şiddette amfizeme sahip, PIZZ alleli olan hastalar dahil edilmiştir. Toplamda 56 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Test grubuna aylık periyodlarla 250mg/kg AAT IV takviyesi uygulanmış, kontrol grubuna da aylık periyodlar ile 625mg/kg Albumin IV uygulaması yapılmıştır. 3 yıllık takiplerde FEV1 değerinde her iki grupta anlamlı fark saptanmamış olup BT dansitometre ile belirlenen yıllık akciğer parankim kaybında tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre azalma saptanmıştır (99).

AAT takviyesi üzerine kapsamlı randomize kontrollü çalışmaların eksikliği üzerine, Chapman Kenneth R. ve arkadaşları tarafından yürütülen çok-merkezli çift kör çalışmanın sonuçları 2015 yılında yayınlanmıştır. Çalışmada; Mart 2006 – Kasım 2010 arası dahil edilen 92 kişi tedavi verilen grupta ve 85 kişi placebo grubunda yer almıştır. Dahil edilen hastalarda ciddi AAT eksikliği bulunmakta olup eşik değer serum konsantrasyonu 11μM'nin altı olarak belirlenmiştir. Primer sonlanım yıllık BT akciğer parankim dansitesinde azalma olarak belirlenmiş ve 3, 12, 21 ve 24.aylarda BT dansitometre ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Tedavi verilen gruba hafalık 60mg/kg alfa1 proteinaz inhibitörü (A1PI) uygulanmıştır. Takiplerde inspirasyon akciğer BT değerlendirmesinde A1PI infüzyon tedavisi alan grupta yıllık akciğer parankim kaybının daha yavaş olduğu gösterilmiştir. Tedavi optimal dozuna yönelik kapsamlı bir çalışma henüz gerçekleştirilmemiş olup haftalık 120mg/kg doza kadar tolere edildiği bilinmektedir (100).

2.1.5.4.Sürfaktan Eksikliği

Pulmoner sürfaktan tabakası alveoler lümenal yüzeyi örterek inspiryum sırasında yüzey gerilimini azaltır ve ekspiryum sonunda alveoler kollapsı engelleyerek solunumsal fonksiyonun devamını sağlar. İçerik olarak yaklaşık %90 oranında başlıca fosfolipidler olmak üzere lipidlerden (fosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, fosfatidilinositol, kolesterol, nötral lipidler vb.) oluşur (101, 102). Geri kalan %10 oranında ise proteinlerden meydana gelmektedir. Başlıca dört ana sürfaktan proteini bulunmaktadır; bunlar SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D'dır. SP-A ve SP-D hidrofilik özellikte olup kollektin protein ailesine aittir, immünmodülatuar fonksiyonlara sahiptir. SP-B ve SP-C hidrofobik özelliktedir ve alveolar yüzey geriliminin azaltılmasında fonksiyon yapmaktadır. Pulmoner sürfaktan yapılarının üretimi, depolanması ve sekresyonu tip-II alveoler epitel tarafından yapılmaktadır (83).

Akciğer hastalıklarında sürfaktan içerik ve fonksiyonlarının değişime uğradığı tespit edilmiştir. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS), kistik fibrozis, idiopatik pulmoner fibrozis gibi hastalıkların sürfaktan eskikliği ile seyrettiği bilinmektedir. KOAH'a neden olan ana etken olarak bilinen sigara dumanı, pulmoner sürfaktan özelliklerini değiştirmekte ve dolayısıyla sürfaktan tabakasının yüzey gerilimine olan etkilerini olumsuz olarak etkilemektedir. Agudelo C.W. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; sigara içme öyküsü olan KOAH tanılı hastalar ve sigara-içmeyen sağlıklı grupta bronkoalveolar lavaj, lipidomik analiz yapılarak karşılaştırılmıştır. Hastalıklı grupta; total lipid konsantrasyonu ve fosfolipid miktarının azaldığı saptanmıştır. Yüzey geriliminin azaltılmasında en önemli fosfolipid olan fosfatidilkolin PC32:0 konsantrasyonunda FEV1 ile korele olarak azalma izlenmiştir. Kolesterol ve fosfatidilgliserol oranları sırasıyla %40 ve %30 olarak azaldığı saptanmıştır. Pro-inflamatuar özellikte olan IL-6, IL-8 ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) seviyelerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir (101).

KOAH için spesifik biyomarker eksikliği, sürfaktan proteinlerini potansiyel bir çalışma alanı haline getirmiştir. SP-D'nin yapı, fonksiyon ve düzeyleri çeşitli araştırmalarda incelenmiştir. SP-D proteini; başlıca tip-2 pnömositlerin endoplazmik retikulum organelinde ve Clara hücrelerinin

(silyasız prizmatik hücreler) salgı granüllerinde bulunmaktadır. Hidrofilik yapısı sebebiyle klasik sürfaktan tabakasının bir parçası olarak bulunmamaktadır. Dolayısıyla alveollerdeki yüzey geriliminin oluşumuna katkısı belirgin değildir. Kollektin ailesine ait bu surfaktan proteini kalsiyum-bağımlı, kollajenöz glikoprotein özelliktedir. Proteine ait monomerlerin çoğunlukla biraraya gelmesiyle oluşan multimerler farklı izoformları oluşturmaktadır. Monomerin 4 ana bölgesi bulunmaktadır; karbonhidrat tanımada görev alan "C-tip lektin bölgesi", peptid bağlayıcı bölge (neck domain), kollajen benzeri bölge ve sisteinden zengin "amino-uç" bölgesidir. Üç monomerin helikal yapıda bir araya gelmesi ile trimerik yapı oluşmaktadır. Dört adet trimerik yapının da "amino-uç" bölgelerinde disülfid çapraz-bağ aracılığıyla bir araya gelmesi sonucu "dodekamer" yapı meydana gelmektedir. Dodekamer isimlendirmesi, bu yapıda 12 adet karbonhidrat-tanıyıcı bölgenin bulunması sebebiyledir (103).

Sigara içiciliğinin ve artan yaşın, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında SP-D düzeylerinde azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Serum SP-D seviyelerinde ise aktif-sigara içiciliği ve tüketilen paket/yıl sayısı ile artış saptanmıştır. Bunun sebebinin; sigaranın alveolokapiller geçirgenlikte artışa yol açarak sistemik dolaşıma SP-D sızmasına neden olduğu düşünülmektedir. Sigaranın kesilmesi ile alveolokapiller bariyer bütünlüğünün düzeldiği gösterilmiştir (104).

Kistik fibrozisli hastalarda serum ve BAL örneklerinde bakılan SP-D düzeyleri ile FEV1 değeri arasında BAL'da belirgin bir ilişki saptanmamış, serum değerlerinde ise FEV1 ile ters orantılı olarak artış saptanmıştır (103, 105).

2.1.6.KOAH'ta Tanı ve Değerlendirme

Spirometri ile ölçülen post-bronkodilatör FEV1/FVC oranının < %70 olması tam geri-dönüşümlü olmayan hava yolu hastalığını göstererek KOAH tanısını desteklemektedir. Bazı hastalarda amfizem, hiperinflasyon gibi yapısal akciğer bozuklukları ve düşük FEV1, azalmış akciğer difüzyon kapasitesine rağmen FEV1/FVC oranının %70 üzerinde olduğu saptanabilmektedir. Bu olgular Pre-KOAH olarak adlandırılmaktadır ve zaman içinde hava yolu darlığı gelişme ihtimali bulunmaktadır. PRISm tanımı, spirometrik değerlendirmede hava yolu kısıtlılığının olmadığı ancak anormal spirometrik bulguların bulunduğu durumu açıklamaktadır. PRISm durumu; sigara öyküsü olanlarda ve vücut kitle indeksi düşük veya fazla olanlarda daha sık ilişkilendirilmekte olup tüm nedenlere bağlı mortalitede (all-cause mortality) artışa neden olmaktadır. Dolayısıyla, Pre-KOAH/PRISm olgularının hasta olarak değerlendirilerek takip ve tedavilerinin yapılması gerekmektedir (7).

FEV1, FVC, VC, TV gibi solunum fonksiyon testi ile belirlenen inspiratuar ve ekspiratuar akciğer hacim değerleri normal sağlıklı nüfus temel alınarak hazırlanmıştır. Obsrüktif hava yolu hastalığının saptanmasında bu referans değerlere göre karar verilmektedir. Solunum fonksiyon testinde sağlıklı bireyden, vital kapasitenin zorlu ekspiryum ile 1 saniyede %80'ini dışarı çıkarması beklenmektedir. Bu değerdeki azalma hava yolu direncini göstermektedir. Hava yolu direncini belirlemede bireyin hava yolu uzunluğu ve çapının etkisi olmakla beraber sağlıklı nufüs arasında çoğunlukla benzer değerlerde olduğu bilinmektedir. Bireyler arasında bu ölçülerde bir farklılık olması durumunda spirometri değerlerinde, akciğer hacimleri ve oranlarında uyumsuz sonuçlar elde edilebilmektedir. Örneğin; vital kapasite ve FEV1 değerleri normal aralıktayken, FEV1/FVC oranı normal limitin alt sınırından da düşük bir sonuç olabilmektedir. Bireyler arasında değişkenlik gösterebilen hava yolu uzunluğu, çapı gibi kalibrasyon değerleri ve akciğer gelişimsel farklılıklarından kaynaklanan bu durum "disanapsis" (dysanapsis) olarak adlandırılmaktadır ve fizyolojik olarak kabul edilmektedir (106).

KOAH'ın heterojen özellikte bir klinik süreç olması ve ana etken sigara dışında da diğer

maruziyetler ve etkenler sonucu da gelişebilmesi nedeniyle hastalığın farklı alt-tiplerinin belirlenebilmesi amacıyla yeni bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. Buna yönelik olarak; Celli B. ve arkadaşlarının çalışmasında bazı alt-sınıflamalar yapılmıştır. Bunlar: COPD-G (Genetik ilişkili), COPD-D (Akciğer gelişimi ilişkili), COPD-C (Sigara ilişkili), COPD-P (Çevresel maruziyet ilişkili), COPD-I (Enfeksiyon ilişkili), COPD-A (Astım ilişkili), COPD-U (Bilinmeyen neden ilişkili), COPD-M (Mikst etken ilişkili) olarak sıralanmaktadır (107).

FEV1/FVC oranı < %70 izlenen hastalarda hava yolu kıstıtlılığı değerlendirmesinde post-bronkodilatör FEV1 değerleri dikkate alınmaktadır. GOLD kılavuzuna göre FEV1 değerlerine göre hava yolu kısıtlılığı ciddiyeti için dört evre belirlenmiştir: GOLD 1 hafif (FEV1 >%80), GOLD 2 orta (%80 >FEV1 ≥ %50), GOLD 3 ciddi (%50 >FEV1 ≥%30), GOLD 4 çok ciddi (FEV1< %30) şeklinde sınıflandırılmaktadır (67).

Hastanın semptomları ile hava yolu darlığı arasında her zaman iyi bir ilişki olmaması nedeniyle bunların belirli anketler (validate questionnaire) ile sorgulanması gerekmektedir. Bu anketlerden mMRC ile KOAH'ın ana semptomu olan dispnenin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Dispnenin yanı sıra diğer semptomların değerlendirilmesi açısından çok-sorulu anketler geliştirilmiştir. Bunlardan CRQ ve SGRQ çok detaylı semptom sorgulama içermesi dolayısıyla pratikte rutin kullanımı kısıtlı kalmaktadır. Klinik kullanım için daha uygun değerlendirmeler olan CAT ve CCQ anketleri geliştirilmiştir. Ancak SGRQ anketi oldukça kapsamlı olması nedeniyle önem arz etmektedir, 25 ve üzeri değerler ile buna eşdeğer diğer anket sonuçları, semptom tedavi değerlendirmesi açısından eşik değeri ifade etmektedir. CAT değerlendirmesi 8 sorulu bir anket olup 10 ve üzeri puan bu eşik değere denk olarak kabul görmektedir. mMRC puanlaması yalnızca dispne sorgulaması içermesi nedeniyle buna denk bir eşik değer olmamakla birlikte 2 ve üzeri değerler ciddi nefes darlığını ifade etmektedir (60).

"Modifiye Medical Research Council (mMRC)" dispne skalası	
Derece 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
Derece 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
Derece 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
Derece 3	Düz yolda 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
Derece 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

Şekil 2 : mMRC Dispne Skoru (60)

GOLD kılavuzu ilk başlarda (2001, 2016 rehberleri) KOAH değerlendirmesinde spirometrik sınıflamayı baz almasına rağmen takip eden yıllarda hava yolu kısıtlılığının yanı sıra hastanın semptomları ve önceki alevlenmelerini de içeren kombine bir değerlendirme sistemine geçmiş bulunmaktadır. Daha güncel rehberlerde ise GOLD evrelemesinde tedavi kararında spirometrik sınıflama yerine semptomlar için CAT veya mMRC anketi ve hastanın önceki alevlenme öyküleri dikkate alınmaktadır (108).

KOAH Değerlendirme Testi "CAT"

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

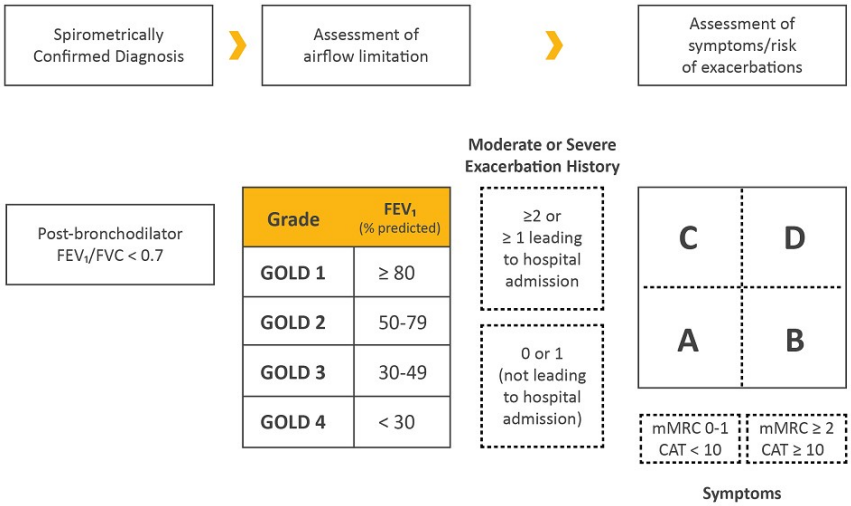
Şekil 3 : COPD Assessment Test (CAT; KOAH Değerlendirme Anketi) (60)

KOAH tanısı spirometri ile gösterildikten sonra hastalığın yönetimi ve tedavinin düzenlenmesi için ilk değerlendirme başlıca dört ana başlık etrafında yapılmaktadır. Bunlar; semptomların şiddeti ve biçimi, hava yolu kısıtlılığının derecesi, önceki alevlenme öyküsü ve morbidite durumudur. Spirometrik hava yolu darlığı derecesi, hastanın semptomlarını göstermede zayıf korelasyona sahip olması nedeniyle anket değerlendirmeleri semptom sorgulamada ön planda olmaktadır (7).

GOLD kılavuzlarında kombine değerlendirme sistemi ilk defa 2011 yılında yayınlanmış ve ABCD-değerlendirme sistemi olarak kullanıma sunulmuştur. Hastaların bu sisteme göre tasnif edilmesi hastalık prognozunu öngörmede, tedavi düzenlenmesinde, alevlenme ve mortalitenin önlenmesinde önem arz etmiştir. A,B,C ve D kategorileri çoğunlukla diagramlarda ikişer sütun ve satırdan oluşan, 4 ayrı kare içeren 2x2 matris şeklinde şematize edilmektedir.

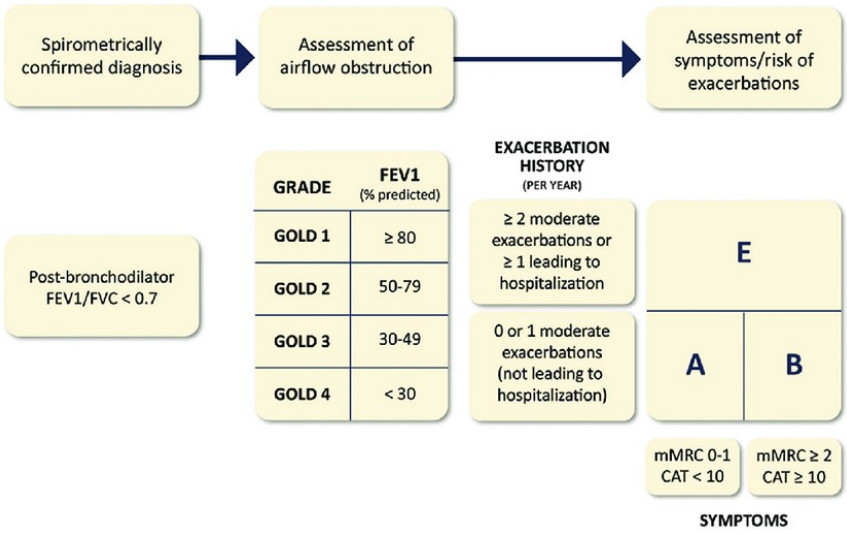
Alt tarafta, sırasıyla "A ve B grubu" bulunur. Üst tarafta, sırasıyla "C ve D grubu" bulunur. A-B ve C-D grupları geçmiş alevlenme ve hastane yatış öyküsüne göre ayrılmaktadır. Son bir yılda en az bir hastane yatışı gerektiren alevlenme veya iki ciddi alevlenme öyküsü olan hastalar C-D gruplarına dahil edilmektedir. Sadece bir alevlenme öyküsü olan hastalar A-B gruplarına dahil edilmektedir.

A-B ve C-D grupları kendi aralarında ise semptom ciddiyetine göre sınıflandırılır. Bu sistemde semptom değerlendirmesi için mMRC ve CAT anket değerlendirmeleri kullanılmaktadır. mMRC'de 2 ve üstü değerler veya CAT'te 10 ve üstü değerler B ve D grubuna karşılık gelmekteyken bunların altı değerler A ve C gurubuna karşılık gelmektedir.



Şekil 4 : GOLD Sınıflaması, 2021 (57)

2023 GOLD kılavuzunda; ABCD değerlendirme sistemi yerine ABE-değerlendirme sistemi önerilmektedir. Bu yeni değerlendirme sisteminde KOAH nedeniyle alevlenme öyküsü, semptomlardan daha ön plana alınmıştır. A ve B değişmeden kalmış, C ve D grupları ise birleştirilerek tek bir "E" grubu halinde tasnif edilmiştir.



Şekil 5 : GOLD Sınıflaması, 2023 (7)

2.1.7.KOAH Alevlenme ile Hastane Yatışlarını ve Hastane İçi Mortaliteyi Öngörmede Kullanılan Skorlama Sistemleri

2.1.7.1.KOAH Alevlenme

Solunumsal semptomlarda günlük değişkenliklerin üzerinde akut kötüleşmeye yol açarak antibiyotik, sistemik kortikosteroid kullanımı ve hastaneye başvuru ihtiyacı doğurabilen olaylar alevlenme olarak ifade edilmektedir (109). Kardinal semptomları; nefes darlığında artış, balgam miktarında artış ve pürülan balgamdır (110). Alevlenme semptomları gün icerisinde aniden ortaya

çıkabildiği gibi, birkaç gün süren yavaş bir seyir de gösterebilir (77). Alevlenmeler; araya giren bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, çevresel maruziyetler nedeniyle tetiklenebilir. Pnömoni, tromboemboli ve dekompanse kalp yetmezliği gibi durumlar KOAH alevlenmesini taklit edebilir. Alevlenmeler sırasında artmış hava yolu ve sistemik inflamasyon görülmektedir. Bu durum akciğerde artmış hiperinflasyon, hava hapsi ile dispne oluşumuna katkıda bulunur. KOAH alevlenmesi sırasında semptomlar genellikle 7 ile 10 gün arasında sonlanmaktadır.

KOAH alevlenmelerinde en fazla izole edilen patojenler Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis ve Streptococcus pneumonia'dır. Ağır alevlenmelerde P. aeruginosa, E. coli, K. pneumonia, S. aureus, A. baumani ve H. influenzae gibi bakteriler de izole edilmektedir (77).

Alevlenmelerde viral enfeksiyonlar da önemli rol oynamaktadır. En sık izole edilen etkenler soğuk algınlığının sebebi olan "insan rinovirüsü", influenza, parainfluenza ve metapnömovirüstür. Viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin sıklıkla daha şiddetli olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu belirtilmiştir (7).

Hastanın gelecekte geçireceği alevlenme sıklığının en güçlü prediktörü bir önceki yılda yaşamış olduğu alevlenmelerin sayısıdır. Alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili bulunan başlıca faktörler; ileri yaş, düşük beden kitle indeksi, komorbiditeler (kardiyovasküler hastalıklar ve/veya akciğer kanseri), KOAH alevlenme nedeniyle önceden hastane yatış öyküsü, indeks alevlenmenin klinik ciddiyeti ve taburculukta uzun süreli oksijen tedavisi ihtiyacı olmasıdır (60).

Alevlenme ile tekrar yatış süresi üzerine tam bir fikir birliği olmamakla birlikte 30 gün ve 2 yıl arasında değişebilmektedir (111). Artan alevlenme sıklığı; azalmış sağkalım, yaşam kalitesinde kötüleşme ve artan sağlık harcamaları ile ilişkilidir (112).

2.1.7.2.Hastane Yatışlarını ve Hastane İçi Mortaliteyi Öngörmede Kullanılan Skorlama Sistemleri

KOAH alevlenme nedeni ile hastane yatışı sonrası, hastaların üçte birinden fazlasında 90 gün içerisinde tekrar hastane başvurusu görülmektedir. Hastane yatışlarının sıklığı mortalite artışı ile ilişkili olup, aynı zamanda ekonomik yük artışına da sebep olmaktadır (111). Bunun önüne geçmek amacıyla tekrar yatışları öngörme ve önlemede kullanılacak yönergelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda; hastalığın biyolojik mekanizmalarının aydınlatılarak alevlenme riskinin belirlenmesinde ilgili biyomarkerların kullanılması, alevlenme semptomlarının erkenden saptanarak erken müdahalenin başlanması ve hasta eğitimi ile tedavi uyumunun sağlanarak hastane yatışlarının önlenmesi başlıca hedefler arasındadır. Ciddi KOAH alevlenmesi ile yatışlar, hafif-orta alevlenmelere göre 60 kat daha fazla mali yüke neden olmaktadır (113). ABD'deki ulusal bir çalışmada 30 günlük tekrar başvuru oranı yaklaşık %22 olarak izlenmiştir (114). Birleşik Krallık'ta gerçekleştirilen benzer bir çalışmada 30 günlük tekrar başvuru %24, 90 günlük tekrar başvuru ise %43 olarak saptanmıştır (115).

KOAH akut alevlenme ile önceki yatışlar, gelecek hastane yatışları açısından önemli bir göstergedir. Eşlik eden hastalıklar da alevlenme ile tekrar hastane başvurusuna katkıda bulunmaktadır. Özellikle konjestif kalp yetmezliği ve osteoporozun diğer ko-morbiditelere göre riski daha çok arttırdığı gösterilmiştir. Anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar bu hasta grubunda tekrar başvuruları arttırmakta olup çoğunlukla gözardı edilebilmektedir (116).

Fiziksel aktivite de bu hasta grubunda önemli diğer bir göstergedir. Normal fiziksel aktiviteye sahip KOAH'lı hastalarda tekrar başvuru oranı daha düşük olarak izlenmiştir. Taburculuk sonrası ilk 24 saatte yürüme-kısıtlılığı olan hastalarda 30 günlük tekrar başvuru oranı mobil

hastalara göre 2 kat daha fazladır (117).

Kırılganlık (frailty); yaşlılıkla ilişkili olarak bireyde fizyolojik kapasitede azalma ve dış etkenler karşısında vücudun zedelenmeye açık olmasıyla karakterize bir sendromdur. Tanısı; istemsiz kilo kaybı, tükenmişlik hissi, güçsüzlük, yürüme hızında yavaşlama ve düşük fiziksel aktivite bulgularından üç veya daha fazlasının olması ile belirlenmektedir. KOAH'lı hasta grubunda kırılganlığın varlığı daha kötü klinik sonuçlara neden olmaktadır (111).

Hastane başvurularını öngörmede kullanılabilecek skorlama sistemleri, yüksek riskli KOAH'lı hasta grubunu belirleyerek hastalık yönetiminin düzenlenmesinde klinisyenlere yol göstermesi açısından önem arz etmektedir. KOAH'a özgü skorlama sistemlerinin öncülleri başlıca; ADO [yaş(age), dispne, hava yolu obstrüksiyonu]; BODEX [VKİ(BMI), hava yolu obstrüksiyonu, dispne, alevlenme (exacerbation)] ve DOSE [dispne, obstrüksiyon, sigara, alevlenme (exacerbation)] skorlarıdır. Bu puanlama sistemleri aslında mortaliteye yönelik tasarlanmış olmasına karşın tekrar hastane yatışlarını öngörmede uyumlu sonuçlar göstermektedir. Diğer bir skorlama sistemi olan PEARL [önceki yatışlar (previous admissions), eMRC, yaş (age), sağ-kalp yetersizliği (right-sided heart failure), sol-kalp yetersizliği (left-sided heart failure)] ise KOAH'ta 90-günlük hastane başvuru ve ölüm riskinin belirlenmesinde kullanılmaktadır ve diğer puanlama sistemlerine göre üstün kabul edilmektedir (118).

2.1.7.3.DECAF Puanlaması

KOAH akut alevlenme ile hastaneye yatırılan hastalarda hastane-içi mortaliteyi öngörmede basit, kullanışlı bir yönerge kullanılabilir mi sorusu ile tasarlanan çalışmada John Steer ve arkadaşları, çalışmada dikkate alınan veriler içinde istatistiki olarak en güçlü beş parametreyi seçmiş ve bu parametreler üzerinden yapılan puanlamanın hastane-içi mortaliteyi öngörmede APACHE II ve CURB-65 gibi skorlamalardan daha üstün olduğu saptanmıştır. J.Steer ve arkadaşlarının çalışmasında; Aralık 2008 ve Haziran 2010 tarihleri arasında, birbirine yakın konumdaki iki acil sağlık kuruluşuna başvuran hastalar incelenmiştir. Çalışmaya dahil etme kriterleri; stabil dönemde spirometrik olarak kanıtlanmış havayolu darlığı (FEV1/FVC < %70), 10 paket yıl sigara öyküsü, 35 yaş ve üzeri olunması alınmıştır. Dışlama kriteri olarak ise evde noninvaziv mekanik ventilasyon desteği alınması ve metastatik maligniteler gibi 1 yılın altında survi beklenen eşlik eden hastalıkların bulunması alınmıştır. Hastaların başvurusunda sosyodemografik ve klinik veriler toplanmış, ilk başvurudaki hematolojik-biyokimyasal-arter kan gazı sonuçları alınmıştır. Akciğer röntgenogramında yeni gelişen konsolidasyon ve elektrokardiyografideki atrial fibrilasyon görünümü not edilmiştir. Dispne algısı için genişletilmiş MRC (extended MRC, eMRC) kullanılmıştır, kişisel bakımını ve giyinmeyi kendi yapabilen durumdaki hastalar eMRCD5a (1 puan), her ikisini de yardım almadan yapamayanlar ise eMRCD5b (2 puan) olarak ayrılmıştır (5). Bu skorlama sisteminde; D—Dispne, E—Eozinopeni: Eozinofil sayısı $<0.05\times10^9$/L (1 puan), C—Konsolidasyon (1 puan), A—Asidoz, pH< 7.3 (1 puan), F—Fibrilasyon (atrial fibrilasyon, paroksismal AF öyküsü dahil) (1 puan) olmak üzere maksimum puan 6'dır. DECAF 0-1 düşük risk, 2 orta risk, 3-6 yüksek riski temsil etmektedir.

2.1.7.4.El Kavrama Gücü Testi

KOAH ciddiyeti ile ilişkili olan pulmoner fonksiyonların, alevlenme sonrası prognozu öngörmede kısıtlı kullanıma sahip olması nedeniyle fiziksel aktivite ve kırılganlık gibi değiştirilebilir, ekstrapulmoner faktörler ön plana gelmeye başlamıştır. Kırılganlık bulguları aynı zamanda geriatrik değerlendirmede yer almakta olup yapılan çalışmalarda KOAH'lı hasta grubunda kırılganlığın %60'lara varan oranda olduğu tespit edilmiştir (119). Bu değerin yüksek oranlarda bulunması ve kırılganlık faktörünün değiştirilebilir, müdahale edilebilir nitelikte olması KOAH

alevlenme ile hastane yatışını öngörmede potansiyelini ortaya koymaktadır. El kavrama gücü, kırılganlık sendromunda fiziksel fenotipin bir parçasıdır. Bu kavrama gücündeki azalma; "dinapeni" olarak isimlendirilen nörolojik veya kas hastalığı ilişkili olmaksızın meydana gelen kas güçsüzlüğüne işaret etmektedir ve sarkopeninin bir unsuru olarak bulunmaktadır. El kavrama gücünün ölçümünde, izometrik kavrama gücü ölçümü yapan "el dinamometresi" cihazı kullanılmaktadır (120). Bu alet ile el ve ön kol kaslarının maksimum izometrik kasılma gücünün test edilmesi amaçlanmaktadır, ticari olarak farklı seçenekler piyasada bulunmaktadır. Ölçüm için tercihen hasta, sandalyede otururken değerlendirilir. Dirseklerin gövdeye yakın ve 90° fleksiyonda olması istenir. El bileği nötr pozisyondadır. Hastadan dinamometreyi kavrayarak kuvvetli şekilde sıkması istenir.

Martinez G.H. ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada; düşük el kavrama gücü değerleri, KOAH alevlenme ile hastaneye başvurup ayaktan takip edilen olgularda alevlenme sayısı ve ciddiyeti ile ilişkili saptanmıştır (121). Gray S.L. ve arkadaşlarının yaptığı ileri yaş hastaları içeren (ortalama yaş: 69.7) çalışmada ise KOAH ilişkili mortalite ve kötü inhaler teknikle bağlantılı bulunmuştur (122). KOAH alevlenme ile tekrar hastane yatışını öngörme amacıyla yürütülen, Witt L.J. ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada ise başvurudaki düşük el kavrama gücü değerinin, 30 günlük tüm nedenli tekrar hastane başvurusundaki artışla ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bu çıkarım, taburculuk planlamasının yeniden yapılması ve 30-günlük tekrar başvuruyu azaltmada yeni bir strateji geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Böylece; KOAH'ı olan hastaların risk-kategorisine göre sınıflandırılması, kişiselleştirilmiş taburculuk planı yapılması ve gerektiği takdirde hastalık eğitimi, evde sağlık hizmeti, pulmoner rehabilitasyon gibi müdahalelerde bulunulması mümkün olacaktır. Sonuç olarak; hastada "güç-kuvvet"i arttıracak tüm bu müdahaleler KOAH alevlenme ile daha az hastane başvurularına ve günlük yaşamsal aktivitede iyileşmeye yol açacaktır (120).

2.1.7.5.Zamanlı Kalk Yürü Testi

KOAH'ın klinik seyrinde görülebilen bir özellik olan egzersiz kapasitesinde azalmanın saptanması, takibi ve yönetimi hastanın yaşam kalitesi açısından önem arz etmektedir. Benzer şekilde sarkopeni, kas-iskelet disfonksiyonu ve fiziksel aktivitede azalma bulguları doğal yaşlanma sürecinde ve kırılganlık sendromu durumlarında da izlenebilmektedir. Çalışmalarda; KOAH'lı hastalarda, KOAH'ı olmayan hastalara göre daha fazla kırılganlığın bulunduğu saptanmıştır. Bu hastalarda kırılganlık durumunun saptanması prognostik sürecin belirlenmesine, morbidite ve mortalitenin öngörülmesine imkan sağlamaktadır (123).

Kırılganlık tayini, ön planda geriatrik hasta popülasyonunda fiziksel hareket kabiliyeti üzerine odaklanmıştır. Basit nöromusküler muayene tanı ve hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde yol gösterici olmakla birlikte fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır (124). Buna yönelik olarak çeşitli anket sorgulamaları geliştirilmiştir; Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (Comprehensive Geriatric Assesment), Edmonton Kırılganlık İndeksi, Günlük Yaşam Aktivitesi için Barthel İndeksi (Barthel Index of ADL), Berg Denge Skalası başlıca verilebilecek örneklerdir. Bu değerlendirmelerde genel olarak hastada bilişsel durum, denge durumu, günlük işlerde-oturmada-ayakta durmada destek ihtiyacı, beslenme, duygu durum gibi parametreler puanlanmaktadır. Sonuçlar; hasta beyanı ve gözlemcinin değerlendirmelerine göre kayda alınmaktadır. Hastanın yanıtları; dil-kültür sebepli, duyma problemleri ve anlama kapasitesi gibi nedenlerle yanıltıcı olabilmektedir.

Yürüyüş hızı, şekli ve denge gibi motor becerilerin değerlendirmesinde koşu bandı, denge platformları gibi cihaz imkanları her poliklinik ortamında ulaşılabilir değildir. Buna alternatif olarak sandalyeden kalkma, eğilme, tek ayak üzerinde durma gibi günlük hareketleri içeren hareket testleri geliştirilmiştir. Bu değerlendirmenin poliklinik ortamında zaman almadan uygulanabilir formu olarak Mathias ve arkadaşları tarafından "Yaşlı hastalarda denge değerlendirmesi: Kalk Yürü Testi"

geliştirilmiştir. Başlıca amaç temel hareket becerilerinin değerlendirilmesidir. Bunun için, hasta kolçaklı sandalyede oturur durumdayken kalkar, 3 metre yürür ve tekrar sandelyeye geri gelir. Hasta, gözlemci tarafından performans sırasında düşme riskine göre 1-5 arası puanlanır. 1 ve 5 gibi sınır değerleri vermek daha net olmasına karşın, 2-3-4 ara değerlerini puanlamak daha göreceli kalmaktadır (125). Puanlamanın standardizasyonu amacı ile "Kalk Yürü Testi"ne zaman parametresi eklenmiştir. Zaman puanlaması, saniye temelinde kaydedilmekte olup değerlendirmesi basit ve objektif olması açısından avantaj sağlamaktadır. Stabil hasta grubunda zaman puanlamasında çok az değişiklik izlenmiştir. Kırılganlığa sahip hastalarda ise farklı gözlemci veya aynı gözlemcinin ardışık farklı zamanlarda değerlendirmesinde yalnızca 5 saniye ve altında farklılıklar gözlenmiştir. Kalk yürü testindeki zaman değerleri "Günlük Yaşam Aktivitesi için Barthel İndeksi" ile korelasyon göstermiştir, bu sonuçlar fiziksel hareketlilik ve fonksiyonel kapasite açısından iyi bir gösterge anlamı taşımaktadır (124).

4 metre yürüyüş hızı testi fiziksel aktivite ve kırılganlığı belirlemede kullanılan diğer bir testtir, KOAH alevlenme nedeniyle tekrar yatışı öngörmede kullanılmaktadır ve bu testte elde edilen yavaş yürüme hızı sonuçları ile KOAH'lı hastalarda 90 günlük tüm nedenli tekrar hastane başvurularında artış izlenmiş ve başvuru süresi aralığı daha düşük saptanmıştır (111).

2.1.8.KOAH ve Egzersiz Kapasitesi

KOAH tedavisinde egzersiz toleransının iyileştirilmesi önemli hedefler arasındadır. Yaşam kalitesinin ve sağkalımın öngörülmesinde egzersiz toleransının spirometreye kıyasla daha üstün olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bireylerde egzersiz kapasitesi maksimum oksijen tüketimi (VO_2max) ile sınırlıdır. Bu sınırlamada kardiyak debi, dispne ve yorgunluk seviyeleri belirleyicidir (126). VO_2max; egzersiz testinde artan işgücü performansı esnasında vücudun alabileceği ve kullanabileceği en yüksek oksijen volümü olarak tanımlanmaktadır. Oksijen tüketme kabiliyetinin fizyolojik bir üst sınırı olduğu kabul edilmektedir (127). Optimal bir VO_2 max ölçümünde gerçek sınırlara ulaşıldığını kontrol etmede kullanılan ana kriter VO_2 değerinde gözlenen platodur (128). Artan iş yüküne rağmen VO_2'de değişimin gözlenmediği veya minimal değişimin olduğu değeri göstermektedir (129).

VO2 tabiri ilk defa 1870 yılında Adolf Eugen Fick tarafından ifade edilmiş ve alınan oksijen miktarının, pulmoner kan akımındaki oksijen konsantrasyonu değişimine eşit olacağı öne sürülmüştür. Pulmoner kan akımı sağ ventrikül debisi ile belirleneceği için bu prensibe göre kardiyak debi; oksijen tüketiminin (VO_2 ml/min), arteriyovenöz oksijen konsantrasyon farkına bölünmesi ile belirlenebilmektedir (130). Oksijen tüketimini gösteren diğer önemli parametre "oksijen ekstraksiyonu"dur (O_2ER). Solunum ve kardiyovasküler sistem yoluyla sunulan oksijenin dokular tarafından kullanılan kısmını ifade etmektedir. Tüketilen oksijenin, oksijen sunumuna (DO_2) oranı ile belirlenmektedir. (131).

VO_2 ölçümünde plato tabiri ise ilk kez Hill ve Lupton'un 1923'te gerçekleştirdiği, artan hızlarda koşuculardaoksijen tüketimindeki değişimin gözlendiği çalışmada kullanılmıştır. Bu araştırmada; katılımcılar dış ortamdaki parkurda performans sergilemiştir. Koşucular; performans sırasında "Douglas torbası" olarak isimlendirilen sırtta taşınabilen, bezden oluşan bir hazneye ağızlık aracılığıyla ekspirasyon havasını boşaltmıştır. Bu torbada toplanan hava daha sonra alınarak analiz edilmiştir. Çalışmada 260m/dk hızını geçen limitlerde oksijen tüketiminde daha fazla artış izlenmediği saptanmıştır. Böylece VO_2max kavramı ortaya çıkmıştır (132).

Koşu bandı ve bisiklet ergometrisi gibi artan iş yükü testlerine tabi tutulan bireylerde

VO_2max ölçümünde plato değeri her zaman elde edilememektedir. Buna yönelik olarak testin doğruluğunu sağlamada sekonder kriterler eklenmiştir. Bunlar; solunum değişim oranının 1.15'den yüksek olması, serum laktat seviyesinin 8-9mM'dan yüksek olması ve maksimal kalp atım hızı (220-yaş) değerleridir (127).

VO_2max tabiri genellikle maksimal fizyolojik cevaba ulaşması daha muhtemel olan sağlıklı kişilerde egzersiz kapasitesini tanımlamak için kullanılırken pulmoner hastalığı olan kişilerde egzersiz kapasitesini ifade etmek için yaygın olarak zirve VO_2 terimi kullanılır. Zirve VO_2, kademeli artan bir testte elde edilen en yüksek VO_2 değerini tanımlamaktadır. Zirve VO_2, kronik solunum hastalıklarında sağkalım için iyi bir belirleyicidir, günlük yaşam aktiviteleri ile iyi korelasyon göstermektedir (6).

KOAH'lı hastalarda egzersiz intoleransı; solunumsal mekaniklerin bozulması, gaz değişiminin azalması ve periferik kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkar. Bu hastalarda fizyolojik VO_2 sınırının altında değerlerde egzersiz sonlanımı meydana gelebilmektedir. Erken sonlanımın ana nedenleri KOAH hastaları tarafından dispne ve bacak yorgunluğu olarak ifade edilmektedir (126). Bu semptomlar hastaların yaşamlarındaki günlük fiziksel aktivitedeki rahatsızlık nedenini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla egersiz testleri KOAH'lı hastaların bir kısmında kardiyovasküler kapasite ve kas güçsüzlüğünü tam olarak yansıtmada eksik kalabilmektedir.

Egersize bağlı dispne; hastalar tarafından nefes almakta artan güçlük, yetersiz solunum eforu, yüzeysel soluk alma gibi ifadelerle tarif edilmektedir. Egzersiz dispnesinin ana sebebinin akciğerdeki hiperinflasyon ve bununla ilişkili başta diyafram olmak üzere solunum kas disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Dinamik hiperinflasyonun derecesi ile egzersiz dispnesi arasında korelasyon da bulunmaktadır (133).

İnspiryum ile gerilen alveoler keseciklerin eski haline gelerek eskpirasyonun oluşmasını sağlayan elastik geri çekilme kuvvetinin kaybı hava akım kısıtlamasına neden olmaktadır ve akciğerde hava hapsi sonucu statik hiperinflasyon meydana gelmektedir. Bu durum, egzersize bağlı hava yolu kısıtlılığı sonucu gelişen dinamik hiperinflasyon ile seyretmektedir. Akciğerdeki bu hava hapsi solunum kaslarının kasılma özelliğini bozarak egzersiz dispnesi oluşumu ve egzersiz intoleransı gelişimine katkıda bulunmaktadır (134).

2.1.9.KOAH ve Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon; kronik solunumsal hastalığı olan bireylerde fiziksel ve psikolojik durumu iyileştirmek amacıyla tasarlanan egzersiz programı, hastalık ve öz-bakım eğitimlerini kapsayan kişiye özel tedavi yöntemidir. Hasta yönetiminde bütüncül yaklaşımın bir parçası olarak alınmaktadır. Göğüs hastalıkları hekimine ek olarak fizyoterapist, hemşire, diyetisyen ve sosyal hizmetler uzmanı gibi sağlık çalışanları da rehabilitasyon ekibinin aktif katılımcılarıdır. Uygun hastaların tedavi için seçilmesi öncesinde genel bir değerlendirme yapılmaktadır. Bu değerlendirmede; hastanın beslenme, sigara durumu, sosyal çevresi, eğitim düzeyi ve eşlik eden hastalıkları gibi sağlık faktörleri ele alınmaktadır (60).

6-8 haftalık rehabilitasyon programı ile optimal fayda sağlanmaktadır, sürenin uzatılması ile ek faydanın sağlanmadığı izlenmiştir. Haftada en az iki gün önerilen çalışma programı dayanıklılık, direnç egzersizleri ve aralıklı antrenman programlarını içerebilmektedir. Alt ve üst ekstremiteyi de kapsayan yürüme, esneklik egzersizleri, solunum kas çalışmaları ve nöromusküler elektriksel stimulasyon (NMES) uygulaması da programa dahil edilebilecek çalışmalardır. Tüm bu çalışma programları hastaya göre kişiselleştirilmelidir (135). Yapılan meta-analizlerde ise pulmoner rehabilitasyonun aynı zamanda anksiyete ve depresyon semptomlarının iyileştirilmesine katkıda

bulunduğu gösterilmiştir (136).

KOAH hastaları üzerinde pulmoner rehabilitasyonun faydası oldukça fazladır. Egzersiz intoleransı ve nefes darlığının düzeltilmesinde etkin bir tedavi yöntemidir. Hastalık ilişkili yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinin iyileştirilmesinde rehabilitasyonun katkısı KOAH'ın tüm evrelerinde gösterilmiş olmakla birlikte, özellikle orta ve ağır hasta grubundaki etkisi iyi kanıtlanmıştır (137).

Randomize kontrollü kapsamlı çalışmalardan elde edilen verileri tanımlayan "kanıt A düzeyi"nde bulunan faydalar başlıca; hastane yatışı ve kalış süresinde azalma, iyileşme sürecinde hızlanma, dispnede azalma, yaşam kalitesinde ve egzersiz kapasitesinde iyileşmedir (67).

Rehabilitasyon programı sırasında, artan egzersiz yoğunluğuna uyum açısından oksijen desteği rutin uygulamalar arasındadır. Böylece hastalarda egzersiz kapasitesinde iyileşme sağlanmaktadır. Uzun-süreli oksijen tedavisi (USOT) altında olan ağır KOAH'lı hasta grubunda ise yüksek akım nazal oksijen terapi (High flow nasal therapy, HFNT) desteği ile rehabilitasyon alternatif bir seçenek olarak kullanılmaktadır. HFNT desteğinde nemlendirilmiş, ısıtılmış oksijen-hava karışımı nazal kanül aracılığı ile hastaya verilmektedir. Bu yöntem, hastaya 60L/dk'ya kadar akım desteği uygulanmasına imkan sağlamaktadır. HFNT ekspiryum süresinin uzatılmasında, solunum kası iş yükü ve artmış solunum sayısını azaltmada yardımcı olmaktadır (138).

Pulmoner rehabilitasyon programları hastanede yatarken, ayaktan veya evde uygulanabilir. Taburculuk sonrası erken başlanan pulmoner rehabilitasyonun hastane tekrar başvurularını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (139).

Rehabilitasyon programının öncesinde ve izlemi sırasında; post-bronkodilatör spirometri, egzersiz kapasitesi ölçümü, dispne değerlendirmesi, solunum kas gücü ölçümü, detaylı hasta anamnezi ve fizik muayene bilgileri yer almalıdır.

Egzersiz kapasitesi değerlendirmesi optimal olarak maksimal oksijen tüketim testi (VO_2max) ile ölçülebilmektedir (67). VO_2max, sıklıkla bir bireyin aerobik kapasitesini ölçmek ve kardiyorespiratuar durumu göstermek için kullanılır (127). Bireye giderek artan şiddette bir iş yaptırıldığında kullandığı oksijen miktarı lineer bir şekilde artar ve belirli bir düzeye erişir, bu noktadan sonra iş yükü artsa bile oksijen kullanımı aynı kalır. Bu noktada kişinin kullandığı oksijen maksimaldir ve maksimal oksijen tüketimi (VO_2max) olarak tanımlanır. VO_2max değeri dakikada litre veya ml cinsinden kullanılan oksijen miktarı olarak ifade edilebildiği gibi bireyin vücut ağırlığının kilogramı başına düşen VO_2max (ml/kg/dk) miktarı olarak da yazılabilir. VO_2max; en yüksek değerine 18-20 yaşları arasında erişmektedir, düzenli ve uzun süreli çalışmalar ile geliştirilebilir, yetişkin yaştan itibaren yaş ile azalmaktadır. Kişinin VO_2max değeri ne kadar yüksekse yani birim zamanda kullandığı O_2 miktarı ne kadar fazla ise aerobik kapasitesi o kadar yüksek demektir (140).

Aerobik kapasite ölçümünde laboratuar testi olarak koşu bandı (treadmill) veya bisiklet ergometre ile uygulanan kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) kullanılmaktadır. Treadmill ile yürüyüş uygulanması, hastaların günlük aktivitelerine daha yakın bir egzersiz tipi olduğu için genellikle daha kolay uygulanabilmektedir. Bisiklet ergometresinde ölçümler, bireyin vücut ağırlığından etkilenmemektedir. Bu nedenle iş yükü ve VO_2 arasındaki ilişkiyi daha sağlıklı değerlendirmektedir. Bisiklet ergometre testinde, treadmille göre daha az desatürasyon gelişmektedir. Ölçüm protokolleri; hastalık progresyonu izlenmesi, tedavi yanıtının gözlenmesi, egzersiz kısıtlayıcı farktörlerin belirlenmesi ve preop-değerlendirme gibi farklı amaçlara göre belirlenmektedir.

Egzersiz testleri sırasında inspiratuar kapasite ölçülerek dinamik hiperinflasyon gelişimi de değerlendirilebilir. Genellikle, solunumsal hastalığı olan bireyler, fizyolojik üst limitlerine ulaşamadan semptomlar nedeniyle egzersiz testini sonlandırmak durumunda kalırlar. Bu nedenle, test sırasında dispne, bacak yorgunluğu gibi semptomların standart ölçeklerle takip edilmesi gereklidir. Vizüel Analog Skalası, Borg Skalası bu amaçla kullanılabilir (6).

Laboratuar dışı ortamda; teknik ekipman gerektirmemesi ve uygulama kolaylığı açısından tercih edilen, bireyin egzersize verdiği yanıtı kapsamlı olarak gösteren "alan testleri" bulunmaktadır. Kronik solunum hastalıklarında, hastaların fonksiyonel egzersiz kapasitelerinin belirlenmesi amacıyla kullanımına başvuran testlerdir. Alan testlerinde başlıca; 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve artan hızda mekik yürüme testi kullanılmaktadır. Genellikle güvenli testlerdir. 6DYT'de, 30 m uzunluğa sahip düz bir koridarda, hasta kendi yürüme hızında yürüyebildiği kadar yürütülmektedir (141). Test sırasında hasta telkin yoluyla uyum açısından cesaretlendirilir. Testin yapıldığı ortama, zemine uyum gibi faktörlerin sonucu etkilemesi olasılığına karşı test ikinci kez uygulanır. İki test arasında 15 dk olması önerilmektedir. İki testin sonucundan yüksek olan değer dikkate alınır. 6DYT'de yürüme mesafesi ölçülür. Test esnasında pulse oksimetre ile SpO_2 monitorizasyonu yapılmaktadır. Desatürasyon gelişmesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Egzersiz desatürasyonu gelişimini göstermede, bisiklet ergometresinden daha duyarlıdır. 6DYT'de yaklaşık 30 m'lik artışın klinik düzeyde anlamlı iyileşmeyi yansıttığı bilinmektedir.

Mekik testi, düz bir zeminde birbirinden 9 m uzaklıkta sabit iki koni etrafında gerçekleştirilen, dönme mesafesi de dahil edildiğinde toplamda 10 m uzaklığa ulaşan parkurda uygulanmaktadır. Artan hızda mekik yürüme testinde (AHMYT), belirli periyodlarda hastaya yürüme temposunu arttırması telkin edilir. Testin azami süresi 20 dk'dır. Toplam yürüme mesafesi ölçülmektedir. Düşük yürüme mesafesi tekrar hastane başvurusuyla ilişkilendirilmektedir. 6DYT'de uygulandığı gibi testin iki kez uygulanması ve en yüksek sonucun dikkate alınması önerilmektedir (142).

Egzersiz kapasitesini ölçen 6DYT aynı zamanda KOAH'ta hastalık prognozunu belirlemede çok-yönlü bir değerlendirme olan BODE indeksinin içeriğinde de bulunmaktadır. 6DYT'ye ek olarak vücut kitle indeksi, hava yolu obstrüksiyon derecesi ve dispne algısı da bu skorlamada yer almaktadır.

Kuran G. ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada stabil dönemdeki 25 KOAH hastası dahil edilmiş olup KOAH'lı hastalarda hastalık şiddeti ve süresi ile BODE indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu sonuç, KOAH'ta hasta takibi ve değerlendirmesinde spirometrik değerlendirmeye ek olarak 6DYT gibi egzersiz kapasitesini yansıtan klinik değerlendirmelerin de önemini ortaya koymaktadır (143).

2.1.10.VKİ, FFMI ve KOAH İlişkisi

Sağlık durumuna ilişkin risklerin saptanmasında kişilerin normal kilonun üzerinde olup olmadığı ve yağ dağılımının belirlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle; vücut ağırlığı, vücut yağ yüzdesi ve yağsız vücut kütlesi gibi düzeyleri belirlemede kullanılan yöntemler geliştirilmiştir. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı ve boy uzunluğu sonuçlarına dayalı bir formül ile hesaplanmaktadır. Vücut ağırlığı (kg) değerinin, boy uzunluğu karesine (m^2) oranı (kg/m^2) VKİ sonucunu vermektedir. VKİ değerine göre 18,5 altındaki değerler zayıf, 18.5-24.9 arası normal, 25-29.9 arası kilolu, 30 ve üzeri obez olarak ifade edilmektedir. VKİ değerleri normal aralıkta olmayan bireylerin morbidite ve mortalite risklerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır

Kas kütle ağırlıkları fazla olan kişilerde VKİ yüksek olarak hesaplanmakta, ancak VKİ

yüksek olduğu halde bu bireylerin şişman olarak değerlendirilmemesi gereklidir. Bu gibi nedenlerle kas ve yağ miktarının vücuttaki dağılımının daha etkin olarak saptanması amacıyla yeni indekslere ihtiyaç duyulmuştur.

Vücut bileşiminde vücut yağ yüzdesi üzerinden değerlendirme için yağsız vücut kütlesi (fat-free mass; FFM) kullanılmaktadır, vücuttaki yağ dokusu dışındaki tüm dokuları kapsayan bileşeni ifade etmektedir. Boy uzunluğu ile birlikte yağsız vücut kütlesi kullanılarak "yağsız vücut kütle indeksi" (fat-free mass index; FFMI) geliştirilmiştir. FFMI; bireyin yağsız vücut kütlesinin, boyunun karesine bölünerek hesaplanmaktadır. Bu değer, sporcular gibi kas oranı yüksek kişilerde vücut kas kütlesi düzeylerini değerlendirmede daha uygundur (144).

Düşük VKİ ve FFMI tarafından belirlenen kaşeksi durumu KOAH'lı hastaların önemli bir bölümünü etkilemektedir. Kaşeksinin artmış hava yolu obstrüksiyonu, amfizem ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. KOAH'ı olan hastaların yaklaşık %25'inde kaşeksi gelişmektedir. Kaşeksi gelişimindeki başlıca faktörler; beslenme yetersizliği, hipoksemi, artmış sempatik aktivite, metabolik hızda artış, inflamasyon, oksidatif stres, anabolik hormon yetersizliği ve hareketsizliktir. Düşük vücut kitlesindeki ana etken yağ-dışı doku kitlesindeki kayıptır. Kas kitlesi birbirinden farklı ancak benzer vücut ağırlığına sahip bireylerde FFMI değeri kas kaybını belirlemede VKİ'den daha faydalı olmaktadır. FFMI; periferik kas güçsüzlüğü, egzersiz kapasitesi, azalmış sağlık durumunu belirlemede ve mortaliteyi öngörmede önemli bir göstergedir (27, 145, 146).

2.1.11.COVID 19, Long-COVID ve KOAH İlişkisi

2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan Şehri'nde sebebi bulunamayan pnömoni vakaları bildirilmiştir. Ocak 2020'de ise ilgili etkenin ilk olarak "yeni korona virüs" olarak isimlendirilen, sonraları SARS-CoV-2 olarak kabul edilen viral enfeksiyon olduğu kabul edilmiştir (147). İlk tanıdan sonra hızla yayılan etken Temmuz 2020'de tüm dünyada yaklaşık 12.7 milyon insanı enfekte etttiği ve 560 binin üzerinde insanın salgın dolayısıyla vefat ettiği açıklanmıştır (148). Pandemiye yol açan COVID-19'un, 2002'deki SARS ve 2012'deki MERS salgınından daha hızlı yayılmasının ana sebebinin bulaştırıcılığının daha çok ve asemptomatik taşıyıcılık oranının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (147).

COVID-19 enfeksiyonunda hastalık hafif viral semptomlardan, solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilen ciddi hastalık bulgularını içermektedir. COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virionu; Betacoronavirus cinsi içinde yer alan zarflı, tek zincirli pozitif RNA'ya sahip bir virüstür. Genomu; nükleokapsid (N), membran (M), zarf (envelope, E), spike (S) yapısal proteinlerini kodlamakta ve 25 adet yapısal-olmayan proteinleri (non-structural proteins, nsps) ve aksesuar proteinleri kodlamaktadır. Nsp proteinleri başlıca viral replikasyonda ve konak immun yanıttan kaçmada; aksesuar proteinler, konak antiviral yanıtının baskılanması ve çeşitli diğer fonksiyonlarda rol almaktadır. Virion membranında bulunan Zarf (E) ve Membran (M) proteinleri virionların hücre içerisinde bir araya getirilmesinde ve virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında rol almaktadır Viral spike S glikoproteini bireydeki ACE-2 reseptörlerine tutunmaktadır. S1 ve S2 (surface unit) olarak adlandırılan iki ana alt-birime sahip Spike proteini aynı zamanda aşılar ve nötralizan antikorlar açısından bir hedef olarak çalışılmaktadır. Hücre yüzeyinde bulunan furin endoproteaz enzimi tarafından Spike proteinin kesimi gerçekleşmekte ve sonrasında bir serin proteaz olan TMPRSS2 enzimi tarafından aktif hale getirilerek virüsün konak hücreye füzyonu gerçekleştirilmektedir (149). SARS-CoV-2'nin dokulara yönelimi/tropizmi başlıca ACE-2 gibi yüzey reseptörlerinin ilgili hücredeki ekspresyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bronşial, alveoler ve pulmoner vasküler endotel hücreleri ACE-2 ekspresyonu yapmaktadır. Gen ekspresyon çalışmalarında KOAH'lı hastalarda epitel hücrelerinde daha fazla ACE-2 ekspresyonu olduğu

saptanmıştır. Aktif sigara içiminde de akciğer dokusu ve hava yolu epiteli örnekleri üzerinde yapılan incelemelerde ACE-2 ekspresyonu hiç sigara içmeyenlere göre daha fazla bulunmuştur. Aynı zamanda KOAH'ta immün yanıt disfonksiyonunda azalmış IFN üretiminin bireyin antiviral yanıtını azalttığı saptanmıştır. KOAH'lı hastaların akciğerindeki T lenfositlerin yüzeyinde artmış programlı hücre ölüm proteini (PD-1) ve azalmış T hücre reseptörü (TCR) ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Tüm bu değişiklikler sonucu meydana gelen T hücre disfonksiyonu, enfeksiyona karşı yanıtta yetersizliğe neden olmaktadır. T hücre disfonksiyonu ve lenfopeninin COVID-19 hastalarında daha kötü klinik sonuca neden olduğu izlenmiştir (150).

Aveyard ve arkadaşları tarafından İngiltere toplumu üzerinde yapılan bir çalışmada COVID19 nedeniyle hastaneye yatırılan 14479 hasta incelenmiş KOAH'ın hastane yatışı ve mortalite için artmış risk faktörü olduğu izlenmiştir. Aynı çalışmada genç yaşın kötü prognazla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Birleşik Devletler Ulusal COVID Kohort İşbirliğinin (The US National COVID Cohort Collaboration) yayınladığı çalışmada yaklaşık 7500'ünde KOAH mevcut olan 387 bin üzerinde COVID19 hastası incelenmiş olup KOAH ve COVID19 arasında mortalite açısından anlamlı sonuç elde edilmiştir. Başka bir çalışmada; Güney Kaliforniya popülasyonunda elektronik sağlık verileri üzerinde yürütülen resrospektif araştırmada COVID19 ve KOAH arasında 60-günlük mortalitede, hastane yatışında ve yüksek oksijen akımı veya mekanik ventilatör desteği gerektirecek solunum desteği ihtiyacı açısından anlamlı ilişki saptanmıştır (151).

COVID-19'un seyrinde görülen hipoksemi temel olarak alveoler ödem ve pulmoner intravasküler alanda görülen pıhtılara bağlı olmaktadır. Bu durum ventilaston/perfüzyon dengesizliğine yol açmaktadır. Hipoksemiye yanıt olarak gelişen “hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon” ile gaz değişiminin hasarlı olduğu alanlara perfüzyonun kısıtlanması amaçlanmaktadır. Bu durumda da intrapulmoner şant gelişmektedir. KOAH hastalarında amfizem ve küçük hava yolu hastalığı nedeniyle zaten yetersiz olan solunumsal kapasitenin şant gelişimi ile daha da kötüleşebileceği düşünülmektedir. Hipoksik pulmoner vazokonstiksiyon yanıtı ile plateletler pulmoner vasküler yatakta kümeleşmeye eğilim göstermektedir. Hem COVID19'a bağlı gelişen endotel hasarı ve disfonksiyonu hem de hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun katkısı ile pulmoner tromboembolizme yatkınlık artmaktadır (152).

COVID19'a bağlı aynı zamanda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sık görülebilmektedir. Mevcut KOAH'lı bireylerde stabil dönemde hava yolunda bakteriyel kolonizasyon olmaktadır. Viral enfeksiyonları takiben sekonder bakteriyel enfeksiyonlar KOAH'ta klinik durumu kötüleştirmebilmektedir (150).

COVID19 pandemi döneminde KOAH'ı olan hastaların hastaneye başvurma eğilimleri enfeksiyona maruz kalmamak adına azalmıştır. Bu durum hastaların genel durumu ve tedavilerinin takibinde aksamalara neden olmuş, inhaler kullanım tekniklerinin poliklinik şartlarında kontrol edilebilmesinin önüne geçmiştir. Hastaların kendilerini enfeksiyondan korumaları adına dış mekan ve insan temasından kaçınmaları sosyal izolasyona neden olmuştur. Bu durum hastaların psikolojik durumları üzerinde negatif etkilere neden olabilmektedir. Hastalarda sosyal aktivite ve mobilizasyonun kısıtlanması da kilo alımı veya kas gücü haybı ile sonuçlanabilmektedir.

Bu dönemde aynı zamanda aerosol yayılımına engel olmak adına spirometriye ulaşım kısıtlı kalmıştır. Bu durum hem yeni KOAH tanılarının konulmasını engellemiş hem de mevcut KOAH hastaların takiplerinde aksamalara neden olmuştur.

COVID19 gibi solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmalardan korunmak için maske en önemli koruyucu araçlardan biri olarak görülmektedir. Koronavirus damlacık yolu ile yayıldığından konuşma, öksürme, hapşırma gibi durumlarda maske, hastalığın yayılmasının önüne geçmektedir. İdeal maske kişinin burun, ağız bölgelerini kapsayacak ve görüşü engellemeyecek şekilde yüzüne düzgün oturmalıdır. Tekrar kullanılabilir kumaş maskeler kullanıldığında günde en az bir kez

yıkanmalı ve kuru halde kullanılmalıdır. Cerrahi yüz maskeleri, kumaş maskeler gibi fiziksel bir bariyer oluşturmayı sağlamaktadır. Maskenin kalınlığına göre büyük partiküllerden, sıvı sıçramalarından ve bunların içerdiği viral, bakteriyel mikroorganizmalardan koruyabilmektedir. Cerrahi maskeler tek kullanıma uygundur ve atılacağı zaman ayrı bir poşet içerisine konularak çöpe atılması uygundur. Bunların yanında, koruyuculuk özelliği daha kuvvetli, havadan gelen partikülleri filtre etme özelliğine sahip solunum maskeleri bulunmaktadır. Bunların içinde, FFP3'ten sonra koruyuculuk özelliği en güçlü olan N95 ve FFP2 maskeleridir. Aerosol bulaşın önlenmesinde etkilidir. Dolayısıyla sağlık kuruluşlarında temas-bulaş riskinin yüksek görülebilmesi nedeniyle N95, FFP2 gibi solunum tipi maskelerin kullanımı daha uygun olmaktadır (153).

COVID19 enfeksiyonu sonrası akut dönemi takiben 12 haftayı geçen sürede semptomların devam ettiği klinik durum post-COVID veya uzamış-COVID olarak isimlendirilmektedir. Uzamış-COVID'in öne sürülen başlıca nedenleri; viral hücre/RNA/protein persistansı ve enfeksiyon tarafından tetiklenmiş otoimmün süreçtir. Enfeksiyon sonrası bu süreç diğer mikroorganizmalarda da görülebilmekte olup post-akut infeksiyon sendromu (PAIS) olarak tanımlanmıştır. Post-COVID'e bağlı 200'ün üzerinde semptom bildirilmiş olup hemen hemen tüm organ sistemlerini içermektedir (154). En sık görülen semptomlar; nefes darlığı, yorgunluk, baş ve kas ağrısı, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve uyku bozukluğudur (155). Hastalığın uzun süreli semptomları nedeniyle KOAH'ı olan hastalarda COVID19 enfeksiyonu sonrası uzun süreli gözlem ve semptom takibi gerekli olabileceği akılda tutulmalıdır.

2.1.12.Gebelik ve KOAH İlişkisi

Gebelikte KOAH'a ilişkin bilgilerimiz çoğunlukla olgu-raporları ile sınırlıdır. Bunun başlıca nedeni; KOAH semptomlarının ve tanısının genellikle doğurganlık kapasitesinin azaldığı 40 yaş ve sonrasında görülmesidir. Ancak, alfa 1 antitripsin eksikliğinin bulunduğu bireylerde KOAH daha erken yaşlarda görülebileceğinden gebelik ve KOAH ilişkisine dair bilgilerimiz detaylandırmaya ihtiyaç duymaktadır.

Gebelikte diyafram ve göğüs duvarının, uterusun genişlemesi sonucu değişiklik göstermesi nedeniyle fonksiyonel rezidüel kapasite ve rezidüel volüm azalır. İnspiratuar kapasite artar. Total akciğer kapasitesi ve FEV1 ise genellikle korunmaktadadır. Gebelikte progesteron, östradiol ve kortizol düzeyleri artar. Progesteron, solunum stimulanı olarak dakika ventilasyonunu arttıran bir etkendir. Bu nedenle tidal volümde artış izlenmektedir. Gebelik süresince arter kan gazındaki fizyolojik aralıklar gebelik öncesi döneme göre değişiklik göstermektedir. AKG'de ventilasyon için önemli bir parametre olan $PaCO_2$ değerinin üst sınırı gebelerde 30mm Hg olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla, hastaların AKG değerlendirmesinde hastanın gebelik durumu dikkate alınarak yapılması önem arz etmektedir. Aynı zamanda, gebelik döneminde üst solunum yolundaki mukozal değişiklikler de solunum semptomlarına neden olabilmektedir. Nazofarenks ve orofarenkste hiperemi, ödem, hipersekresyon nefes darlığına yol açabilmektedir (156).

Bu hastaların yönetiminde öncelikle, hipokseminin hasta ve fetus üzerine olumsuz etkileri nedeniyle oksijen desteğine dikkat edilmesi gerekmektedir. Solunum yetmezliği tedavisi gebe-olmayan vakalardan farklılık göstermemekle birlikte teratojen ajanlardan kaçınılması fayda-zarar durumu gözetilerek her zaman dikkate alınmalıdır. KOAH alevlenme ile başvuran gebe hastalarda erken doğum riski ve fetus sağlığı açısından jinekoloji değerlendirmesi önem arz etmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dizaynı

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. Etik Kurul Onayı 20.01.2022 tarihinde "Sayı:257" ile Bilimsel Çalışma Komitesi tarafından alınmıştır.

Çalışmamıza Mayıs 2022 – Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde göğüs hastalıkları poliklinik ve acil servis başvurusunu takiben KOAH alevlenme tanısı ile pulmoner rehabilitasyon servisine interne edilen 32 hasta ve poliklinik başvurusunda ayaktan takibi uygun olan KOAH stabil dönemdeki 22 hasta olmak üzere toplamda 54 hasta dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastalara sözel ve yazılı bilgilendirme yapıldı ve hastalara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Çalışma prospektif kohort olarak tasarlandı.

Hasta değerlendirme formunda; yaş, cinsiyet, şikayet, KOAH süresi, hastane yatış süresi, kullanım varsa USOT ve NIMV kullanma süresi, son 1 yılda hastane başvurusu ve hastane yatışı, ek hastalıklar, ilaçlar, CAT skoru, mMRC, son 2 yıl içinde yapılmış olan solunum fonksiyon testi, radyolojik özellikler, boy ve kilo ölçümü, vücut kitle indeksi, yağsız vücut kütle indeksi, DECAF skoru, yatış ve taburculuk günü yapılmış olan laboratuar rutin değerleri alındı.

Hastaneye KOAH alevlenme ile yatırılan hastaların 24 saat içinde zamanlı kalk yürü testi ve el dinamometresi ile el kavrama gücü ölçümleri yapıldı, aynı ölçümler taburculuk günü de tekrar edildi.

Hastanede yatış sırasında NIMV ihtiyacını olması, yoğun bakıma nakil, taburculuk, taburculuk sonrası 1. ay ve 3. ay içinde hastane yatış, acil ve/veya poliklinik başvuru durumu, mortalite durumu hastane kayıtlarından veya hastalar telefon ile aranarak kaydedildi.

Çalışma Amacı

KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda DECAF skoru, egzersiz kapasitesi, kas gücü ölçümlerinin taburculuk sonrası erken ve geç dönem hastane yatışlarını öngörmede kullanılabilecek testler olarak kullanılmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Dahil Etme Kriterleri

1. 40 yaş ve üzeri KOAH hastaları
2. Son 2 yıl içinde yapılmış olan solunum fonksiyon testlerinde FEV1/FVC<%70 olan
3. Çalışmaya katılmak için yazılı onamları olan
4. KOAH alevlenme için hastaneye yatan
5. Poliklinik takibinde olan stabil dönemdeki KOAH hastaları

Dışlama Kriterleri

1. Pulmoner tromboemboli tanısı olan
2. Akciğer kanseri tetkik amacıyla hastaneye yatırılan

3. Son 3 ayda COVID 19 tanısı alan hastalar
4. Yoğun bakımdan servise nakil gelen
5. Çalışmaya katılmak için yazılı onamı olmayan hastalar
6. Son 3 haftada sistemik kortikosteroid kullanım hikayesi olan
7. Aktif malignitesi olan
8. Plevral efüzyonu olan
9. Pnömotoraks varlığı
10. Ortopedik engeli olan
11. Serebrovasküler hastalık sekeli olan
12. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
13. Yoğun bakım veya başka servisten nakil alınanlar
14. Son 1 yıl içinde pulmoner rehabilitasyon programına katılanlar

Testlerin Prosedürü

DECAF skoru:

Hastalara hastaneye yatış günü yapılan tetkikleri ile DECAF skoru belirlendi. DECAF skoru hastane yatışı olan hastalarda değerlendirildi. Bu skorlama sisteminde; kişisel bakımını ve giyinmeyi kendi yapabilen durumdaki hastalar eMRCD5a (1 puan), her ikisini de yardım almadan yapamayanlar ise eMRCD5b (2 puan) olarak ayrılmıştır (5). D—Dispne, E—Eozinopeni: Eozinofil sayısı $<0.05\times10^9$/L (1 puan), C—Konsolidasyon (1 puan), A—Asidoz, pH< 7.3 (1 puan), F—Fibrilasyon (atrial fibrilasyon, paroksismal AF öyküsü dahil) (1 puan) olmak üzere maksimum puan 6'dır. DECAF 0-1 düşük risk, 2 orta risk, 3-6 yüksek riski temsil etmektedir.

Antropometrik ölçümler

Hastaların boy ölçümü, Tanita cihazı ile kg ölçümleri yapıldı. Bu ölçümde ağırlık, yağsız kas kitlesi, vücut kitle indeksi, yağsız kas kitle indeksi verileri elde edildi.

VKİ (Vücut kitle indeksi)

Ağırlığın (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesi ile hesaplandı.

Yağsız kas kitlesi indeksi

Yağsız kas kitlesinin (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesi ile hesaplandı.

mMRC

Hastanaye yatışta nefes darlığının derecesinin belirlenmesi amacıyla mMRC skoru sorgulandı.

Solunum fonksiyon testleri

Hastalara ait son 2 yıl içinde yapılmış olan solunum fonksiyon testlerinde FEV1/FVC< %70 değeri incelendi.

El Kavrama Gücü Testi

Hastaneye akut alevlenme ile yatışı olan hastaların 24 saat içinde ölçümleri yapıldı, aynı ölçüm taburculuk günü de tekrar edildi. Hastaların baskın elleri soruldu ve kayıt edildi. El kavrama gücü ölçümü el-dinamometresi ile yapıldı. Ölçüm için hastanın oturur pozisyonda dirsek 90 derece fleksiyonda gövdeye yakın olacak şekilde, herhangi bir destek almazken yapıldı. Ölçümler her iki kolda, 3 defa tekrar edildi, en yüksek değer "kg" biriminde kayıt edildi. Ölçüm sırasında hastalara dinamometreyi yapabilecekleri en güçlü şekilde sıkmaları istendi.



Şekil 6 : El Dinamometresi (157)

Mobilitenin değerlendirilmesi

Zamanlı kalk yürü testi

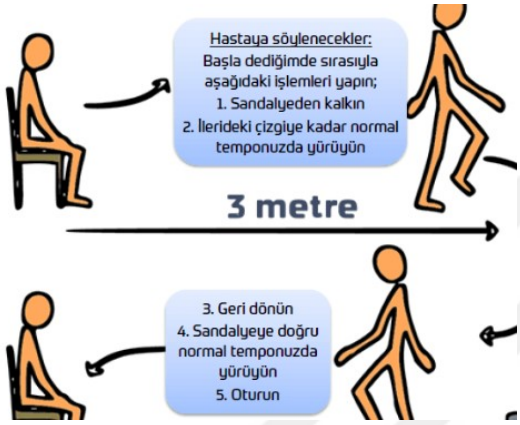
Hastaneye akut alevlenme ile yatışı olan hastaların 24 saat içinde ölçümleri yapıldı, aynı ölçüm taburculuk günü de tekrar edildi.

Zamanlı kalk yürü testi servis koridorunda işaretlenmiş alanda gerçekleştirildi.

Koridora yerleştirimiş standart ölçülerdeki (46cm) bir sandelyenin önünde 3 metrelik alan işaretlendi. Hastanın önce arkasına yaslanarak oturması, ardından "yürümeye başlayın" komutu ile sandalyeden kalkıp bu mesafeyi yürüyüp tekrar sandalyeye oturması istendi, toplam süre kayıt

edildi. Süre kayıt edilmeden önce hastanın yürüme alanına alışması için bir test yürüyüşü yapması istendi. Test sırasında hastadan normal bir tempoda yürümesi istendi. Kronometre başlatılarak teste başlandı, hastaya "yürümeye başla" komutu verilip 3m mesafeyi yürüyüp tekrar sandalyeye oturması için geçen süre (saniye) kayıt edildi.

Yürüyüş sırasında denge bozukluğu, ayak sürüme, duvardan destek alma, eğer varsa yardımcı yürüme araçlarının düzgün kullanımı kayıt edildi. İşlem öncesi ve işlem sırasında SpO_2 kayıt edildi.

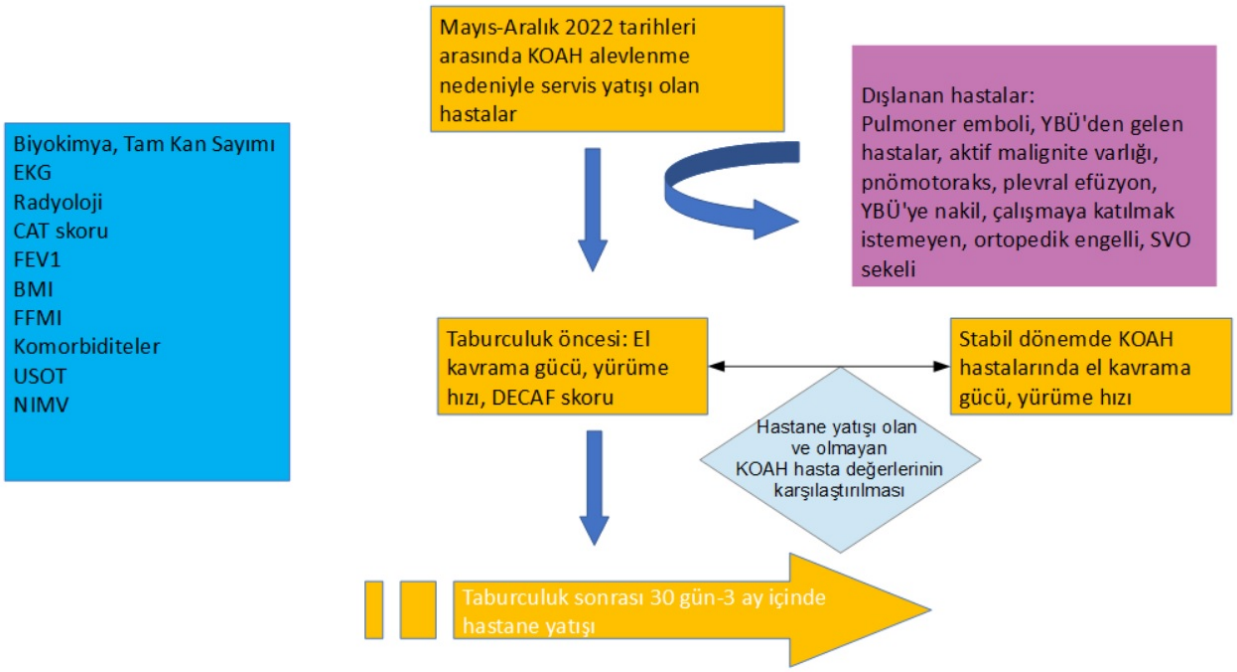


Şekil 7 : Zamanlı kalk-yürü testi (158)

Prognoz:

Hastanede yatış sırasında NIV ihtiyacının olması, yoğun bakıma nakil, taburculuk, taburculuk sonrası 1. ay ve 3. ay içinde hastaneye yatış, acil ve/veya poliklinik başvuru durumu, mortalite hastane kayıtlarından veya hastalar telefon ile aranarak kaydedildi.

Araştırma Tasarımı



Şekil 8 : Araştırma Tasarım Şeması

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma verileri IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science) Statistics 29.0.1.0 versiyonuna girilerek analiz edildi. Tanımlayıcı veriler, cinsiyet (kadın-erkek), şikayet (var-yok) gibi ikili değişkenler sayı ile gösterildi. Sürekli değişkenler (yaş, kan değerleri, solunum fonksiyon testi, zamanlı kalk yürü testi ve el kavrama gücü değerleri) düzgün dağılıyorsa (parametrik) ortalama ve standard sapma (SS) ile, düzgün dağılmıyorsa (non-parametrik) ortanca ve çeyrekler arası oran (%25-%75) ile gösterildi. Parametrik değerler için "independent sample t-test" analizi, non-parametrik değerler için "Wilcoxon signed test" analizi kullanıldı. Geri kalan sayısal veriler yüzde olarak belirtildi. P değeri ≤ 0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza Mayıs 2022 – Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde göğüs hastalıkları poliklinik ve acil servis başvurusunu takiben KOAH alevlenme tanısı ile pulmoner rehabilitasyon servisine interne edilen 32 hasta ve poliklinik başvurusunda ayaktan takibi uygun olan KOAH stabil dönemdeki 22 hasta olmak üzere toplamda 54 hasta dahil edildi.

Servise yatan hastaların yaş ortalama değeri 67 ±6.7 izlendi. Başvuru şikayetleri incelendiğinde; nefes darlığı hastaların tamamında, öksürük %69'unda, balgam %22'sinde, yorgunluk %19'unda, sırt ağrısı %3'ünde ve göğüs ağrısı %3'ünde izlendi. Tamamında sigara öyküsü mevcut olup %37.5'i aktif smoker, %62.5'i ex-smoker olarak izlendi. Sigara paket/yıl ortalama değeri 45,8 p/y ±19,3 saptandı.

Vücut kompozisyonları incelendiğinde vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama 24.6 ±5.7, yağsız vücut kütle indeksi (FFMI) ortalama 19 ±3 olarak görüldü. FFMI dağılım aralıkları incelendiğinde servis yatışı olan hastaların yalnızca %25'i 18'in altında izlenerek yağsız vücut kütle indeksi "zayıf kategorisi"nde olarak izlendi.

Komorbidite olarak %43.8 oran ile en sık hipertansiyon saptandı. Diğer başlıca komorbiditelerin oranı; diyabetes mellitus %12.5, koroner arter hastalığı %21.9, kronik böbrek hastalığı %3 ve atrial fibrilasyon %3 olarak izlendi.

Başvuru radyolojik özellikleri değerlendirildinde 31 hastanın (%96,9) amfizematöz değişikliklere sahip olduğu ve hastaların %50'sinde bronşektazik alanların olduğu saptandı.

USOT cihaz kullanımı hastaların %31.3'ünde izlenmiş olup ortanca kullanım yıl süresi 4.7 yıl (IQR 25-75: 2-8), ev tipi NIMV cihaz kullanımı hastaların %12.5'inde izlenmiş olup ortanca kullanım yıl süresi 1 yıl (IQR 25-75: 1-4) olarak saptandı.

Yatış sonrası ilk 24 saatte, zamanlı kalk yürü testinde 12,98 sn (IQR 25-75:10,93-15,31), taburculukta 9,76 sn (IQR 25-75: 8,74-12,32) olarak anlamlı düzelme görüldü. İlk 24 saatte, baskın sağ elde handgrip testinde 24,79 kg ±7,57, taburculukta 26,96 ±7,50 olarak anlamlı düzelme görüldü. Kas gücü yaşa göre zayıf olan hastalarda taburculuk sonrası 90 günlük acil başvurusu sayısı anlamlı olarak artmış saptandı ($p< 0.001$).

Ortalama CAT puanı 25.6 ±3.7, ortalama mMRC puanı 3 ±0.5 olarak sonuçlandı. DECAF puanı ortanca değeri ise 1 (IQR 25-75:1-2) olarak izlendi.

Solunum fonksiyon testi ortlama değerleri; FEV1 1.03 lt ±0.3, %36.9 ±9.8; FVC 1.96 lt ±0.6, %54.9 ±16.4; FEV1/FVC (Tiffeneau index) %54.6 ±13.4 görüldü.

Taburculuk sonrası ilk 30 gün ve 90 gün hastane başvuru ve servis yatış sayıları incelendiğinde hastaların %21.9'unda taburculuk sonrası ilk 30 günde acil başvurusu olduğu, %34.4'ünde ilk 90 günde acil başvurusu olduğu izlendi. En sık başvuru taburculuk sonrası ilk 90 günde %43.8 ile tekrar poliklinik başvurusu olarak izlenmiş olup bu poliklinik başvurularında klinik kötüleşme dikkate alınarak rutin poliklinik kontrol başvuruları dahil edilmemiştir.

DECAF skoru, KYT süresi, el kavrama gücü ve mMRC değerleri ile taburculuk sonrası erken ve geç dönem başvuru durumu değerlendirildiğinde 90 günlük geç dönem başvurularında mMRC 3,15 ±0,58 ($p = 0.001$) ve zamanlı KYT süresi 15,07 ±4,95 ($p = 0.02$) istatistiki olarak anlamlı

saptanmıştır. 30 günlük erken dönem başvurularda ilgili değişkenler arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ayaktan başvuran hastaların yaş ortalama değeri 64 ±4.5 izlendi. Başvuru şikayetleri incelendiğinde; nefes darlığı %86.4'ünde, öksürük %18.2'sinde, balgam %27.3'ünde izlendi. Tamamında sigara öyküsü mevcut olup %31.8'i aktif smoker, %59.1'i ex-smoker olarak izlendi. Sigara paket/yıl ortalama değeri 37.76 p/y ±10,85 saptandı.

Vücut kompozisyonları incelendiğinde vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama 24,8 ±3,97 ve yağsız vücut kütle indeksi (FFMI) ortalama 19,43 ±2,44 olarak görüldü.

Komorbidite olarak %36.4 oran ile en sık hipertansiyon saptandı. Diğer başlıca komorbiditelerin oranı; koroner arter hastalığı %22.7, diyabetes mellitus %13.6 ve kronik böbrek hastalığı %1 olarak izlendi.

USOT cihaz kullanımı hastaların %13.6'sında, ev tipi NIMV cihaz kullanımı hastaların %12.5'inde izlenmiştir.

Ortalama CAT puanı 10,55 ±6,24 ve ortalama mMRC puanı 1,33 ±0,48 olarak sonuçlandı. DECAF puanı ortanca değeri ise 1 (IQR 25-75:1-2) olarak izlendi.

Solunum fonksiyon testi ortalama değerleri; FEV1 1,95 lt ±0,66, %65,81 ±22,56; FVC 3,03 lt ±0,63, %82,35 ±17,78; FEV1/FVC (Tiffeneau index) %63,9 ±14,16 olarak görüldü.

Tablo 1 : Hastaların klinik ve demografik özellikleri	
Özellik	**Servise yatan hastalar** **N=32**
Yaş, yıl, mean ±SD	67±6.7
Erkek cinsiyet, n(%)	32(100)
Sigara hikayesi, n(%)	32(100)
Aktif smoker, n(%)	12(37.5)
Exsmoker, n(%)	20(62.5)
Sigara paket/yıl, mean ±SD	45,8±19,3
Ek hastalık	
Hipertansiyon, n(%)	14(43,8)
Diyabetes mellitus, n(%)	4(12,5)
Koroner arter hastalığı, n(%)	7(21,9)
Kronik böbrek hastalığı, n(%)	1(3)
Atrial fibrilasyon, n(%)	1(3)
Hastaların vücut kompozisyonu	
VKİ, mean ±SD	24,6±5,7
FFM, mean ±SD	52,3±8,3
FFMİ, mean ±SD	19±3
VKİ: Vücut kitle indeksi, FFMİ: Yağsız Vücut Kütle İndeksi	

Tablo 2 : FFMI'e göre dağılım (Servis başvurusu)	
Zayıf (<18 kg), n(%)	8 (25)
18-19.9 (ORTALAMA), n(%)	8 (25)
20-20.9 (ATLETİK), n(%)	3 (9,4)
21-22.9 (KASLI), n(%)	7 (21,9)
>23 (AŞIRI KASLI), n(%)	1 (3,1)

Tablo 3 : Başvuru Şikayeti (Servise yatan hastalar) N=32	
Nefes darlığı, n(%)	32(100)
Öksürük, n(%)	22(69)
Sekresyon, n(%)	7(22)
Sırt ağrısı, n(%)	1(3)
Göğüs ağrısı, n(%)	1(3)
Yorgunluk, n(%)	6(19)

Tablo 4 : Solunum fonksiyon testleri (Servise yatan hastalar)	
FEV1 lt, mean±SD	1,03±0,3
FEV1 %, mean±SD	36,9±9,8
FVC lt, mean±SD	1,96±0,6
FVC %, mean±SD	54,9±16,4
FEV1/FVC %, mean±SD	54,6±13,4

Tablo 5 : Hastaların radyolojik özellikleri (Servise yatan hastalar) N=32	
Amfizem, n(%)	31(96,9)
Bronşektazi, n(%)	16 (50)
İnfiltrasyon, n(%)	6(18,8)

Tablo 6 : Kronik Solunum Yetmezliği ile İlişkili Klinik Parametreler(Servis yatışı)	
KOAH hastalık süresi, yıl, median(IQR)	10(6-14)
USOT, n(%)	10(31,3)
USOT, yıl,median(IQR)	4,7(2-8)
Evde NIMV, n(%)	4(12,5)
NIV süresi, yıl, median(IQR)	1(1-4)
Hastane yatış süresi, gün, median(IQR)	8,9±3
CAT skoru, mean ±SD	25,6±3,7
mMRC, mean ±SD	3±0,5
Son 1 yılda hastane yatışı, median(IQR)	2,5(1-4)
Son 1 yılda hastane başvurusu, median(IQR)	3(2-6)
DECAF SKORU, median(IQR)	1(1-2)
USOT: uzun süreli oksijen tedavisi, NIMV: noninvaziv mekanik ventilasyon	

Tablo 7 : Servise Yatan Hastaların Başvuru Kan Sonuçları	
Arter Kan Gazı*	
pH, mean±SD	7,40±0,42
PCO_2 mmHg, mean±SD	47,62±7,88
PO_2 mmHg, mean±SD	71,15±35,33
HCO_3 mmol/L, mean±SD	27,7±2,51
SaO_2 %, mean±SD	89,76±8,43
Hemogram ve Biyokimya Kan Sonuçları	
Lökosit, 10^6 /uL, mean±SD	10363±2697
Hemoglobin, g/dL, mean±SD	13,54±1,9
Hct, %, mean±SD	42,06±5,25
Eos, 10^9 /uL, mean±SD	0,19±0,23
Lym, 10^9 /uL, mean±SD	1,62±0,55
Neu, 10^9 /uL, mean±SD	7,82±2,97
NLO (Nötrofil/lenfosit oranı) , mean±SD	5,94±4,39
CRP (C-reaktif protein), mg/L, median(IQR)	57,86 (8,55-100,48)
Prokalsitonin, ng/mL, mean±SD	0,06±0,03
Pro BNP, pg/mL, median(IQR)	338,21 (85,63-350,6)
Üre, mg/dL, mean±SD	35,53±11,64
Kreatinin, mg/dL, mean±SD	0,86±0,24
AST, U/L, median(IQR)	22,3 (15-23,5)
ALT, IU/L, median(IQR)	21,33 (11-22,25)
Albumin, g/dL, mean±SD	4,04±0,56
Total Protein, g/dL, mean±SD	6,89±0,79
**AKG 19 hastada değerlendirilmiştir.*	

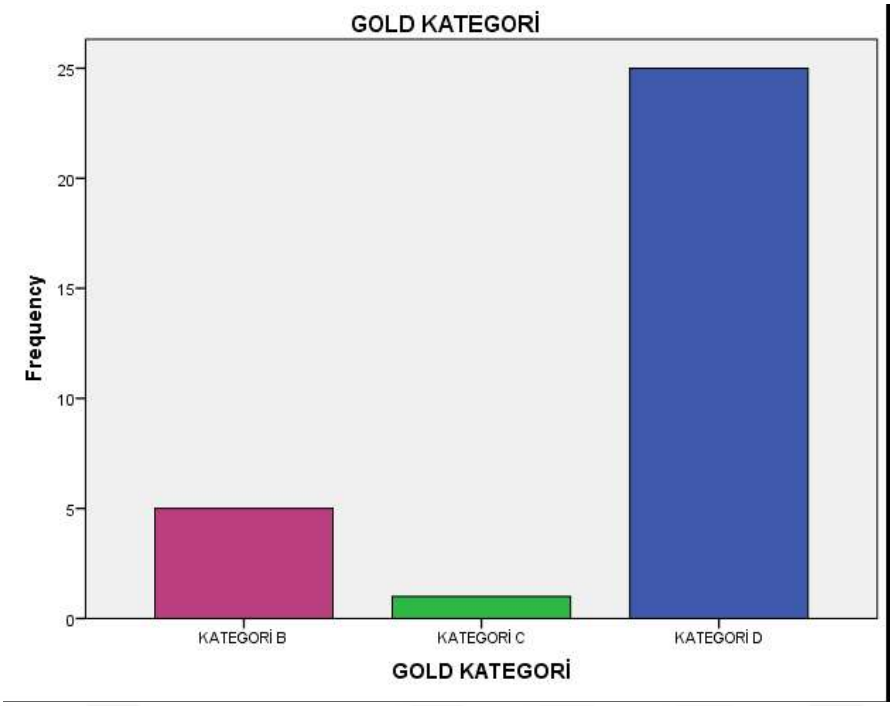
Tablo 8 : Zamanlı Kalk Yürü Testi (Hastane yatış ve taburculuk günlerinde yapılan ölçüm değerleri)			
	Hastaneye yatış ilk 24 saat	Taburculuk günü	*p*
TUG, sn, median (IQR)	12,98 (10,93-15,31)	9,76(8,74-12,32)	0,001
SaO2, %, median	93(90-96)	96(93-96)	0,001
NDS, median	93(90-96)	98(91-103)	0,002
Nonparametrik dağılım gösteren değerler median (IQR) olarak gösterilmiştir, *NDS: Nabız dakika sayısı* *TUG: Timed up & go test*			

Tablo 9 : Hastaların Handgrip Ölçümleri (Hastane yatış ve taburculuk günlerinde yapılan ölçüm değerleri)			
	Hastaneye yatış ilk 24 saat	Taburculuk günü	*p*
Sağ el ,kg,mean±SD	24,79±7,57	26,96±7,50	0,001
Sol el, kg, mean±SD	24,43±6,86	26,43±7,73	0,001
Parametrik dağılım gösteren değerler mean±SD olarak gösterilmiştir. *Hastalarda baskın el sağ eldir.*			

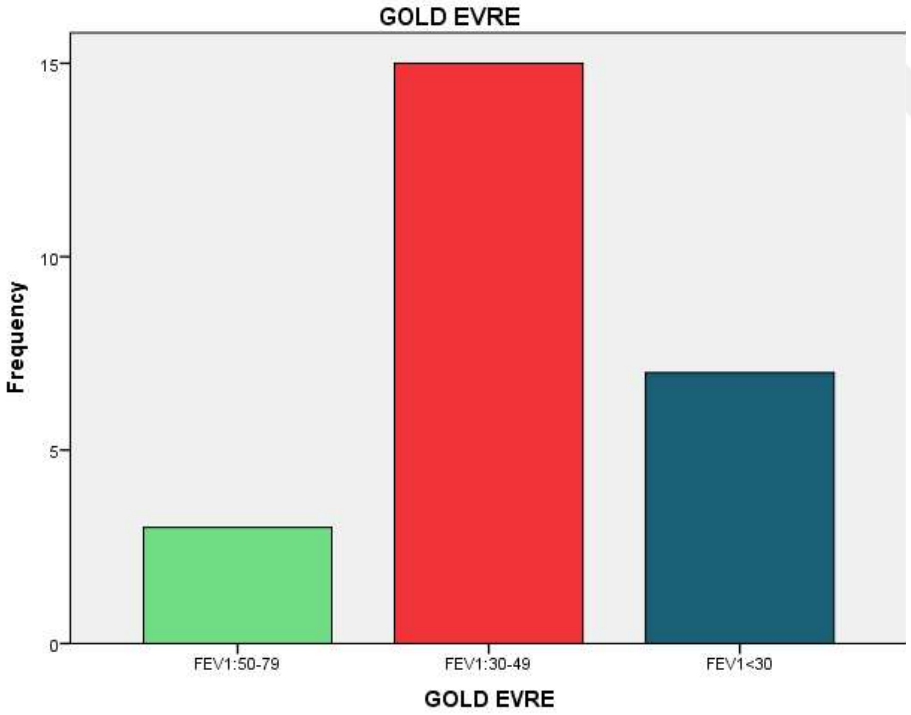
Tablo 10 : Taburculuk Sonrası İlk 30 ve 90 Gün Hastane Başvuru ve Yatış Oranları	
Başvuru yeri	**Başvuru sayısı n (%)**
Acil	
30 gün	7 (21,9)
90 gün	11 (34,4)
Poliklinik	
30 gün	7 (21,9)
90 gün	14 (43,8)
Servis yatışı	
30 gün	5 (15,6)
90 gün	8 (25)

Tablo 11 : Taburculuk Sonrası 30 Gün İçinde Tekrar Yatışa Etkenler		**N=11**
Ölçümler		*p*
DECAF skoru	1,64 ±0,67	*0,85*
El kavrama gücü (sağ el), kg mean±SD	25,61 ±7,97	*0,46*
KYT, sn, mean±SD	13,56 ±4,3	*0,94*
mMRC, mean±SD	3,27 ±0,46	*0,12*

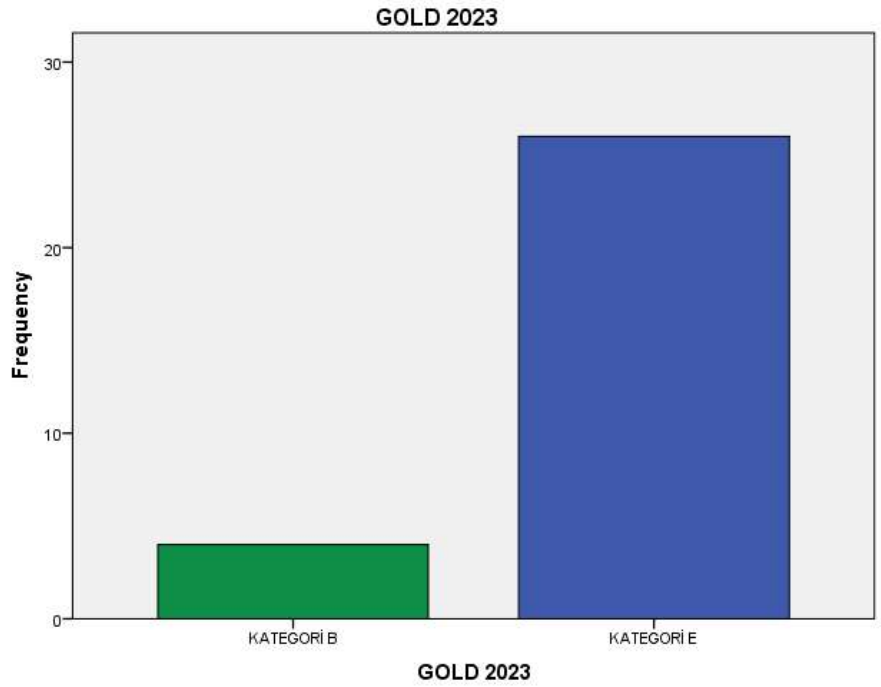
Tablo 12 : Taburculuk Sonrası 90 Gün İçinde Tekrar Yatışa Etkenler		**N=20**
Ölçümler		*p*
DECAF skoru	1,5 ±0,68	*0.87*
El kavrama gücü (sağ el), kg mean±SD	23,74 ±6,3	*0.27*
KYT, sn, mean±SD	15,07 ±4,95	***0.02***
mMRC, mean±SD	3,15 ±0,58	***0.001***



Şekil 9 : Yatan Hastalarda 2021 GOLD Kategori Dağılımı



Şekil 10 : Yatan Hastalarda FEV1 Dağılımı



Şekil 11 : Yatan Hastalarda 2023 GOLD Kategori Dağılımı

Tablo 13 : Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	
Özellik	**Ayaktan başvuran hastalar N=22**
Yaş, yıl, mean±SD	64±4.5
Erkek, n(%)	22(100)
Sigara hikayesi, n(%)	22(100)
Aktif smoker, n(%)	7(31,8)
Ex-smoker, n(%)	13(59,1)
Sigara paket/yıl, mean±SD	37,76±10,85
Ek hastalık	
Hipertansiyon, n(%)	8(36,4)
Diyabetes mellitus, n(%)	3(13,6)
Koroner arter hastalığı, n(%)	5(22,7)
Kronik böbrek hastalığı, n(%)	1(4,5)
Atrial fibrilasyon, n(%)	0(0)
Hastaların vücut kompozisyonu	
VKİ, mean±SD	24,8±3,97
FFM, mean±SD	52,92±5,34
FFMİ, mean±SD	19,43±2,44
VKİ: Vücut kitle indeksi, FFMİ: Yağsız vücut kütle indeksi	

Tablo 14 : Başvuru Şikayeti (Ayaktan başvuran hastalar)	
Nefes darlığı, n(%)	19(86,4)
Öksürük, n(%)	4(18,2)
Sekresyon, n(%)	6(27,3)
Sırt ağrısı, n(%)	0(0)
Göğüs ağrısı, n(%)	0(0)
Yorgunluk, n(%)	0(0)

Tablo 15 : Solunum fonksiyon testleri (Ayaktan başvuran hastalar)	
FEV1 lt, mean±SD	1,95±0,66
FEV1%, mean±SD	65,81±22,56
FVC lt, mean±SD	3,03±0,63
FVC%, mean±SD	82,35±17,78
FEV1/FVC, mean±SD	63,9±14,16

Tablo 16 : Kronik Solunum Yetmezliği ilişkili Klinik Parametreler (Ayaktan başvuran hastalar)	
KOAH hastalık süresi,yıl,median(IQR)	5(3-10)
USOT, n(%)	3(13,6)
USOT, yıl, median(IQR)	0(0-0)
Evde NIVMV, n(%)	2(9,1)
NIV süresi, yıl, median(IQR)	0(0-0)
CAT skoru, mean±SD	10,55±6,24
mMRC, mean±SD	1,33±0,48
Son 1 yılda hastane yatışı, median(IQR)	0(0-0)
Son 1 yılda hastane başvurusu, median(IQR)	0(0-1)
DECAF SKORU, median(IQR)	1(1-2)
USOT: uzun süreli oksijen tedavisi, NIMV: noninvaziv mekanik ventilasyon	

5.TARTIŞMA

KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda DECAF skoru, egzersiz kapasitesi ve kas gücü ölçümlerinin taburculuk sonrası erken ve geç dönem hastane yatışlarını öngörmede kullanılabilecek testler olarak kullanılmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

DECAF puanlama sistemindeki parametreler; dispne değerlendirmesi, periferik eozinofil sayımı, PAAG değerlendirmesi, AKG ve EKG testleri KOAH ile interne edilen hastalarda çoğunlukla yatışta mevcut rutin istenen testler içinde yer alması nedeniyle de hastane tekrar yatışına etkisi ve taburculuk açısından değerlendirilmesi aynı zamanda ilgi çekmektedir.

Egzersiz kapasitesinin belirlenmesi amacıyla yapılan testler ise poliklinik veya servis ortamında fiziksel olarak mekan yetersizliği nedeniyle kısıtlı uygulanabilmektedir. Buna alternatif olarak çalışmamızda, bu hastalarda prognoz, tekrar yatış ve taburculuk açısından daha kısa mesafe gerektiren zamanlı kalk yürü testi ve periferik kas değerlendirmesinin yapıldığı el kavrama gücü testinin kullanımı araştırılmıştır. Düşük egzersiz kapasitesi kötü hastalık prognozu ile ilişkili olmakla birlikte, literatüre bakıldığında bu testlerin tekrar hastane başvurusu ve servis yatışı üzerine etkisini kapsamlı olarak inceleyen kısıtlı sayıda araştırma yapıldığı görülmüştür.

Hastane yatışlarının sıklığı mortalite artışı ile ilişkili olup, aynı zamanda ekonomik yük artışına sebep olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde KOAH'ın yıllık olarak finansal yüke katkısı yaklaşık 50 milyar dolar olarak bildirilmiştir (159). İngiltere'de KOAH-ilişkili sağlık giderlerinin 2030 senesinde yaklaşık 2.32 milyar sterlin olacağı öngörülmektedir (160). Bunun önüne geçmek amacıyla tekrar yatışları öngörme ve önlemede kullanılacak yönergelere ihtiyaç duyulmaktadır

KOAH alevlenme ile uzun hastane yatışlarının da Birleşik Krallık Ulusal Sağlık verilerine göre 30 ve 90 günlük artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (115). Buradan yola çıkılarak uzun hastane yatışlarının önüne geçilmesi, yatan hastalarda klinik kötüleşmenin erken saptanabilmesi ve gerekli görüldüğü takdirde ara yoğun bakım veya 3.seviye yoğun bakım gibi daha üst seviye ünitelere naklin planlanması, hastalarda mortalitenin azaltılmasında potansiyel yöntemler olarak yerini almaktadır.

Güncel GOLD kılavuzları rehberliğinde yapılan KOAH hastalık risk sınıflamasını incelediğimizde hastanın son bir sene içindeki alevlenme öykülerinin ve güncel semptom sorgulamalarının önem kazandığı görülmektedir. Spirometri, hastalık tanısında hala etkinliği korumakla birlikte hastalık şiddetinin belirlenmesi ve hastalık takibinde yerini, klinik değerlendirmeler olan çeşitli egzersiz kapasite ölçümlerine bırakmaktadır. Yaşam kalitesinin ve sağkalımın öngörülmesinde egzersiz toleransının spirometriye kıyasla daha üstün olduğu düşünülmektedir. Egzersiz kapasitesini göstermede sıklıkla kullanılan 6DYT, Bansiwal B. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastalık şiddetinin belirlenmesinde GOLD evrelemesi ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır ve spirometriye ulaşılamayan durumlarda 6DYT'nin hastalık şiddeti belirlenmesinde kullanalabileceği öne sürülmüştür (161).

Hastalarda fiziksel aktivite bulguları ve kırılganlık (frailty) gibi klinik değerlendirmeler de prognoz tayininde önem arz etmektedir. İstemsiz kilo kaybı, tükenmişlik hissi, güçsüzlük, yürüme hızında yavaşlama ve düşük fiziksel aktivite bulgularından üç veya daha fazlasının olması ile tanımlanan kırılganlığın KOAH'lı hasta grubunda saptanması hastalık prognozunda daha kötü klinik sonuçlara işaret etmektedir (111). Kırılganlığın bir parçası olan ve periferik kas güçsüzlüğünün gösterilmesinde objektif bir yöntem olan el kavrama gücü, el-dinamometresi yardımıyla ölçülerek saptanmaktadır. Yaş aralıklarına göre belirli optimal değerler referans olarak alınmaktadır. Düşük el kavrama gücü değerleri KOAH alevlenme ile hastaneye başvurup ayaktan

takip edilen olgularda alevlenme sayısı ve ciddiyeti ile ilişkili saptanmıştır. KOAH alevlenme ile tekrar hastane yatışını öngörme amacıyla yürütülen bir çalışmada, başvurudaki düşük el kavrama gücü değerinin, 30 günlük tüm nedenli tekrar hastane başvurusundaki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (120).

Normal fiziksel aktiviteye sahip KOAH'lı hastalarda ise tekrar başvuru oranı daha düşük olarak izlenmiştir. Taburculuk sonrası ilk 24 saatte yürüme-kısıtlılığı olan hastalarda 30 günlük tekrar başvuru oranı mobil hastalara göre 2 kat daha fazladır (117). Pitta F. ve arakadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH akut alevlenme ile taburculuk sonrası takiplerde 1.ay düşük fiziksel aktivite saptanan hastalarda taburculuğu takip eden yıl içinde daha yüksek yatış oranları izlenmiştir (162).

Fiziksel durumu iyileştirmek amacıyla kronik solunumsal hastalığı olan bireylerde uygulanan pulmoner rehabilitasyon; alt ve üst ekstremiteyi kapsayan yürüme, esneklik egzersizleri ve solunum kas çalışmalarını içermektedir. Egzersiz intoleransı ve KOAH semptomlarının düzeltilmesinde etkin bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir (135).

Serviste yatan hastalar, günlük aktivite ve fiziksel kapasitenin değerlendiriliği CAT değerlendirme anketi açısından incelendiğinde ortalama 25.6 ile 10 olan eşik değerin oldukça üzerinde olduğu ve poliklinikten takip edilen grupta bu değerin ortalama 10.55 ile eşik değerin hafif üzerinde olduğu görülmüştür. Bu durum, servise KOAH alevlenme ile yatırılan grupta günlük aktivite ve fiziksel kapasitenin kötüleştiğinin somut göstergesi olup beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda, yatış sonrası ilk 24 saatte uygulanan zamanlı kalk yürü testi süresi ve el kavrama gücü testleri taburculuk öncesi tekrarlandığında, yürüme süresinde anlamlı olarak azalma ve el kavrama gücünde anlamlı olarak artış görüldüğü saptanmıştır. Mevcut veriler ışığında çalışmamızda, kas gücü yaşa göre zayıf olan hastalarda taburculuk sonrası 90 günlük acil başvurusu sayısında anlamlı olarak artış izlenmiştir.

Taburculuk sonrası takipte 90 günlük geç dönem hastane başvurusu incelendiğinde dispne algısını gösteren mMRC skorunda ve egzersiz kapasitesini gösteren zamanlı kalk yürü testi süresinde yükseklik 90 günlük hastane başvurusunda anlamlı olarak artmış saptanmıştır. Bu sonuç, dispne algısı yüsek olan ve egzersiz kapasitesi kısıtlı olan hastaların tekrar yatış riski açısından yakın takip edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Periferik kas güçsüzlüğü, egzersiz kapasitesi ve mortaliteyi öngörmede önemli bir gösterge olan FFMI ölçümü, çalışmamızda servis yatışı grubuna dahil edilen hastaların yalnızca %25'inde 18'in altında izlenerek yağsız vücut kütle indeksi "zayıf kategorisi"nde izlenmiştir. Geri kalan çoğunluk "ortalama ve üstü" FFMI değerlerine sahip olması nedeniyle taburculuk sonrası takibe giren hasta popülasyonunun görece iyi kas kütlesine sahip hastalar olduğu görülmektedir.

Solunum fonksiyon testi ortalama değerleri karşılaştırıldığında FEV1/FVC (Tiffeneau indeksi) değerinin yatan hasta grubunda ortalama %54.6 ve ayaktan hasta grubunda ortalama %63.9 olarak ayaktan hasta grubunda hafif yüksek olduğu ve her iki grupta da KOAH tanısı için eşik değer olan %70'in altında olduğu izlendi. Solunum fonksiyon testi değerleri güncel GOLD evrelemesine göre sınıflandırıldığında yatan hasta grubunda belirgin çoğunluğun "E kategorisi"nde ve FEV1 değerinin %50'nin altında olduğu saptandı.

Çalışma; tek-merkezli yürütülen, prospektif-kohort çalışma olması açısından hastalık prognozunu öngörmede DECAF skoru, zamanlı kalk yürü testi ve el kavrama gücünün taburculuk sonrası yatışları öngörmede istatistiksel olarak güçlü korelasyon elde edilmesi için daha fazla hasta verisi ile ileride yapılacak çalışmalara kaynak teşkil edeceği düşünülmektedir. Hastane

başvurularını öngörmede kullanılabilecek egzersiz kapasitesini de içeren skorlama sistemleri, yüksek riskli KOAH'lı hasta grubunu belirleyerek hastalık yönetiminin düzenlenmesinde klinisyenlere yol göstermesi açısından önem arz etmektedir.

Mevcut veriler ışığında zamanlı kalk yürü testi süresi ve el-dinamometresi ile ölçülen el kavrama gücü sonuçlarının servis yatış hastalarında klinik iyileşmeyi göstererek klinisyenlere hasta takibinde ve yönetiminde katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KOAH'ı olan hastalarda bu ölçümlerin uygulanarak risk-kategorilerine göre sınıflama yapılması ve buna uygun olarak kişiselleştirilmiş taburculuk kararı verilmesi, KOAH alevlenme ile daha az hastane başvurularına neden olarak hastaların yaşam kalitesinin arttırılmasına, KOAH-ilişkili sağlık finansal yükün azaltılmasına katkı sunacaktır.

6.SONUÇ

KOAH alevlenme nedeni ile hastaneye yatan hastalarda klinik düzelmeyi göstermede, zamanlı kalk yürü testi süresinde azalma ve el dinamometresi ile ölçülen el kavrama gücü değerinde artışın çalışmamızın sonuçlarına göre pratik kullanımda faydalı olacağı düşünülmektedir. Antropometrik ölçümlerde düşük kas kütlesi ölçümünün tekrar yatış riskini göstereceği öngörülmüştür. Bu testlerin kapsamlı teçhizat ve fiziksel alan gerektirmemesi, çok pahalı yöntemler olmaması ve görece ulaşılabilir olması başlıca avantajları olarak görülmektedir.

REFERANS

1. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels R. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellularmechanisms. European Respiratory Journal. 2003;22(4):672-88.
2. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. Mediators of inflammation. 2010;2010.
3. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJ, Heris JA, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. bmj. 2022;378.
4. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020;396(10258):1204-22.
5. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012;67(11):970-6.
6. Dilektaşı DAG. Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri ve Alan Testleri. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2019.
7. (GOLD) GIfCOLD. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. 2023.
8. Atasoy P. KOAH'da patoloji. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni. 2010;1(2):119-23.
9. Boschetto P, Quintavalle S, Miotto D, Lo Cascio N, Zeni E, Mapp CE. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. Journal of Occupational Medicine and Toxicology. 2006;1:1-6.
10. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS medicine. 2006;3(11):e442.
11. Diab N, Gershon AS, Sin DD, Tan WC, Bourbeau J, Boulet L-P, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2018;198(9):1130-9.
12. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, Unalan T, Umut S, Cakir B, et al., editors. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proc Am Thorac Soc; 2006.
13. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. The Lancet Respiratory Medicine. 2022;10(5):447-58.
14. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. The Lancet. 2005;366(9500):1875-81.
15. GOLD. World Lung Day 2022 [Available from: https://goldcopd.org/world-lung-day-2022/.
16. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. The Lancet Respiratory Medicine. 2022.
17. Foreman MG, Campos M, Celedón JC. Genes and chronic obstructive pulmonary disease. Medical Clinics. 2012;96(4):699-711.
18. Ragland MF, Benway CJ, Lutz SM, Bowler RP, Hecker J, Hokanson JE, et al. Genetic advances in chronic obstructive pulmonary disease. Insights from COPDGene. American journal of respiratory and critical care medicine. 2019;200(6):677-90.
19. Silverman EK. Genetics of COPD. Annual review of physiology. 2020;82:413-31.
20. Tosun Ö. Genetik veri içeren klinik veri tabanlarına yönelik analiz yöntemleri. 2012.
21. Başaran S. Genomes, exomes, genotypes. Fetal Tıp ve Prenatal Tanı Kongresi; Ankara2018.
22. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. COPD: Journal of Chronic Obstructive

Pulmonary Disease. 2011;7(1):32-43.
23. Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB, Gharib SA, Loehr LR, Marciante KD, et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. Nature genetics. 2010;42(1):45-52.
24. Wilk JB, Chen T-h, Gottlieb DJ, Walter RE, Nagle MW, Brandler BJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. PLoS genetics. 2009;5(3):e1000429.
25. Faiz A, Rathnayake SN, Ten Hacken NH, Guryev V, van den Berge M, Pouwels SD. Single-nucleotide polymorphism rs2070600 regulates AGER splicing and the sputum levels of the COPD biomarker soluble receptor for advanced glycation end-products. ERJ Open Research. 2021;7(2).
26. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007;316(5826):889-94.
27. Wan ES, Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, et al. Genome-wide association analysis of body mass in chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2011;45(2):304-10.
28. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. American Journal of respiratory and critical care medicine. 1995;152(3):977-83.
29. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary effects of maternal smoking on the fetus and child: effects on lung development, respiratory morbidities, and life long lung health. Paediatric respiratory reviews. 2017;21:27-33.
30. Lugg ST, Scott A, Parekh D, Naidu B, Thickett DR. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. Thorax. 2022;77(1):94-101.
31. Dixon M, Lambing K, Seeman JI. On the transfer of nicotine from tobacco to the smoker: A brief review of ammonia and" pH" factors. Beitrage zur Tabakforschung International. 2000;19(2):103-11.
32. Geiss O, Kotzias D. Tobacco, Cigarettes and Cigarette Smoke-An Overview. 2007.
33. Yaşar Y. TÜRK SİGARALARI DUMANLARINDA NİKOTİN, AZOT OKSİT ve N-NİTROZAMİN DÜZEYLERİ: Atatürk Üniversitesi; 1985.
34. Fields HL, Hjelmstad GO, Margolis EB, Nicola SM. Ventral tegmental area neurons in learned appetitive behavior and positive reinforcement. Annu Rev Neurosci. 2007;30:289-316.
35. Swanson LWn. The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. Brain research bulletin. 1982;9(1-6):321-53.
36. Hendrickson LM, Guildford MJ, Tapper AR. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: common molecular substrates of nicotine and alcohol dependence. Frontiers in psychiatry. 2013;4:29.
37. Cooper E, Couturier S, Ballivet M. Pentameric structure and subunit stoichiometry of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. Nature. 1991;350(6315):235-8.
38. Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2001;70(4):439-46.
39. Dani JA, Radcliffe KA, Pidoplichko VI. Variations in desensitization of nicotinic acetylcholine receptors from hippocampus and midbrain dopamine areas. European journal of pharmacology. 2000;393(1-3):31-8.
40. Mullen J, Wright J, Wiggs B, Pare P, Hogg J. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. Thorax. 1987;42(11):843-8.
41. Sealock T, Sharma S. Smoking cessation. 2018.
42. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto J, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal. 2006;27(3):542-6.

43. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A, editors. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2015: Thieme Medical Publishers.
44. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. American journal of epidemiology. 2002;156(8):738-46.
45. Faruque MO, Vonk JM, Kromhout H, Vermeulen R, Bültmann U, Boezen HM. Airborne occupational exposures and lung function in the lifelines cohort study. Annals of the American Thoracic Society. 2021;18(1):60-7.
46. Organization WH. Population attributable fraction 2004 [PAR]. Available from: https://who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/1287.
47. De Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;183(7):891-7.
48. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes J, Eisner M, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal. 2003;22(3):462-9.
49. Bergdahl I, Toren K, Eriksson K, Hedlund U, Nilsson T, Flodin R, et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. European Respiratory Journal. 2004;23(3):402-6.
50. Bonner JC, Rice AB, Moomaw CR, Morgan DL. Airway fibrosis in rats induced by vanadium pentoxide. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2000;278(1):L209-L16.
51. Churg A, Hobson J, Wright J. Functional and morphologic comparison of silica-and elastase-induced airflow obstruction. Experimental lung research. 1989;15(6):813-22.
52. Shore S, Kobzik L, Long NC, Skornik W, Van Staden C, Boulet L, et al. Increased airway responsiveness to inhaled methacholine in a rat model of chronic bronchitis. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;151(6):1931-8.
53. Jay A. Brown M, MPH. Information on Hazardous Chemicals and Occupational Diseases Search 2023 [Available from: https://haz-map.com/.
54. Guo C, Zhang Z, Lau AK, Lin CQ, Chuang YC, Chan J, et al. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. The Lancet Planetary Health. 2018;2(3):e114-e25.
55. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2016:3079-91.
56. Rafiq R, Aleva FE, Schrumpf JA, Daniels JM, Bet PM, Boersma WG, et al. Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low serum vitamin D: a randomized controlled trial. The American journal of clinical nutrition. 2022;116(2):491-9.
57. (GOLD) GIfCOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021 Report. 2021.
58. Arslan DT, AĞIRBAŞ İ. Sağlık çıktılarının ölçülmesi: QALY ve DALY. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi. 2017;13(1):99-126.
59. Unuvar N. Türkiye hastalik yükü çalişmasi. 2004.
60. Derneği TT. TÜRK TORAKS DERNEĞİ'NİN GOLD 2021 KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) RAPORUNA BAKIŞI. 2021.
61. Szilasi M, Dolinay T, Nemes Z, Strausz J. Pathology of chronic obstructive pulmonary disease. Pathology & Oncology Research. 2006;12:52-60.
62. Chung KF. The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the American Thoracic Society. 2005;2(4):347-54.
63. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. Annual

Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2009;4:435-59.
64. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. Respiratory research. 2006;7(1):1-15.
65. Karakiulakis G, Roth M. Muscarinic receptors and their antagonists in COPD: anti-inflammatory and antiremodeling effects. Mediators of inflammation. 2012;2012.
66. Ikeda T, Anisuzzaman A, Yoshiki H, Sasaki M, Koshiji T, Uwada J, et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and β - adrenoceptors in human airways. British journal of pharmacology. 2012;166(6):1804-14.
67. Derneği TT. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) KORUMA, TANI ve TEDAVİ RAPORU 2014. 2014.
68. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, Bernard S, Whittom F, Killian KJ, et al. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. Journal of Applied Physiology. 1998;84(5):1573-80.
69. Saglam M, Vardar-Yagli N, Savci S, Inal-Ince D, Calik-Kutukcu E, Arikan H, et al. Functional capacity, physical activity, and quality of life in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2015:423-8.
70. Saure E, Eagan T, Jensen R, Bakke P, Johannessen A, Aanerud M, et al. Predictors for PaO2 and Hypoxemic Respiratory Failure in COPD–A Three-Year Follow-up. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;11(5):531-8.
71. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. European Respiratory Review. 2014;23(133):350-5.
72. Hatano S, Strasser T, Organization WH. Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973: World Health Organization; 1975.
73. Derneği TT. PULMONER HİPERTANSİYON TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU. 2020.
74. Sarah B, Ashrith G, Sandeep S. Evaluation, diagnosis, and classification of pulmonary hypertension. Methodist DeBakey cardiovascular journal. 2021;17(2):86.
75. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016;138(1):16-27.
76. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD–implications and relevance for treatment. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2014:1207-24.
77. Araz Ö, Uçar Y, Akgün M. KOAH Alevlenmesi, Alevlenmeler, Alevlenmelerin Önlenmesi, Tedavisi ve Prognostik Anlamı. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2013;1(1):86-97.
78. Bissonnette EY, Lauzon-Joset J-F, Debley JS, Ziegler SF. Cross-talk between alveolar macrophages and lung epithelial cells is essential to maintain lung homeostasis. Frontiers in immunology. 2020;11:583042.
79. Vlahos R, Bozinovski S. Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. Frontiers in immunology. 2014;5:435.
80. Thepen T, Van Rooijen N, Kraal G. Alveolar macrophage elimination in vivo is associated with an increase in pulmonary immune response in mice. J Exp Med. 1989;170(2):499-509.
81. Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: a multifunctional complex. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2004;286(6):C1213-C28.
82. Wong MH, Johnson MD. Differential response of primary alveolar type I and type II cells to LPS stimulation. PLOS one. 2013;8(1):e55545.
83. Ochs M, Hegermann J, Lopez-Rodriguez E, Timm S, Nouailles G, Matuszak J, et al. On top of the alveolar epithelium: surfactant and the glycocalyx. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(9):3075.
84. Altman MC, Reeves SR, Parker AR, Whalen E, Misura KM, Barrow KA, et al. Interferon response to respiratory syncytial virus by bronchial epithelium from children with asthma is inversely correlated with pulmonary function. Journal of Allergy and Clinical Immunology.

2018;142(2):451-9.
85. Jiang‐Shieh YF, Chien HF, Chang CY, Wei TS, Chiu MM, Chen HM, et al. Distribution and expression of CD200 in the rat respiratory system under normal and endotoxin‐induced pathological conditions. Journal of anatomy. 2010;216(3):407-16.
86. Shinohara M, Ohyama N, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H, Ishikawa O, et al. CD47 regulation of epithelial cell spreading and migration, and its signal transduction. Cancer science. 2006;97(9):889-95.
87. Taylor PR, Martinez-Pomares L, Stacey M, Lin H-H, Brown GD, Gordon S. Macrophage receptors and immune recognition. Annu Rev Immunol. 2005;23:901-44.
88. Hickman-Davis JM, O'Reilly P, Davis IC, Peti-Peterdi J, Davis G, Young KR, et al. Killing of Klebsiella pneumoniae by human alveolar macrophages. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2002;282(5):L944-L56.
89. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. The Journal of clinical investigation. 1998;101(4):890-8.
90. Pesci A, Balbi B, Majori M, Cacciani G, Bertacco S, Alciato P, et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal. 1998;12(2):380-6.
91. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;158(4):1277-85.
92. Ohnishi K, Takagi M, Kurokawa Y, Satomi S, Konttinen YT. Matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1998;78(9):1077-87.
93. Müller T, Gebel S. The cellular stress response induced by aqueous extracts of cigarette smoke is critically dependent on the intracellular glutathione concentration. Carcinogenesis. 1998;19(5):797-801.
94. Murgia X, de Souza Carvalho C, Lehr C-M. Overcoming the pulmonary barrier: new insights to improve the efficiency of inhaled therapeutics. European Journal of Nanomedicine. 2014;6(3):157-69.
95. Günes Günsel G, Conlon TM, Jeridi A, Kim R, Ertüz Z, Lang NJ, et al. The arginine methyltransferase PRMT7 promotes extravasation of monocytes resulting in tissue injury in COPD. Nature communications. 2022;13(1):1303.
96. Spix B, Butz ES, Chen C-C, Rosato AS, Tang R, Jeridi A, et al. Lung emphysema and impaired macrophage elastase clearance in mucolipin 3 deficient mice. Nature communications. 2022;13(1):318.
97. Yılmaz Ö. GENETİK VE GELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR I. PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİ. Türk Göğüs Hastalıkları Yeterlilik Kurulu (TGHYK). 2012.
98. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. European Respiratory Journal. 1997;10(10):2260-3.
99. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of α1-antitrypsin augmentation therapy. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;160(5):1468-72.
100. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2015;386(9991):360-8.
101. Agudelo CW, Kumley BK, Area-Gomez E, Xu Y, Dabo AJ, Geraghty P, et al. Decreased surfactant lipids correlate with lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

PloS one. 2020;15(2):e0228279.
102. Parra E, Pérez-Gil J. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. Chemistry and physics of lipids. 2015;185:153-75.
103. Sin DD, Pahlavan PS, Man SP. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? Therapeutic advances in respiratory disease. 2008;2(2):65-74.
104. Mason G, Uszler J, Effros R, Reid E. Rapidly reversible alterations of pulmonary epithelial permeability induced by smoking. Chest. 1983;83(1):6-11.
105. Colmorten KB, Nexoe AB, Sorensen GL. The dual role of surfactant protein-D in vascular inflammation and development of cardiovascular disease. Frontiers in Immunology. 2019;10:2264.
106. Thompson BR. Dysanapsis—once believed to be a physiological curiosity—is now clinically important. American Thoracic Society; 2017. p. 277-8.
107. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2022;206(11):1317-25.
108. Rodriguez-Roisin RM, PhD, FERS. Twenty years of GOLD (1997-2017). The origins.
109. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Balter M, Beauchesne M-F, et al. Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD–2019 update of evidence. Taylor & Francis; 2019.
110. Health NIf, Excellence C. Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing. December. 2018;5:2018.
111. Kong CW, Wilkinson TM. Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD. ERJ Open Research. 2020;6(2).
112. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez M, Izquierdo J, Marrades R, Anto J. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. Thorax. 2003;58(2):100-5.
113. Andersson F, Borg S, Jansson S-A, Jonsson A-C, ERICSSON Å, Prütz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respiratory medicine. 2002;96(9):700-8.
114. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. New England Journal of Medicine. 2009;360(14):1418-28.
115. Stone R, Lowe D, McMillan V. COPD: Who cares when it matters most? National Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Audit Programme: Outcomes from the clinical audit of COPD exacerbations admitted to acute units in England 2014. National supplementary report. 2017.
116. Sharif R, Parekh TM, Pierson KS, Kuo Y-F, Sharma G. Predictors of early readmission among patients 40 to 64 years of age hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. Annals of the American Thoracic Society. 2014;11(5):685-94.
117. Nguyen HQ, Rondinelli J, Harrington A, Desai S, Liu I-LA, Lee JS, et al. Functional status at discharge and 30-day readmission risk in COPD. Respiratory medicine. 2015;109(2):238-46.
118. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, Stenton S, Hickey P, Hughes R, et al. The PEARL score predicts 90-day readmission or death after hospitalisation for acute exacerbation of COPD. Thorax. 2017;72(8):686-93.
119. Park SK, Richardson CR, Holleman RG, Larson JL. Frailty in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey dataset (2003–2006). Heart & Lung. 2013;42(3):163-70.
120. Witt LJ, Spacht WA, Carey KA, Arora VM, White SR, Huisingh-Scheetz M, et al. Weak handgrip at index admission for acute exacerbation of COPD predicts all-cause 30-day readmission. Frontiers in Medicine. 2021;8:611989.
121. Martinez CH, Diaz AA, Meldrum CA, McDonald M-LN, Murray S, Kinney GL, et al. Handgrip strength in chronic obstructive pulmonary disease. Associations with acute exacerbations and body composition. Annals of the American Thoracic Society. 2017;14(11):1638-45.
122. Gray SL, Williams DM, Pulliam CC, Sirgo MA, Bishop AL, Donohue JF. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. Archives of Internal Medicine. 1996;156(9):984-8.

123. Rubenstein LV, Calkins DR, Greenfield S, Jette AM, Meenan RF, Nevins MA, et al. Health status assessment for elderly patients: report of the Society of General Internal Medicine Task Force on Health Assessment. Journal of the American Geriatrics Society. 1989;37(6):562-9.
124. PODSIADLO D, RICHARDSON S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. 1991. FINCH E BROOKS D, STRATFORD P W, MAYO NE Physical rehabilitation outcome measures: a guide to enhanced clinical decision making Canadian Physiotherapy Association. 2002;2:240.
125. Mathias S, Nayak U, Isaacs B. Balance in elderly patients: the" get-up and go" test. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1986;67(6):387-9.
126. Pepin V, Saey D, Laviolette L, Maltais F. Exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms of limitation. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2007;4(3):195-204.
127. ANKARALI S, BAYRAMLAR Z. Aerobik Kapasite ve Bilişsel Performans İlişkisi. Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences. 2019;24(2):159-69.
128. Demir FR. PULMONER EGZERSİZ FİZYOLOJİSİ. 2012.
129. Ekinci YE. Dayanıklılık Sporcularında Oksijen Tüketimi ve Enerji Harcamasının Kalp Atım Hızı İndeks Yöntemi ile Değerlendirilmesi. 2021.
130. Gilbert-Kawai ET, Wittenberg MD. Essential Equations for Anaesthesia: Cambridge University Press; 2014.
131. Sultanov DA. YÜKSEK RİSKLİ OPERASYONLARDA SANTRAL VENÖZ – ARTER CO2 FARKI POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLARI ÖNGÖRMEDE ETKİN MİDİR? : İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ; 2018.
132. Hill A, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. QJM: Quarterly Journal of Medicine. 1923(62):135-71.
133. O’Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis. 1993;148(5):1351-7.
134. O'donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;164(5):770-7.
135. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, McNamara RJ, Spencer LM, Jenkins SC, et al. Australian and N ew Z ealand P ulmonary R ehabilitation G uidelines. Respirology. 2017;22(4):800-19.
136. Gordon CS, Waller JW, Cook RM, Cavalera SL, Lim WT, Osadnik CR. Effect of pulmonary rehabilitation on symptoms of anxiety and depression in COPD: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2019;156(1):80-91.
137. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database of systematic reviews. 2015(2).
138. Alnajada A, Blackwood B, Mobrad A, Akhtar A, Shyamsundar M. High-flow nasal cannula therapy for initial oxygen administration in acute hypercapnic respiratory failure: study protocol of randomised controlled unblinded trial. BMJ Open Respiratory Research. 2021;8(1):e000853.
139. Puhan MA, Gimeno‐Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database of systematic reviews. 2016(12).
140. ARSLAN E, MÜNİROĞLU S. GENÇ FUTBOLCULARDA TREADMİLLE BELİRLENEN MAKSİMAL OKSİJEN TÜKETİMİ İLE YO-YO VE MEKİK TESTİNE VERİLEN PERFORMANS CEVAPLARININ İNCELENMESİ. 2009.
141. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. European Respiratory Journal. 2016;47(2):429-60.
142. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in

chronic respiratory disease. European Respiratory Journal. 2014;44(6):1428-46.
143. Kuran G, Yeldan İ, İşsever H, Erkan F, Gürses HN. Assessment of The Relationship Between Pulmonary Functions, Duration and Severity of Disease With Walking and BODE Index in COPD. 2009.
144. Devrim A, Bilgiç P. SAĞLIĞA İLİŞKİN RİSKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE VÜCUT KÜTLE İNDEKSİNİN KULLANIMI YETERLİ MİDİR? Is the Use of Body Mass Index Sufficient to Assess Health Risks? Bozok Tıp Dergisi. 2019;9(1):144-51.
145. Gologanu D, Ionita D, Gartonea T, Stanescu C, Bogdan MA. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Maedica (Bucur). 2014;9(1):25-32.
146. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. Eur Respir J. 2008;31(3):492-501.
147. Romagnoli S, Peris A, De Gaudio AR, Geppetti P. SARS-CoV-2 and COVID-19: from the bench to the bedside. Physiological reviews. 2020;100(4):1455-66.
148. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. Covid-19 and COPD. European Respiratory Journal. 2020;56(2).
149. Rahbar Saadat Y, Hosseiniyan Khatibi SM, Zununi Vahed S, Ardalan M. Host serine proteases: A potential targeted therapy for COVID-19 and influenza. Frontiers in Molecular Biosciences. 2021;8:725528.
150. Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. Current opinion in pulmonary medicine. 2022;28(2):76.
151. Aveyard P, Gao M, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. The lancet Respiratory medicine. 2021;9(8):909-23.
152. Kotwica A, Knights H, Mayor N, Russell-Jones E, Dassios T, Russell-Jones D. Intrapulmonary shunt measured by bedside pulse oximetry predicts worse outcomes in severe COVID-19. European Respiratory Journal. 2021;57(4).
153. Li KK, Joussen AM, Kwan JK, Steel DH. FFP3, FFP2, N95, surgical masks and respirators: what should we be wearing for ophthalmic surgery in the COVID-19 pandemic? : Springer; 2020. p. 1587-9.
154. Iwasaki A, Putrino D. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID. The Lancet Infectious Diseases. 2023;23(4):393-5.
155. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. bmj. 2021;374.
156. Canbakan DDS. GEBEDE SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARI VE TEDAVİSİ.
157. Salbaş UDE. El Kavrama Gücü Ölçüm Testi 2016 [Available from: https://ftronline.com/el-kavrama-gucu-olcum-testi/.
158. Salbaş UDE. Zamanlı Kalk Yürü Testi 2016 [Available from: https://ftronline.com/zamanli-kalk-ve-yuru-testi/.
159. Press VG, Konetzka RT, White SR. Insights about the economic impact of chronic obstructive pulmonary disease readmissions post implementation of the hospital readmission reduction program. Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2018;24(2):138-46.
160. Ford ES, Murphy LB, Khavjou O, Giles WH, Holt JB, Croft JB. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. Chest. 2015;147(1):31-45.
161. Bansiwal B, V A, Jelia M, Agarwal S. Study on correlation between six minute walk test and BODE index in chronic obstructive pulmonary disease patients. International Journal of Research in Medical Sciences. 2020;8:3911.
162. Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. Chest. 2006;129(3):536-44.