



BÖLÜM 1

TANIMLAMA VE HASTALIĞA GENEL BAKIŞ

ANAHTAR NOKTALAR

- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ); zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur (GOLD 2014).
- Hastalığın en sık görülen semptomları nefes darlığı, kronik öksürük ve kronik balgam çıkarmadır. Hastalığın tanısı için spirometri zorunludur. Kronik semptomları ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan orta-ileri yaşta yetişkinlerde spirometrik incelemede yerleşik hava akımı obstrüksiyonu saptanması tanıyı doğrular.
- KOAİ, tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmasına karşın, kamuoyu ve hekimler tarafından yeterince bilinmeyen, yeterince teşhis edilmeyen ve genellikle yanlış tedavi edilen bir hastalıktır.
- Küresel Hastalık Yüğü Çalışması verilerine göre, KOAİ yılda 2.9 milyon ölüme neden olmaktadır. Günümüzde tüm dünyada 3. ölüm nedeni haline gelen KOAİ, tüm ölümlerin de %5.5'inden sorumludur.
- Türkiye'de solunum sistemi hastalıkları en sık görülen 3. ölüm nedenidir. 2012 yılında gerçekleşen toplam 320.967 ölümden 31.026'si solunum sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşmiştir ve bu ölümlerin de 19.087'si (%61.5) KOAİ nedeniyle dir.
- KOAİ gelişiminde genetik risk faktörlerinin rolü henüz çok iyi aydınlatılmamış olmasına rağmen, sağlıkta eşitsizlik, sigara içimi, özellikle biyomas yakıt kullanımına ikincil iç ortam hava kirliliği ve tozlu-dumanlı işyerlerinde çalışmanın en önemli çevresel risk faktörleri olduğu bilinmektedir.
- Yapılan son çalışmalar, intrauterin dönem ve erken çocukluk döneminde risk faktörleriyle karşılaşmanın, akciğerin maksimum gelişimini engelleyerek

KOAİ gelişimine önemli bir katkıda bulunduğu nu düşündürmektedir.

- İnhalasyon yoluyla alınan zararlı gaz ve partiküller (tütün ve biyomas yakıt dumanı, mesleki toz ve dumanlar vb) KOAİ gelişen hastaların akciğerlerinde abartılı bir inflamatuvar yanıtı neden olurlar. Oluşan kronik inflamatuvar yanıt, parankimal doku harabiyetine (amfizem) ve normal doku tamir ve savunma mekanizmalarında bozulmaya (küçük hava yollarında fibrozis) yol açabilir. Bu patolojik değişiklikler de hava hapsine ve ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına neden olur.

a. TANIMLAMA

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ); zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici özellikteki kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur (GOLD 2014) (1).

Hastalığın en sık görülen semptomları nefes darlığı, kronik öksürük ve kronik balgam çıkarmadır. Hastalığın tanısı için spirometri zorunludur. Kronik semptomları ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan orta-ileri yaşta yetişkinlerde spirometrik incelemede yerleşik hava akımı obstrüksiyonu saptanması (post bronkodilatör FEV₁/FVC < %70) tanıyı doğrular (GOLD 2014). KOAİ, farklı tedavilere farklı yanıtlar veren, fakat henüz çok iyi anlaşılabilen fenotiplere sahiptir. Bu nedenle, bir şemsiye tanımlama veya bir sendrom olarak da değerlendirilebilir. Buna ek olarak, KOAİ genellikle komorbiditelerle birlikte dir. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar ve akciğer kanseri en sık görülen komorbiditelerdir. Genellikle kış aylarında oluşan, semptomlarda artış ve akciğer fonksiyonlarında azalma ile kendini gösteren alevlenmeler, komorbiditeler gibi hastalığın sonuçları üzerinde büyük etkiye sahiptirler.

Hastalık genellikle yavaş bir ilerleme gösterir ve bu nedenle KOAİ'li hastalar erken dönemdeki semptomla-

rını genellikle sigara içiminin veya yaşlanmanın doğal sonucu olarak görürler, ancak semptomları, özellikle nefes darlığı, çok belirgin hale gelince, hastalığın ileri evrelerinde doktora başvururlar.

KOAİ, tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmasına karşın, kamuoyu ve hekimler tarafından yeterince bilinmeyen, yeterince teşhis edilmeyen ve genellikle yanlış tedavi edilen bir hastalıktır.

b. EPİDEMİYOLOJİ

Son 200 yıldır nüfusun giderek yaşlanması ve geleneksel risk faktörlerinin (yetersiz beslenme, kirliliği su, hijyenik olmayan koşullar, ev içi kirlilik vb.) giderek azalması, fakat yeni risk faktörlerinin (tütün, fiziksel inaktivite, obezite, mesleki riskler, hava kirliliği vb.) ortaya çıkması hastalık kalıplarının da değişmesine neden olmuştur (2). Enfeksiyon hastalıkları giderek azalırken, günümüzde kronik hastalıklar en büyük mortalite ve morbidite nedeni haline gelmişlerdir (3). Bugün tüm dünyada ölümlerin %66'sı kronik hastalıklar nedeniyle gerçekleşmektedir. Kalp-damar hastalıkları, kanserler, kronik solunum hastalıkları ve diyabet tüm kronik hastalıkların %80'ini oluşturmaktadır (4). Son 200 yılda, özellikle de 20. yüzyılda (Modern dönem), tüm bu gelişmeler yaşanırken, aynı zamanda yoksulluk, eşitsizlik, işsizlik, sosyal kararsızlık, vahşi ticaret ve küresel dengesizlikler gibi sağlığın sosyal belirleyicileri de giderek kötüleşmeye başlamıştır. Nitekim bu yüzyılda, küreselleşme, hızlı plansız şehirleşme, nüfusun yaşlanması ve batılı yaşam tarzının yaygınlaşması, insan sağlığı büyük oranda etkileyen yeni risk faktörlerinin (tütün kullanımı, iç-dış ortam hava kirlitçiler, allerjenler, mesleki maruziyet, sağlıksız diyet, obezite ve fiziksel aktivite yetersizliği) ortaya çıkmasına neden

olmuştur (Şekil 1) (5). Bu dönemin bir ürünü olan küresel iklim değişikliği, doğanın tahribatı ve ekosistemdeki bozulma da insan sağlığını olumsuz etkileyen bir faktör olarak hayatımıza girmiştir. Tüm bu süreç, içinde yaşadığımız ekonomik ve politik sistemlerden bağımsız değildir.

2010 yılında kronik solunum hastalıkları yüzünden gerçekleşen 3.8 milyon ölümün 2.9 milyonunun nedeni KOAİ'dir (4). KOAİ, tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Neden olduğu büyük ekonomik ve sosyal yük giderek artmaktadır. Hastalığın mortalite, morbidite ve prevalansı ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki değişik gruplarda büyük farklılıklar göstermektedir. KOAİ'nin prevalansı ve hastalık yükünün, risk faktörleriyle (tütün dumanı, iç ortam hava kirliliği ve mesleki maruziyet) sürekli karşılaşma ve dünya nüfusunun giderek yaşlanmasına paralel olarak önümüzdeki yıllarda artmaya devam edeceği öngörülmektedir.

Mortalite: ABD'de yaşa uyarlanmış KOAİ mortalite hızları 1970-2002 arasında ikiye katlanırken, son çalışmalar bazı gelişmiş ülkelerde (Avustralya, İspanya) KOAİ mortalite hızlarında azalma başladığını göstermektedir (6-8). Bu durumun, sigara içme prevalansında ve hava kirliliğindeki azalma ile ilişkili olduğu raporlanmıştır.

Küresel Hastalık Yüğü (KHY) Çalışması verilerine göre (2010), KOAİ yılda 2.9 milyon ölüme neden olmaktadır. Günümüzde tüm dünyada 3. ölüm nedeni haline gelen KOAİ, tüm ölümlerin de %5.5'inden sorumludur (Tablo 1) (4). KOAİ, erken mortaliteden, yüksek ölüm hızlarından ve sağlık sistemine ciddi maliyetten sorumludur.

Morbidite: Morbidite ölçümleri geleneksel olarak, hekime başvuru, acil servise başvuru ve hastaneye yatış rakamlarıyla



yapılmaktadır. Bu veriler genellikle elde edilememekte ve elde edilenlerin güvenilirliği de mortalite verilerine göre oldukça tartışmalıdır (9). Bunun temel nedeni de, ülkelerin sağlık sistemlerinde ve tanı-tedavi pratiğindeki farklılıklar ve komorbiditelerdir. Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hastalık yükünü değerlendirmede "Years of healthy life lost due to disability" "(YLD)" ve "Disability Adjusted Life Years" "(DALY)" ölçütleri kullanılmaktadır. Gerek sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, gerekse erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir ve önümüzdeki yıllarda hastalığın yaygınlaşmasına paralel olarak KOAH'a ikincil YLD ve DALY'nin artması beklenmektedir. Küresel Hastalık Yükü çalışmasına göre 2010 yılında küresel hastalık yüküne (DALY ve YLLs) en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında KOAH, 9. sırada yer almaktadır.

Prevalans: Yapılan KOAH prevalans çalışmaları, kullanılan metoda, tanısalla yöntem ve analitik yaklaşımlara göre büyük farklılıklar göstermektedir. En düşük prevalans tahminleri, hasta ifadesine göre veya doktor tanıları KOAH prevalans değerleridir. Bunun da temel nedeni, hastalığın yeterince bilinmemesi ve yetersiz tanısıdır.

Oniki ülkede yapılan BOLD çalışmasında, 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansının, sabit oran ölçütü (post bronkodilatör FEV₁/FVC<%70) kullanıldığında %25'lere ulaştığını, GOLD evre II+ ölçütü (pb FEV₁/FVC<%70 ve FEV₁< bekleninin %80'i) kullanıldığında ise bu oranın %10.1 olduğu (erkeklerde %11.8, kadınlarda %8.5) gösterilmiştir (10). KOAH tanısında sabit oranın kullanılması, bu oranın yaşla paralel azalması nedeniyle, yaşlı nüfusta yanlış tanıya neden olabilmektedir. Bu nedenle, tanıda spirometrisinin yanı sıra, risk faktörlerine maruziyet ve solunumsal semptomların varlığı veya pb FEV₁< beklenenin %80'i ölçütlerini dikkate almak gerekmektedir.

Son yıllarda birçok gelişmiş ülkede yapılan çalışmalar, bu ülkelerde KOAH insidans ve prevalansda artışın durduğu, hatta bazı ülkelerde (İspanya, Finlandiya) düşmeye başladığını bildirmektedir (6). Buna karşılık, gelişmekte olan ülkelerde KOAH prevalansı, sigara içme yaygınlığının artması ve diğer ölüm hızlarının, özellikle şiddetli enfeksiyonların azalmasına bağlı olarak, belirgin şekilde artmaktadır.

KOAH'ta önemli bir sorun da yetersiz tanıdır. Hastaların %60-85'i halen tanı almamış durumdadır. Tanı almamış bu hasta grubu genellikle hafif-orta şiddette KOAH'a sahiptirler. İspanya'da yapılan bir çalışmada KOAH prevalansı %10 bulunurken, bu hastaların sadece %27'sinin daha önce KOAH tanısı aldıkları görülmüştür (11). Norveç'te yeni yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada, %70'i solunumsal semptomlara sahip olmalarına rağmen, KOAH'lı erkek hastaların sadece %20'sine, kadın hastaların ise ancak %30'una bir doktor tarafından KOAH tanısının konduğu gözlenmiştir (12). BOLD-Adana çalışmasında ise, çalışmasında bu oran %8.4 bulunmuştur (13).

Ekonomik Yük: KOAH'ta doğrudan maliyet (tanı ve tedavi harcamaları) ve dolaylı maliyet (sakatlığın ekonomik sonuçları, kaybedilen iş gücü, erken ölüm, hastalık nedeni ile yapılan aile harcamaları vb) oldukça yüksek düzeydedir. KOAH alevlenmeleri doğrudan maliyetin yaklaşık %60'ına neden olmaktadır. KOAH'ın neden olduğu küresel ekonomik maliyet günümüzde 2.1 trilyon US \$ düzeyindedir ve bu maliyetin 2030 yılına kadar 4.8 trilyon \$'a yükselmesi beklenmektedir (14).

TÜRKİYE'DE KOAH
Türk Toraks Derneği'nin 1992'de kuruluşu ve ardından 1994'de dernek bünyesinde KOAH Çalışma Grubunun kurulması, gerek sağlık görevlileri, gerekse kamuoyunda KOAH'a yönelik farkındalığın artmasında önemli bir rol oynamıştır. Aynı çalışma grubunun 2000 yılında ilk KOAH Tanı ve Tedavi Rehberini yayınlaması ve 2001 yılından itibaren de Dünya KOAH Günü etkinliklerinin başlaması bu farkındalığı daha da ileriye götürmüştür. 2007'de Sağlık Bakanlığı bünyesinde Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programının oluşturulması ve daha sonraki yıllarda her ilde bu programın il kurullarının oluşturulması sorunun ulusal düzeyde ele alınmasına

Tablo 1. Dünyada en sık görülen ölüm nedenleri (2010) (10)

| Hastalıklar | Ölüm sayısı N (x bin) | (2010) (%) | 1990-2010 arası mortalitede değişim (%) |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------|--|
| 1.İskemik kalp hastalıkları | 7029.3 | (13.3) | 35 |
| 2.İNME | 5874.2 | (11.1) | 26 |
| 3.KOAH | 2899.9 | (5.5) | -7 |
| 4.Alt solunum yolu enfeksiyonları | 2814.4 | (5.3) | -18 |
| 5.Akciğer kanseri | 1527.1 | (2.9) | 48 |
| 6.HIV/AIDS | 1465.4 | (2.8) | 396 |
| 7.Diyare | 1445.8 | (2.7) | -42 |
| 8.Yol kazaları | 1328.5 | (2.5) | 47 |
| 9.Diyabet | 1281.3 | (2.4) | 93 |
| 10.Tüberküloz | 1196.0 | (2.3) | -18 |
| Küresel toplam (tüm nedenlerden) | 52769.7 | (100.0) | 13.5 |

olanak sağlamıştır. 2008 yılında çıkarılan 5727 sayılı yasayla yeniden biçimlendirilen “4207 Sayılı Tütün Ürünlerinin Zararlarının Önlenmesi ve Kontrolü Hakkında Kanun” sayesinde yetişkin nüfusta her gün veya arasıra tütün ve tütün mamulleri kullananların oranı %31.3'den, %27'e düşmüştür (15). Bu durum, KOAH'ın en önemli risk faktörü olan sigara ile ilgili önemli bir başarıdır (Tablo 2). Buna karşın, 65+ yaş grubunun tüm nüfus içindeki oranının günümüzde %7.7'ye ulaşması ve bu rakamın 2023 yılında %10.2'ye ulaşacak olması, gelecekte KOAH'ın yükünü ve mortalitesini arttıracak bir faktör olarak görünmektedir (16).

Sağlık Bakanlığınca 2000 yılında yapılan ve Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen Ulusal Hastalık Yükü Çalışmasında, KOAH'ın üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada KOAH'ın, önde gelen hastalık yükü (DALY) nedenleri içinde 8. sırada yer aldığı saptanmıştır (17,18).

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 (13). Aynı çalışmada saptanan hastaların; sadece %8.4'üne daha önce bir doktor tarafından KOAH (kronik bronşit, amfizem, KOAH) tanısı konulduğu, %5.8'ine şimdiki dek, %0.6'sına geçen yıl içinde spirometri yapıldığı ve sadece %2'sine geçen yıl içinde grip aşısı yapıldığı saptanmıştır.

Sağlık Bakanlığınca 2011 yılında yapılan ve sonuçları yeni yayınlanan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışmasında, 15+ yaş grubunda, spirometriye dayalı KOAH prevalansı %5,3, doktor tanı KOAH prevalansı ise %4 olarak bulunmuştur (19). Aynı çalışmada, 40 yaş ve üzeri kişilerde spirometriye dayalı KOAH prevalansı, sabit

oran ölçütü kullanıldığında %6.4 (erkeklerde %7.6, kadınlarda %5.3) bulunmuştur. Ancak, bu çalışmada örneklem grubunun (40088 kişi) sadece %47.5'ine ulaşılabilmesi (yaş bilgisi tam olanlar) ve ulaşılan bu grubun da bir devlet hastanesinde sadece %22.6'sında uygun spirometri yapılabilmemiş olması, sonuçların güvenilirliğine ciddi boyutta gölge düşürmüştür. Bu çalışmanın en önemli çıktıları, KOAH ile ilgili prevalans çalışmalarda bilimsel ilkelere uyumun öneminin anlaşılması ve Türkiye'de spirometriye ulaşım konusunda ve uygun, nitelikli spirometri yapılması konusunda çok ciddi sorunların bulunduğunu göstermiş olmasıdır.

Adana ilinde 2004 yılında yapılan BOLD çalışmasında, KOAH olduğu saptanan hastaların %12.3'ünün hastalıkları ile ilgili ilaç kullandıkları saptanırken, 2011 yılında yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'nda, kendilerine bir doktor tarafından KOAH tanısı konulan hastaların ancak %46.1'inin düzenli ilaç kullandığı görülmüştür. Bu durum, Türkiye'de KOAH'ta yetersiz tanı kadar, yetersiz tedavinin de yaygın olduğunu göstermektedir. Buna karşın, tanı konulan hastalarda aşırı tedavi de çok ciddi boyutlardadır. Sekiz ildeki 11 merkezde (ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumları) 2010 yılında yapılan bir çalışmada, incelenen 719 hastadan GOLD Evre I ve II'deki hastaların (FEV₁ > %50) %79.1'inin rehber önerilerine aykırı olarak inhale kortikosteroid kullandıkları saptanmıştır (20).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine bakıldığında, Türkiye'de 2010, 2011 ve 2012 yıllarında en sık görülen ölüm nedenleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Buna göre, solunum sistemi hastalıkları en sık görülen 3. ölüm nedenidir (21). 2012 yılında gerçekleşen toplam 320.967 ölümden 31.026'si solunum sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşmiştir ve bu ölümlerin de 19.087'si (%61.5) KOAH nedeniyledir (22).

TÜİK tarafından yapılan Türkiye Sağlık Araştırması 2012 verilerine göre ise, 15+ yaş grubunda kendilerinde KOAH bulunduğunu söyleyenlerin oranı %3 (kentlerde %2.5, kırsal alanda %4), kendilerine bir doktor tarafından KOAH tanısı konulduğunu söyleyenlerin oranı ise %2.9 (kentlerde %2.4, kırsal bölgelerde %3.8) bulunmuştur (22).

Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı tarafından KOAH ve astım farkındalığını öğrenmek amacıyla yürütülen bir çalışmada, kent ve kırsal alan-

Tablo 2. Türkiye'de 2008 ve 2012 yıllarında 15 ve daha yukarı yaş gruplarında hergün veya arasıra tütün ve tütün mamulleri kullananların oranları (TÜİK, Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, 2012) (15)

| Yıl | Toplam (%) | Erkek (%) | Kadın (%) |
|------|------------|-----------|-----------|
| 2008 | 31.3 | 47.9 | 15.2 |
| 2012 | 27.0 | 41.4 | 13.1 |

Tablo 3. Türkiye'de 2010, 2011 ve 2012 yıllarında ölüm nedenleri (21)

| | (%) | (%) | (%) |
|--|-------|-------|-------|
| | 2010 | 2011 | 2012 |
| Toplam | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| Dolaşım sistemi hastalıkları | 39.6 | 38.8 | 37.9 |
| Kötü huylu tümörler (malign neoplazmalar) | 21.3 | 21.1 | 21.1 |
| Solunum sistemi hastalıkları | 8.3 | 10.1 | 9.7 |
| Endokrin (iç salgı bezi), beslenme ve metabolizmaya ilgili hastalıklar | 6.4 | 6.3 | 6.0 |
| Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları | 3.7 | 3.7 | 4.3 |
| Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler | 4.4 | 4.1 | 4.1 |
| Diğer (enfeksiyon ve parazit hastalıkları, mental ve davranışsal bozukluklar, kas-iskelet sistemi ve bağ dokusunun hastalıkları vb.) | 16.3 | 15.9 | 16.9 |

da yaşayan 15+ yaş grubundaki 8342 kişiye bir anket uygulanmıştır (23). Bu çalışmada KOAH'ın akciğerlerle ilgili bir hastalık olduğu (%49.6), gelişiminde en önemli etkenin sigara olduğu (%51.1) ve korunma ve tedavide ilk seçeneğin sigaranın bırakılması olduğu (%48) yaklaşık her iki kişiden biri tarafından bilindiği görülmüştür. Buna karşın, KOAH'ın tedavi edilebilir bir hastalık olmasının toplumun ancak %25.2'si tarafından bilindiği saptanmıştır.

İstanbul'daki üç aile sağlığı merkezi, bir üniversite hastanesi ve bir devlet hastanesinde Mayıs 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında hizmet alan 300 KOAH hastası ile yapılan bir çalışmada; bu hastalardan son 6 ayda acile başvuranların oranı %19, hastaneye yatanların oranı %5.3, hastalığı ile ilgili bilgi alanların oranı %49.3 bulunmuştur. Aynı çalışmada, hastaların çoğunluğu tedavi planları yapılırken görüşlerinin alınmadığını (%78), tedaviler konusunda başka seçenekler sunulmadığını (%89), sağlık kontrolleri dışında durumlarını izlemek için kendilerine ulaşılmadığını (%94), diğer sağlık profesyonellerine (%86) ya da programlarına (%94) yönlendirilmediklerini ifade etmişlerdir. Eğitilmiş, hastaneden hizmet alan ve hastalığa ilişkin bilgi alanlarda kronik hastalık yönetimi memnuniyet puan ortalaması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar, hastanelerden ve aile sağlığı merkezlerinden hizmet alan bir grup KOAH hastasının kronik hastalık yönetiminden memnuniyetlerin oldukça düşük olduğunu bildirmişlerdir (24).

Türkiye'de; KOAH'ın neden olduğu hastalık yükü, hastalığın prevalans, insidans, mortalite ve risk faktörleri ile ilgili ulusal düzeyde yeterli veriye hala sahip değiliz. Klinik pratikte hastalığın tanı ve tedavisi ile ilgili sorunların niteliği ve boyutları ile ilgili güvenilir bilgiye de sahip değiliz. Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programının henüz bu bilgilere ulaşamamış olması, hem uygulanan kontrol programının etkinliğini değerlendirmeyi güçleştirmekte, hem de uygun ve etkin bir kontrol programının yürütülmesini engellemektedir. Buna ek olarak, Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Çalışmasında spirometri uygulamalarında saptanan çok ciddi nitelik sorunu, mevcut koşullarda rutin hizmetlerden elde edilen KOAH ile ilgili bilgilerin güvenilirliğini de tartışmalı hale getirmektedir.

c. RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH, genetik duyarlılıkla, çevresel uyarılara maruziyet arasında karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (25). Aktif sigara içimi hastalığın en önemli nedenidir. Ancak, mesleki maruziyet ve iç ortam hava kirliliği de önemli risk faktörleridir. Bunlara ek olarak, yoksulluk, yetersiz beslenme ve fiziksel inaktivite gibi diğer risk faktörleri ise hastalık gelişimi ve prognozla, daha dolaylı ilişkilere sahiptir. Çevresel tütün dumanına maruziyet ve dış ortam hava kirliliği KOAH gelişiminde daha az önemli görünürken, hastalığın kötüleşmesine katkıda bulunurlar (Tablo 4).

Genler: KOAH'ta en iyi bilinen genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir ve hastaların %1-2'sinde görülür. Sigara içiminin eşlik etmesi durumunda, AAT eksikliği panlobuler amfizem gelişme riskini artırır. KOAH gibi karmaşık hastalıklar genellikle gen-çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastalık gelişimi ile ilgili

Tablo 4. KOAH'ta Risk Faktörleri

| | |
|--|--|
| Genetik faktörler | Akciğerlerin büyüme ve gelişmesinde sorunlar |
| Maruziyet | |
| Tütün dumanı | Cinsiyet |
| Organik ve inorganik mesleki toz ve kimyasallar | Yaş |
| Ev içi hava kirliliği (özellikle kapalı alanda biyomas yakıtlarla ısınma ve yemek pişirme nedeniyle) | Solunum yolu enfeksiyonları |
| | Sosyoekonomik düzey |
| | Astım/bronşiyal hiperreaktivite |
| Dış ortam hava kirliliği | Kronik bronşit |

olabilecek birçok aday gen yaygın şekilde araştırılmıştır. TNF-alfa, MMP-9, alfa 1-antikimotripsin (SERPINA 3), glutatyon s-transferaz (GST), vitamin D bağlayan protein, mikrozomal epoxide hidrolaz (mEH) en çok araştırılan genlerdir. Fakat farklı çalışma popülasyonlarında birbirleriyle tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (26). Günümüzde en iyi senaryoda bile raporlanan gen ilişkilerinin KOAH ve akciğer kanseri gelişiminin sadece %5-10'unun açıklanmasından sorumlu olabileceğine inanılmaktadır. Çünkü, gen ifadesi çevresel faktörler ve ırksal temel gibi birçok faktörden değiştirilebilmektedir. Bu durum, KOAH'ın çok yönlü bir hastalık olduğunu, sadece genetik faktörlerden değil, aynı zamanda epigenetik faktörlerden de etkilendiğini ve sonuçta hastalığın karmaşık genetik-epigenetik etkileşimin sonucu geliştiğini düşündürmektedir.

Yaş ve cinsiyet: Yaş, KOAH için bir risk faktörüdür. Fakat, yaşın yaşam boyu toplam maruziyeti mi yansıttığı, yoksa bizzat yaşlanmanın mı hastalık gelişimine katkıda bulunduğu çok iyi bilinmemektedir. KOAH'ın esas olarak bir erkek hastalığı olduğu şeklindeki tarihsel inanışa karşın, son 20 yılda hastalığın prevalansı ve mortalitesi erkekler göre kadınlarda daha fazla artmıştır. Bu değişiklik büyük oranda son 50 yıldaki sigara içme eğilimindeki değişikliğe bağlıdır. Son yıllarda erkek ve kadınların sigara dumanına duyarlılığının büyük olasılıkla hormonal nedenlerden ötürü farklı olduğunu işaret eden çalışmalar yayınlanmıştır (27,28).

Akciğer büyüme ve gelişmesi: Akciğer büyümesi, gebelikte başlayan, doğumdan sonra devam eden, çocukluk ve adolesan dönemlerdeki maruziyetlerden etkilenen bir süreçtir. Gebelikte ve çocuklukta akciğer büyümesini etkileyen herhangi bir faktör(annenin sigara içimi, çocuklukta aktif veya pasif sigara dumanına maruziyet, çocukluk astımı, bronşiyal hiperreaktivite, çocukluk solunumsal enfeksiyonları vb.), KOAH gelişme riskini artırma potansiyeline sahiptir. Ulaşılan maksimum akciğer fonksiyonunun (spirometri ile ölçülen) azalması, KOAH gelişimi için artmış riske sahip bireyleri belirlemede yardımcı olabilir.

1980-1984 yılları arasında yapılan Tucson Çocuk Solunum Çalışmasında 169 yeni doğan çalışmaya alınmış ve FRC düzeyinde maksimal ekspiratuvar akımları (Vmax FRC) ölçülmüş ve bu ölçümler katılımcıların 11, 16 ve 22. yaşlarında tekrarlanmıştır. Bu çalışmada, doğumda en düşük Vmax

FRC'ye sahip yenidoğanların, daha yüksek değerlere sahip olanlara göre, boy, kilo, yaş ve cinsiyete göre uyarlandıktan sonra 22 yaşına kadar en düşük FEV₁, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu çalışma doğumda düşük akciğer fonksiyonlarına sahip olmanın KOAH için bir risk faktörü olduğunu ve KOAH için koruma stratejilerinin fetal dönemde başlaması gerektiğini göstermektedir (29). Aynı çalışmanın verileri kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise, anne/babanın sigara içiminin ve çocuklukta sigara içiminin genç yetişkinlerdeki erken akciğer fonksiyon kaybı üzerinde sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir (30).

Partiküllere maruziyet: KOAH gelişimi için tüm dünyada en yaygın görülen risk faktörü sigara dumanıdır. Sigara içiciler, içmeyenlere göre, daha yüksek solunumsal semptom prevalansına ve akciğer fonksiyon anormalliğine, daha büyük yıllık FEV₁ azalmasına ve daha yüksek KOAH mortalitesine sahiptirler. Diğer tip tütün kullanımı (pipo, puro, nargile vb.) ve çevresel tütün dumanı da akciğerlerin toplam inhale partikül ve gaz yükünü artırarak solunumsal semptomlar ve KOAH gelişimine katkıda bulunabilirler.

ABD Halk Sağlığı Kurumu (US Surgeon General) raporuna göre (2004), KOAH gelişiminden %90 oranında sigara içimi sorumludur. Fakat son çalışmalar, sigara içiminin sorumluluğu ile ilgili bu tahmini %44-45'e düşürmüştür (31,32). Günümüzde sigara içiminin, gelişmiş ülkelerde bile, hastaların sadece %50-70'inde KOAH gelişiminden sorumlu olduğu bildirilmiştir (12). Bu değişimin, gelişmiş batı ülkelerinde sigara içme yaygınlığının azalmasına ikincil olduğu düşünülmektedir. Sağlık Bakanlığınca 2000'de yapılan Ulusal Hastalık Yüklü çalışmasında, Türkiye'de KOAH gelişiminde sigara içiminin sorumluluğu %52 olarak (erkeklerde %70, Kadınlarda %10) bildirilmiştir (13).

İşyerlerinde organik ve inorganik tozlara, kimyasal ajanlara ve dumanlara maruziyet, KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. ABD'de yapılan bir çalışmada KOAH gelişiminde mesleki maruziyetin katkısının %19.2 olduğu, bu değer sigara içmeyenlerde %31.1 olduğu bildirilmiştir (33). ATS tarafından yayınlanan bir raporda ise mesleki maruziyetin KOAH gelişiminde %10-20 oranında sorumlu olduğu bildirilmiştir.

İyi havalanmayan evlerde, iyi çalışmayan sobalar veya açık ateşte yakılan odun, tezek, bitki kökleri ve kömürden kaynaklanan çok yüksek düzeylerde iç ortam hava kirliliği gelişebilmektedir. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar kişi ısınmak ve/veya yemek pişirmek amacıyla biyomas veya kömür kullanmaktadır. (34). Mevcut kanıtlar, biyomas yakıt veya kömürden kaynaklanan iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (35). Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde ısınma ve yemek pişirme amacıyla kullanılan biyomas yakıt (odun, bitki atıkları, tezek vb.) dumanlarına maruziyetin KOAH gelişiminde %30-50 oranında sorumlu olduğu bildirilmiştir (36).

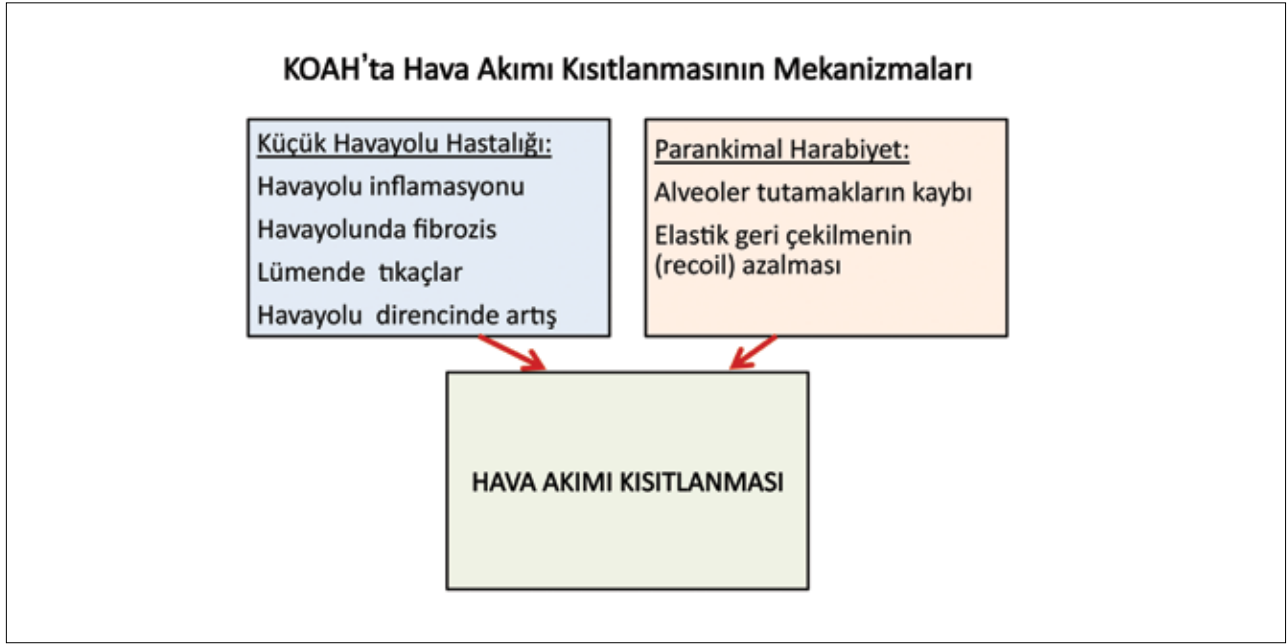
Dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü iyi bilinmemektedir, fakat sigara dumanı ile karşılaştırıldığında bu riskin düşük olduğu görülmektedir (37). Fakat, yüksek düzeydeki şehir hava kirliliğinin kalp ve akciğer hastaları

için zararlı olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde, egsoz gazından kaynaklanan hava kirliliği solunum fonksiyonlarında bozulma ile ilişkilidir.

Son yayınlanan ve 14 ülkede yapılan toplum tabanlı bir BOLD (Burden of Obstructive Lung Diseases) çalışmasında, yerleşik hava akımı obstrüksiyonu saptanan hastaların %28'inin hiç sigara içmemiş kişiler oldukları, bu oranın GOLD evre1+ hastalarda %33, GOLD evreII+ hastalarda ise %23 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, orta-ağır KOAH'a (GOLDII+) sahip olan hiç sigara içmemiş KOAH'lı hastaların üçte ikisinin kadın olduğu raporlanmıştır (38). Hiç sigara içmemiş KOAH'lı hastalarda en önemli risk faktörlerinin artmış ileri yaş, önceki astım tanısı, işyerinde organik tozlara maruziyet, çocuklukta şiddetli solunum sistemi enfeksiyonu öyküsü ve özellikle kadınlarda düşük eğitim düzeyi olduğu raporlanmıştır.

Yoksulluk ve eşitsizlik: Yoksulluk pek çok risk faktörüne maruziyet olasılığını artırdığı için KOAH gelişiminde çok önemlidir (39). Çin'de yapılan bir çalışmada düşük eğitim düzeyi ve düşük ev halkı gelirinin KOAH riskini artırdığı bildirilmiştir (40). İskoçya'da yapılan bir çalışmada multimorbidite prevalansının toplumun en yoksul kesimlerinde %11, en varlıklı kesimlerinde ise %5.9 olduğu ve multimorbiditenin en yoksul kesimlerde 10-15 yıl erken başladığı saptanmıştır (41). Finlandiya-Helsinki'de yapılan toplum tabanlı yeni bir çalışmada mesleğe dayalı sosyoekonomik durumun KOAH ile anlamlı boyutta ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, GOLD kriteri kullanıldığında ve sigara içme durumuna göre uyarlandığında, KOAH prevalansı yönetici, orta-üst düzey memurlarda %2.8 bulunurken, endüstride çalışan işçilerde %10, yardımcı çalışanlarda %10.2 (OR: 3.5) bulunmuştur (42). Bu bulgu, meslekte kendisini yansıtan sosyo-ekonomik durumun KOAH için anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Mesleğe yansıyan sosyo-ekonomik durum, sadece olası mesleki maruziyetlerden dolayı değil, aynı zamanda yaşam tarzı nedeniyle değişik risk faktörlerine maruziyete (çevresel tütün dumanı, diğer iritanlar, eğitim düzeyi vb.) de neden olduğu için KOAH gelişiminde rol oynamaktadır. Yoksulluk ve eşitsizlik aynı zamanda sağlık hizmetlerine ulaşımı da olumsuz etkilemektedir. Nitekim, Danimarka'da yapılan yeni bir çalışmada, KOAH tanısı konulmuş hastalardan, özellikle erkeklerde, işsiz olanların geçen 18 ay içinde spirometriye daha az ulaşabildiklerini gösterilmiştir (43).

Astım/Bronşiyal hiperreaktivite: Astım KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Fakat mevcut kanıtlar henüz bu ilişkiyi kesinleştirmiş değildir. Yapılan çalışmalarda astımlı hastaların yaklaşık %20'sinde geri dönüşümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği ve difüzyon kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (6). Bir diğer çalışmada da erişkin astımlı kişilerde, astımı olmayan erişkinlere göre zaman içinde KOAH gelişme riskinin 12 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Klinik olarak astım tanısı olmadan da bronşiyal hiperreaktivite (BHR) bulunabilir. BHR, hem genel popülasyonda KOAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü işlevi görebilir, hem de hafif KOAH'lı hastalarda aşırı FEV₁ azalması için bir risk göstergesi olabilir (44).



Şekil 2. KOAH'ta hava akımı kısıtlanması

Kronik Bronşit: Fletcher ve arkadaşlarının çalışmasında kronik bronşit varlığının akciğer fonksiyonlarındaki azalma ile ilişkili olmadığı bildirilmesine rağmen, daha sonra yapılan çalışmalarda mukus hipersekresyonu ile FEV₁'deki azalma arasında bir ilişki bulunduğu ve kronik bronşit varlığının KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1,45).

Enfeksiyonlar: Çocukluk döneminde geçirilen solunum sistemi enfeksiyonlarının, erişkin dönemde akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunumsal semptomlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyonlar KOAH alevlenmelerinde rol oynamakla birlikte, hastalık gelişimindeki etkileri çok açık değildir. Daha önce tüberküloz geçiren kişilerin %26-68'inde hava akımı obstrüksiyonu geliştiği, tüberkülozun hava akımı obstrüksiyonu gelişme riskini 2-6 kat artırdığı bildirilmiştir (46,47). Buna ek olarak tüberküloz, hem KOAH'ın ayırıcı tanısında, hem de bir komorbidite olarak dikkate alınmalıdır. HIV enfeksiyonunun da sigara ile ilişkili amfizem gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir.

d. PATOLOJİ

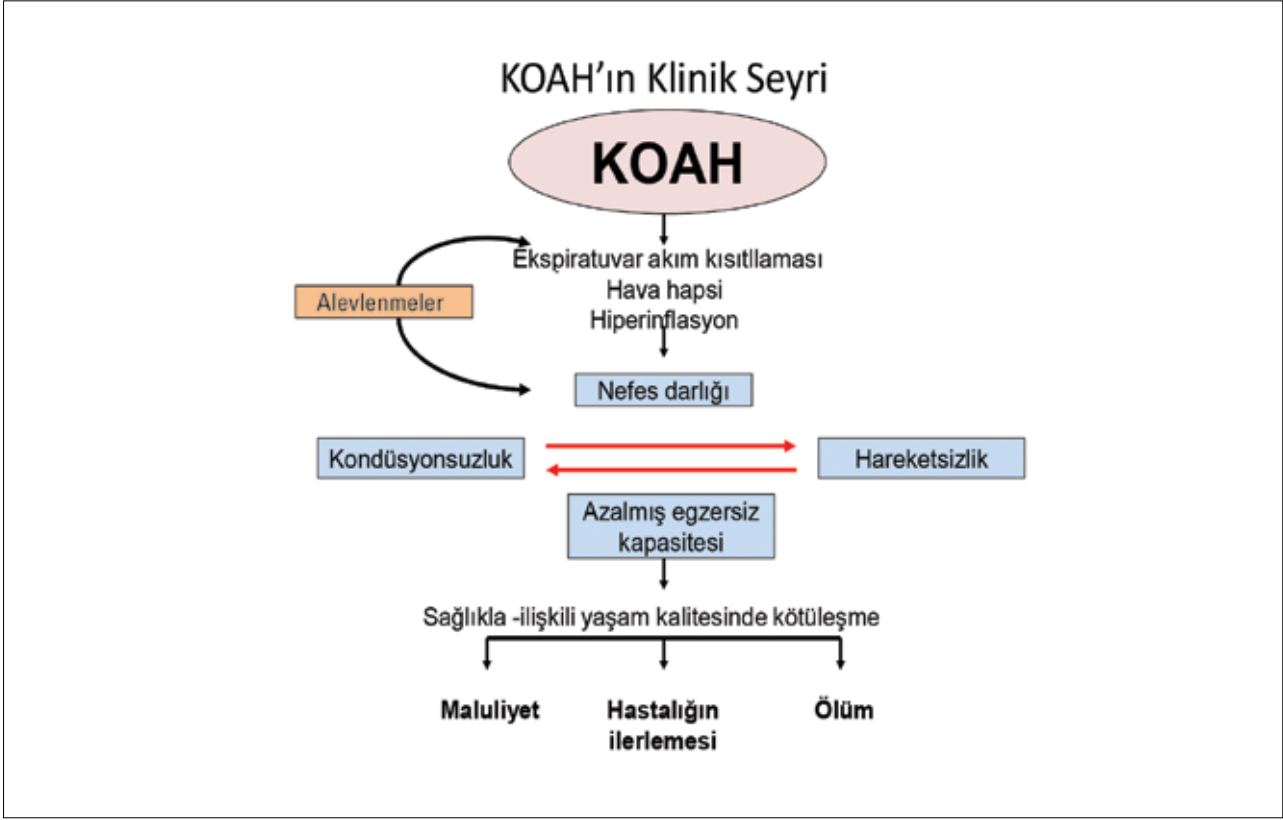
İnhalasyon yoluyla alınan zararlı gaz ve partiküller KOAH gelişen hastaların akciğerlerinde abartılı bir inflamatuvar yanıtı neden olurlar. Oluşan kronik inflamatuvar yanıt, parankimal doku harabiyetine (amfizem) ve normal doku tamir ve savunma mekanizmalarında bozulmaya (küçük hava yollarında fibrozis) yol açabilir. Bu patolojik değişiklikler de hava hapsine ve ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına neden olur.

KOAH'a özgü patolojik değişiklikler hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda gözlenir. Bu patolojik değişiklikler; akciğerin farklı bölgelerinde sayıları artmış özel inflamatuvar hücre tiplerini içeren kronik inflamasyon ve tekrarlayan zedelenme ve tamir süreçleri sonucu gelişen yapısal değişikliklerdir. Genel olarak bakıldığında, hava yollarındaki inflamatuvar ve yapısal değişiklikler hastalık ilerledikçe artar ve sigara içiminin bırakılmasına rağmen devam eder (1,48).

e. PATOGENEZ

KOAH'ın temel özelliği, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır. Küçük hava yollarının yeniden yapılanması ve parankim amfizematöz yıkımı sonucu elastik geri çekim gücünün (recoil) azalması, FEV₁'in ilerleyici azalmasına, akciğerlerin ekspirasyonda yeterince boşalamamasına ve sonuçta statik ve dinamik hiperinflasyona neden olur (Şekil 2, 3). Küçük hava yolu duvarının kalınlaşması ve akciğer doku harabiyetine yol açan mekanizmalar çok iyi bilinmemektedir. Fakat, sürecin karmaşık genetik belirleyiciler, akciğer büyümesi ve çevresel uyaranlar zemininde birbiriyle etkileşim halindeki çok faktörlü patobiyolojik bir süreç olduğu düşünülmektedir. KOAH patogenezindeki karmaşıklık, kendini büyük farklılıkları olan klinik fenotipler şeklinde gösterir (1,48). KOAH patogenezinde rol oynadığı düşünülen mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir.

- 1. Kronik inflamasyon:** KOAH'ın karakteristik özelliği, sigara dumanı inhalasyonuna yanıt olarak, sigara içen fakat akciğer hastalığı olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, akciğerde abartılı bir kronik inflamasyonun gelişmesidir. Genetik duyarlılık, epigenetik değişiklikler gibi konakçı faktörleri ve oksidatif stres gibi faktörler inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunurlar (6). KOAH'lı hastalarda, sigara içiminin bırakılmasından sonra hava yolu inflamasyonu devam eder. İlerlemiş KOAH ve amfizeme sahip hastaların bir kısmında otoimmünite akciğerde inflamasyonun devam etmesine katkıda bulunabilir. Fakat, inflamasyonun devamında başka mekanizmalar da rol oynamaktadır.
- 2. Proteaz-antiproteaz dengesizliği:** En genel ifade ile amfizem proteazlarla antiproteazlar arasındaki dengesizlikten oluşur ve bu dengesizlik durumu akciğer parankiminde yıkımla sonuçlanır. Klasik örnek olan alfa-1 antitripsin eksikliğinde erken yaşlarda, proteaz-antiproteaz dengesizliği nedeniyle proteolitik aktivitenin artması, amfizem gelişimine yol açar.



Şekil 3. KOAİ'ta hiperinflasyon ve dispne

Sigara dumanı veya biyomas maruziyeti, akut pulmoner yanıtı tetikleyerek alveoler makrofajları aktive eder ve nötrofillerin akciğerlere girişini sağlar. Buna ek olarak endojen antiproteazları inaktive edebilir. Sigara dumanına maruziyet devam eder ve kronikleşirse, akciğerlerde makrofaj, nötrofil ve CD8+T hücrelerinin birikimi devam eder. Makrofaj ve nötrofiller birçok proteaz (nötrofil elastaz, proteinaz-3, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve kathepsinlerin salınmasına neden olurlar. Bu proteazlar birbirlerini aktive ederek veya onların endojen inhibitörlerini inhibe ederek birbirlerini desteklerler.

3. **Oksidan-antioksidan dengesizliği:** KOAİ'li hastaların akciğerlerinde oksidan-antioksidan dengesizliği aşırı oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres sigara içicilerde sadece hava yolu inflamasyonunu şiddetlendirmez, aynı zamanda akciğer yapısal hücrelerinin (özellikle alveoler epitelyum ve endotel hücreleri) ölümünü (apoptozis) uyarır. Akciğerde yapısal hücrelerin ölümü ve yenilenmesi arasındaki dengenin bozulması, alveoler septumun yıkımına katkıda bulunur ve amfizeme yol açar.
4. **Yaşla ilgili değişiklikler ve hücresel yaşlanma (senescence):** Yaşla ilgili değişiklikler ve hücresel yaşlanma, akciğerlerin tekrarlayıcı sigara dumanı maruziyetine bağlı zedelenmelerine yanıt olarak gelişen doku tamirini ileri derecede bozar. Akciğer amfizemi ve hücresel yaşlanma bazı ortak özelliklere sahiptir: yaşlılık, hücrelerin çoğalma özelliğini kaybetmesine fakat metabolik olarak aktivitelerini sürdürmesine yol açar. Bu durum, inflamasyonda artışa, hücre tamirinde azalmaya ve bireyleri karsinogenezise eğilimli hale getirir.

5. **Otoimmünite:** İlerlemiş KOAİ'li hastalarda B-hücre lenfoid folliküllerinin varlığı ve bir grup KOAİ'li hastanın serumunda farklı otoantikorların saptanması, KOAİ'nin otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilmesine neden olmuştur. Bazı çalışmalarda KOAİ'li hastalarda amfizem şiddeti ile korelasyon gösteren antielastin antikorlar ve Th1 yanıtın varlığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise bu bulgu gösterilememiş, hastalık durumunun değil, tütün dumanına maruziyetin antielastin konsantrasyonunun ana belirleyicisi olduğu bildirilmiştir.

6. **KOAİ ve enfeksiyonlar:** Solunum sistemi enfeksiyonları KOAİ'nin seyrini ve patogenezini en az iki şekilde etkiler: (a) Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar alevlenmelerin en önemli nedenidir. Hava akımı obstrüksiyonu ilerledikçe, alevlenmelerin sıklığı da büyük oranda artar. (b) Alt solunum yollarının solunumsal patojenlerle kolonizasyonu ve kronik enfeksiyonu stabil KOAİ'li hastalarda inflamasyonun şiddetlenmesine ve sürmesine neden olabilir. Hastalık şiddetlendikçe, kronik bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyonun sıklığı artar.
7. **İmmün düzenlemede bozulma:** Düzenleyici T lenfositler (Treg) immün yanıtın hafifletilmesi, kontrolsüz inflamasyonun gelişimini önler. KOAİ'li hastaların akciğerlerinde ise bu hücrelerin azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın proinflamatuvar T-helper-17 hücreleri artar. Bu durum KOAİ'ta immün düzenlemenin bozulduğunu düşündürmektedir.
8. **Tamir mekanizmalarında bozulma:** Akciğer homeostazının sürdürümü için hücresel apoptozis ve matriks yıkımı sürekli olarak hücresel yenilenme ve matriks

tamiri ile kompanse edilir. Akciğerdeki yerleşik stem hücreler epitel hasarı ile aktive olurlar. Fakat sigara dumanı alveoler tamiri sınırlar, fibrozise neden olan transforming büyüme faktörü-beta'nın da dahil olduğu tamir sürecinin yönetimini bozar. Altta yatan moleküler uyarılar henüz çok iyi bilinmemekle birlikte, KOAH'ta tamir mekanizmaları sonunda yetersiz hale gelir.

f. FİZYOPATOLOJİ

Günümüzde, KOAH'ın altında yatan hastalık süreçlerinin nasıl bu hastalığa özgü fizyolojik anormalliklere ve semptomlara yol açtığı iyi bilinmektedir. Örneğin, periferik hava yollarının inflamasyonu ve daralması FEV₁'de azalmaya yol açarken, amfizeme ikincil parankimal yıkım da hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunmakta ve gaz değişimini azaltmaktadır (1, 46,49).

- 1. Aşırı Mukus Sekresyonu:** Mukus hipersekresyonu kronik bronşitin bir özelliğidir ve hava akımı kısıtlanması ile zorunlu bir ilişkiye sahip değildir. Benzer şekilde, KOAH'lı hastaların tümü de semptomatik mukus hipersekresyonuna sahip değildir. KOAH'ta mukus hipersekresyonunun nedeni, kronik hava yolu iritasyonuna bağlı olarak goblet hücrelerinin sayısında artış ve submukozal bezlerin genişlemesidir.
- 2. Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi:** KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu eforla daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve luminal eksüdasyon yaygınlığı FEV₁'de ve FEV₁/FVC oranındaki azalma ve muhtemelen KOAH'ın tipik bir özelliği olan hızlanmış FEV₁ azalması ile ilintilidir. Bu periferik hava yolu obstrüksiyonu ekspirasyonda havayı giderek artan oranlarda tutar ve bu durum hiperinflasyonla sonuçlanır. Hiperinflasyon, özellikle egzersiz sırasında (dinamik hiperinflasyon) fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırarak, inspiratuvar kapasiteyi azaltır. Bu durum, dispne ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur (Şekil 3) (1).
- 3. Gaz Değişimi Anormallikleri:** KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Gaz değişimi anormallikleri hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır. Genellikle hastalık ilerledikçe oksijen ve karbondioksit gaz değişimi kötüleşir. Ventilasyondaki azalma, ventilatuvar dürtünün azalmasına bağlı olabilir. Bu durum; şiddetli obstrüksiyon, hiperinflasyon ve ventilatuvar kas bozulmasının neden olduğu solunum işindeki artışa bağlı azalmış ventilasyonla birlikte olduğunda karbondioksit birikimine neden olabilir. KOAH'ta hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, V/Q dengesizliğidir. Alveoler ventilasyondaki anormallik ve pulmoner damar yatağının azalması V/Q dengesizliğini daha da bozar.
- 4. Pulmoner Hipertansiyon:** KOAH'ta hastalığın ileri evrelerinde hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir.

KOAH'ta pulmoner hipertansiyon esas olarak küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonuna bağlıdır. Daha sonra bu durum intimal hiperplazi ve daha sonra düz kas hipertrofisi/hiperplazisini içeren yapısal değişiklikler ile sonuçlanır.

- 5. Sistemik Özellikler:** KOAH'lı hastaların çoğunun komorbiditeye sahip olduğu ve komorbiditelerin hastaların yaşam kalitesi ve yaşam süresine büyük etki yaptığı giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Hava akımı kısıtlanması ve özellikle hiperinflasyon kardiyak fonksiyonları ve gaz değişimini etkilemektedir. KOAH'ta akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanı sıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer periferindeki inflamasyon TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Ataklar sırasında bu artış daha da belirgindir. Sistemik inflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksi gelişimine katkıda bulunmakta, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, anemi, diyabet, metabolik sendrom ve depresyon gibi komorbiditelerin gelişimini başlatabilmekte veya şiddetini arttırabilmektedir. Kandaki CRP düzeyleriyle hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti (FEV₁, FVC, IC/TLC, GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır (45).
- 6. Alevlenmeler:** KOAH'ta solunumsal semptomların alevlenmesi sık görülür. Alevlenmelerin başlıca nedenleri; bakteriyel veya viral enfeksiyonlar, çevresel kirlenmeler veya bilinmeyen nedenlerdir. Pnömoni, tromboemboli ve kalp yetmezliği gibi durumlar, alevlenmeye benzer bir tablo oluşturabildikleri gibi, varolan bir alevlenmeyi şiddetlendirebilirler. Alevlenme sırasında hiperinflasyonda artış ve ekspiratuvar akımlarda azalma olur ve bu durum dispneye artışa yol açar. Ventilasyon/perfüzyon dengesindeki bozulma da hipoksemiye yol açar.

SONUÇ

KOAH, tüm dünyada, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde giderek artan önemli bir küresel sağlık sorunudur. Buna karşın, hastalık kamuoyu ve sağlık görevlilerince iyi bilinmemekte ve hastaların yarından fazlası henüz teşhis edilmiş durumdadır. Son yirmi yılda KOAH konusunda önemli gelişmeler sağlanmasına rağmen, neden sigara içicilerin küçük bir kısmında KOAH geliştiğini, sigara içimi ve biyomas duman maruziyetine ek olarak farklı risk faktörleri arasındaki karmaşık etkileşimi, hastalığın altında yatan inflamatuvar süreçle patofizyoloji ve hastalığın gelişimi arasındaki ilişkiyi ve sigaranın bırakılmasından sonra inflamasyon ve hastalık gelişiminin devam etmesinin mekanizmalarını henüz bilmiyoruz.

Türkiye'de KOAH'ın neden olduğu hastalık yükü, hastalığın prevalans, insidans, mortalite ve risk faktörleri ile ilgili ulusal düzeyde yeterli veriye hala sahip değiliz. Klinik pratikte hastalığın tanı ve tedavisi ile ilgili sorunların niteliği ve boyutları ile ilgili güvenilir bilgiye de sahip değiliz. Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını Önleme ve Kontrol

Programının henüz bu bilgilere ulaşamamış olması, hem uygulanan kontrol programının etkinliğini değerlendirmeyi güçleştirmekte, hem de uygun ve etkin bir kontrol programının yürütülmesini engellemektedir. Buna ek olarak, spirometri uygulamalarında saptanan çok ciddi nitelik sorunu, mevcut koşullarda rutin hizmetlerden elde edilen bilgilerin güvenilirliğini de tartışmalı hale getirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
3. Paczek L, Nowak M. The paradox of the 21 st century-is there really an epidemic of most common killers? *Int J Gen Med* 2011;4:799-802.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
5. WHO. Global surveillance, prevention and control of Chronic Respiratory Diseases. A comprehensive approach. Geneva 2007.
6. Decramer M, Janssen W, Miravitlis M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012;379:1341-51.
7. Abramson M. Declining COPD mortality: is the epidemic over?. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1-3.
8. Lopez-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994-2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med* 2014;2:44-53.
9. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188-207.
10. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
11. Miravitlis M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of underdiagnosis COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-8.
12. Waatevik M, Skorge TD, Omenaas E, et al. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respir Med* 2013;107:1037-45.
13. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006;3:543.
14. Bloom D, Cafiero ET, Abrahams-Gessel S, et al. The global economic burden of non-communicable diseases: a report by the World Economic Forum and the Harvard School of Public Health, September 2011. Geneva, Switzerland: World Economic Forum. 2011
15. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2012. TÜİK Haber Bülteni 2012; Sayı 13142.
16. İstatistiklerle Yaşlılar, 2012. TÜİK Haber Bülteni 2013; Sayı: 13466.
17. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Turkey 2006.
18. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey, 2006.
19. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909, Ankara, 2013.
20. Şen E, Güçlü SZ, Kibar I ve ark. Türkiye'de göğüs hastalıkları pratiğinde KOAH hastalarının evrelere göre dağılımı ve tedavi yaklaşımları: Çok merkezli gerçek yaşam çalışması (abstract). Türk Toraks Derneği 17. Yıllık Kongresi 2014; Antalya: SS115
21. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2010, 2011, 2012. TÜİK Haber Bülteni 2013; Sayı: 15847.
22. TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması 2012.
23. Yıldız F, Bingöl-Karakoç G, Ersu-Hamutçu R, et al. Türkiye'de astım ve KOAH farkındalığının değerlendirilmesi. *Tüberk Toraks* 2013;61:175-82.
24. Üstünova E, Nahcivan N. Toplumda Yaşayan KOAH'lı Bireylerin Kronik Hastalık Yönetimine İlişkin Algıları ve İlişkili Faktörler. 16. Ulusal Halk Sağlığı Kongre Kitabı, Antalya 2013, sah: 219
25. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD Project. *Eur Respir J* 2012;39:1343-53.
26. Foreman MG, Campos M, Celedón JC. Genes and chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 2012;96:699-711.
27. Kamil F, Pinzon I, Foreman MG. Sex and race factors in early onset COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:140-4.
28. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Trans Res* 2013, May 15 [Epub ahead of print]
29. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
30. Guerra S, Stern DA, Zhou M, et al. Combined effect of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. *Thorax* 2013;68:1021-8.
31. Soriano JB, Rodriguez-Roisin R. Chronic obstructive pulmonary disease overview. *Epidemiology, risk factors and clinical presentation. Proc Am Thorac Soc* 2011;8:363-7.
32. Lindberg A, Bjerg-Backlund A, Ronmark E, et al. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2006;100:264-72.
33. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
34. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
35. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.
36. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12-Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003;8:192-8.
37. Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:564-69.
38. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers. *Chest* 2011;139:752-63.
39. Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD* 2012;9:216-26.
40. Yin P, Zhang M, Li Y, Jiang Y, Zhao W. Prevalence of COPD and its association with socioeconomic status in China: findings from China Chronic Disease Risk Factor Surveillance 2007. *BMC Public Health* 2011;22:11:586.
41. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380:37-43.

42. Kainu A, Rouhos A, Sovijarvi A, et al. COPD in Helsinki, Finland: socioeconomic status based on occupation has an important impact on prevalence. *Scand J Public Health* 2013;41:570-8.
43. Koefoed MM, Sondergaard J, Christensen RD, Jarbol DE. Influence of socioeconomic and demographic status on spirometry testing in patients initiating medication targeting obstructive lung disease: a population-based cohort study. *BMC Public Health* 2013;13:580.
44. De Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
45. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 17-27
46. Brashier BB, Kodgule R. Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Assoc Physicians India* 2012;60:17-21.
47. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factor, prevalence and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.
48. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 71-86
49. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical integrative physiology. *Clin Chest Med* 2014; 35: 51-70