

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Ali KOCABAŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
e-mail: kocabasa@gmail.com

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur (1). Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. GOLD tarafından 2006 yılında önerilen yeni tanımlamada, yukarıdaki tanımlamaya ek olarak KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğu, akciğer dışı etkilerinin ve ek hastalıkların hastalığın şiddetini etkilediği vurgulanmıştır (2).

KOAH, tüm dünyada önemli ve giderek artan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Buna karşın hastalık yeterince bilinmemekte, yeterince tanı konulmamakta, yanlış tanı konulmakta ve yeterince tedavi edilmemektedir.

Geçmişte KOAH'ın genel kabul gören bir tanımlamasının bulunmayışı, hastalığın prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi ile ilgili gerçek bilgilerin elde edilmesini güçleştirmiştir. KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince tanı konulmaması, hastalıkla ilgili raporlamanın yetersiz kalmasına yol açmıştır. Bu nedenle, sağlık personeli arasında KOAH konusundaki farkındalık, sağlık hizmetlerinin kronik hastalıklarla ilgili organizasyonu ve KOAH'la ilgili ilaçların varlığına bağlı olarak ülkeler arasında hastalık yükü ile ilgili verilerde büyük farklılıklar gözlenmiştir. Fakat 2003 yılında GOLD tarafından KOAH'ın tanısı ve şiddeti konusunda önerilen spirometrik eşiğin yaygın kabul görmesi, 2002 yılında uluslararası düzeyde KOAH'ın yükünü araştırmada standart bir yöntem geliştiren BOLD'un kurulmuş olması, KOAH'ın doğal seyrini daha iyi tanımlamaya yönelik büyük, uzun erimli kohort çalışmalarının planlanması ve GOLD'un 70'den fazla ülkede KOAH'ın önemi konusunda bilinç yaratma ve hastalık ile ilgili daha pozitif mesaj vermesi çabaları bu konuda önemli değişiklikler yaratmıştır (3).

KOAH'ın yükü birçok yolla değerlendirilebilir. Bunlar: mortalite, morbidite, prevalans, sakatlığa uyarlanmış yaşam yılları (DALY), maliyet ve yaşam kalitesidir. Bu bölümde sadece mortalite, morbidite, prevalans ve maliyet üzerine odaklanılacaktır.

DÜNYADA KOAH SORUNU

Mortalite

Mortalite verileri kolaylıkla elde edilebilir olmalarına karşın, KOAH terminolojisinin farklı kullanımları, genel kabul gören tanısal standartların bulunmayışı nedeniyle bu verilerin güvenilirlikleri sınırlıdır. ICD kodlamasının 1970'lerden sonra yapılan 9 ve 10. gözden geçirmelerinden sonra KOAH tanımlaması doğru bir şekilde uluslararası hastalık sınıflandırımında kullanılmaya başlanmıştır. Buna karşın KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince teşhis edilememiş olması, hala mortalite verilerinin güvenilirliğini olumsuz yönde etkilemeyi sürdürmektedir (4-6). Buna ek olarak birincil ölüm nedeni olmasına karşın ölüm raporlarında KOAH genellikle katkıda bulunan neden olarak belirtilmekte veya hiç belirtilmemektedir ki bu da mortalite hızlarının olduğundan daha az gösterilmesine neden olmaktadır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastaların ölüm kayıtlarının sadece %57'sinde KOAH'ın birincil ölüm nedeni veya ek hastalık olarak belirtildiği bildirilmiştir (7). Tüm bu sorunlara karşın, KOAH günümüzde önemli ve giderek artan ölüm nedenlerinden biridir. DSÖ'ye göre 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmüştür ve bu ölümlerin yarısı, çoğu Çin'de olmak üzere Batı Pasifik bölgesinde gerçekleşmiştir. Gelişmiş ülkelerde KOAH ikincil ölüm sayısının ise yılda yaklaşık 300 bin civa-

rında (tüm ölümlerin yaklaşık %10'u) olduğu bildirilmiştir (8). DSÖ tahminlerine göre KOAH 2030 yılında en yaygın 4. ölüm nedeni haline gelecektir (tablo 1).

Son 30-40 yılda KOAH'dan ölümler giderek artmaktadır. 1965-1998 yılları arasında ABD'de erkeklerde koroner arter hastalığından ölümler %59, inmeden ölümler % 64 ve diğer kardiyovasküler hastalıklardan ölümler %35 azalmasına karşın, aynı dönemde KOAH'dan ölümler %163 artmıştır (2). Kanada'da da benzer artışlar izlenmektedir. Buna karşın bazı Avrupa ülkelerinde mortalitede azalmalar başlamıştır. KOAH'la ilişkin ölümlerdeki artışta sigara içme salgınındaki artış ve toplumun, özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaş yapısındaki değişiminin büyük katkısı bulunmaktadır. 2002 yılında dünyada 60 yaş üstü nüfusun oranı %10 iken (629 milyon), bu oranın 2020 yılında % 20'ye ulaşacağı (2 milyar) beklenmektedir (9). Dünyada demografik yapıdaki değişim, sigara içme epidemisindeki değişimden daha hızlı seyretmekte ve KOAH'daki artışta daha belirleyici işlev görmektedir.

KOAH genellikle yaşlıların ve sigara içen erkeklerin hastalığı olarak algılanır. Oysa ABD'de 2000 yılında ilk kez KOAH'dan ölen kadın sayısı, erkeklerin sayısını geçmiştir. Bu durum, ABD'de kadınların sigara içme oranlarındaki artışa, daha uzun yaşamalarına ve sonuçta KOAH gelişme riskine daha fazla sahip olmalarına bağlanmaktadır (10). Gelişmekte olan ülkelerde ise KOAH'dan ölümler hala erkekler arasında daha fazladır. Çünkü KOAH mortalite eğilimi, sigara içme epidemisini 20-30 yıl ara ile izlemektedir.

Morbidite

Morbidite ile ilgili değerlendirmede geleneksel olarak poliklinik sayıları, acil servis başvuruları, hastaneye yatışlar gibi ölçütler kullanılmaktadır. Fakat morbiditeyi değerlendirmede kullanılan ölçütler, hastane yatak sayısı, birinci-ikinci basamak sağlık kuruluşları arasındaki sevk zinciri vb dış faktörlerden etkilenmeye eğilimli oldukları için, mortalite verilerinden daha az güvenilirdir. Buna rağmen, morbidite verileri sağlık hizmetlerine gereksinimi tahmin etmede yararlı olabilir (3). Son yıllarda DSÖ tarafından morbiditeyi veya hastalık yükünü değerlendirmede YLD ve DALY ölçütü 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 (tablo 2).

Prevalans

KOAH prevalansını değerlendirmede birçok yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlar; kişilerin verdiği bilgiye dayalı doktor tanımlı KOAH prevalansı, anketlerle sorgulanan solunumsal

Tablo 1. Dünyada önde gelen 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yerlerinin değişimi

Hastalık	2002 sırası	2030 sırası
İskemik kalp hastalığı	1	1
Serebrovasküler hastalık	2	2
Alt solunum yolu enfeksiyonları	3	5
HIV/AIDS	4	3
KOAH	5	4
Perinatal durumlar	6	9
Diyare ile ilişkili hastalıklar	7	16
Tüberküloz	8	23
Trakea, bronş, akciğer kanserleri	9	6
Trafik kazaları	10	8

Tablo 2. Dünyada önde gelen 11 DALY nedeninin 2002-2030 yılları arasında DALY sıralamasındaki yerlerinin değişimi

Hastalık	2002 sırası	2030 sırası
Perinatal nedenler	1	5
Alt solunum yolu enfeksiyonları	2	8
HIV/AIDS	3	1
Unipolar depresif hastalıklar	4	2
Diyare ile ilgili hastalıklar	5	12
İskemik kalp hastalıkları	6	3
Serebrovasküler hastalıklar	7	6
Yol trafik kazaları	8	4
Malarya	9	15
Tüberküloz	10	25
KOAH	11	7

semptomların prevalansı ve spirometri ile hava akımı kısıtlanmasının varlığına dayalı prevalans (bronkodilatör testi ile birlikte veya değil). Kullanılan yöntemle bağlı olarak farklı prevalans değerleri elde edilmekte, doktor tanımlı KOAH'da en düşük, solunumsal semptomlarda en yüksek, spirometriye dayalı yöntemde ise bu ikisinin arasında bir değer elde edilmektedir. GOLD rehberinin yayınlandığı 2003 yılından beri KOAH tanısında spirometriye gereksinim bulunduğu yaygın kabul görmüş ve günümüzde en azından epidemiyolojik çalışmalarda bu yaklaşım altın standart haline gelmiştir.

Uluslararası rehberler KOAH tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde bronkodilatör sonrası spirometrik ölçümlerin kullanımını önermektedirler. Nitekim İsveç'te yapılan bir çalışmada bronkodilatasyon sonrası spirometri kullanımının KOAH prevalans değerlerini yüzde 27 düşürdüğü saptanmıştır (11). Kore'de yapılan bir çalışmada ise bu oran yüzde 52 olarak belirlenmiştir (12). Fakat bronkodilatör sonrası spirometrik referans değerlerinin henüz geliştirilmemiş olması ciddi bir sorundur. Bu konuda yapılan bir çalışmada, FEV₁ ve FVC'nin yaşla azaldığı ve boy ile arttığı, bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC'de normalin alt

sınırının (LLN) her iki cinsiyette de %70'in üstünde olduğu, bronkodilatör sonrası referans eşitliğini bronkodilatör öncesi eşitlikle karşılaştırıldığında daha yüksek beklenen FEV₁ ve FEV₁/FVC değerleri elde edildiği bildirilmiştir (13). KOAH tanısında hangi spirometrik ölçütün kullanılacağı konusu günümüzde henüz çözümlenememiştir. Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış oluşu, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. Nitekim, 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra ATS/ERS tarafında da kabul edilen sabit oran ölçütünün (FEV₁/FVC<%70), FEV₁/FVC'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusda KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusda ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (14,15). 2005'de ATS/ERS tarafından hava akımı obstrüksiyonu için eşik değer olarak sabit oran yerine istatistiksel olarak daha uygun bir metod olan Normalin Alt Sınırı (LLN: beklenen değer %5 persantil altında bulunan değer) kullanımı önerilmiş ve bu öneri birçok çalışma tarafından da desteklenmiştir (16,17). 2006 yılında yayınlanan GOLD rehberinde ise, post bronkodilatör FEV₁'i kullanan referans denklemlerine ve LLN kullanımının geçerliliğini araştırarak longitudinal çalışmalara acil gereksinim olduğu ve bu yapıya kadar sabit oranın kullanımı önerilmiştir (2).

KOAH prevalansı ile ilgili çalışmalarda, örneklem yöntemi, cevaplama oranı, spirometrik testlerin kalite kontrolü ve bu testlerin bronkodilatör öncesi veya sonrası yapılması gibi faktörler sonuçları etkilemektedir. Bu çalışmaların toplum tabanlı yapılmaması, düşük yanıt oranları, bronkodilatör testi sonrası spirometrik ölçüm yapılmaması sonuçlarının güvenilirliğini olumsuz yönde etkileyecektir.

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir (18). Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma bu konuda daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki, Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır (19). Diğeri ise BOLD girişimi tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmalardır (20). KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla standart metodların kullanıldığı bu çalışmalarda, 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü (FEV₁/FVC<% 70) kullanıldığında KOAH prevalansının %20'ler düzeyinde olduğu, hastalığın yaşla ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, fakat gelişmekte olan ülkelerde hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

Ekonomik yük

KOAH'a ikincil doğrudan (tanı ve tedavi harcamaları) ve dolaylı maliyetler (sakatlığın ekonomik sonuçları, kay-

bedilen iş, erken ölüm, hastalık nedeniyle yapılan aile harcamaları) oldukça yüksek düzeydedir. Gelişmiş ülkelerde KOAH alevlenmelerinin maliyeti sağlık bütçesi içinde önemli bir yere sahiptir. Avrupa Birliği ülkelerinde solunum hastalıklarına ikincil toplam doğrudan maliyetin toplam sağlık hizmeti bütçesinin %6'sını oluşturduğu, KOAH'a ikincil harcamaların da bu maliyetin %56'sının nedeni olduğu (38.6 milyar euro) bildirilmiştir (21). 2002 verilerine göre ABD'de KOAH'a ikincil doğrudan maliyet 18 milyar dolar, dolaylı maliyet ise 14.1 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Hastalık şiddeti arttıkça neden olduğu maliyetler de artmaktadır (2).

KOAH'DA RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH genellikle sigara dumanı ve diğer risk faktörlerine duyarlılıkta büyük farklılığa neden olan genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Nitekim benzer sigara içme öyküsüne sahip iki kişiden sadece birinde KOAH gelişebilmesi, hastalığa genetik eğilimdeki farklılıklara veya onların ne kadar uzun yaşadıklarına bağlıdır. KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri karmaşık bir şekilde birbirleriyle ilişkilidir ve bu ilişkilerin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim bulunmaktadır (2). KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Genler

KOAH'da ailevi birikim olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır, fakat aktif ve pasif sigara içiminin ve potansiyel karıştırıcıların bağımsız etkilerini ayırtetmede güçlük bulunmaktadır. Son zamanlarda değişik genetik faktörlerin KOAH gelişimi ile ilişkili bireysel riski artırabileceği veya azaltabileceğini gösterilmiştir. En iyi belgelenen genetik risk faktörü alfa-1 antitripsinin (AAT) ağır kalıtsal eksikliğidir. Fakat AAT eksikliği yaygın değildir ve tüm KOAH'lı hasta-

Tablo 3. KOAH 'da risk faktörleri

Genler
Partiküllere maruziyet
Tütün dumanı
Mesleki tozlar, organik ve inorganik
İç ortam hava kirliliği
Dış ortam hava kirliliği
Akciğerin büyümesi ve gelişmesi
Oksidatif stres
Cinsiyet
Yaş
Solunumsal enfeksiyonlar
Sosyoekonomik durum
Beslenme
Ek hastalıklar

ların sadece küçük bir kısmını (%1-3) açıklayabilir. Genetik epidemiyoloji çalışmaları KOAH'ın bir poligenik hastalık olduğunu ve gen-çevre etkileşiminin klasik bir örneği olduğunu göstermektedir (2,4). Değişik çalışmalarda vitamin D bağlayan protein geni, kistik fibrozis transmembran düzenleyici gen, ABO kan grubu, alfa-1 antitripsin, mikrozomal epoksid hidrolaz, TNF-alfa, matriks metalloproteinaz genlerindeki polimorfik değişikliklerin KOAH'la ilişkili olduğu bildirilmiştir. Fakat değişik çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasında çelişkiler bulunmaktadır ve KOAH gelişimini etkileyen fonksiyonel genetik değişiklikler AAT dışında tam olarak belirlenememiştir.

Aktif ve çevresel tütün dumanı

Sigara içimi KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktördür. Sigara içicilerin ancak %20'ye yakın kısmında klinik olarak anlamlı KOAH gelişmektedir. Sigara içicilerde, içmeyenlere göre solunumsal semptomlar ve akciğer fonksiyon anormallikleri daha yaygındır, FEV₁'deki yıllık azalma hızı daha büyüktür, KOAH mortalite hızı daha fazladır (22). Pipo ve puro içicilerde de içmeyenlere göre KOAH morbidite ve mortalite oranları daha yüksektir, fakat bu oranlar sigara içicilere göre daha düşüktür. Sigara içmeyenlerin çevresel tütün dumanı ile karşılaşmasının KOAH riskini artırdığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu etkinin akciğerin inhale edilen toplam partikül ve gaz yükünü artırarak gerçekleştiğine inanılmaktadır. Gebelik döneminde sigara içimi intrauterin akciğer büyümesini ve gelişmesini ve muhtemelen immün sistemin gelişimini etkileyerek fetüs için risk oluşturabilir.

Mesleki toz ve kimyasallar

KOAH gelişiminde temel risk faktörü sigara içimi olmakla birlikte, sigara içicilerdeki KOAH'ın %15-19'u mesleki maruziyete bağlanabilir (23). Yaşam boyu sigara içmeyenlerde bu oran %30'lara yükselmektedir (2). Genellikle toz veya dumana maruziyetin bulunduğu birçok iş kolunun (kömür tozu, silika, kadmiyum, hayvan yemi ve toz, duman veya eriticilere maruziyetin bulunduğu diğer meslekler) KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

İç ortam hava kirliliği

Isınmak veya yemek pişirmek amacıyla iyi havalanmamış evlerde odun, tezek, kurutulmuş bitki atıkları ve kömürün açık ateş şeklinde veya iyi çalışmayan sobalarda kullanılması çok yüksek düzeylerde iç ortam kirliliğine neden olabilir (2,24). İç ortam hava kirliliğinin özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda KOAH için önemli bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar kişi evlerinde biyomas yakıt ve kömür kullanmaktadır. Bu toplumlarda iç ortam hava kirliliği, kalabalık şehirlerde araba egzozlarından salınan partül

ve SO₂'e göre KOAH gelişimi için daha büyük risk oluşturur. Ortadoğu, Afrika ve Asya'da sigara içmeyen kadınlarda gözlenen yüksek KOAH prevalansından yemek pişirme amacıyla kadınlar tarafından kullanılan biyomas yakıtlar sorumludur. Odun ve diğer biyomas yakıtların kullanımına bağlı oluşan iç ortam hava kirliliğinin her yıl 2 milyon kadın ve çocuğun ölümünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (2). Buna karşın kentlerdeki yüksek düzeydeki dış ortam hava kirliliği kalp-akciğer hastalığına sahip kişiler için zararlı olmakla birlikte, dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü belirgin değildir. Fakat şehirlerde araba egzozlarından salınan gazların solunum fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Akciğer büyüme ve gelişimi

Akciğer büyümesi, gebelik, doğum ve çocukluk dönemi ile ilişkili bir süreçtir. Bu süreci etkileyen olaylar, akciğerlerin maksimal büyümesini olumsuz yönde etkilerler ve ulaşılması gereken maksimal akciğer fonksiyonu düzeyine ulaşamayan bireyler KOAH gelişimi için artmış riske sahiptirler (4). Annenin sigara içimi, beslenme, genetik eğilim, doğum ağırlığı, aktif ve pasif sigara içimi, bronşiyal hiperreaktivite, atopi, eozinofili, yoksulluk gibi faktörler akciğer gelişimini etkileyebilir.

Cinsiyet

Cinsiyetin KOAH gelişimindeki rolü konusunda çelişkili bilgiler bulunmaktadır (25). Geçmişte KOAH prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmesine karşın, son çalışmalarda gelişmiş ülkelerde KOAH mortalite verileri kadın ve erkeklerde eşitlenmiştir. Yüksek gelirli ülkelerde kadınlar arasında sigara içenlerin oranının artması, düşük gelirli ülkelerde ise kadınların iç ortam kirliliğine maruziyette daha büyük risk altında olmaları hastalığın erkek ve kadınları benzer oranlarda etkilemesinden sorumlu görünmektedir. Sigara dumanı ve diğer çevresel risk faktörlerine kadınların daha duyarlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, bu konuda yayınlanan çalışmalarda tutarlılık bulunmamaktadır.

Enfeksiyonlar

Akut bakteriyel veya viral enfeksiyonlar KOAH'lı hastalarda hava akımı kısıtlamasında geçici azalmalara neden olabilir. Fletcher ve arkadaşları bu alevlenmelerin FEV₁'deki azalma hızını etkilemediğini ve sonuç olarak yetişkinlerde KOAH'ın özel bir nedeni olmadığını bildirmişlerdir. Fakat çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonların yetişkin dönemde KOAH gelişimi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır, fakat bu ilişkinin nedensel olup olmadığı netleşmemiştir (4). Mevcut kanıtlar akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın, bu enfeksiyonlara ikincil olmaktan çok, çocukluk döneminde solunum yolu enfeksiyonlarındaki artmaya neden olduğunu düşündürmektedir.

Sosyoekonomik durum

Sosyoekonomik durumun KOAH gelişimine etkisini araştırmada güçlük bulunmaktadır. Çünkü düşük sosyoekonomik düzeyle KOAH'ın diğer risk faktörleri, özellikle sigara içimi, beslenme, mesleki faktörler ve iç-dış ortam hava kirliliği, yakından ilişkilidir. Fakat sosyoekonomik durumun diğer risk faktörlerine göre düzeltilmiş etkisini araştıran çalışmalarda genellikle toplam gelirle ölçülen düşük sosyoekonomik durumun bağımsız olarak KOAH için bir risk faktörü olduğu ve düşük sosyoekonomik gruplarda akciğer fonksiyonlarının düşük olmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir (26). Avrupa ülkelerinde yapılan son bir çalışmada düşük eğitim düzeyindeki erkek ve kadınlarda KOAH mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (27). Fakat tüm bu çalışmalarda karıştırıcı faktörlerin rolünün tümüyle ortadan kaldırılmasında büyük güçlükler bulunmaktadır.

Beslenme

Beslenmenin KOAH gelişimindeki rolü konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (2). Buna karşın malnütrisyon ve kilo kaybının solunum kas kitlesinde ve gücünde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar açlığın ve anabolik/katabolik durumun amfizem gelişimi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır.

TÜRKİYE'DE KOAH SORUNU

Sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu Türkiye'de, KOAH'ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır (28). Sağlık Bakanlığı hastalık kodlamasında son yıllara kadar kronik bronşit ve amfizemin yer almasına karşın KOAH'ın yer almaması, bakanlık istatistiklerinden KOAH morbiditesi ve mortalitesi ile ilgili bilgi edinilmesini olanaksız kılmaktadır. Son beş yılda yapılan iki çalışma, ülkemizde KOAH'ın yüküne yönelik önemli verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki Sağlık Bakanlığı'nca yürütülen Ulusal Hastalık Yükü Çalışmasıdır, ikincisi ise Adana ilinde yapılan BOLD-Türkiye çalışmasıdır.

Mortalite

Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Study) metodu kullanarak Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (tablo 4) (29,30).

Morbidite

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1965-1997 yılları arasında kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla ülkede bulunan tüm hastanelerden taburcu edilen hastaların sayısında 3.1

kat artış (100 bin nüfusta 65.9'dan 202.9'a) ve bu hastalar arasında ölümlerde 5.1 kat artış (100 binde 0.46'dan 2.33'e) izlenmiştir. 1997 yılı verilerine göre Türkiye'nin tüm hastanelerinden 127 bin hasta kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla taburcu edilmiştir (31). Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastalık Yükü Çalışmasında KOAH, önde gelen hastalık yükü (DALY) nedenleri içinde 8. sırada yer almaktadır (tablo 5).

Prevalans

1976'da Ankara Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı yüzde 13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) olarak bildirilmiştir (32). Ankara'nın kırsal alanında spirometre kullanılarak yapılan bu çalışmada örneklem yöntemi ve KOAH tanısı için kullanılan spirometrik ölçüt bilinmemektedir. Bir Orta Anadolu ili olan Kayseri'nin kırsal bölgesinde 20 yaş üstü nüfusta ECRHS (*European Community Respiratory Health Study*) anketi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise kronik bronşit prevalansı yüzde 13.5 olarak (erkeklerde %17.8, kadınlarda %10) bulunmuştur (33).

Tablo 4. Ölüme neden olan ilk 10 hastalığın ölüm sayısı ve toplam içindeki yüzde dağılımı (Türkiye, 2004)

Ölüm Nedenleri	Ölüm sayısı	Toplamdaki yüzdesi
1. İskemik kalp hastalığı	93260	21.7
2. Serebrovasküler hastalık	64780	15.0
3. KOAH	25104	5.8
4. Perinatal nedenler	24756	4.8
5. Alt solunum yolu enfeksiyonları	18225	4.2
6. Hipertansif kalp hastalığı	12805	3.0
7. Trakea, bronş ve akciğer kanserleri	11586	2.7
8. Diyabetes Mellitus	9548	2.2
9. Trafik kazaları	8395	2.0
10. İnflamatuvar kalp hastalığı	7992	1.9

Tablo 5. Hastalık yükünü (DALY) oluşturan ilk 10 hastalık (Türkiye, 2004)

Hastalıklar	Toplam DALY içindeki yüzdesi
1. Perinatal nedenler	8.9
2. İskemik kalp hastalığı	8.0
3. Serebrovasküler hastalık	5.9
4. Unipolar depresif hastalıklar	3.9
5. Alt solunum yolu enfeksiyonları	3.8
6. Konjenital anomaliler	3.0
7. Osteoartrit	2.9
8. KOAH	2.8
9. Trafik kazaları	2.4
10. Demir eksikliği anemisi	2.1

BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19.1 olduğu saptanmıştır (34,35). Değişik ölçütlere göre Adana ilindeki KOAH prevalansı tablo 6'da gösterilmiştir.

Tanı-tedavi pratiği

Gerek kamuoyunda gerekse sağlık personeli arasında KOAH konusunda yeterli bilincin bulunmaması ve spirometri cihazının tüm sağlık kuruluşlarında bulunmaması bu hastalığın tanısını güçleştirmektedir. Gelişmiş ülkelerde KOAH'lı hastaların sadece %25-40'ına tanı konulabilmiş durumdadır. Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında hastaların sadece %8.4'üne bir doktor tarafından KOAH tanısı konulduğu saptanmıştır (34,35). Bir diğer ifade ile ülkemizde bulunan 3-5 milyona yakın KOAH'lı hastanın sadece 300-500 bini kendisinde hastalık bulunduğunu bilmektedir. Oysa hastalık erken dönemde saptanabilse, risk faktörlerinden kaçınmak ve böylece hastalığın ilerlemesini durdurmak mümkün olabilecektir.

Gerek dünyada yapılan çalışmalar, gerekse Türkiye'de yapılan çalışmalar hastalığın yeterince bilinmediğini, yeterince tanı konmadığını ve yeterince tedavi edilmediğini göstermektedir. Hastaların ise sigara içme veya diğer risk faktörleri ile maruziyeti sürdürmeleri veya tedaviye yeterli uyumu göstermemeleri tedavi başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında KOAH'lı hastaların sadece %12.3'ünün hastalıkları ile ilgili ilaç kullandıkları, %48.1'inin sigara içmeyi sürdürdükleri görülmüştür

Risk faktörleri

a. Sigara içimi

Sigara kullanımı, halk sağlığı bakımından ciddi sonuçları olan küresel bir sorundur. Bütün dünyada sigara ve diğer tütün ürünlerinin üretimi ve tüketimindeki artış, hane halkı ve ulusal sağlık sistemleri üzerine ciddi yükler getirmektedir. Ülkemizde de sigara içme alışkanlığı yaygın olup, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında sigara tüketiminde üçüncü sırada, dünya ülkeleri arasında ise yedinci sıradadır. Türkiye'de yetişkin yaş grubunda sigara içme prevalansına bakıldığında, son yıllarda bir plato çizmeye başladığı görülmektedir (şekil 1). 2008 yılında yapılan Küresel Yetişkin Tütün Araştırmasına (WHO-CDC) göre, Türkiye genelinde 15 ve daha yukarı yaştaki bireylerin %31.3'ü sigara kullanmaktadır. Erkeklerde sigara kullanım oranı %47.9 iken, kadınlarda %15.2 dir (36).

13-15 yaş grubunda yapılan 'Küresel Gençlik Tütün Araştırması'na göre her üç çocuktan biri sigarayı denemiş, üçte biri de sigaraya 10 yaşından önce başlamıştır. Araştırmaya katılanların %89'u evde, %90'ı halka açık alanlarda pasif maruziyete uğramaktadırlar (37).

2009 Temmuz ayında uygulamaya giren 5727 sayılı yasa ile kapalı alanlarda sigara içiminin önlenmesi, gerek aktif

gerekse pasif sigara içme prevalanslarını olumlu yönde etkilemesi beklenmektedir.

BOLD-Türkiye çalışmasında Adana ilinde 40 yaş üstü yetişkinlerde sigara içimi ile KOAH varlığı arasındaki ilişki değişik ölçütlere göre tablo 7'de gösterilmiştir. Buna göre, sigara içme yoğunluğu arttıkça tüm ölçüklere KOAH gelişme oranları artmaktadır. Sigara dışındaki risk faktörleri ise hiç içmeyenlerde gelişen KOAH'dan sorumlu görünmektedir.

Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastalık Yükü Çalışmasında, tütün kullanımının KOAH'a ikincil ölümlerin %51.4'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir (tablo 8).

b. İç ortam hava kirliliği

Türkiye'de iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü konusunda yayınlanmış çalışmalar oldukça azdır. Kırıkkale'de 2002 yılında yapılan bir çalışmada hiç sigara içmemiş 40 yaş üstü kadınlar arasında biomas yakıt dumanları ile karşılaşanlarda KOAH prevalansı (%28.5), karşılaşmayanlardan (%13.6) daha yüksek olduğu ve biomas yakıt dumanı ile karşılaşmanın KOAH gelişme riskini 2.6 kat artırdığı ve KOAH gelişiminden %23.1 oranında sorumlu olduğu bildirilmiştir (38). Benzer bulgular Kayseri ve Sivas'da yapılan çalışmalarda da elde edilmiştir (39).

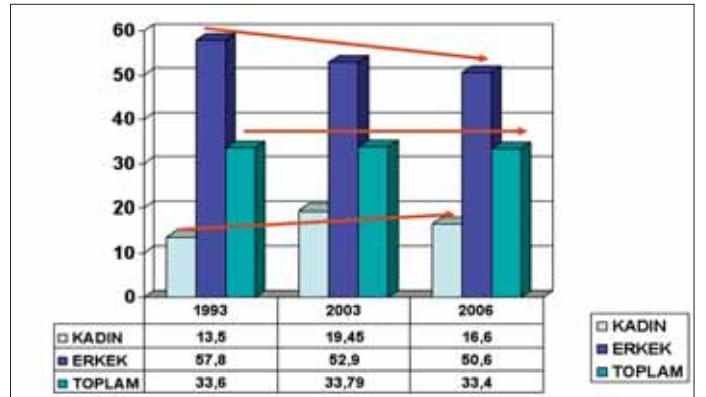
c. Mesleki nedenler

Türkiye'de tozlu-dumanlı işyerlerinde çalışanlarda KOAH

Tablo 6. Adana ilinde 40+ yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı (%) (BOLD-Türkiye Çalışması, 2004)

Ölçüt	Erkek	Kadın	Toplam
Sabit oran (pbFEV ₁ /FVC<%70)	28.5	10.3	19.1
GOLD StageII+ (pbFEV ₁ /FVC<% 70 ve FEV ₁ <%80 (beklenenin)	15.4	6.0	10.5
LLN (pbFEV ₁ /FVC< LLN FEV ₁ /FVC)	19.8	9.1	14.3

pb: bronkodilatör sonrası



Şekil 1. Türkiye'de 18 ve Üzeri Yaş Nüfusta Sigara Kullanım Prevalansı
Kaynaklar: 1993 Sağlık Bakanlığı Araştırması, 2003 Sağlık Bakanlığı Ulusal Hanehalkı Araştırması, 2006 Aile Araştırma Kurumu ve TÜİK Aile Yapısı Araştırması

Tablo 7. BOLD-Türkiye çalışmasında sigara içimi ile değişik ölçütlere göre KOAH varlığı arasındaki ilişki (Adana)

Değişken	% KOAH Sabit Oran Ölçütü	GOLD	LLN	
Sigara içme durumu	Halen içiyor	26.3%	15.3	21.4
	Bırakmış	25.0%	13.1	16.3
	Hiç içmemiş	11.0%	5.8	7.9
Sigara içme yoğunluğu (paket x yıl)	Hiç içmedi	10.9%	5.7	7.9
	0-9	5.9%	4.2	5.0
	10-19	15.4%	12.3	13.8
	20+	38.2%	20.1	28.0

Tablo 8. Tütün kullanma durumuna atfedilebilir hastalık yükünün ve ölüm sayılarının hastalıklara göre dağılımı (Türkiye, 2004)

Hastalık	Atfedilebilir ölüm	Atfedilebilir YLL	Atfedilebilir DALY	Toplam DALY içindeki atfedilebilir DALY oranı
Trakea, bronş ve akciğer kanserleri	10510	107075	112634	1.0
Üst GiS kanserleri	1340	15593	16469	0.2
Diğer kanserler	3341	43163	45883	0.4
KOAH	12902	72689	150406	1.4
Diğer solunum hastalıkları	2105	33387	58377	0.5
Kardiyovasküler hastalıklar	21317	274770	321237	3.0
Seçilmiş diğer medikal nedenler	3185	50006	226953	2.1
Tüm nedenler	54669	596684	931909	8.6

prevalansı ve mesleki nedenlerin KOAH gelişimindeki rolü konusunda kapsamlı bilgi bulunamamıştır.

Gelecek öngörüler

Ulusal Hastalık Yükü-Maliyet Etkinlik (UHY-ME) Çalışmasının KOAH, astım ve diğer solunum yolu hastalıklarının oluşturduğu solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölüm sayılarının önümüzdeki yıllarda göstereceği seyir ile ilgili öngörüler şekil 2 ve 3 de gösterilmiştir. Buna göre 2000 yılı verileri ile karşılaştırıldığında 2030 yılına kadar solunum sistemi hastalıklarından ölümler erkeklerde 4.3 kat, kadınlarda ise 2.8 kat artacaktır. Bu ölümlerin büyük oranda 70 yaş üstü grubda görülmesi beklenmektedir. Gene aynı çalışmaya göre KOAH'dan ölümler 2000-2020 yılları arasında 2.5 kat artacaktır (tablo 9).

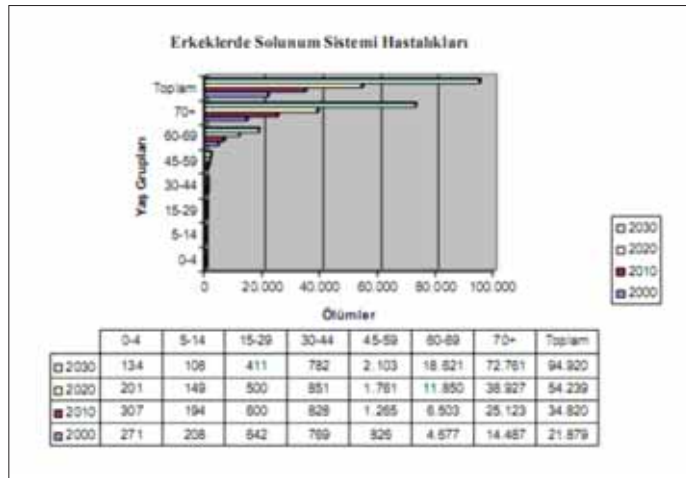
Türkiye kronik hava yolu hastalıkları önleme ve kontrol programı

Büyük çoğunluğunu astım ve solunumsal alerjiler, KOAH, meslek hastalıkları, uyku apne sendromu ve pulmoner hipertansiyon gibi hastalıkların oluşturduğu kronik solunum yolu hastalıklarından 2005 yılında 4 milyon kişinin

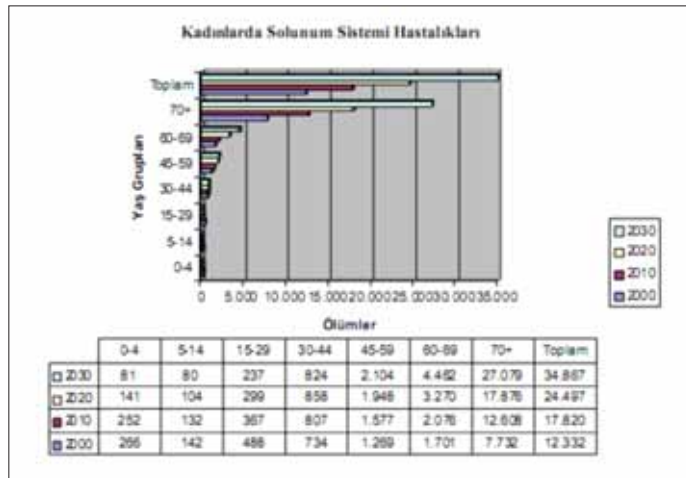
Tablo 9. 2000, 2010 ve 2020 yıllarında cinsiyete göre KOAH'da ölüm beklentileri (UHY-ME Çalışması 2000)

Yıllar	Erkek	Kadın	Toplam
2000	18.183	6.922	25.104
2010	30.020	10.811	40.831
2020	47.925	15.315	63.239

öldüğü belirlenince, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 53. Dünya Sağlık Şurası, kronik solunum yolu hastalıkları alanında özellikle gelişmekte olan ülkelere yönelik, hükümetlerin öncülüğünde ve uluslar arası destekle çalışmalar başlatılmasını kararlaştırmıştır. Bu amaçla 2005 yılında DSÖ çatısı altında, kronik solunum yolu hastalıkları alanında çalışan 17 hükümet ve hükümet dışı kuruluşun katılımıyla Solunum Hastalıklarına Karşı Küresel İşbirliği (Global Alliance against Respiratory Diseases) (GARD) adında bir küresel organizasyon oluşturulmuştur (www.who.int/gard). Aynı yıl bu örgüte üye olan Türk Toraks Derneği, Sağlık Bakanlığına başvurarak Türkiye'de kronik hava yolu hastalıklarına (astım ve KOAH) yönelik bir kontrol programı oluşturulması önerisinde bulunmuştur. Bakanlığın bu teklifi kabul etmesi üzerine, kontrol programında yer alması düşünülen tüm resmi ve sivil örgütlerin temsilcilerinin



Şekil 2. Türkiye Ulusal Düzey 2000 Yılında Erkeklerde Solunum Sistemi Hastalıklarına Bağlı Gelişen Ölüm Sayılarının 2010, 2020 ve 2030 Yılında Beklenen Ölüm Sayıları İle Karşılaştırılması (UHY-ME Çalışması, 2000, Türkiye)



Şekil 3. Türkiye Ulusal Düzey 2000 Yılında Kadınlarda Solunum Sistemi Hastalıklarına Bağlı Gelişen Ölüm Sayılarının 2010, 2020 ve 2030 Yılında Beklenen Ölüm Sayıları İle Karşılaştırılması (UHY-ME Çalışması, 2000, Türkiye)

katılımıyla Ekim 2007'de ilk genel kurul yapılmış ve kontrol programı ve eylem planı oluşturulmuştur (40).

Hazırlanan "Türkiye Kronik Hava yolu Hastalıklarını (Astım, KOAH) Önleme ve Kontrol Programının amacı, bu hastalıkların gelişimini önlemek, morbidite ve mortalitesini azaltmak ve böylece astım ve KOAH'ın neden olduğu hastalık ve ekonomik yükü azaltmaktır. Çalışma grupları, il kurulları, çalışma grupları ve il kurullarından oluşan genel kurulu, çalışma grubu başkanlarından ve bakanlık yetkililerinden oluşan yürütme kuruluna sahip olan kontrol programının sekreteryasını sağlık bakanlığı bünyesinde oluşturulan Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Solunum Sistemi Hastalıkları Şube Müdürlüğü yürütmektedir.

2009-2013 yılları için hazırlanan eylem planının beş temel hedefi bulunmaktadır:

1. Oluşturulan programın kamuoyuna benimsetilip, savunulması
2. Hastalık gelişimin önlenmesi (birincil koruma)
3. Hastalıkların erken dönemde saptanması ve ilerlemesinin önlenmesi (ikincil koruma)
4. Hastalıklarının etkin tedavisi, komplikasyonların gelişiminin önlenmesi ve bu hastalıklara yönelik rehabilitasyon hizmetleri sunulması (üçüncül koruma)
5. Kronik Hava Yolu Hastalıklarının ve Kontrol programının izlenmesi ve değerlendirilmesi

Hazırlanan eylem planı, bu hedeflere yönelik kapsamlı stratejileri, her bir stratejiden sorumlu birimleri, bu stratejiler için yapılacak etkinlikleri, etkinliklerin başlangıç-bitiş zamanlarını, bütçelerini ve etkinlik performans kriterlerini tanımlamıştır. Bu eylem planı ile 2009-2013 yılları arasında astım ve KOAH gelişiminin %15 azaltılması, ikincil korumada %20, üçüncül korumada %15 iyileştirme yapılması öngörülmüştür.

Sonuç

1. KOAH, Türkiye'de oldukça yaygın ve ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Mevcut veriler hastalığın tanı ve tedavisinde çok ciddi sorunlar bulunduğunu göstermektedir.
2. Hastalığın ve risk faktörlerinin mevcut durumu ve gelecek öngörülerini konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.
3. Hastalık yükünü sürekli izleyen ve sağlıklı veri toplayan bir sistem bulunmamaktadır.
4. Türkiye'de KOAH'lı hastaların tanı ve tedavi pratiği ile ilgili yeterli veri ve bu hizmetlerin iyileştirilmesine yönelik kapsamlı bir etkinlik bulunmamaktadır.
5. Türkiye'de yaşlı nüfusun önümüzdeki yıllarda giderek artacak oluşu, risk faktörlerine yönelik kapsamlı etkinliklerin bulunmayışı, ikincil ve üçüncül koruma çalışmalarının yetersizliği hastalık yükünün gelecekte ağırlaşmasına neden olacaktır.
6. 5227 sayılı yasa ile kapalı alanlarda sigara içiminin yasaklanması ve Sağlık Bakanlığınca "Kronik hava-yolu hastalıklarını önleme ve kontrol programının" oluşturulması hastalık yükünü olumlu yönde etkileyebilecek önemli ve olumlu gelişmelerdir.

KAYNAKLAR

1. Celi BR, MacNee W. Standarts fort he diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006. www.goldcopd.org
3. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
4. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 41-70.

5. Mannino DM, Holguin F. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine: COPD Update* 2006; 1: 114-20.
6. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68: 4-19.
7. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809-14.
8. World Health Organization. *World Health Report 2004; Changing History*. Geneva, World Health Organization, 2004.
9. World Health Organization. 2003 Tobacco World Atlas. www.who.int/tobacco/statistics/tobacco_atlas/en/ Date last accepted July 20, 2007.
10. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.
11. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; 60: 842-7.
12. Kim SJ, Suk MH, Choi HMA et al. The local prevalence of COPD by post-bronchodilator GOLD criteria in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1393-8.
13. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER et al. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1316-25.
14. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Murkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117-22.
15. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; 3: 95-100.
16. Roberts SD, Farber MQ, Knox KS et al. FEV₁/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006; 130: 200-6.
17. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction. Use percentage of FEV₁/FVC ratio below the fifth percentile, Not <70%. *Chest* 2007; 131: 349-55.
18. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32.
19. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
20. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2: 227-83.
21. European Respiratory Society. *European Lung White Book*. Huddersfield, European Respiratory Society Journals,Ltd; 2003.
22. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K et al. A multicenter study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48: 23-9.
23. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS et al. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease-a systemic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 38-48.
24. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; 366: 104-6.
25. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 76: 1056-61.
26. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Hearth Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1109-14.
27. Huisman M, Kunst AE, Bopp M et al. Educational inequalities in cause-specific mortality in middle-aged and older men and women in eight western European populations. *Lancet* 2005; 365: 493-500.
28. Kocabas A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: epidemiyoloji ve dogal gelişim. In: Umut S, Erdinç E (edit): *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Derneği Toraks Kitapları serisi No: 2, Ankara 2000, pp: 8-25.
29. 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.
30. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. *Turkey Burden of Disease Study 2004*. Ankara, Turkey, 2006.
31. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. Sağlık Bakanlığı APK Dairesi yayınları, Ankara 1995.
32. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24: 3-18.
33. Çetinkaya F, Gülmez İ, Aydın T, Öztürk Y, Özemsi M, Demir R. Prevalence of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 189-93.
34. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, Unalan T, Umut S, Cakir B, Vollmer W, Buist S. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3 (Abstract Issue): A543.
35. Buist AS, McBurnia 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.
36. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, 2008. TÜİK TC Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni 2009, sayı 73.
37. SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: *Küresel Gençlik Tütün Araştırması*, 2003.
38. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99: 93-8.
39. Kiraz K, Kart L, Demir R, Oymak S, et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med* 2003; 26: 243-8.
40. SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: *Türkiye Kronik Havayolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı*, Ankara 2009.