

KOAH'ın Ağırılık Sınıflamasında Yeni Konsept

New Concept in the Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity

Dr. Sevinç SARINÇ ULAŞLI, Dr. Mehmet ÜNLÜ

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada önemli bir kronik morbidite ve mortalite sebebidir. KOAH progresyonu heterojenite gösterdiği için bu hastalığın çok yönlü değerlendirilmesi KOAH yönetimine farklı bir yaklaşım sağlayacaktır. Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi için semptomların değerlendirilmesi, spirometri kullanılarak hava akımı kısıtlanmasının derecesinin belirlenmesi, alevlenme riskinin değerlendirilmesi ve komorbiditelerin belirlenmesi gereklidir. Bu derlemenin amacı, KOAH ağırlığının değerlendirilmesinde güncel bilgilerin gözden geçirilmesi ve özellikle birleşik KOAH değerlendirilmesinin vurgulanmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer hastalığı, KOAH; ağırılık, sınıflandırma.

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of chronic morbidity and mortality throughout the world. As the progression of COPD is heterogenous, sophisticated evaluation of this disease will implement a different approach to management. Evaluation of symptoms, determination of airflow limitation with spirometry, considering exacerbation risk and comorbidities are needed for the assessment of disease severity. The purpose of this review is to provide up-to-date information on COPD severity assessment, especially emphasizing combined COPD assessment principles.

Key Words: Pulmonary disease, COPD; severity, classification.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi,
İzmir Karayolu 7. Km 03200 Afyonkarahisar, Türkiye
Email: munlu@aku.edu.tr

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yaygın, önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Zararlı gazlara ve partiküllere karşı hava yolları ve akciğerlerin artmış kronik inflamatuvar yanıtı ile ilişkili olan kalıcı hava akımı kısıtlaması ile karakterizedir⁽¹⁾. Hava yolu aşırı duyarlılığı, sigara içimi, düşük vücut kitle indeksi (BMI \leq 21), hava yolu bakteriyel yükünün artması, egzersiz kapasitesinin azalması, pik oksijen tüketiminin azalması, C-reaktif protein düzeyinin artması ($>$ 3 mg/L), erkek cinsiyet ve toraks bilgisayarlı tomografide amfizem görünümü başlıca prognostik faktörlerdir⁽²⁻¹¹⁾. Alevlenmeler ve komorbiditeler de hastalığın şiddetine katkıda bulunur. Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi için semptomların, spirometri kullanılarak hava akımı kısıtlanmasının, alevlenme riskinin ve komorbiditelerin belirlenmesi gereklidir⁽¹²⁾.

Semptomların Değerlendirilmesi

Ayırt edici nitelikteki KOAH semptomları kronik ve ilerleyici dispne, öksürük ve balgam çıkarmadır. KOAH tanısını düşündüren diğer faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir⁽¹⁾.

GOLD rehberinde semptomları değerlendirmek için KOAH Değerlendirme Testi (CAT) veya mMRC Dispne ölçeği kullanılması önerilmektedir⁽¹⁾.

KOAH değerlendirme testi (CAT): KOAH'ın etkilerini ve sağlık durumundaki bozulmayı ölçen sekiz maddelik kısa, klinik pratikte uygulaması kolay bir testtir. Bu test öksürük, balgam, göğüs semptomları, yorgunluk ve evden ayrılmada güveni içeren sorgulayan bir testtir. Hastaların bu testi doldurması yaklaşık iki dakika gibi kısa bir zamanda tamamlanır. Bu test KOAH'lı hastaların sağlık durumunu bütüncül

olarak tanımlayarak hasta-hekim diyalogunu kolaylaştırmakta ve KOAH'ın etkileri hakkında ortak anlayış sağlanmasına yardımcı olmaktadır. Geçerlilik analizleri hala devam etmektedir⁽¹³⁾. Bu anket için minimum klinik anlamlı farklılık değeri hesaplanmaya çalışılmaktadır⁽¹⁴⁾. Bireysel hasta düzeyinde iki birim ve üzerindeki değişiklik klinik olarak anlamlıdır⁽¹⁵⁾. Bu test günlük klinik pratikte kullanılmak üzere internet sitesinden ücretsiz olarak indirilebilmektedir (www.catestonline.org). Testin Türkçe çevirisi de mevcuttur. GlaxoSmithKline firması testin telif haklarına sahiptir.

Modifiye British Medical Research Council (mMRC) Anketi:

Sağlık durumunun diğer ölçümleriyle oldukça uyumludur ve gelecek mortalite riskini öngörür. Fletcher ve arkadaşları 1940'lı yıllarda kömür işçilerinin solunumsal sorunları ile ilgili çalışırken MRC dispne skalasını geliştirmişlerdir. GOLD ve diğer ulusal rehberler de MRC dispne skalasının kullanımını önermektedir^(1,16,17). Günlük aktivitelerde nefes darlığının etkilerinin derecelendirilmesi için yıllardır kullanılan kısa bir skaladır. Beş tane dispne sorusu içermektedir (Tablo 2). Uygulanması kolaydır. Ancak hastanın deneyimini tek bir yönden değerlendirmekte, eşlik eden eforun düzeyini sorgulamamaktadır. Dolayısıyla fonksiyonel bozukluğu ve değişikliği yansıtması yetersizdir.

Hava Akımı Kısıtlamasının Derecesinin Belirlenmesi

KOAH tanısının konulması ve hava akımı kısıtlanmasının derecesinin belirlenebilmesi için spirometri yapılması gereklidir. Hastalığın tanısında, değişkenliği en aza indirmek için post-bronkodilatör spirometrisinin kullanılması önerilmektedir⁽¹⁾. Post-

Tablo 1. KOAH tanısını düşündüren önemli göstergeler⁽¹⁾.

Kronik öksürük	Aralıklı veya hergün olabilir
Kronik balgam çıkarma	Herhangi bir kronik balgam çıkarma durumu KOAH göstergesi olabilir
Dispne	İlerleyici (zaman içerisinde kötüleşen) Sürekli (hergün olan) Egzersizle kötüleşen Solunum yolu infeksiyonları ile kötüleşen
Aktivitenin kısıtlanması	Progresif Diğer nedenlere atfedilmeyen
Risk faktörlerine maruziyet	Sigara içimi Mesleki toz ve kimyasallar Evde yemek pişirme ve ısınmada kullanılan yakıtların dumanı
Ailede KOAH öyküsü	

Tablo 2. mMRC dispne skalası.

0. Derece	Nefes darlığı yok
1. Derece	Yokuş çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı olması
2. Derece	Düz zeminde nefes darlığı nedeniyle kendi yaşlarına göre yavaş hareket etme ya da düz zeminde normal hızla yürüken durmak zorunda kalmak
3. Derece	Düz zeminde 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra durmak zorunda kalmak
4. Derece	Eve bağımlı olmak ve giyinmek gibi aktiviteler sırasında nefes darlığı olması

bronkodilatör FEV₁/FVC değerinin %70'in altında bulunması, yerleşik hava akımı kısıtlanmasının varlığını doğrular. Altmış yaş ve üzeri hastalarda yaşla beraber FEV₁/FVC oranı düşeceğinden bazı yaşlı hastalarda yanlış KOAH tanısına neden olabilmektedir. FEV₁/FVC oranı için normalin alt sınırı değerinin kullanılması özellikle yaşlı hastaların tanısında önemlidir⁽¹⁸⁾. Tablo 3'te hava akımı kısıtlamasının sınıflandırılması gösterilmektedir⁽¹⁾.

Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁) KOAH seyrini değerlendirmede en sık kullanılan parametredir. Zaman içerisinde FEV₁'deki değişiklik sigara içme durumundan etkilenmekte ve bireyler arasında değişkenlik göstermektedir⁽¹⁹⁻²¹⁾. Üç yıl süren bir çalışmada 2163 KOAH'lı hastanın post bronkodilatör FEV₁ değerlerindeki değişiklikler değerlendirildiğinde bireyler arasındaki yüksek değişkenlik göze çarpmış, FEV₁'de ortalama yıllık 33 mL düşme izlenmiş ancak yaklaşık %40 hastada yıllık 40 mL'den fazla düşme saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Yine aynı çalışmada aktif sigara içenlerde, (54 mL/yıl), reversibilitesi pozitif olanlarda ve tomografide amfizemi olan hastalarda daha hızlı düşüş gözlenmiştir.

Hafif orta KOAH'ı olan 5887 sigara içicisinde post bronkodilatör FEV₁ değerlerindeki düşme oranı değerlendirildiğinde beşinci yıldaki düzeltilmemiş yıllık düşüş oranı 53.1 mL/yıl ve 12. yıldaki oran 53.9 mL/yıl olarak bulunmuştur⁽²²⁾. Ancak FEV₁'deki geniş bireysel değişkenlik bu çalışmada da dikkati çekmiştir. Ayrıca, FEV₁ ile semptomlar ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin zayıf olması hastalığın yönetiminde

Tablo 3. GOLD Hava akımı kısıtlamasının sınıflandırılması FEV₁/FVC < 0.70 olan hastalarda⁽¹⁾.

GOLD 1	Hafif	FEV ₁ ≥ beklenenin %80'i
GOLD 2	Orta	%50 ≤ FEV ₁ < beklenenin %80'i
GOLD 3	Ağır	%30 ≤ FEV ₁ < beklenenin %50'si
GOLD 4	Çok ağır	FEV ₁ < beklenenin %30'u

FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FVC: Zorlu vital kapasite.

semptomatik değerlendirmenin yapılmasını gerekli kılmaktadır.

BODE İndeksi

BODE indeksi KOAH nedeniyle mortalite riskinin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Yüksek skorlar artmış mortalite ile ilişkilidir. Ağır kitle indeksi (VKİ), hava yolu obstrüksiyonu (FEV₁), dispne (mMRC dispne skoru) ve egzersiz kapasitesi (altı dakika yürüme testi) bu indekste değerlendirilmektedir (Tablo 5). BODE indeksinin sadece FEV₁ ölçümüne üstünlüğü mevcuttur^(2,9). BODE indeksi sadece mortaliteyi değil, hastaneye yatış riskini de tahmin edebilmektedir⁽²³⁾.

Yediyüzebir KOAH hastasının ortanca değer olarak 64 ay ve 10 yıla kadar takip edildiği bir çalışmada, KOAH hastalarının çoğunluğunun stabil BODE

Tablo 5. BODE indeksi⁽²⁾.

FEV₁ %beklenenin postbronkodilatör değer

- ≥ %65 (0 puan)
- %50-64 (1 puan)
- %36-49 (2 puan)
- ≤ 35 (3 puan)

6 dakika yürüme testi mesafesi

- ≥ 350 metre (0 puan)
- 250-349 metre (1 puan)
- 150-249 metre (2 puan)
- ≤ 149 metre (3 puan)

mMRC dispne skalası

- mMRC 0 (0 puan)
- mMRC 1 (0 puan)
- mMRC 1 (1 puan)
- mMRC 2 (2 puan)
- mMRC 3 (3 puan)

Vücut kitle indeksi

- VKİ > 21 (0 puan)
- VKİ ≤ 21 (1 puan)

Ortalama 4 yıllık sağ kalım tahmini

- 0-2 puan: %80
- 3-4 puan: %67
- 5-6 puan: %57
- 7-10 puan: %18

indeksine sahip oldukları, %14 hastada ise BODE indeksinde anlamlı artış izlendiği ve bu hastaların stabil BODE indeksi olan hastalara göre bazalde daha ağır hava yolu obstrüksiyonuna sahip oldukları gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

Modifiye BODE (mBODE) indeksi ise alternatif bir dispne anketinin veya altı dakika yürüme testi mesafesi yerine pik oksijen tüketiminin kullanılmasıyla oluşturulabilir. Bu indeksler de BODE indeksi kadar hastalığın mortalite ve tedavi yanıtlarını değerlendirmede değerlidir⁽²⁴⁾.

Vücut kitlesi: Vücut kitle indeksi (VKİ) KOAH'da bağımsız bir risk faktörüdür. Düşük vücut kitlesi artmış mortalite ile ilişkilidir. Kilo kaybı mortalite riskini arttırırken kilo alımı da prognozu düzeltmektedir⁽²⁵⁾.

Yağsız vücut kitle indeksi (FFMI): FFMI, normal VKİ olmasına rağmen artmış mortalite riski olan alt grubu tanımlayabilir. Bu durum 1898 KOAH'lı hastanın ortalama yedi yıl takip edildiği prospektif kohort bir çalışmada gösterilmiştir⁽²⁶⁾. VKİ ve FFMI mortalitenin belirteçleri olarak gösterilmiştir. Ayrıca, VKİ normal olan hastalar arasında da FFMI mortaliteyi tahmin etmiştir (hastaların %26'sının FFMI değeri 10 persentilin altında bulunmuştur). FFMI hastalık şiddetinin belirlenmesinde önemlidir. VKİ ve FFMI altı dakika yürüme testi ile iyi korelasyon gösterirken, sadece FFMI dispnenin derecesi, FEV₁, FEV₁/FVC oranı veya hastalığın evresi ile ilişkili olduğu gözlemsel bir çalışmada gösterilmiştir⁽²⁷⁾.

Alevlenme Riskinin Belirlenmesi

KOAH'lı hastaların solunum yolu infeksiyonları ile ilişkili olarak akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatışları sıklıdır. Akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan ve başvuru sırasında hiperkapni olan (PaCO₂ > 50 mmHg) 1016 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastanedeki yatış sırasında, 60 gün, 180 gün, bir yıl ve iki yıllık mortalite oranları sırasıyla %11, %20, %33, %43 ve %49 olarak bulunmuştur⁽²⁸⁾. Kronik sağlık durumu, nutrisyonel durum, kardiyak bir hastalığın eşlik etmesi, akut hastalığın ciddiyeti (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme [APACHE] skoru ve PaO₂/FIO₂ oranı) altıncı aydaki mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmayı takip eden diğer çalışmalarda KOAH alevlenmede kötü prognoz ile ilişkili ek faktörler tanımlanmıştır. Serum albumin düzeyinin azalması, ileri evre hastalık, akciğer dışı organ disfonksiyonu uzun dönem mortaliteyi tahmin etmek için kulla-

nılmaktadır⁽²⁹⁾. Hastane mortalitesi ile ilişkili olan faktörler ise ileri yaş, yoğun bakım öncesinde uzun dönem hastanede kalma durumu, ağır solunum yetmezliği ve ağır akciğer dışı organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır^(29,30).

Akut alevlenme sırasındaki hiperkapni artmış mortalite ile ilişkili değildir. Beş yıllık gözlemsel bir çalışmada KOAH alevlenme nedeniyle başvuran 85 hastada akut hiperkapni olanlar ile olmayanlar arasında sağ kalım açısından farklılık bulunmamıştır⁽³¹⁾. Ancak kronik hiperkapni olan hastaların beş yıllık sağ kalım oranları düşük bulunmuştur (%11). Her üç gruptaki hastaların solunum fonksiyon testi değerleri benzer bulunmuştur. Akut alevlenme esnasında hiperkapni gelişen hastaların %24'ünde kronik hiperkapni gelişmiştir.

KOAH alevlenme nedeniyle akut solunum yetmezliği gelişmesi uzun dönem sağ kalım ile ilişkili bulunmamıştır^(29,32). Gözlemsel bir çalışmada, akut alevlenme sırasında solunum yetmezliği gelişen 36 hastanın iki yıllık sağ kalımı %72 olarak gösterilmiştir⁽³²⁾. Bazal solunum fonksiyon testlerinin benzer olduğu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki yıllık sağ kalımda farklılık bulunmamıştır.

Retrospektif kohort bir çalışmada ağır KOAH'lı olan (ortalama FEV₁: 0.74 L) ve akut solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakıma yatırılan 74 hastanın hastane mortalitesi %20 olarak bulunmuştur⁽³³⁾. Bu hasta grubunda birinci, ikinci ve üçüncü yıldaki kümülatif mortalite oranları sırasıyla %48, %58 ve %64 olarak izlenmiştir. Hiperkarbinin derecesi ve yüksek APACHE II skorları hastane mortalitesi ile ilişkili bulunurken uzun dönem sağ kalım ile ilişkili klinik faktörler değerlendirilememiştir.

Gözlemsel çalışmalar, ileri yaş, prodüktif öksürük, KOAH süresi, antibiyotik kullanma öyküsü, geçen yıl içerisinde KOAH nedeniyle hastaneye yatış, kronik mukus hipersekresyonu, teofilin tedavisi ve komorbiditelerin alevlenmeler ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁽³⁴⁻³⁷⁾.

Yüksek FEV₁ değerleri ise düşük alevlenme riski ile ilişkilidir. Orta-çok ağır KOAH'lı 2138 hastanın üç yıl takip edildiği "Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE)" çalışmasında KOAH alevlenme için en iyi prediktörün geçirilmiş alevlenme öyküsü olduğu gösterilmiştir⁽³⁸⁾.

Gastroösofageal reflü (GÖR) hastalığı KOAH alevlenme için ek bir risk faktörü olabilir. ECLIPSE çalışma-

sında bir yıl içerisinde iki veya daha fazla alevlenmenin GÖR hikayesi veya mide yanması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽³⁸⁾. Benzer bir gözlemlerde KOAH'lı 80 hastada GÖR semptomlarının varlığı ve KOAH alevlenme sıklığının değerlendirildiği vaka kontrol çalışmasında da izlenmiştir⁽³⁹⁾. Bu çalışmada GÖR semptomlarının varlığı artmış alevlenme riski ile ilişkili bulunmuştur (RR: 6.55 ve %95 CI: 1.86-23.11). GÖR'ün KOAH alevlenmenin gelişmesine katkısının değerlendirildiği ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

GOLD 2011 rehberinde, geçen yıl içinde iki veya daha fazla alevlenme geçirmek veya FEV₁ değerinin %50 (beklenenin)'nin altında olması alevlenme için yüksek risk göstergeleri olarak belirtilmiştir. KOAH yönetimini iyileştirmek için semptomlar, hava akımı kısıtlanmasının derecesi ve alevlenme riskinin birleştirilerek birleşik değerlendirilmenin kullanılması önerilmektedir⁽¹⁾. Bu değerlendirme yaklaşımı Şekil 1'de ve Tablo 4'te verilmiştir.

Öncelikli olarak hastanın mMRC veya CAT ölçekleriyle semptomları değerlendirilerek daha az semptom (mMRC 0-1 derece veya CAT < 10), daha fazla semptom (mMRC ≥ 2 derece veya CAT ≥ 10) bölümlerine dahil olduğu belirlenmelidir. Daha sonra alevlenme riski değerlendirilerek hastanın hangi risk grubuna dahil olduğu belirlenir. Risk değerlendirilmesinde iki yöntem uygulanmaktadır. GOLD spirometrik sınıf-

landırma sisteminde GOLD evre 3 ve 4 hastalar veya geçen yıl içerisinde iki ya da daha fazla alevlenme geçirmiş olan hastalar yüksek risk grubuna dahil edilmektedir. Bazı hastalarda bu iki yöntemle aynı risk düzeyi sağlanamayabilir. Bu durumda risk belirlemede yüksek riski gösteren yöntem kullanılmalıdır. Bu değerlendirme sistemini destekleyen kanıtlar GOLD rehberinde şu şekilde verilmektedir:

Yüksek alevlenme riskine sahip olan hastaların GOLD evre 3 ve 4'te olmaya eğilimi vardır ve anamnezleri ile güvenilir bir şekilde belirlenebilmektedirler⁽³⁸⁾.

Yüksek alevlenme oranları FEV₁ değerinin daha hızlı düşmesiyle ve sağlık durumunun daha fazla kötüleşmesiyle ilişkilidir^(40,41).

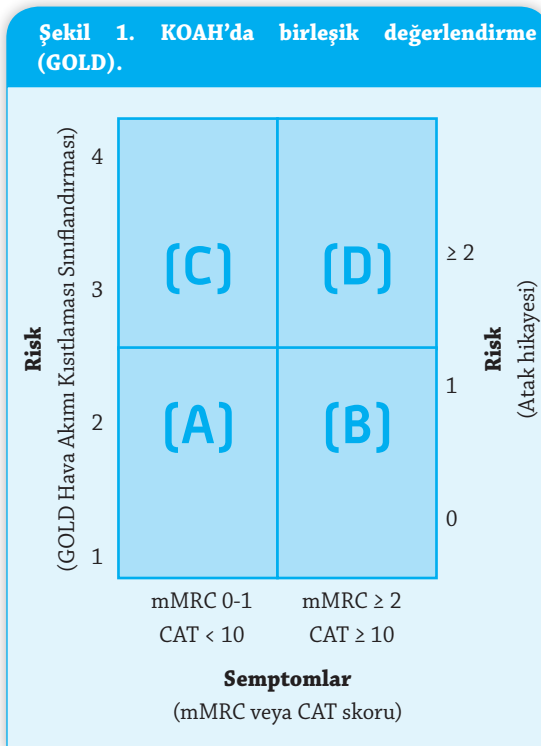
CAT skorunun 10 ve üzerinde olması sağlık durumunun önemli ölçüde bozulması ile bağlantılıdır⁽⁴²⁾.

Komorbid Hastalıklar

KOAH'lı hastalar kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme gibi), osteoporoz, böbrek yetmezliği, solunumsal enfeksiyonlar, anksiyete ve depresyon, kognitif disfonksiyon, diyabet ve akciğer kanseri için artmış riske sahiptirler⁽⁴³⁻⁵²⁾.

KOAH ve böbrek yetmezliği arasındaki ilişki 356 KOAH'lı yaşlı hastanın (ortalama yaş: 75.4 yıl) değerlendirildiği bir seride araştırılmıştır⁽⁴⁸⁾. KOAH'lı hastaların %43'ünde böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı [GFR] < 60 mL/dakika/1.73 m²) saptanırken KOAH'ı olmayan yaşlı erişkinlerin %23'ünde böbrek yetmezliği bulunmuştur. Bu çalışmada, KOAH'lı ve GFR değeri azalmış olan hastaların yarısında normal kreatinin değerinin olması düşük serum albumin düzeyi ve düşük kas kitlesi ile açıklanabilmektedir.

ECLIPSE çalışmasında KOAH'lı 2118 hastada, KOAH'ı olmayan 335 sigara içicisinde ve 243 sigara içmeyen kişide depresyon prevalansı değerlendirilmiştir⁽⁵³⁾. Depresyon prevalansı KOAH'ı olan hastalarda (%26), KOAH'ı olmayan sigara içenlerden (%12) ve sigara içmeyenlerden (%7) daha yüksek olarak izlenmiştir. Pulmoner rehabilitasyon programlarına ek olarak KOAH'lı hastalarda depresyon için optimal tedavinin verilmesi gereklidir. Kognitif bozulmanın değerlendirildiği 4150 yaşlı erişkinin dahil edildiği anket çalışmasında ağır KOAH'ı olan hastaların daha hafif KOAH'ı veya KOAH'ı olmayan kişilere göre düzeltilmiş ortalama kognitif skorları anlamlı olarak düşük bulunmuştur⁽⁴³⁾.



Tablo 4. KOAH'da birleşik değerlendirme.

Hasta	Özellik	Spirometrik Sınıflandırma	Alevlenme/yıl	mMRC	CAT
A	Düşük Risk Daha az Semptom	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
B	Düşük Risk Daha çok Semptom	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Yüksek Risk Daha az Semptom	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	Yüksek Risk Daha çok Semptom	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Bu komorbid hastalıklar mortalite ve hastaneye yatışları etkileyebilmektedir. Bu nedenle rutin olarak araştırılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidirler. Komorbidite varlığı KOAH tedavisini değiştirmemeli ve komorbiditeler de olağan şekilde tedavi edilmelidir.

Sonuç olarak, KOAH progresyonu heterojenite gösterdiği için KOAH'ın çok yönlü değerlendirilmesi KOAH yönetimindeki yanıtta farklı bir bakış sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
2. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
3. Heffner JE, Mularski RA, Calverley PM. COPD performance measures: Missing opportunities for improving care. *Chest* 2010; 137: 1181-9.
4. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: A cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1313-7.
5. Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, et al. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1090-5.
6. Berry MJ, Adair NE, Rejeski WJ. Use of peak oxygen consumption in predicting physical function and quality of life in COPD patients. *Chest* 2006; 129: 1516-22.
7. Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 250-5.
8. Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, et al. Continuous oxygen use in nonhypoxemic emphysema patients identifies a high-risk subset of patients: Retrospective analysis of the National Emphysema Treatment Trial. *Chest* 2008; 134: 497-506.
9. de Torres JP, Cote CG, López MV, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 528-35.
10. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: An analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 3-10.
11. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; 138: 635-40.
12. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Aug 9 [Epub ahead of print].
13. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648-54.
14. Healthcare professional user guide. COPD Assessment Test: Expert guidance on frequently asked questions. September, 2009. Available at: http://catestonline.co.uk/images/CAT_Expert%20Guidance_Issue1_2009.pdf. Accessed on April 1, 2011.
15. Jones PW, Price D, van der Molen T. Role of clinical questionnaires in optimizing everyday care of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 289-96. Epub 2011 May 26. Review.
16. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn MB, et al. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J* 1959; 2: 257-66.
17. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-6.
18. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
19. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 1184-92.
20. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1015-21.
21. Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 44-52.

22. Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, et al. Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1301-6.
23. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005; 128: 3810-6.
24. Martinez FJ, Han MK, Andrei AC, et al. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 491-9.
25. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, et al. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002; 20: 539-44.
26. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 79-83.
27. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, et al. Body mass and fat-free mass indices in COPD: Relation with variables expressing disease severity. *Chest* 2007; 132: 164-9.
28. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-67.
29. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274: 1852-7.
30. Breen D, Churches T, Hawker F, Torzillo PJ. Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: A long term follow up study. *Thorax* 2002; 57: 29-33.
31. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: A distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med* 1997; 102: 239-44.
32. Martin TR, Lewis SW, Albert RK. The prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease after hospitalization for acute respiratory failure. *Chest* 1982; 82: 310-4.
33. Breen D, Churches T, Hawker F, Torzillo PJ. Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: a long term follow up study. *Thorax* 2002; 57: 29-33.
34. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: A multiple logistic regression analysis. *The EOLO Study Group. Respiration* 2000; 67: 495-501.
35. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 130: 1096-101.
36. Niewoehner DE, Likhnygina Y, Rice K, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131:20-8.
37. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135: 975-82.
38. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
39. Terada K, Muro S, Sato S, et al. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax* 2008; 63: 951-5.
40. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332-8.
41. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 698-702.
42. Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CATM) scores. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 42.
43. Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, Ross JS. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 134-7.
44. Omachi TA, Katz PP, Yelin EH, et al. Depression and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2009; 122: 778.e9-15.
45. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217-27.
46. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: Results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136: 1456-65.
47. Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. COPD and the risk of depression. *Chest* 2010; 137: 341-7.
48. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, et al. Chronic renal failure: A neglected comorbidity of COPD. *Chest* 2010; 137: 831-7.
49. Katz PP, Julian LJ, Omachi TA, et al. The impact of disability on depression among individuals with COPD. *Chest* 2010; 137: 838-45.
50. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: Role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138: 32-8.
51. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: A comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65: 956-62.
52. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 885-90.
53. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 604-11.