

SIK ATAK GEÇİREN KOAH HASTALARINDA KÜÇÜK HAVA YOLLARININ ÖNEMİ

IMPAIRMENT OF SMALL AIRWAYS IN COPD PATIENTS WITH FREQUENT EXACERBATIONS

Yelda VAROL, Ceyda ANAR, Levent USTA, Günseli BALCI, Rifat ÖZACAR

İGHH, Göğüs Hastalıkları, İzmir, Türkiye

Anahtar sözcükler: KOAH, atak, küçük hava yolları, FEF25-75

Key words: COPD, exacerbations, small airways, FEF25-75

Geliş tarihi: 26 / 04 / 2013

Kabul tarihi: 17 / 07 / 2013

ÖZET

KOAH alevlenmeleri, hastalığın seyrini etkileyen önemli bir etmendir. Klinik çalışmalar bazı hastaların FEV1 düzeyinden bağımsız daha sık alevlenme geçirdiğini göstermiş ve 'sık alevlenme' geçiren bir alt grup tanımlanmıştır. Küçük hava yolu hasarı KOAH hastalık progresyonunda önemli bir rol oynar ancak küçük hava yolu hasarı ile KOAH alevlenmeleri arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda sık alevlenme geçiren KOAH fenotipinin küçük hava yolu hasarı açısından ve sık alevlenme geçirmeyen alt gruptan farklılığı araştırılmıştır.

Çalışmaya Nisan 2011- Şubat 2012 arasında 96 stabil KOAH hastası alındı. Son 1 yıl içinde 2 ve üzerinde atak geçiren hastalar sık atak geçiren grup, son 1 yıl içinde 1 ve altında atak geçiren hastalar sık atak geçirmeyen grup olarak kabul edildi.

Sık atak geçiren 51 hastanın ortalama FEV1'i 880ml (%34), FVC'si 1500 ml (%45) FEV1/FVC: 60, FEF25-75 değeri 549 ml (%17) saptandı. Sık atak geçirmeyen 45 hastanın ortalama FEV1'i 1210ml (%44), FVC'si 1780 ml (%53) FEV1/FVC: 65, FEF25-75 değeri 750 ml (%25) saptanmıştır. Sık atak geçiren ve geçirmeyen hastaların FEF 25-75 değeri (p=0.009), FEF 25-75 % (p= 0.000), FEV1 ml (p=0.016), FEV1 % (p=0.007), FEV1/FVC (p=0.021) değeri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Son 1 yıl için

SUMMARY

COPD exacerbations are important and affects the course of the disease. Clinical trials showed that a subgroup of COPD patients had more exacerbations independent from their FEV1 values and thus a frequent exacerbation subgroup was defined. Small-airway damage has a role for the disease progression of COPD, but the exact relationship between small-airway damage and COPD exacerbations is not entirely clarified. In our study, we investigated the COPD patients who had frequent exacerbations in terms of small airway damage and their difference from patients who had not frequent exacerbations.

96 stable COPD patients between April 2011 and February 2012 were included in our study. If the patients had two or more exacerbation in the last year, they were defined as frequent exacerbators, if not they were defined as unfrequent exacerbators.

The mean FEV1 value of 51 frequent exacerbator was 880ml(34%). Their mean FVC was 1500 ml(45%), mean FEV1/FVC was 60 and mean FEF25-75 was 549 ml(17%). The mean FEV1, FVC, FEV1/FVC and FEF25-75 values of 45 unfrequent exacerbators were found as 1210ml(44%), 1780 ml(53%), 65 and 750 ml(25%) respectively. When we compared frequent and unfrequent exacerbators, statistical significance was found in FEF 25-75(p=0.009), FEF 25-75 % (p=0.000), FEV1 ml(p=0.016), FEV1 % (p=0.007),

SIK ATAK GEÇİREN KOAH HASTALARI

de KOAH akut atak nedeniyle hastaneye yatan hastalar ile yatmayan hastalar karşılaştırıldığında yalnızca FEF25-75 ml ($p=0.015$) ve FEF 25-75 % ($p=0.014$) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

Sık atak geçiren ve hastane yatışı gerektiren atak geçiren KOAH hastalarının FEF25-75 değerleri istatistiksel anlamlı daha düşük bulunmuştur. Küçük hava yolu obstrüksiyonu ve atak sıklığını araştıran klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre KOAH, dünyada en yaygın görülen 4. ölüm nedenidir ve her yıl 2.7 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır (1). 2004 yılında yayınlanan Sağlık Bakanlığı "Ulusal Hastalık Yüklü (UHY)" çalışmasına göre, KOAH Türkiye'de 3. ölüm nedenidir (1). KOAH alevlenmeleri, hastalığın önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ve KOAH'a bağlı direkt maliyetin %35-60'ından sorumludur (2-5).

Akut alevlenme oluşumu ile birliktelik gösteren klinik özellikler: düşük FEV1 % düzeyi artmış hastalık evresi, artmış BODE indeksi, kronik öksürük, balgam çıkarma, ileri yaş ve klinik depresyondur (2-11). Klinik gözlemler bazı hastaların benzer FEV1 düzeyine sahip olanlara kıyasla daha sık alevlenme geçirdiğini göstermiş ve 'sık alevlenme' geçiren bir alt grup tanımlanmıştır (12-13). Çalışmalar göstermiştir ki hastaların gelecekteki alevlenmelerini tahmin etmenin en etkin yolu geçmişteki alevlenme sıklığıdır (14-16). Son çalışmalar sık alevlenme geçiren fenotipi GOLD evreleri içinde ayrı bir subgrup olarak değerlendirmektedir (15). Sık alevlenme geçiren KOAH fenotipinin sık alevlenme geçirmeyen gruptan ayıran klinik farklılıklar bilinmemektedir.

Biyopsi serilerinden elde edilen bilgiler; inflammatuar hücrelerin hava yolu duvarına infiltrasyonunun, eksudanın lümenine birikmesinin ve buna bağlı küçük hava yolu hasarının KOAH

FEV1/FVC($p=0.021$) values. In addition, we found statistical significance only in FEF25-75 ml($p=0.015$) and FEF 25-75 %($p=0.014$) values between patients who were hospitalized in the last year because of COPD exacerbation or not.

The FEF25-75 values were found significantly low in frequent exacerbators and who hospitalized due to COPD exacerbations. However, additional comprehensive randomized trials dealing with small-airway obstruction and exacerbation frequency are essential.

hastalık progresyonunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir (17). Küçük hava yolu hasarı ile KOAH alevlenmeleri arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır. Çalışmamızda sık alevlenme geçiren KOAH fenotipinin küçük hava yolu hasarı açısından ve sık alevlenme geçirmeyen fenotipten farklılığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz göğüs polikliniğine başvuran daha önce KOAH tanısı almış ve tedavi altında stabil durumda olan 86 erkek, 10 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastaların başvuru gününde posteroanterior akciğer grafisi çekildi ve solunum fonksiyon testi yapıldı. Hastaların solunum fonksiyon testinde bronkodilatör sonrası FEV1/FVC oranının 0.70 düşük olması ve FEV1'in %80 altında olması şartları arandı.

Olguların solunum semptomları, ek hastalık, sigara, çevresel biomass maruziyet anamnezleri, kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Atak tanımı olarak semptom bazlı atak sınıflaması kullanıldı. Antonisen ve ark tarafından oluşturulan balgam miktarında, pürülansında ve nefes darlığında artış semptomlarının olması ve bu semptomların hastalığın tedavisinde değişikliğe (antibiyotik ya da sistemik steroid kullanımı), zamansız hekim başvurusuna ya da acil başvurusuna, hastane yatışına neden olması KOAH akut atak tanımı olarak kullanıldı (18). Son 1 yıl içinde KOAH'a bağlı akut atak tanımlayan hastaların atak bilgileri değerlendirildi. Atak sıklığı hastanın anamnezinden edinildi ve medikal kayıtlarıyla doğruluğu teyit edildi. Olgular son 1 yılda 1ve az atak geçir-

mişlerse az atak geçiren grup, yılda 2 ve fazla atak geçirilmişse sık atak geçiren grup olarak gruplandırıldı. Çalışmaya alınan bütün olgulardan yazılı onam alındı ve hastanemiz bilimsel kurulundan çalışmanın etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri: bronkodilatör sonrası FEV1/FVC oranının 0.70'den düşük olması ve FEV1'in %80'in altında olması, 10 paket yıldan fazla sigara içicisi olunması ya da biomass maruziyet anamnezinin bulunması, KOAH açısından son 2 aydır stabil dönemde olunması olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri; 40 yaşın altında olmak, gebelik, 10 paket yıldan az sigara içicisi olmak, astım tanısı almış olmak, tedavi değişikliğine neden olacak ağır bir komorbiditesinin bulunması, aktif başka bir pulmoner hastalığa sahip olmak, akciğer rezeksiyon cerrahisi geçirmiş olmak olarak belirlendi. Hastaların evreleri Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) kriterlerine göre tanımlandı (19).

Sonuçların değerlendirilmesinde "Statistical Package for the Social Sciences Program" (SPSS 12.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Il., USA) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin ve karşılaştırılan alt grupların tümü, normal dağılıma uygunluğu araştırıldı ve test edildi. Normal dağılıma uygun olan değişkenlerin karşılaştırmaları parametrik yöntem olan "Student t testi" ile uygun olmayanlar ise non-parametrik yöntem "Mann-Whitney U" testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arsındaki bağıntının incelenmesi amacıyla korelasyon katsayısı hesaplandı. Tüm testlerde hata oranı alfa %5 olarak seçildi ve çift kuyruklu olarak test edildi. p değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 64.57 (SD9.51) idi. Hastaların 29'u (%30.2) orta, 40'ı (%41.7) ağır, 27'si (%28.1) çok ağır KOAH olarak gruplandı.

Hastaların %41.7'sinde eşlik eden bir hastalık mevcuttu (n=40). (Diabetes mellitus %6.3 (n=6), hiperlipidemi %8.3 (n=8), kardiyovasküler hastalık %32.3 (n=31), gastrointestinal sistem hastalığı %3.1 (n=3), uykuda solunum bozukluğu %3.1 (n=3), depresyon %2.1 (n=2), kronik ağrı %1 (n=1).) Hastaların %22.9'unun (n=22) okuma yazması yoktu, %57.3'ü (n=55) ilkökul, %16.7'si (n=16) ortaokul-lise, %3.1'i (n=3) üniversite mezunuydu. 62 (%64.6) hasta tedavisini düzenli kullanırken, 29 (%30.2) hasta düzensiz tedavi alıyor, 5 (%5.2) hasta da yalnızca ataktayken tedavi alıyordu. Hastaların %97.9'u (n=94) gereğinde kısa etkili bronkodilatör tedavi kullanıyordu. Hastaların %74'ü (n=71) inhaler kortikosteroid ve uzun etkili bronkodilatör kombinasyonu kullanıyordu. Hastaların tamamı uzun etkili antikolinergik tedavisi almaktaydı. 79 (%82.3) hasta metilksantin kullanmazken 17 (%17.7) hasta bu tedaviyi almaktaydı. 2 hasta (%2.1) evinde uzun süreli oksijen tedavisi altındaydı. 56 hasta (%64.4) aktif sigara içicisi iken 31 hasta (%35.6) sigarayı bırakmıştı.

45 (39 erkek, 6 kadın) (%46.8) hasta 1 ve altında atak geçirmişken, 51(47 erkek, 4 kadın) (%53.2) hasta 2 ve üzerinde atak geçirmişti. Sık atak geçiren grup ile sık atak geçirmeyen grubun solunum fonksiyon testi parametreleri Tablo 1'de özetlendi. Sık atak geçiren grubun FEV1 % (p=0.007) ve FEV 1 ml (p=0.016) değerleri sık atak geçirmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı daha düşüktü. Sık atak geçiren grubun alt maksimal ekspirium ortası akım oranı FEF25-75 % (p<0.0001) ve FEF25-75 ml (p=0.009) değerleri istatistiksel anlamlı daha düşüktü. İki grup arasında FVC ml açısından anlamlı fark saptanmazken, FVC % (p=0.024) ve FEV1/FVC (p=0.021) oranı arasında anlamlı fark saptandı.

Sık atak geçiren ve geçirmeyen gruplar arasında cinsiyet (p=0.5), eğitim durumu (p=0.3), eşlik eden hastalık varlığı (p=0.6), aktif sigara içiciliği (p=0.3), kısa etkili bronkodilatör kullanımı (p=0.7), inhaler kortikosteroid uzun etkili bronkodilatör kombinasyonu

SIK ATAK GEÇİREN KOAH HASTALARI

kullanımı ($p=0.07$), evde uzun süreli oksijen tedavisi ($p=0.49$) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sık atak geçiren grubun istatistiksel anlamlı daha sık metilksatin tedavisi altında olduğu saptandı ($p=0.017$).

Sık atak geçiren grubun % 27.5'u orta derecede KOAH iken %33.3'ü ağır, % 39.2'si çok ağır KOAH grubuna giriyordu. Bu dağılım sık atak geçirmeyen grupta sırasıyla % 33.3, % 51.1, % 15.6 olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.033$). Hastaların tedaviyi düzenli kullanıp kullanmaması ile atak sıklığı açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.6$).

Son 1 yıl içinde hastane yatışı gereken KOAH akut atağı geçiren hastalarla hastane yatışı gerektirmeyen hastaların solunum fonksiyon test parametreleri Tablo 2'de özetlendi.

Hastane yatışı gerektiren atak geçiren hastaların FEV1% ($p=0.1$), FEV1/FVC ($p=0.1$), FVC % ($p=0.1$) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yokken, FEF 25-75 % ($p=0.014$) ve FEF25-75 ml ($p=0.015$) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu.

TARTIŞMA

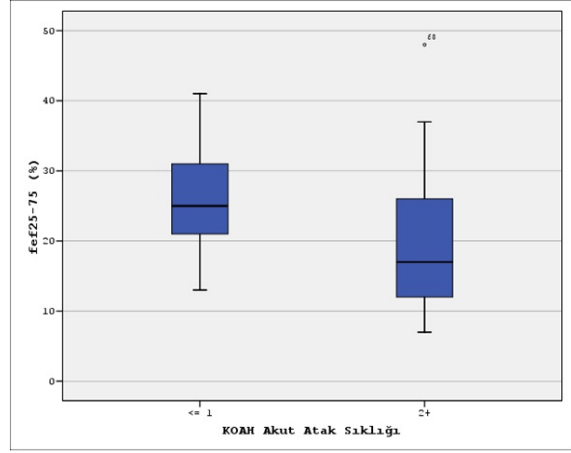
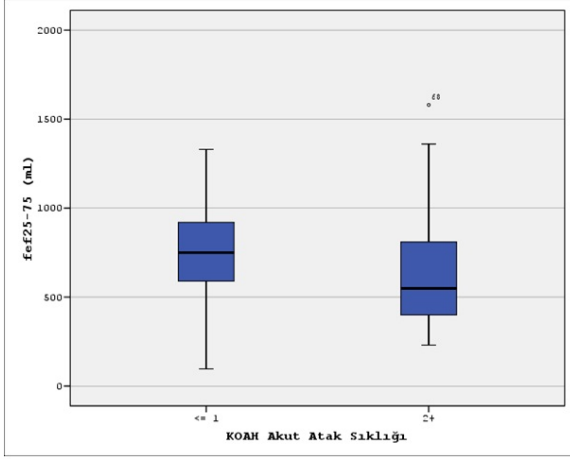
KOAH atağı hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. KOAH tanılı hastaların atak sıklık dağılımı değişiklik göstermektedir. Yeni çalışmaların da desteklediği gibi bir kısım hastalar sık atak geçirmeye eğilimliken bir grup ise görece daha az atak geçirmekte ve daha stabil bir klinik gidiş göstermektedir (15-16). Yenilenmiş GOLD kılavuzunun da belirttiği üzere yılda ikiden fazla atak geçirmek hastanın tedavi planında değişikliğe

Tablo 1. Sık atak geçiren ve sık atak geçirmeyen KOAH tanılı olguların solunum fonksiyon test parametreleri

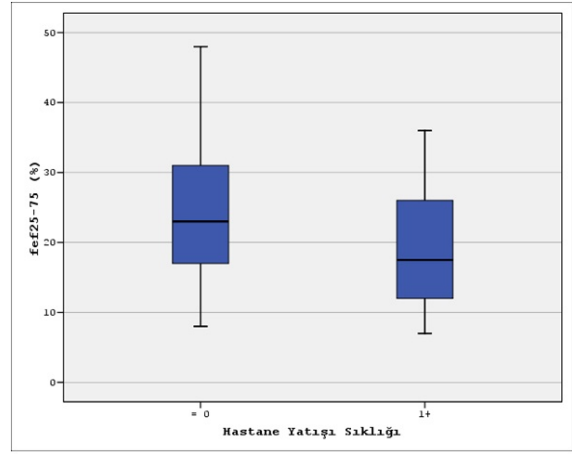
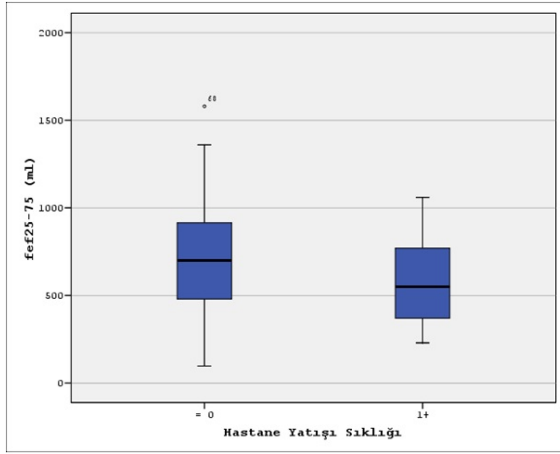
Atak Sıklığı	FEV1 ml (SD)	FEV1 % (SD)	FVC ml (SD)	FVC % (SD)	FEV1/FVC (SD)	FEF 25-75 ml (SD)	FEF 25-75 % (SD)
≤1	1.227,5 (406.8)	44,5 (12.9)	1.901,7 (653.1)	55,7 (15)	62,8 (6.4)	760,5 (260.1)	25,6 (7.3)
≥2	1.025,2 (431)	36,7 (14.2)	1.682,3 (669.3)	48,4 (17.1)	60,3 (6.1)	639,2 (305.8)	19,9 (9.2)
p değeri	0.016	0.007	0.109	0.024	0.021	0.009	$p<0.001$

Tablo 2. Hastane yatışı gerektiren KOAH atağı geçiren olguların solunum fonksiyon test parametreleri

Hastane yatışı gerektiren atak sayısı	FEV1 ml (SD)	FEV1 % (SD)	FVC ml (SD)	FVC % (SD)	FEV1/FVC (SD)	FEF 25-75 ml (SD)	FEF 25-75 % (SD)
0	1.181,9 (429.5)	42 (14.3)	1.862,6 (668.9)	53,4 (17.1)	62,2 (5.9)	739 (294.2)	24 (8.6)
≥1	968,2 (398.9)	36,5 (12.9)	1.597,2 (636.6)	48,1 (14.4)	59,8 (7.1)	591,7 (256.4)	19,1 (8.5)
Toplam	1.118,9 (429.9)	40,4 (14.1)	1.785,2 (667.4)	51,8 (16.5)	61,5 (6.3)	696 (290.2)	22,6 (8.8)
p değeri	0.024	0.11	0.074	0.141	0.146	0.015	0.014



Grafik 1 a, b. KOAH hastalarının atak sıklığı ile FEF 25-75 ml ve % değerleri ilişkisi



Grafik 2 a,b. KOAH atağı nedeniyle hastane yatışı olan hastaların FEF 25-75 ml ve % değerleri ilişkisi

neden olmaktadır (19). Çalışmamız da bu bulguları desteklemekte ve sık atak geçiren bir fenotipin varlığını göstermektedir.

ECLIPSE kohortunun da en önemli bulgularından biri olan solunum fonksiyonlarından bağımsız atak sub-fenotiplerinin varlığı, sık atak geçiren grubun klinik özelliklerinin araştırma gereğini ortaya koymaktadır (15). Bununla birlikte halen düşük FEV1 değeri ve buna bağlı KOAH evresinin ağırlığı sık atak geçirmek için önemli bir risk faktörüdür (6-9). Çalışmamızın sonucu da bu veriyi doğrular niteliktedir ve FEV1, KOAH ağırlık derecesi ile atak sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine ça-

alışmamızda klasik faktörler olarak kabul edilen yaş, cinsiyet yada eğitim durumunun atak sıklığı ile bir ilişkisinin olmadığını saptadık ki bu bulgular da güncel verilerle uyumludur.

Çalışmamızda tartışmaya açık iki önemli konu, aktif sigara içiciler ile içmeyenlerin atak geçirmeleri arasında bir fark olmaması ve düzenli ilaç kullanan ve kullanmayan grup arasında atak sıklığı açısından benzerlik olmasıdır. Literatürde aktif sigara içici grubunda sık atak görülmemesi nadir bir durum değildir (2-15). Bu durum sağlıklı içici efekti nedeniyle olabilir ki ağır hastalığı olanlar sigarayı bırakmaya daha heveslidir. Benzer tablo düzenli ilaç kullanan

SIK ATAK GEÇİREN KOAH HASTALARI

grup için de geçerli olabilir. Bronkodilatörlerin ve steroidlerin atağı önleme ve tedavisindeki etkisi çeşitli yayınlarla gösterilmiştir (20-22). Çalışmamız verileri göstermiştir ki agresif ve düzenli tedaviye rağmen bir grup hasta hala sık atak geçirmeye devam edecektir.

Çalışmamızda sık atak geçiren grubun istatistiksel anlamlı daha düşük FEF25-75 % ve ml değerlerine sahip olması ayrıca hastane yatışı gerektiren atak geçiren grubun FEV1den bağımsız yalnızca FEF25-75 değerlerinin istatistiksel anlamlı düşük olması küçük hava yollarında daha yoğun bir obstrüksiyon mevcudiyetini yansıtabilir. Sık atak geçiren KOAH fenotipinin daha düşük FEF25-75 değerlerine sahip olduğu bilgisi literatürle uyumludur (23).

KOAH tanılı hastalarda küçük hava yollarını etkileyen ve persistan hava akım kısıtlamasına neden olan en az iki proses süregelmektedir. Birincisi alveolar tutamaların kaybına bağlı amfizem, diğeri hava yolu duvar remodelingine bağlı hava yolu duvar daralması ve tıkanması (bronşiolitis). Hava yolu tıkanma ve daralmasının amfizemin prekürsörü olabileceğini işaret eden çalışmalar vardır ve bu nedenle fonksiyonel küçük hava yolu hastalığının tedavisinin amfizemi önleyebileceği düşünülebilir. Fonksiyonel küçük hava yolu hastalığı sık atak geçirmekle ilişkili bulunmuşken amfizem bulunmamıştır (23-24). Fonksiyonel küçük hava yolu hastalığı fenotipinin aydınlatılması gelecekte sık atak geçirme riski olan KOAH hasta grubunu ayırmak için önemli bir strateji olabilir. Nagai ve ark yapmış oldukları çalışmada KOAH'lı hastaların hava akım hızları makroskobik amfizemle korele olduğu gibi hastaların respiratuar bronşiollelerdeki deformite derecesi ile de uyumludur. İlginç olan nokta aynı derecede hava akım kısıtlamasına sahip olan hastalardan, amfizemi az olan sigara içicilerin, daha hasta küçük hava yollarına sahip olmasının saptanmasıdır. Hastalık patofizyolojisinin

deki heterojeniteyi gösteren bu bulgu klinik prezentasyondaki farklılığa da ışık tutmaktadır (25).

Bizim çalışmamızdaki bulgular Incorvaia ve ark çalışması ile de örtüşmektedir. Incorvaia ve ark. sık atak geçiren KOAH hasta grubunda FEF25-75 değerini 624ml ve sık atak geçirmeyen grubun FEF25-75 değerini 865ml olarak bulmuşlardır (p=0.013). Bu bulgular sık atak geçiren KOAH hastalarının daha kötü fonksiyonel küçük hava yolu hastalığına sahip olduklarını göstermektedir (26).

Çalışmamızda saptanan sık atak geçiren KOAH hasta grubunun daha sık metilksantin kullanıyor olmasını; bu grubun daha düşük FEV1 düzeyine sahip olmasına ve bu nedenle daha çok sayıda ek ilaç kullanım gereksinimi olmasına bağlamaktayız.

Çalışmamızı sınırlandıran bazı faktörler mevcuttur. Atak sıklığı anamneze dayalı olarak alınmıştır ancak hastanın medikal bilgilerinin (doktor viziti, acil başvurusu, hastane yatışı) sistem üzerinden kontrol edilmiş olması daha objektif veri elde edilmesini sağlamıştır. Eşlik eden hastalıklar için kullanılan ilaçların çalışma protokolüne dahil edilmemiş olması da (antiaritmik, antihipertansif vb) bu gruplarla atak sıklıkları açısından bir analiz yapamamıza neden olmuştur. Yine de çalışmamızda eşlik eden hastalıkların hiçbiri atak sıklığı ile ilişkili bulunmamıştır.

Çalışmamızın sınırlılıklarına rağmen verilerimiz göstermiştir ki düşük FEF25-75 düzeyi sık atak geçiren ve ağır atak geçiren grup için bir belirleyici olabilir. Bununla birlikte düşük FEV1 düzeyi ve KOAH ağırlık derecesi sık atak geçirmek için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Sık atak geçiren KOAH hastalık fenotipini aydınlatmak için anatomik, çevresel ve genetik faktörlerin aydınlatılacağı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Erdiñç E, Polatlı M, Kocabaş A, Yıldırım N, Gürgün A, Saryal S, Köktürk N, Yarkın T, Kıyan E, Uzaslan EK, Sevinç C, Çöplü L, Sayiner A, Günen H, Karakurt S, Ergün P, Erdiñç M, Şen E, Umut S, Yılmaz V, Çımrın AH, Demir T. KOAH Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2010. Türk Toraks Dergisi 2010; 11: 5-6.
2. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007; 131: 696-704.
3. 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.
4. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
5. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prutz C, Ronmark E, Lundback B. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Respir Med* 2002; 96: 700-8.
6. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations .1: Epidemiology. *Thorax* 2006; 61: 164-8.
7. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martinez-Cambor P, Soriano JB, Agusti AG, Celli BR. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med* 2009; 103: 373-8.
8. Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, Reilly JJ, Silverman EK. Clinical determinants of exacerbations in severe, early-onset COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 1124-30.
9. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carre P, Perez T, Roche N. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135: 975-82.
10. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, Krumpe P, Pieper K, Kesten S. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131: 20-8.
11. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 53-60.
12. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224-38.
13. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46-53.
14. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlosser NJ, Wouters EF, COSMIC study group. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* 2008; 133: 350-7.
15. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverly P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
16. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
17. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, Charniak RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HQ, Pare PD. The Nature of Small-airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
18. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
19. GOLD executive committee. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD, [updated 2011]. Available from: <http://www.golcopd.com>.
20. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3 CD001104.
21. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2 CD002876.
22. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2 CD002991.

SIK ATAK GEÇİREN KOAH HASTALARI

23. Holquin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalisations in the United States, 1979-2001. *Chest* 2005; 128: 2005-11.
24. Siddiqui S, Usmani OS. Small airways, big challenge: measuring the unseen? *Nature Medicine* 2012; 11: 1619-21.
25. Nagai A, West WW, Paul JL, Thurlbeck WM. The National Institutes of Health Intermittent Positive Pressure Breathing trial: pathology studies. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 932-45.
26. Incorvaia C, Riariosforza GG, Pravettoni C, Yacoub MR, Frati F. Impairment of small airways in COPD patients with frequent

exacerbations and effects of treatment with tiotropium. *International Journal of COPD* 2008; 3: 123-6.

Yazışma Adresi:

Dr. Yelda VAROL
İGHH, Göğüs Hastalıkları, İzmir, Türkiye
e-posta: yeldavatansever@hotmail.com
