



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
(KOAİ) OLAN HASTALARDA TEDAVİDE
KULLANILAN İNHALE KORTİKOSTEROİDLERİN
YAN ETKİLERİ VE BU YAN ETKİLER İLE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

Dr. Fatma Ceren GÜREL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2023
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
(KOAİ) OLAN HASTALARDA TEDAVİDE
KULLANILAN İNHALE KORTİKOSTEROİDLERİN
YAN ETKİLERİ VE BU YAN ETKİLER İLE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

Dr. Fatma Ceren GÜREL

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Esra YAZAR
Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Fatma Ceren GÜREL'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ) OLAN HASTALARDA TEDAVİDE KULLANILAN İNHALE KORTİKOSTEROİDLERİN YAN ETKİLERİ VE BU YAN ETKİLER İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Esra YAZAR
(Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU
(Aile Hekimliği Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

Prof. Dr. Mehmet SARGIN
(Aile Hekimliği Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tarih: __/06/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) OLAN HASTALARDA TEDAVİDE KULLANILAN İNHALE KORTİKOSTEROİDLERİN YAN ETKİLERİ VE BU YAN ETKİLER İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER” isimli uzmanlık tezinde Dr. Fatma Ceren GÜREL;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran, 2023

BİLGİLENDİRME

“Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan hastalarda tedavide kullanılan inhale kortikosteroidlerin yan etkileri ve bu yan etkiler ile ilişkili faktörler” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopyalanmadığını, bu tezin hazırlanmasında tez danışmanlarım Prof. Dr. Esra YAZAR ve Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU’nun, yardımcı araştırmacı Doç. Dr. Burcu ARPINAR YİĞİTBAŞ’ın katkıda bulunduğunu, bu çalışmanın daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, bu tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgilere ve çıkarımlara kaynak gösterdiğimi, bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim olmadığını, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederim.

Dr. Fatma Ceren GÜREL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca en verim aldığım rotasyonum olan göğüs hastalıklarının anabilim dalı başkanı olan, bilgisiyle, yaklaşımıyla, yardımlarıyla, sadece iş hayatında değil manevi olarak da bize hep destek olan, önümdeki en güzel örnek olan, canım hocam tez danışmanım sayın Prof. Dr. Esra YAZAR'a;

Uzmanlığa başladığım 2020 yılında tanıştığım, bizim her konudan bilgimizin olmasını isteyen, aile hekimliğini hakkıyla nasıl yapılmasını öğreten, zorluklarla baş etmemizi sağlayan, aile hekimliği anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a;

Sorunlarımızı dinleyen, yardımcı olmaya çalışan, çalışkanlığı ve makale bilgisiyle örnek aldığım aile hekimi sayın Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU'ya;

Enerjisine hayran kaldığım, bizlere arkadaş gibi yaklaşan, saat kaç olursa olsun ulaşmamızı sağlayan, istatistiğimin göz bebeği canım hocam göğüs hastalıkları sayın Doç. Dr. Burcu ARPINAR YİĞİTBAŞ'a;

Tez dönemim boyunca emeklerini benden esirgemeyen, hasta toplamamda yardımcı olan başta sayın Doç. Dr. Coşkun DOĞAN'a ve tezimi düzenlememde de yardımcı olan sayın Uzm. Dr. Deniz Bilici'ye; diğer Uzman abilerim ve ablalarım;

Tez döneminde bunaldığım anlarda bana destek olan, solunum fonksiyon testleri yaparken hastaların sonuçlarının uyumlu gelmediğini gördüğümüzde birlikte hayal kırıklığı yaşadığımız, hasta toplamamda kendi teziymiş gibi uğraşan, yemek yemeye gidemediğim anlarda bile düşünüp bir şeyler getiren, yorulduğumu anladığında sen git bir nefes al diyen, desteğini iliklerime kadar hissettiğim canım arkadaşım Asistan Dr. Muhammet Oğuzhan Şanver'e;

Yine hasta toplamamda yardımcı olan, aile hekimleri olarak göğüs asistanı gibi yetiştirdiğimiz canım arkadaşlarım Asistan Dr. Büşra Kaytan'a ve Asistan Dr. Furkan Alp Eren'e;

Tez yazım aşamasında her türlü derdimi, kederimi, üzüntümü paylaşan, bana güç veren, beni hiç kırmayan, sonuna kadar destekleyen ve bana inanan canım dostum Şeyma PAKKAN'a ve dünyalar güzeli bir kız yetiştiren, beni kendi kızından farklı görmeyen, tez yaptığım için her akşam kendi yemeğini bir baba gibi benimle paylaşan canım İsmail amcam'a;

Beni böylesine sabırla, emekle yetiştiren, uzakta olsalar da benimle birlikte her şeye göğüs geren canım aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Ceren GÜREL

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANIMI.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.4. PATOLOJİSİ	4
2.5. KLİNİK.....	6
2.6. HAVA AKIMI KISITLAMASININ DERECESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ....	7
2.7. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ	8
2.8. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AYIRICI TANI.....	10
2.9. STABİL KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ.....	10
2.9.1. Bronkodilatörler	11
2.9.1.1. Beta-2 mimetik ilaçlar	11
2.9.1.2. Antikolinerjik (antimuskarinik ilaçlar).....	12
2.9.1.3. Metilksantinler	12
2.9.1.4. Beta-2 mimetik ve antikolinerjik kombinasyon tedavisi.....	13
2.9.2. Kortikosteroidler.....	13
2.9.3. Diğer farmakolojik tedaviler	13
2.9.4. Farmakolojik olmayan tedaviler.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU	17
3.2. ÇALIŞMA PLANI.....	17
3.3. SPİROMETRİK İNCELEME.....	19
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19

4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	33
KAYNAKLAR	34

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

EK 2. İNTİHAL RAPORU



KISALTMALAR

ATS/ETS	: American Thoracic Society/ European Respiratory Society
CAT	: KOAH Değerlendirme Teti
DM	: Diabetes Mellitus
EOS#	: Stabil Eozinofil Sayısı
EOS%	: Stabil Eozinofil Yüzdesi
FEV1	: Bir Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim
FEV1/FVC	: Bir Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim/Zorlu Vital Kapasite
FVC	: Zorlu vital Kapasite
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü
HT	: Hipertansiyon
İKS	: İn hale Kortkikosteroid
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KY	: Kalp Yetmezliği
LABA	: Uzun Etkili Beta-2 Agonist
LAMA	: Uzun Etkili Antikolinerjik
mMRC	: Modified Medical Research Council
OAD	: Oral Antidiyabetik
PR	: Pulmoner Rehabilitasyon
SaO2	: Oksijen Satürasyonu
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SVO	: Serebrovasküler Hastalık
V/Q	: Ventilasyon/Perfüzyon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Gold evrelemesi.	8
Tablo 2.2. Nefes darlığının şiddetini değerlendiren mMRC nefes darlığı skalası.	8
Tablo 2.3. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı değerlendirme testi CAT skoru.	8
Tablo 4 1. Hastaların demografik ve klinik bilgileri.	20
Tablo 4.2. Hastaların kullandığı idame inhaler tedaviler.	21
Tablo 4.3. Hastaların solunum fonksiyon testi değerleri ve CAT skorları.	22
Tablo 4.4. Hastaların FEV1 değerlerine göre gold evrelemesi ve MMRC skorları.	23
Tablo 4.5. Hastaların alevlenme öyküleri.	23
Tablo 4.6. Hastalarda İKS ile ilişkili olabilecek lokal ve pulmoner yan etkilerin sıklığı ve zamanlaması.	24
Tablo 4.7. Hastalarda İKS ile ilişkili olabilecek sistemik yan etkilerin sıklığı ve zamanlaması.	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı patogenezi.	5
Şekil 2.2.	Kronik obstrüktif akciğer hastalığında fizyopatolojik değişimler.	6
Şekil 2.3.	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı şiddetinin birleşik değerlendirme tablosu.	9
Şekil 2.4.	Gold 2023 stabil koah'da başlangıç tedavisi önerileri.	14
Şekil 3.1.	İKS yan etkiler olgu rapor formu.	18
Şekil 4.1.	Hastaların komorbiditelerinin dağılımı.	21



ÖZET

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ) OLAN HASTALARDA TEDAVİDE KULLANILAN İNHİLE KORTİKOSTEROİDLERİN YAN ETKİLERİ VE BU YAN ETKİLER İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, dünyada önde giden ölüm nedenlerinden biridir. Uzun süre sigara içenlerin zararlı gazlara maruz kalması ile ortaya çıkmaktadır. Bronkodilatör ve inhaler kortikosteroid, kronik obstrüktif akciğer hastalığının başlıca tedavilerindendir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan en az bir yıl inhaler kortikosteroid kullanan hastalarda yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkileri tespit edebilmek, yan etkilere tedavi gerekip gerekmediği, inhaler kortikosteroid öncesi ve sonrası yan etkilerin ortaya çıkma durumu araştırılması amaçlanmıştır.

S. B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran KOAH hastalarında en az bir yıl süre ile inhaler kortikosteroid kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkileri, hasta görüşmeleri ile gözlemsel ve retrospektif olarak araştırmayı amaçladık. Çalışma kriterlerini karşılayan 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastane yönetiminden onam alınarak hastane veri tabanı, e-nabız ve hasta dosyaları tarandı, veriler kaydedildi. Yapılan solunum fonksiyon testleri ve olgu rapor formu için hastalardan onam alındı.

Çalışmamıza dahil edilen 92 stabil KOAH'lı hastanın %80,4'ü erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 66,5 yıl olarak hesaplandı. Hastaların sigara kullanım öyküleri ortalama 54,2 paket/yıl idi ve %56,5'i sigarayı bırakmıştı. Çalışmaya katılan 92 hasta en son kullandığı KOAH ilacı olarak %72,8 i üçlü kombinasyon (İKS+LABA+LAMA) tedavisini kullanıyordu. Hastaların %80'inin daha önce kullanmış oldukları KOAH ilaçları yine üçlü kombinasyon (İKS+LABA+LAMA) tedavisi olarak görüldü.

Hastalarımızda inhaler kortikosteroid kullanımı ile ilişkili olabilecek en sık görülen yan etkiler sırasıyla pnömoni (%41,3), ses kısıklığı (%40,2), katarakt (%37), diyabet (%25), oral kandidiyazis (%19,6), deride morarma (%17,4), kemik erimesi veya kemik kırığı (%13)

ve mikobakteri enfeksiyonu idi (%10,9). Bu yan etkileri inhaler kortikosteroid kullanımından önce ve sonra olarak zamansal ayırımını yaptığımızda inhaler kortikosteroid kullanımından sonra gelişen yan etki oranları sırasıyla; ses kısıklığı (%91,9), deride morarma (%87,5), katarakt (%73,5), kemik erimesi veya kemik kırığı (%66,7), diyabet (%56,5), pnömoni (%52,7) ve mikobakteri enfeksiyonu (%20) idi.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında inhaler kortikosteroid kullanımının çok sayıda lokal ve sistemik yan etki ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bu bakımdan aile hekimlerinin İKS'lerin sistemik ve lokal yan etkileri konusunda bilgi sahibi olması bu hastaların takibinde önem taşımaktadır. Hastaların ilaç reçete edilmeden önce yan etkiler bakımından sorgulanması, inhalasyon sonrası ağız çalkalama gibi basit önlemler konusunda bilgilendirilmesi yan etkilerin erken tanınması ve bazılarının da önlenmesi bakımından fayda sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, inhaler kortikosteroid, yan etki.

ABSTRACT

SIDE EFFECTS OF INHALED CORTICOSTEROIDS USED IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (COPD) AND THE FACTORS RELATED TO THESE SIDE EFFECTS

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of death worldwide. It occurs as a result of prolonged exposure to harmful gases in individuals who have been smoking for a long time. Bronchodilators and inhaled corticosteroids are the main treatments for COPD.

Side effects can occur in patients using inhaled corticosteroids for at least one year in the treatment of COPD. The aim of this study was to identify these side effects, determine the need for treatment for these side effects, and investigate the occurrence of side effects before and after the use of inhaled corticosteroids through patient interviews and observational and retrospective analysis in COPD patients who presented to the Chest Diseases Clinic at S.B. Istanbul Medeniyet University Goztepe Prof. Dr. Suleyman Yalcin City Hospital.

Ninety-two patients who met the study criteria were included with the consent of the hospital management. Hospital databases, e-nabiz (electronic health record system), and patient files were scanned, and the data were recorded. Respiratory function tests and case report forms were obtained with patient consent.

Of the 92 stable COPD patients included in our study, 80.4% were male. The mean age of the patients was calculated as 66.5 years. The average smoking history of the patients was 54.2 pack-years, and 56.5% had quit smoking. In the study, 72.8% of the 92 patients were using triple combination therapy (ICS+LABA+LAMA) as their last COPD medication. It was observed that 80% of the patients had previously used triple combination therapy as their COPD medication.

The most common side effects that could be associated with the use of inhaled corticosteroids in our patients were pneumonia (41.3%), hoarseness (40.2%), cataracts (37%), diabetes (25%), oral candidiasis (19.6%), bruising of the skin (17.4%), osteoporosis or fractures (13%), and mycobacterial infection (10.9%). When we made a temporal

distinction between the side effects that occurred before and after the use of inhaled corticosteroids, the rates of side effects that developed after the use of inhaled corticosteroids were as follows: hoarseness (91.9%), bruising of the skin (87.5%), cataracts (73.5%), osteoporosis or fractures (66.7%), diabetes (56.5%), pneumonia (52.7%), and mycobacterial infection (20%).

The use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease indicates a potential association with numerous local and systemic side effects. Therefore, it is important for primary care physicians to have knowledge about the systemic and local side effects of ICS and to consider this in the follow-up of these patients. Inquiring about side effects before prescribing medication, informing patients about simple measures such as rinsing the mouth after inhalation, can contribute to the early recognition and prevention of side effects.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroid, side effect.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dünya çapında başlıca morbidite ve mortalitenin nedenlerinden biridir. Dünya genelinde birçok ülkede en sık ölüme neden olan hastalık olarak 3. veya 4. sırada yer almaktadır (1). Akciğerlerin sigaraya ve zararlı gazlara uzun süreli temas etmesi ile ortaya çıkan, nefes darlığı, öksürük, balgam gibi kronik solunum semptomları ve alevlenmeler ile karakterize, hava yolları (bronşit, bronşiyolit) ve/veya alveolar anormalliklerden (amfizem) kaynaklanan, persistan, sıklıkla ilerleyici hava akımı obstrüksiyonuna yola açan heterojen akciğer durumudur (2).

Hastalığa en sık yol açan risk faktörleri; tütün ve tütün ürünleri olmakla beraber, kırsal bölgelerde biyomas maruziyeti, düşük doğum ağırlığı ya da erken doğum gibi perinatal nedenler, enfeksiyonlar ve mesleki maruziyetlerinde rol oynadığı bilinmektedir. Hastalığın yavaş seyretmesi, öksürük balgam gibi şikayetlerin sigara içimine bağlanması çoğu zaman tanı gecikmesine yol açmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tüm dünyada çok yaygın görülmesine rağmen %90 oranında sosyoekonomik düzeyi düşük ve orta olan ülkelerde rastlanmaktadır (2).

Risk faktörleri bulunan ve kronik solunum semptomları olan yetişkinlerde, spirometrik inceleme sonucunda postbronkodilatör FEV1/FVC (bir saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim/zorlu vital kapasite) < %70 altında olması ile KOAH tanısı kesinleştirilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının başlıca ilaç tedavisi bronkodilatörlerdir. Bronkodilatör tedavilere rağmen akut alevlenme geçiren hastalarda, özellikle periferik kanda eozinofil sayısı 300 hücre/mL'nin üzerinde olan veya takipte 100'ün üzerinde olanlara ve astım hikayesi ya da birlikteliği olan hastalara inhale kortikosteroid (İKS) içeren tedavi rejimlerinin verilmesi önerilmektedir (2). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisinde doğru hasta seçimi yapıldığında tedaviye İKS eklenmesinin alevlenme sayısını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (3). Bu olumlu etkilerine rağmen İKS'lerin sistemik ve lokal çok sayıda yan etkileri bildirilmiştir. Bu yan etkiler klinik çalışmalarda genellikle kısa süreli ortalama da bir yıl süre ile prospektif olarak takip edilmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında uzun dönem İKS kullanımı ile ilişkili yan etkiler çok sınırlı sayıda araştırma da incelenmiştir (4). Bu çalışmada KOAH hastalarında en az bir yıl süre ile İKS kullanımına

bağlı gelişebilecek yan etkileri, hasta görüşmeleri ile gözlemsel ve retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANIMI

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); hava yolu (bronşit/bronşiyolit) ya da alveol (amfizem) anormalliğinden kaynaklı, nefes darlığı, öksürük, balgam gibi kronik solunum semptomları ile karakterize, persistan ve sıklıkla ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden heterojen bir durumdur (5).

2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, dünyada ölüm nedeni olarak üçüncü sırada yer alan yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan bir toplum sağlığı sorunudur (2).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, sigara içiminin artmasıyla bu hastalık maddi ve sosyal yüke neden olmaktadır. KOAH prevalansı, ülkelere, coğrafi bölgelere, yaşam şekline, sosyokültürel yapıya, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar gösterebilmektedir (6).

1976'da Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı yaklaşık %14 olarak görülmüştür (7). Türkiye'de erişkin nüfusun %45-50'si aktif sigara içmektedir. Aktif sigara içenlerin %30'u kadın,%65'i de erkek olduğu saptanmıştır (8). Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) çalışmasında KOAH genel prevalansı %19 olarak saptanmıştır (9).

Biyomas maruziyeti göz önüne alındığında Türkiye'deki KOAH'lı hasta sayısının yaklaşık 3 milyon civarında olduğu bilinse de aslında bildirilenin 3-4 katı olduğu düşünülmektedir (8). Kömür dumanı, odun dumanına göre akciğerlere daha fazla hasar vermektedir (10).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için en önemli risk faktörleri başta sigara maruziyeti olmak üzere, çevresel maruziyet, genetik ve mesleki faktörlerdir. Sigaranın kronik obstrüktif akciğer hastalığı yapma riski %40-70 arası değişmektedir (11). Hastaların ağır sigara içmelerine rağmen KOAH gelişimi %50'sinden azında gösterilmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı riskini genetik ve başka faktörler de değiştirebilir (12,13).

Yapılan başka bir çalışmada KOAH, sigara içmiş kişilerin yaklaşık % 15-20 kadarında geliştiği saptanmıştır (14). Sigara içmeye devam edenlerin solunum fonksiyon testlerindeki yıllık kayıp hızına bakıldığında; sigarayı bırakmış olanların, sigara içmeye devam edenlere göre solunum fonksiyon testlerindeki yıllık kayıp hızının ileri derecede azaldığı görülmüştür (2).

Yapılan diğer çalışmalarda ise sigara içmeyenlerde de hava yolu obstrüksiyonu oluşabileceği gösterilmiştir. Hava yolu obstrüksiyonu olan sigara içmeyen hastalar, KOAH'lı sigara içiciler ile karşılaştırıldığında, daha az semptoma ve inflamasyona sahiptirler (2).

2.4. PATOLOJİSİ

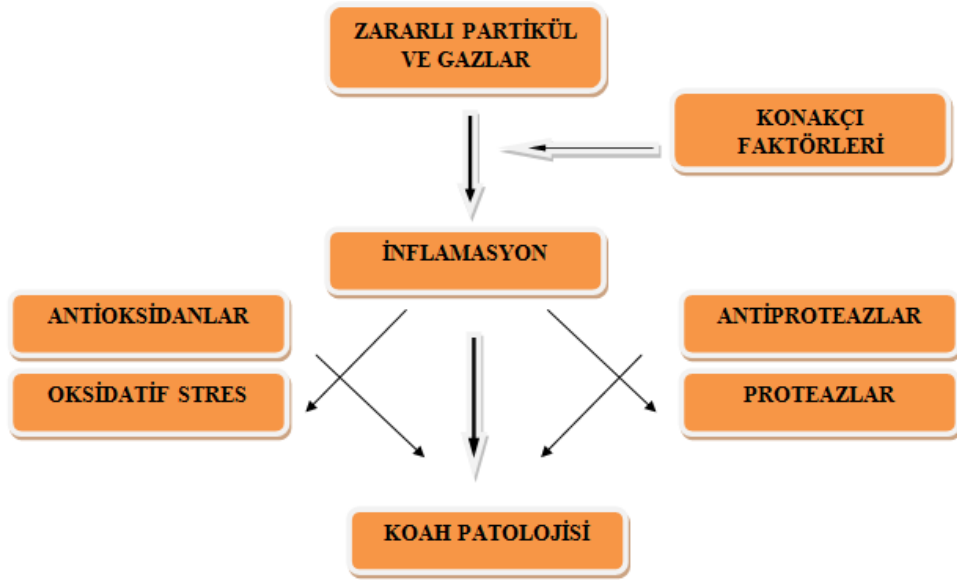
Kronik obstrüktif akciğer hastalığının patolojisinde; zararlı gazların hava yollarında ve akciğer parankiminde ortaya çıkan anormal inflamatuvar yanıt rol oynamaktadır. İnflamatuvar yanıt akciğerin kendisini tamir etme ve savunma mekanizmalarını bozmaktadır ve bu şekilde de doku hasarına neden olmaktadır (2,13).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hava akımında kısıtlılığa sebep olan kronik bronşit, amfizem ve obstrüktif bronşiolite bağlı olarak ortaya çıkar (15,16). Kronik bronşit ve obstrüktif bronşiolitte meydana gelen inflamasyon, fibrozis ve düz kas proliferasyonu hava yollarındaki obstrüksiyonu arttırmaktadır. Amfizemde ise alveol ve parankim hasarı elastisitenin kaybına sebep olmaktadır (17).

Kronik bronşitte, en az 3 ay ve en az 2 yıl boyunca devam eden, altta yatan başka bir hastalık olmadan oluşan prodüktif öksürük; hastalığın karakteristik bulgusudur (18,19). Kronik bronşitte mukus bezlerde aktivasyon artışı, epitelyal değişiklikler, inflamasyon, düz kas hipertrofisi ve submukozal glandlarda hiperplazi görülen patolojik değişikliklerdir (15,20).

Obstrüktif bronşiolit ise, alt hava yollarındaki çapı 2 mm'den küçük olan tıkanıklıktır. Kollabe olmuş lümenin müköz içerikle dolu olması tipiktir. Küçük havayollarında goblet hücreleri, mukusun sürfaktandan daha fazla üretilmesine yol açar (21). Bu da bronşiollerde yüzey gerilimini artırarak bronşiollerin kollabe olmasına neden olmaktadır (2).

Terminal bronşiol distalindeki hava yolları gaz alışverişinin yapıldığı bölge olup bu bölgenin kalıcı olarak anormal genişlemesi amfizem olarak tanımlanmaktadır. Bu genişlemeye sebep olan ise alveol duvar hasarıdır (20,22). Alveol duvar hasarını en iyi açıklayan hipotez, oksidan ile antioksidan arasındaki dengesizliği ve proteaz-antiproteaz mekanizma bozukluğudur (22,23). Alveol duvarı hasarından proteazlar ile antiproteazlar arası dengesizlik sorumlu tutulmaktadır (23). (Şekil 2.1.)

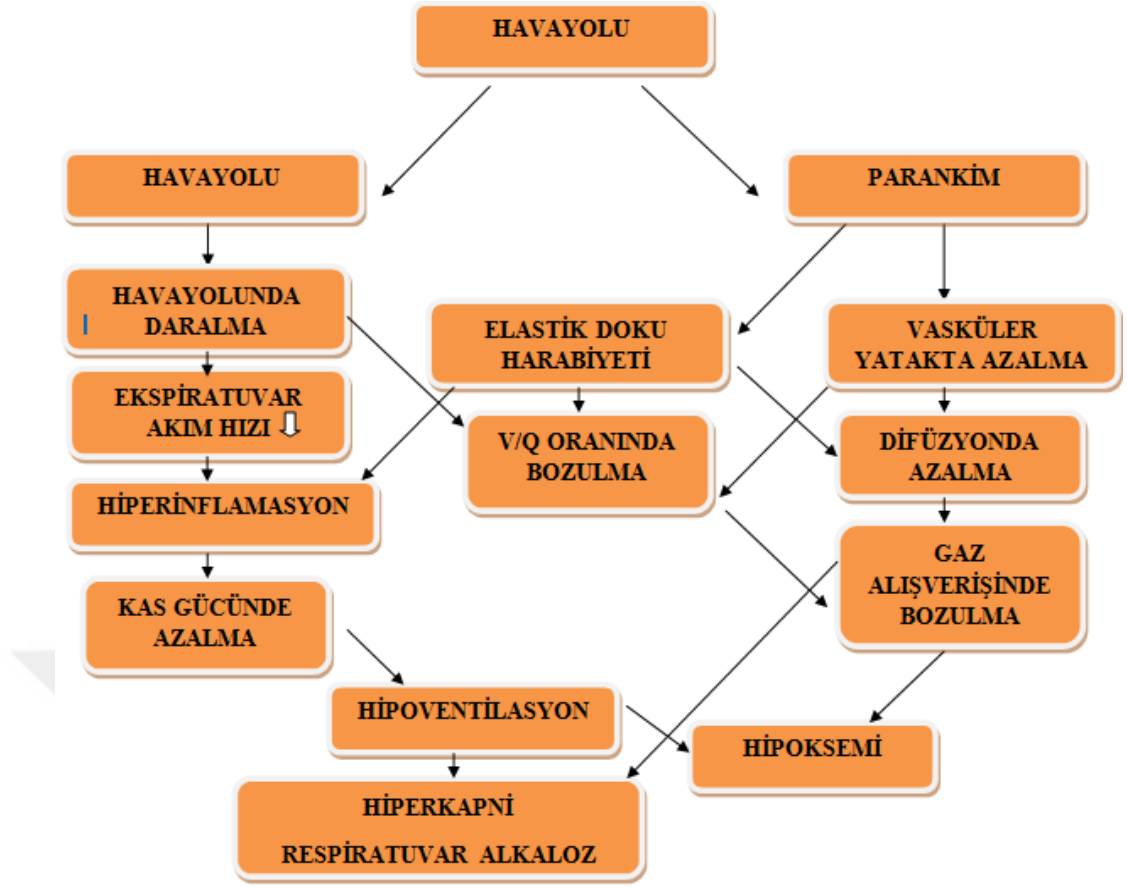


Şekil 2.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı patogenezi.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında meydana gelen fizyopatolojik değişikliklerde; hava yolu obstrüksiyonu, gaz değişim anormallikleri, silyer disfonksiyon ve mukusun fazla salgılanması, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale görülebilmektedir (Şekil 2.2). Bu fizyopatolojik değişiklikler hastalarda egzersiz kapasitesinde azalma, hipoksemi, hiperkapni dispne, öksürük ve balgam çıkarma gibi semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (2).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında en temel fizyopatolojik değişiklik, ilerleyici ve geri dönüşümü olmayan hava akımı kısıtlanmasıdır. Hava yolu içerisindeki inflamasyon, ödem, fibrozis, parankim hasarına neden olur. Elastin liflerin yıkımı ile elastic geri çekilme basıncı azalır. Ekspirasyon sırasında itici basınç da azalacağından hava hapsi ortaya çıkmaktadır. Hava hapsi nedeniyle rezidüel volüm ve rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı artar (2).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ventilasyon perfüzyon (V/Q) dengesizliği hipokseminin en önemli nedenidir. Bu duruma azalmış ventilasyon, damar yatağında destrüksiyon, alveollerin mekanik basısı ve hipoksemik vazokonstrüksiyon sebep olmaktadır (24).



Şekil 2.2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında fizyopatolojik değişimler.

2.5. KLİNİK

Sigara içen ya da hastalıkla ilgili risk faktörlerine temas etmiş hastaların; öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı yakınmaları var ise bu hastalarda KOAH akla getirilmelidir. Kesin tanı koyabilmek için hastaya solunum fonksiyon testi yapılmalıdır (25).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı ön plana çıkan semptomlardır (26). Erken semptom olarak öksürük ve balgam çıkarma görülürken hastalar bunu sigara öksürüğü şeklinde yorumlar ve doktora başvurdıklarında genellikle akciğer fonksiyonlarının yarısının kaybedildiği görülür. Nefes darlığı ise ileri evrelerde ortaya çıkmaktadır (26,27). Semptomların şiddeti ile solunum fonksiyonlarının kaybı anlamlı bir korelasyon göstermediği için ve bazı hastalarda semptomu olmaması nedeniyle ileri aşamada olan hastalığına erken teşhis konulamamaktadır (26). Yakınmaların kronik progresif olması ve epizodlarla semptomlarında artış görülmesi KOAH için tipiktir (26).

Hastalık, fizik muayene bulgularında bir patolojinin olmaması ile dışlanmaz. Muayene sırasında saptanan bulgular hastalığın tanısı için oldukça önemlidir. İnspeksiyonda solunum sıkıntısı, ağır KOAH vakalarında fark edilir fakat hafif ve orta şiddette olan KOAH

hastalarında inspeksiyon pek faydalı olmaz. Hastalığın şiddeti arttıkça, efor kapasitesi kısıtlanmıştır. Ağır KOAH'lı hastalarda siyanoz ve fıçı göğüs (barrel chest) görülebilmektedir. Efor kapasitesi azalan ve dispnesi olan çoğu hasta dudaklarını büzerek ekspiryum yapar. Venöz dolgunluk, interkostal çekilme, ellerde titreme de görülen diğer bulgulardır (10).

Kronik obstrüktif akciğer hastalarında oskültasyonda hastalığın şiddetinin artmasıyla birlikte ekspiryum uzunluğunu ve hırıltılı solunumu duymak daha da kolaylaşmaktadır. Buna ek olarak obstrüksiyonu şiddetli olan hastalarda ronküsler duyulabilmektedir. Küçük hava yollarının erken açılmasına veya sekresyonların artmasıyla inspiratuvar raller duyulabilmektedir. Obstrüksiyona bağlı olarak hastalarda dispne gelişir. Dispne ile birlikte KOAH hastalarında kalp muayenesinde de bazı bulgular saptanabilir. Sinüs taşikardisi ve sinüs aritmisi saptanabildiği gibi hiperventilasyona bağlı kalp sesleri oskültasyonda derinden de işitilebilir. S2 şiddetlenmesi, S2 çiftleşmesi, pulmoner kapak ve triküspid kapak yetmezliği üfürümleri duyulabilir (28).

2.6. HAVA AKIMI KISITLAMASININ DERECESELİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hava yolu obstrüksiyonuyla karakterize olan ilerleyici ve yavaş seyirli bir hastalıktır (2). Hastalığın derecelendirilmesinde bir saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) ve bir saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim/zorlu vital kapasite (FEV1/FVC) oranındaki azalma kriter olarak kullanılmaktadır (2).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında solunum fonksiyon testlerindeki değerler; hastalığın tanısında, derecelendirilmesinde, gidişatın değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılmaktadır. Spirometrik ölçüm yapılmadan önce mutlaka hastanın yaşı, ırkı, cinsiyeti, kilosunu, vücut kitle indeksi sorulur ve bu değerler cihaza girilir. Hastaya yapılacak işlemler sırasıyla anlatılır ve hastanın koopere bir şekilde testi uygulaması sağlanır. Çıkan sonuçlarda FEV1/FVC oranı %70 altında saptanırsa obstrüksiyon mevcut olarak yorumlanır. Ancak bu obstrüksiyonun astım ya da KOAH kaynaklı olduğunu ölçmek için ise reversibilite testi yapılması gerekmektedir. Reversibilite testinde kısmi reversibilite ve ya reversibilite tespit edilemezse KOAH tanısı konulur (13).

Spirometrik ölçümlerde bronkodilatör sonrası FEV1% göre Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) evrelemesi yapılmaktadır.

Tablo 2.1. Gold evrelemesi.

Hava Akımının Kısıtlılığının Şiddetinin Derecelendirilmesi (BD Sonrası FEV1 Temelinde)		
Fev1/Fvc < %70 olan hastalarda:		
GOLD 1	Hafif	Fev1 beklenenin %80 üzerinde
GOLD 2	Orta	Fev1 beklenenin $\geq$ %50 ve $<$ %80 in arasında
GOLD 3	Şiddetli	Fev1 beklenenin $<$ %50 ve $\geq$ %30 un arasında
GOLD 4	Çok şiddetli	Fev1 beklenenin $<$ %30 u

2.7. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığını değerlendirirken; semptomların mevcudiyetini, spirometrik olarak hastalığın şiddetini, alevlenme riski ve komorbiditelerin varlığının belirlenmesi hedeflenmektedir. Bu değerlendirmeye göre tedavi şekillenir. Bu nedenle değerlendirme; içermelidir (29). Hastalığın semptomlarını değerlendirmek için (Modified Medical Research Council, mMRC) nefes darlığı skalası kullanılabilmektedir.

Tablo 2.2. Nefes darlığının şiddetini değerlendiren mMRC nefes darlığı skalası.

Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarımına göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum..
4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

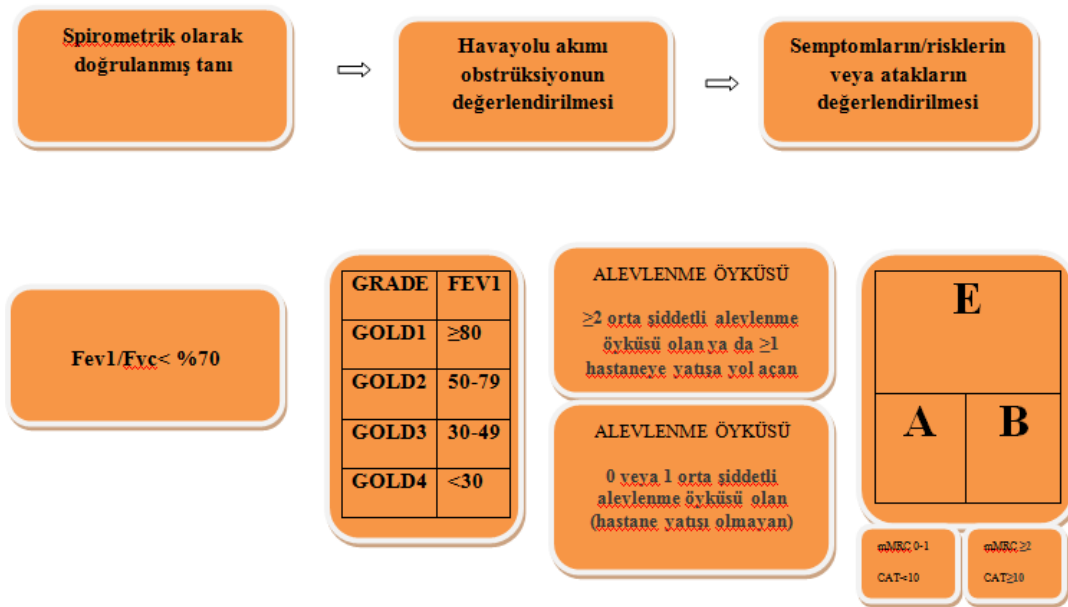
Tablo 2.3. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı değerlendirme testi CAT skoru.

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

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı değerlendirme testi (CAT) uzun olması sebebiyle klinikte rutin kullanıma uygun değildir fakat bu skorumla da hastalığın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. CAT skorumla dünyada farklı dillere çevrilmiş olup bu skorumla Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği de gösterilmiştir (30). Değerlendirirken skorlar 0-40 puan arasında değişiklik göstermektedir. İlk aşamada semptomlar CAT ile (veya mMRC ile nefes darlığı) ile değerlendirilir. Az semptom veya az nefes darlığı grubunda yer alan hastanın CAT skoru <10 veya mMRC düzeyi 0-1 olup fazla semptom veya fazla nefes darlığı olan hastanın da CAT skoru ≥10 veya mMRC düzeyi ≥2 olarak görülmüştür (31). Daha sonra hastanın alevlenme riski belirlenir ve buna göre hastaların düşük veya yüksek risk grubunda olup olmadığına karar verilir (31).

Risk 3 farklı metodla belirlenebilir;

1. FEV1 değerine göre GOLD Evresi 1 ve 2 ise düşük risk, GOLD Evresi 3 ve 4 ise yüksek risklidir.
2. Hastaların son bir yıldaki alevlenme sayısı 0 veya 1 ise düşük riskli, 2 ve üzerindeyse yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir.
3. Hasta son bir yılda alevlenme nedeniyle 1 veya daha fazla hastanede yatarak tedavi almış olması hastanın yüksek riskli olduğunu göstermektedir (31).



Şekil 2.3. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı şiddetinin birleşik değerlendirme tablosu.

“A grubu”: Az semptom ve düşük risk

GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl ve alevlenmeye bağlı hastaneye yatış yok, CAT <10 veya mMRC 0-1

“B grubu”: Fazla semptom ve düşük risk

GOLD 1 veya 2 (hafif veya orta derecede hava akım kısıtlanması), ve/veya 0-1 alevlenme /yıl veya hastaneye yatışa neden olan alevlenme yok, CAT ≥10 veya mMRC ≥2

“E grubu”: ≥2 orta şiddetli alevlenme öyküsü olan ya da ≥1 hastaneye yatışa yol açan

2.8. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AYIRICI TANI

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının ayırıcı tanısında ilk sırada gelen hastalık astımdır. KOAH ile kronik astımı olan hastaların tanılarını ayıran net bir özellik olmamakla birlikte bu iki hastalık aynı anda da kendini gösterebilir. Astım genellikle 40 yaşından önce gözükürken KOAH genellikle 40 yaşından sonra kendini belli eder. KOAH'lı hastalar en az 10 yıl paket sigara içmiş olup balgam sıktır. İlerleyicidir ve alevlenmelerle seyreder. Ancak astımda alerji öyküsü daha ön plandadır. Balgam sık değildir. Spirometri yapıldığında iki hastalıkta da obstrüksiyon gözükür ama aralarındaki önemli fark KOAH'ta spirometri sonuçlarında iyileşme görülürken normale asla dönmez, astım da ise normale dönebilir. Astım hastalarının semptomları değişkendir, günün belirli saatlerinde iyileşme ya da kötüleşme gösterebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında semptomlar kalıcı ve ilerleyicidir (13).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının diğer ayırıcı tanıları ise bronşektazi, tüberküloz, kalp yetmezliği, obliteratif bronşiyolit ve diffüz panbronşiyolittir. Bronşektazi pürülan balgam, oskültasyonda kaba raller ve bakteriyel enfeksiyonla kendini gösterir. Tüberküloz, her yaşta görülen bir hastalıktır. Radyolojik bulgular ile tüberkülozdan şüphelenebiliriz. Ancak mikrobiyolojik tanı ile kesin tanı koyabiliriz. Balgam kültürü, ppd testi gibi tetkikler yapılmaktadır. Kalp yetmezliğinde akciğer grafisinde kardiyotorasik oranda artış, plevral sıvı, akciğer ödemi düşündürecek bulgular görülmekte olup solunum fonksiyon testi restriktif olarak görülmektedir. Obliteratif bronşiyolit, sigara içmeyenlerde, gençlerde, altta yatan romatoid artrit gibi hastalıklarda ve zararlı partiküllere maruziyet öyküsü olanlarda görülmektedir. Diffüz bronşiyolit ise genellikle sigara içmeyen erkeklerde görülmekte olup radyolojik olarak bilateral sentrlobüler nodüler opasiteler ile tipik olan bir hastalıktır (31).

2.9. STABİL KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının başlıca amaçları; semptomların giderilmesi, alevlenme sıklığının azaltılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, egzersiz kapasitesinin artırılması, mortalitenin azaltılmasıdır (2).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde bronkodilatörler, beta-2 mimetikler, antikolinergikler, kortikosteroidler, beta-2 mimetik ve antikolinergik kombinasyon tedavisi, metilksantinler ve diğer tedaviler yer almaktadır.

2.9.1. Bronkodilatörler

Bronkodilatörler; semptomatik veya düzenli olarak, hastalığın her aşamasında kullanılan ilaçlardır. Tedaviye yanıtın değişken olması nedeniyle hastalar yakından izlenmelidir. Tedavinin bireylere özgü semptomlarına ve risk faktörlerine göre düzenlenmesi gerekmektedir. Tedaviye cevap, kullanılan ilaçların etkinliğine, yan etkilerine, hastanın inhaler kullanma şekline ve ilaçlarını düzgün kullanıp kullanmadığına bağlıdır. İnhalerlerin nasıl kullanılacağı hastaya mutlaka öğretilmeli ve hastaların inhalerleri kullanıp kullanmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Tedavi ile bronkodilatör kullanımı sonrası FEV1’de küçük değişiklikler olurken akciğer hacimlerinde daha büyük değişiklikler olabilmektedir. Bu durum hastaların nefes darlığı şiddetinde azalmaya neden olur (31).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kullanılan bronkodilatör tedavinin özellikleri aşağıda sıralanmıştır (31):

- Bronkodilatör ilaçlar semptomatik tedavinin temelini oluştururlar.
- Antikolinerjikler, beta-2 agonistler ve teofilin günümüzde kullanılan bronkodilatörlerdir.
- İlacı uygulama yolu inhalasyon şeklindedir
- Uzun etkili bronkodilatörler, kısa etkili bronkodilatör ilaçlara göre semptomları daha çok azaltır.
- Kombinasyon tedavisi kullanıldığında, spirometri sonuçlarında ve semptomlarda daha büyük değişiklikler görülmektedir.

2.9.1.1. Beta-2 mimetik ilaçlar

Beta-2 adrenerjik reseptörleri uyararak, hücre içi cAMP’yi artırır ve bronşlarda düz kas gevşemesine neden olur. Kısa etkili beta-2 agonistlerin inhalasyon yoluyla etkileri dakikalar içinde başlamaktadır ve 15-30 dakikada maksimum seviyeye ulaştıktan sonra 4-6 saat etkisini sürdürmektedir. Uzun etkili beta-2 agonistler düzenli kullanımdan çok, gereğinde kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaktadır. Kısa etkili beta-2 agonistlerle egzersiz sırasında nefes darlığında iyileşme sağlarken aktif inflamasyonu da azaltır (31).

Uzun etkili beta-2 agonistlerin etkileri 12 saat kadar sürmektedir. Yapılan çalışmalarda; uzun etkili beta-2 agonistlerden olan formoterol ve salmeterolün semptomları azaltarak egzersiz kapasitesini arttırdığı aynı zamanda akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı, alevlenmeleri azalttığı ve yaşam kalitesi üzerinde de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

İndakaterol; etkisi 24 saat süren, günde tek doz verilen uzun etkili beta-2 agonisttir. Bronkodilatör etkisi formoterol ve salmeterolden daha fazla olup tiotropiuma benzer erkti göstermektedir. Nefes darlığını ve yaşam kalitesini düzeltir, alevlenme oranını azaltır (31).

Bu ilaçların en önemli yan etkileri titremedir. Kalp kasının beta-2 reseptörleri nedeniyle kontraktilitede artışa, periferik vasküler dirençte azalmaya, kan basıncı ve kardiyak atım hacminde artışa neden olabilir. Taşikardi, çarpıntı ve QT aralığında uzama, en sık görülen kardiyak yan etkilerdir. Hiperglisemi, hipokalemi ve hipomagnezemi, beta-2 agonistler ilaçlara karşı gelişebilen akut metabolik yanıtlardır. Hipokalemi, özellikle tiazid alan kişilerde kardiyak aritmi riskini arttırabilir. Terapötik dozlarda alındığında KOAH'ta uzun etkili beta-2 agonistlerin güvenli oldukları gösterilmiştir. Yan etkiler; oral formlarda daha fazla gözüktüğü için oral formlar fazla kullanılmamaktadır (31).

2.9.1.2. Antikolinerjik (antimuskarinik ilaçlar)

Antikolinerjik ilaçlar, muskarinik reseptörlerdeki asetilkolinin etkisini bloke ederek bronkodilatasyon yapmaktadır. Kısa etkili inhale antikolinerjiklerin bronkodilatör etkileri 30 dakikada başlar ve 6-8 saatte etkisi bitmektedir. Uzun etkili inhale antikolinerjikler ise, M2 reseptörlerden hızla ayrıldığı için, M1 ve M2 reseptörlerde daha selektif bir antagonizma oluşturarak günde tek doz olarak kullanılır. Etki başlangıcı 30-60 dakika olup, etkisi 24 saatten daha fazla sürer. Tiotropium uzun etkili bir inhale antikolinerjik olarak semptomları, yaşam kalitesini, alevlenmeleri ve bununla ilişkili hastaneye yatışlarını azaltır, pulmoner rehabilitasyonun etkinliğini arttırır. Bu ilaçların en önemli yan etkileri ağız kuruluğu ve inhalasyon sonrası ağızda metalik tattır (31).

2.9.1.3. Metilksantinler

En önemli yan etkisi, atriyal ve ölümcül olabilen ventriküler aritmi ve konvülsiyondur. Terapötik dozlarda; iştahsızlık, bulantı, kusma, gastroözofageal reflü (GÖRH) gibi gastrointestinal yakınmalar ya da baş ağrısı, uykusuzluk gibi santral sinir sistemine bağlı yan etkiler görülebilmektedir (31).

Dispneyi ve alevlenmeleri azaltarak etki gösteren teofilin aynı zamanda kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkisini arttırır (32).Teofilin en sık kullanılan ksantin türevi olan ilaçtır. Sitokrom P450 tarafından metabolize edilen ve temel etkisi seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitördür. Teofilin klirensi yaşlandıkça azalır. Uzun etkili inhale bronkodilatörler teofilinden daha etkilidir ve teofilin daha zor tolere edilir (32). Ayrıca stabil KOAH'ta plaseboya göre orta derecede bronkodilatör etkisi de vardır (33). Salmeterole

teofilin eklendiğinde FEV1 oranında ve nefes darlığı düzeyinde, sadece salmeterol kullananlara göre düzelme görülmüştür (34).

2.9.1.4. Beta-2 mimetik ve antikolinerjik kombinasyon tedavisi

Etki mekanizmaları birbirinden farklı bronkodilatörler birlikte verildiğinde yan etkileri artırmadan daha fazla bronkodilatasyon sağlayabilmektedirler. Örneğin kısa etkili beta-2 agonist ve kısa etkili antikolinerjik ilacın birlikte kullanımı, semptomları, bronkodilatasyon sağlamasını ve FEV1 oranını daha iyi düzeltmektedir (35). Bu iki ilacın kombinasyonuna ek olarak teofilin eklendiğinde yaşam kalitesinde düzelme ve akciğer fonksiyon değerlerinde artış daha fazla olmaktadır (31).

2.9.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin, sık alevlenen KOAH'lı hastaların idame tedavisinde inhaler olarak uzun etkili bronkodilatörler ile birlikte kullanımı önerilmektedir. İnhaler kortikosteroidler (İKS) sistemik kortikosteroidlere göre hem etkinlik hem de yan etkiler bakımından üstündür. Bu nedenle günümüzde sistemik kortikosteroidlerin sadece KOAH akut atak tedavisinde ve beş gün gibi kısa süre ile kullanılması önerilmektedir (31).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisinde tek başına İKS ilaçlarının düzenli kullanımı önerilmez. FEV1 değeri %60'ın altında stabil ve sık alevlenme öyküsü olan KOAH'ta uzun etkili bir bronkodilatöre eklenen İKS'lerin düzenli kullanımı sonucunda semptomlar, akciğer fonksiyonları, yaşam kalitesi iyileşmektedir ve alevlenme sıklığı da azalmaktadır (31). İKS'ler ile düzenli tedavi olduğunda mortalite üzerinde etkisi olmadığı görülmektedir ve aynı zamanda FEV1 değerinde kayıp olmamaktadır (31). İKS tedavisinde en sık yan etki olarak oral kandidiyazis, seste boğuklaşma ve kısıklık görülmektedir (31).

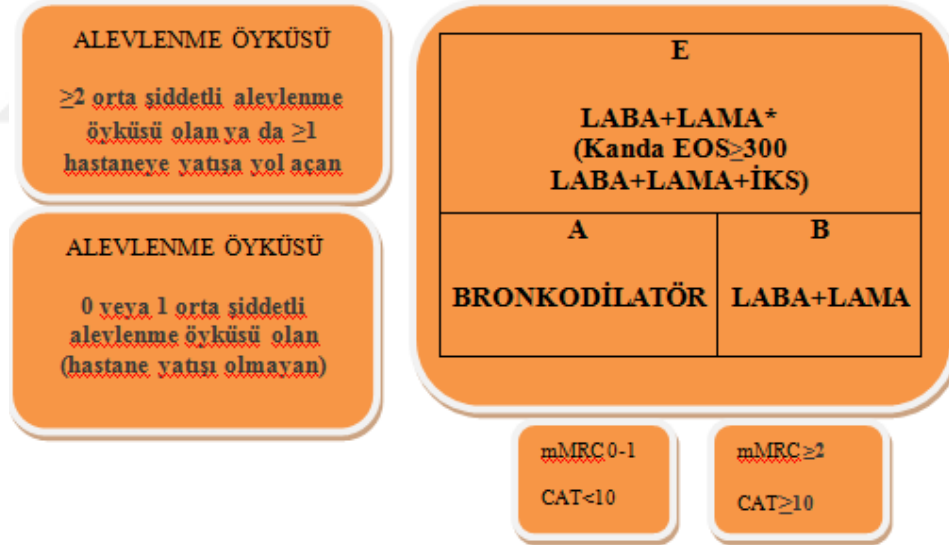
İnhaler kortikosteroid kullanımının pnömoni olma riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (31). Bazı hastalarda İKS'lerin kesilmesi FEV1 değerinde düşüş, semptomlarda ve orta şiddetteki alevlenmelerde ise artışa neden olabilir (36). 40 ay süre ile inhale triamsinolon kullanan hastalarda kemik dansitesinde azalma bildirilmekle birlikte (37) TORCH çalışmasında 3 yıl süreyle tek başına veya uzun etkili beta mimetik ilaç olan salmeterol ile birlikte kullanılan inhaler flutikazona bağlı böyle bir yan etki görülmemiştir (38).

2.9.3. Diğer farmakolojik tedaviler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında mukolitik, antitussif, antibiyotikler, vazodilatörler, immunoregülatörler, alfa-1 antitripsin ve narkotik ilaçlar da kullanılmaktadır.

Antitussif ilaçlar ise semptomatik olarak verilen ilaçlardır; ancak öksürüğün hava yolunu koruyucu özelliği vardır. Bu yüzden düzenli antitussif kullanılması önerilmemektedir. İmmunoregülatör ilaçların da mukolitik ilaçlar gibi alevlenme sıklığını ve şiddetini azalttığına dair çalışmalar olmasına karşılık rutin tedavide kullanılması önerilmemektedir. Alfa-1 antitripsin ilaçlar, herediter alfa-1 antitripsin eksikliği olanlarda ya da amfizemi olan genç hastalarda kullanılabilir; fakat ilaç çok pahalı ve zor bulunması nedeniyle kullanımı zorlaşmaktadır. Stabil KOAH tedavisinde profilaktik amaçlı antibiyotik kullanımı desteklenmemektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında antibiyotikler sadece enfeksiyöz alevlenmelerin tedavisinde kullanılmalıdır. Azitromisin gibi ilaçların yan etkisi fazla olması nedeniyle alevlenmelerde kullanılması daha uygundur. Vazodilatör ilaçlar, nitrik oksit'in kontrendike olmasının sebebi KOAH'ta hipoksik regülasyonu değiştirerek gaz değişimini kötüleştirmesidir (31).

Mukolitik ya da mukoregülatör ajanlar, inhaler kortikosteroid verilemeyen hastalarda alevlenme sıklığını ve şiddetini çok az azalttığı yönde çalışmalar bulunmaktadır. Ancak stabil KOAH tedavisinde mukolitik ajanlar rutin olarak verilmemektedir (39).



Şekil 2.4. Gold 2023 stabil koah'da başlangıç tedavisi önerileri.

A Grubu

Tüm A grubu hastalarına nefes darlığı üzerindeki etkisine göre bronkodilatör tedavi önerilmelidir. Bronkodilatör kısa ve uzun etkili olabilir. Mevcut ve uygun fiyatlıysa, uzun etkili bir bronkodilatör tercih edilir (17).

B Grubu

B grubu hastaların tedavisine LABA+LAMA (uzun etkili beta-2 agonist + uzun etkili antikolinergik ajan) kombinasyonu ile başlanması önerilmektedir. Bir randomize kontrollü çalışmada, çalışmadan önceki yıl ≤ 1 orta derecede alevlenme ve $CAT \geq 10$ olan B grubu hastalarda LABA + LAMA kombinasyonu LAMA'ya kıyasla daha üstün bulunmuştur. Bu nedenle, bulunabilirlik, maliyet ve yan etkilerle ilgili herhangi bir sorun olmaması koşuluyla LABA+LAMA önerilen ilk farmakolojik seçimdir. Bir LABA+LAMA kombinasyonu uygun görülmezse, bu hasta grubunda semptomların ilk rahatlama için uzun etkili bronkodilatörleri diğerine (LABA veya LAMA) tercih edecek kanıt yoktur. Her hasta için seçim, hastanın semptomların hafiflediği algısına bağlı olmalıdır (17).

E Grubu

İkili kombinasyon tedavisini tekli uzun etkili bronkodilatörlerle karşılaştıran bir Cochrane sistematik incelemesi ve ağ meta-analizi, LABA+LAMA kombinasyonunun KOAH alevlenmelerinde en yüksek oranda azalma sağlayan tedavi grubu olduğunu göstermiştir. GOLD 2023'te Grup E hastalarında başlangıç tedavisi için LAMA+LABA'yı başlangıç tedavisi olarak sunmuştur (17). GOLD 2023'te İKS endikasyonu var ise LABA+LAMA+İKS kullanımının tercih edilmesi vurgulanmıştır (40,41). Eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/mL ise Grup E'de LABA+LAMA+İKS düşünülmelidir (17).

2.9.4. Farmakolojik olmayan tedaviler

Pulmoner rehabilitasyon (PR), kronik solunum hastalarının fiziksel, duygusal durumlarını düzeltmeyi ve sağlığı geliştirici kalıcı davranışları sağlamayı hedeflemektedir. Hasta değerlendirmesi yapıldıktan sonra her hastaya özel olarak egzersiz eğitimi, eğitim ve davranış değişikliği geliştirme gibi yaklaşımlar belirlenir.

İnterdisipliner Pulmoner Rehabilitasyon Uygulama Ekibinde görev alan kişiler:

- Göğüs Hastalıkları Uzmanı
- Fizyoterapist
- Hemşire
- Diyetisyen/beslenme uzmanı
- Egzersiz Fizyoloğu

Pulmoner Rehabilitasyonun temel amaçları;

- Semptomları azaltmak,

- Fonksiyonel ve duygusal durumu uygun hale getirerek hastanın günlük yaşama katılımı ve yaşam kalitesini arttırmak,
- Hastalığın sistemik etkilerini geri döndürerek ya da stabilize ederek sağlıkla ilişkili harcamaları azaltmak,
- Sağlıkla ilişkili davranış değişikliğini sağlayabilmektir.

KOAH'lı olgularda zaman içerisinde akciğer fonksiyonları yanında egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, günlük yaşam aktiviteleri bozulmaktadır. Ayrıca KOAH hastalığının ilerlemesiyle birlikte hastaların semptomları şiddetlenir ve hastalığın getirmiş olduğu sınırlılıklarla hastada sosyal izolasyon, bağımsızlık kaybı, anksiyete ve depresyon gibi çeşitli sonuçlara neden olabilir. Bu sınırlılıklar ise PR ile düzeltilebilir (42).

Bunların haricinde egzersiz eğitim prensipleri adı altında geçen aerobik egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, solunum kas eğitimi, beslenme desteği de verilebilir.

Uzun süreli oksijen tedavisi, kronik solunum yetmezliğinde kronik hipoksemisi mevcut olan bir hastada 15 saat ve üzeri alması sağkalımı arttırmaktadır. Pulmoner hipertansiyonun ilerlemesini de önlemektedir.

Uzun süreli oksijen tedavisi alevlenmeden 3 hafta sonra, istirahat halinde en az 2 kere kontrol edilmek şartıyla kronik solunum yetmezliği olan hastalarda; $PaO_2 \leq 55$ mmHg veya SaO_2 (Oksijen Saturasyonu) ≤ 88 olması halinde verilebilir.

Non-invaziv mekanik ventilasyon ise gündüz hiperkapnisi olan hastalarda oksijen tedavisi ile verilince yararları gösterilmiştir (43).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU

Prof. Dr. Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran, GOLD rehberine göre KOAH tanısı konmuş 18'i kadın, 74'ü erkek olan 92 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 40-80 yaş arası, en az bir yıldır KOAH tanısı ile takip edilen stabil dönemdeki hastalar
- En az 10 paket/yıl sigara kullanım öyküsü olması
- Hastaların sistemde kayıtlı FEV1/FVC si %70'in altında olan en az bir tane spirometri sonucunun olması
- En az bir yıldır İKS içeren tedavi rejimleri ile takip edilen hastalar

Çalışmanın dışlama kriterleri:

- Hiç sigara içmemiş olanlar
- Spirometrik tanısı olmayanlar
- Bilinen KOAH dışı (astım, bronşektazi gibi) akciğer hastalığı olanlar
- Son 4 hafta içinde alevlenme geçirmiş olanlar
- Çeşitli nedenlere bağlı kognitif fonksiyonları anlamlı derecede bozuk olan hastalar
- İnhaler ilaçlarını düzenli kullanmayan hastalar
- Çalışmaya katılmayı reddeden bireyler

3.2. ÇALIŞMA PLANI

Araştırmamız, kesitsel ve gözlemsel olarak bir anket çalışması olarak planlandı. Prof. Dr. Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden stabil KOAH'lı hastalar çalışmaya alındı.

Tüm hastalara demografik ve klinik bilgileri içeren, inhaler ilaçlarla ilgili gelişebilecek yan etkileri sorgulayan olgu rapor formu dolduruldu. Olgu rapor formu şekil 3.1. ve şekil 3.2. de verildi. Nefes darlığı derecesi ve hastalık kontrol durumu ile ilgili olarak mMRC ve CAT anketlerine olgu rapor formunda yer verildi. Son altı ay içinde kabul edilebilir spirometri değerleri olan hastaların sonuçları kaydedildi, sistemde kayıtlı SFT'si olmayan hastalara 2005 ATS/ETS kriterlerine göre solunum fonksiyon testi yapıldı. Post-bronkodilatör FEV1/FVC değeri %70'in altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi (28). Spirometri değerleri uyumlu olmayan ya da kabul edilebilir spirometri sağlayamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Son altı ay içinde stabil dönemde hemogramı kayıtlı olan hastaların eozinofil sayı ve yüzdeleri kaydedildi. İnhaler ilaç kullanımları, ilişkili olabilecek yan etkiler, yan etkilerle ilişkili tedavi veya hastane kaynaklarının kullanımı (hastane yatışı gibi) konusunda hastanın öz bildirimi ve hastane kayıtları da incelenip kaydedildi.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı. Prof. Dr. Süleyman Yalçın Göztepe Şehir Hastanesi'nden 27/04/2022 tarih ve 2022/0265 sayısı ile çalışmanın etik kurul onayı alındı.

İCS YAN ETKİLER OLGU RAPOR FORMU	
HASTA ADI-SOYADI: T. C. KİMLİK NUMARASI: BAŞVURU TARİHİ: CİNSİYET: a) Kadın b) Erkek YAŞ: BOY: KİLOBMI: SIGARA ANAMNEZİ: Sigara: (.....) paketi/yılı a) İhalemi içiyor b) Bırakmış (.....) yıldır bırakmış 1) KAÇ YILDIR KOAH TANINIZ MEVCUT ? 2) KULLANDIĞINIZ KOAH İLAÇLARI NELERDİR ? 3) KAÇ YILDIR İNHALER KORTİKOSTEROİD (İKS) KULLANIYORSUNUZ ? 4) BUGÜNE KADAR İNHALER OLARAK HANGİ İLAÇLARI KULLANDINIZ (SURE)? 5) İKS KULLANIRKEN DOZ DEĞİŞİKLİĞİ OLDU MU ? a) EVET (.....), Arttı/azaldı 2. Azaldı b) HAYIR 6) İKS İÇEREN İNHALERLER İLAÇLARINIZDA DEĞİŞİKLİK OLDU MU ? a) EVET (HANGİ İKS'DEN HANGİSİNE):	BİLİNİYORSA SEBEBİ 1. YAN ETKİ (HANGİ VEYA HANGİLERİ)..... 2. YETERLİ ETKİNLİK 3. DR. TERCİHİ 4. HASTA TERCİHİ b) HAYIR 7) BİLİNEN EK HASTALIKLARINIZ VARMİ? a) EVET (Var ise) b) HAYIR 8) EK HASTALIKLARINIZ İLE İLGİLİ KULLANDIĞINIZ İLAÇLARINIZIN ADI NELER? - - - SFT DEĞERLERİ: FEV1-% FEV1-% FEV1/FVC: Maks. skoru: CAT skoru: Stabil dönem eozinofil sayısı: Eozinofil yüzdesi: 9) GEÇEN SENE KOAH ATAK GEÇİRDİNİZ Mİ? a) Evet (Cevabınız EVET ise: Atak Sayısı: Şiddeti:) b) Hayır 10) ATAK GEÇİRDİĞİ İÇİN SİSTEMİK STEROİD KULLANDINIZ MI? a) Evet (Cevabınız EVET ise: Kaç kez?/son bir yılda) b) Hayır 11) EN SON KOAH AKUT ATAK NE ZAMAN GEÇİRDİNİZ?

Şekil 3.1. İKS yan etkiler olgu rapor formu.

İKS YAN ETKİLER	
1. Oral kandidiyazis hiç oldu mu?	☐ Evet (Cevabınız EVET ise: Kaç kez? Tedavi gerekti mi?) ☐ Hayır
2. Ses de kalınlaşma, çatallaşma ya da ses değişikliği oldu mu?	☐ Evet (Cevabınız EVET ise: Ne zaman oldu? Ne kadar sürdü? Tedavi gerekti mi?) ☐ Hayır
3. Deride morarma oldu mu?	☐ Evet (Cevabınız EVET ise: Ne zaman oldu? Ne kadar sürdü?) ☐ Hayır
4. Daha önce hiç enfeksiyon tanısı almış mı?	☐ Evet (Cevabınız EVET ise: - Kaç kez? 1. İKS kullanımdan önce 2. İKS kullanırken - Kaçında yatış gerekti? - Hangi yıllarda yatış oldu?
5. Kemik erimesi ya da kemik kırığı öyküsü var mı?	☐ Evet (Cevabınız EVET ise: - Ne zaman tanı aldı? İKS kullanımdan 1. önce 2. İKS kullanırken - Tedavi aldınız mı?
6. Diyabet tanısı var mı?	☐ Evet (Cevabınız EVET ise: - Ne zaman tanı aldı? İKS kullanımdan 1. önce 2. İKS kullanırken - Cevap evet ise; İKS kullanımdan 1. önce 2. İKS kullanırken
7. Diyabet tanısı olanlar için şeker kontrollerinde bozulma var mı?	☐ Evet (Cevabınız EVET ise: - İKS kullanımdan önce/ 2. İKS kullanırken - Ek tedavi ya da tedavi değişikliği gerekti mi?
8. Katarakt tanısı var mı?	☐ Evet (Cevabınız EVET ise: - Ne zaman tanı aldı? 1. İKS kullanımdan önce/ 2. İKS kullanırken - Tedavi aldınız mı?
9. Mikobakteri enfeksiyonu tanısı almış mı? Tüberküloz ya da tüberküloz dışı?	☐ Evet (Cevabınız EVET ise: - Ne zaman tanı aldı? 1. İKS kullanımdan önce/ 2. İKS kullanırken - Tedavi aldınız mı?
Tarih: Anketi Yapan Kişinin Adı Soyadı: İmza:	

Şekil 3.1 (devamı). İKS yan etkiler olgu rapor formu.

3.3. SPIROMETRİK İNCELEME

Hastalarda spirometrik inceleme olarak COSMED microquark ve COSMED pony fx cihazları kullanıldı ve 2005 ATS/ETS kriterlerine göre solunum fonksiyon testi yapıldı (28). FEV1, FVC, FEV1/ FVC değerleri ölçüldü. GOLD 2007'ye göre postbronkodilatör FEV1/FVC oranı % 70'in altında olan hastalar çalışmaya alınarak değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma 92 hastaya ait veriler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics 22 programına aktarılarak tamamlanmıştır.

Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal değişkenler için merkezi eğilim ölçülerinden ortalama ve standart sapma değerleri, kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde) verilmiştir ve sonuçlar tablolar ile sunulmuştur. Williamson ve arkadaşları, İKS kullanan hastalarda ses değişiklikleri veya ağız içinde lokal yan etkiler görülme sıklığını %58 olarak bildirmiştir (44). Bu çalışmada KOAH hastalarında ağız içi lokal semptomları %35 oranında bulduğumuzu varsaydığımızda, e-picos ile örneklem büyüklüğünü, 0.05 anlamlılık düzeyi ve 0.90 güç düzeyi ile 94 hasta olarak hesapladık.

4. BULGULAR

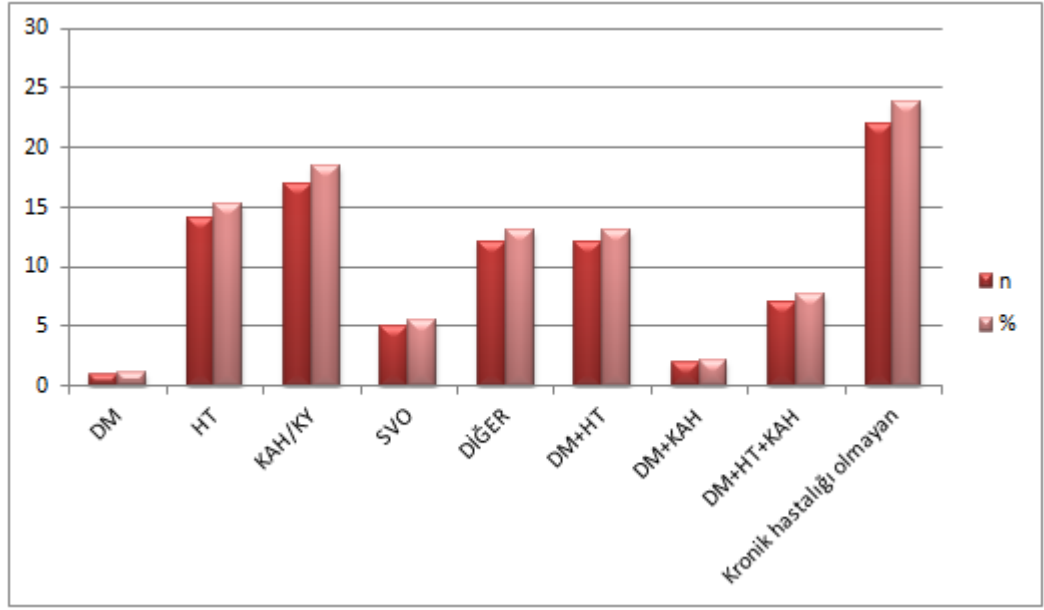
Çalışmamıza dahil edilen 92 stabil KOAH'lı hastanın %80,4'ü erkekti. Hastaların yaş ortalamaları 66,5 yıl olarak hesaplandı. Hastaların sigara kullanım öyküleri ortalama 54,2 paket/yıl idi ve %56,5'i sigarayı bırakmıştı. Hastaların KOAH tanısı ile takip edilme süreleri ortalama 11,67 yıl, İKS kullanım süresi ise 8,27 yıl olup tüm hastalar en az bir yıldır inhaler kortikosteroid içeren tedaviler almaktaydı. (Tablo 4.1.)

Tablo 4 1. Hastaların demografik ve klinik bilgileri.

Değişkenler	n=92	%
Cinsiyet		
Kadın	18	19,6
Erkek	74	80,4
Sigara içme durumu		
Aktif sigara içici	40	43,5
Sigarayı bırakmış (Ex-smoker)	52	56,5
Değişkenler	(ort ± SD)	(min –max)
Yaş	66,48±8,40	(43 – 80)
Sigara paket/yıl	54,20±32,36	(10 – 180)
KOAH tanı yılı	11,67± 8,30	(1 – 36)
Vücut kitle indeksi (VKİ)	27,52±5,98	(15,24 – 50,50)
İKS kullanım süresi (yıl)	8,27± 6,83	(1 -30)
EOS#	0,40±1,28	0-12,10
EOS%	2,47±2,10	0-10,70

EOS#: Stabil eozinofil sayısı, *EOS%:* stabil eozinofil yüzdesi, *İKS:* Inhaler kortikosteroid, *KOAH:* Kronik obstrüktif akciğer hastalığı *VKİ:* Vücut kitle indeksi

Hastaların stabil dönemde eozinofil sayısı ortalama 400 hücre/mL, eozinofil yüzdesi ise ortalama 2,47 olarak saptandı.



Şekil 4.1. Hastaların komorbiditelerinin dağılımı.

DM: Diyabet, **HT:** Hipertansiyon, **KAH:** Koroner Arter Hastalığı, **KY:** Kalp Yetmezliği, **SVO:** Serebrovasküler Hastalık

Çalışmaya katılan 92 hastanın 22'sinin kronik hastalığı bulunmamakta, 17'sinde koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği, 14'ünde hipertansiyon, 12'sinde diyabet ve hipertansiyon ve 12'sinde de diğer kronik hastalar mevcuttu. (Şekil 4.1.)

Tablo 4.2. Hastaların kullandığı idame inhaler tedaviler.

İnhaler İlaç Öyküsü	Hasta sayısı (n=92)	%
En son kullandığı KOAH ilacı		
İKS+LABA	25	27,2
İKS+LABA+LAMA	67	72,8
Daha önce kullanmış olduğu KOAH ilacı		
İKS+LABA	12	13
İKS+LABA+LAMA	80	87
İKS kullanırken doz değişikliği oldu mu?		
Evet arttırıldı	17	18,5
Evet azaltıldı	5	5,4
Hayır	70	76,1
İKS içeren preparatlarda etken maddesi değişikliği oldu mu?		
Evet	38	41,3
Hayır	54	58,7
Etken maddesi değiştirildiyse sebebi;		
Yan etki	4	4,3
Yetersiz etkinlik	8	8,7
Doktor tercihi	24	26,1
Hasta tercihi	2	2,2

İKS: İnhaler kortikosteroid, **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, **LABA:** uzun etkili beta 2- agonist, **LAMA:** Uzun etkili antikolinergik

Çalışmaya katılan 92 hasta en son kullandığı KOAH ilacı olarak %72,8 i üçlü kombinasyon (İKS+LABA+LAMA) tedavisini kullanıyordu. Hastaların %80'inin daha önce kullanmış oldukları KOAH ilaçları yine üçlü kombinasyon (İKS+LABA+LAMA) tedavisi olarak görüldü. İKS kullanan hastaların %76,1'inde İKS dozunda değişiklik yapılmamıştı. 17 hastada ise İKS dozu arttırılmıştı. Hastaların %58,7'sinde İKS içeren preparatlarında etken maddesi değiştirilmemişti. İKS içeren preperatta etken maddesi değiştirilen 38 hastanın 24'ünde etken maddesinin değiştirilme sebebi doktor tercihi olarak görüldü. (Tablo 4.2.)

Hastaların FEV1% (Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye), FVC% (Zorlu vital kapasite), FEV1/FVC% değerleri ve CAT (KOAH Değerlendirme Testi) skorlamasına bakıldığında FEV1% değeri ortalama 54,97 olup minimum 15, maksimum 95 olarak; FVC% değeri ortalama 72,93 olup minimum 30, maksimum 109 olarak; FEV1/FVC% değeri ise ortalama 57,96 olup minimum 32,9 maksimum 70 olarak görüldü. CAT skorlamasında ise ortalama 18,38 olup minimum 2, maksimum 40 olarak görüldü. (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Hastaların solunum fonksiyon testi değerleri ve CAT skorları.

Değişkenler	(ort ± SD)	(min –max)
Beklenen FEV1 % değeri	54,97±17,65	15-95
Beklenen FVC % değeri	72,93±17,32	30-109
FEV1/FVC sabit oranı	57,96±9,84	32,9-70
CAT skoru	18,38±9,06	2-40

CAT: KOAH Değerlendirme Testi, **FEV1:** Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye, **FVC:** Zorlu vital kapasite

Hastaların GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) evrelemesine bakıldığında 92 hastanın %9,8'i (9/92) evre 1, %51,1'i (47/92) evre 2, %32,6'sı (30/92) evre 3, %6,5'i (6/92) evre 4 olarak görüldü. Hastaların mMRC (Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi) evrelemesine bakıldığında ise 92 hastanın %4,3'ü (4/92) mMRC skoru 0, %39,1'i (36/92) mMRC skoru 1, %26,1'i (24/92) mMRC skoru 2, %17,4'ü (16/92) mMRC skoru 3, %13'ü (12/92) mMRC skoru 4 olarak görüldü. (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. Hastaların FEV1 değerlerine göre gold evrelemesi ve MMRC skorları.

GOLD Evresi	n=92	%
EVRE 1	9	9,8
EVRE 2	47	51,1
EVRE 3	30	32,6
EVRE 4	6	6,5
mMRC Skoru	n=92	%
0	4	4,3
1	36	39,1
2	24	26,1
3	16	17,4
4	12	13,0

FEV1: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye, **GOLD:** The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, **mMRC:** Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi

Atak durumuna bakıldığında hastaların %44,6'sı (41/92) geçen sene atak geçirmişti. Geçen sene atak geçiren 41 hastanın 30'una (%73,2 sine) sistemik steroid verilmişti. Atak geçiren 41 hastadan 19'unun (%63,3'ünün) 1 yılda steroid alma sıklığı 1 olarak görüldü. 41 hastada 1 yılda toplam alınan steroid sayısı minimum 1, maksimum 10 olarak görüldü. Hastalara en son ne zamna atak geçirdiniz diye sorulduğunda %35,9'u (33/92) son 3 ayda,%30,4'ü (28/92) hiç geçirmediğini, %19,6 sı (18/92) ise 1 yıldan fazla olduğunu ifade etti. Atak geçirenlerin 1 yılda geçirdiği atak sayısı ortalama 2,17 olup minimum 1,maksimum 10 olarak görüldü (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Hastaların alevlenme öyküleri.

	n=92	%
Geçen sene atak geçirdiniz mi?		
Evet	41	44,6
Hayır	51	55,4
Atak geçirdiğinde sistemik steroid verildi mi?		
Evet	30	73,2
Hayır	11	26,8
En son ne zaman atak geçirdiniz?		
Son 3 ayda	33	35,9
3 ay-6 ay	1	1,1
6 ay-1 yıl	8	8,7
1 yıldan fazla	18	19,6
Hiç geçirmemiş	28	30,4
Hatırlamıyor	4	4,3
	(ort ± SD)	(min –max)
Atak geçirenlerin yılda geçirdiği atak sayısı	2,17±1,98	1-10

İnhaler kortikosteroid kullanan hastalarda yan etki profili araştırıldığında 92 hastanın 18 hastada (%18,6'sında) oral kandidiyazis mevcuttu. 18 hastanın %50 sinde tedavinin gerekli olduğu,% 50 sinde de tedavinin gerekli olmadığı görüldü.

İnhaler kortikosteroidlerin yan etkilerinden biri olan ses kalınlaşması veya ses kısıklığı 92 hastanın %40,2'sinde (37/92) saptandı. 37 hastanın 34'ünde (%91,9'unda) ses kalınlaşması veya ses kısıklığı İKS kullanımı sonrasında ortaya çıktığı saptandı. Hastaların %94,6 sında (35/37) ise bu yan etki için tedavi gerekmediği görüldü.

Hastaların %17,4'ünde (16/92) deride morarma olduğu görüldü. 16 hastanın %87,5'inde (14/16) morarmanın İKS kullanımı sonrasında ortaya çıktığı saptandı.

Hastaların %41,3'ünün (38/92) zatüre tanısı almış olduğu, 38 hastadan 24'ünün hayatı boyunca 1 kere zatüre tanısı aldığı (%68,4'ü) görüldü. 38 hastanın 21'inde (55,3'ünde) zatüre tanısı aldığında hiç yatış gerekmediği saptandı. 38 hastanın 13'ünde 1 kere,3'ünde 2 kere ve 1'inde 4 kere yatış olduğu görüldü.

Hastaların % 10,9'sı (10/92) mikobakteri enfeksiyonu tanısı almıştır. 10 hastanın 8'inin İKS kullanımı öncesi tanı aldığı ve 10 hastanın 7'sinin mikobakteri enfeksiyonu için tedavi aldığı saptandı. (Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. Hastalarda İKS ile ilişkili olabilecek lokal ve pulmoner yan etkilerin sıklığı ve zamanlaması.

	n=92	%
Oral kandidiyazis oldu mu?		
Evet	18	19,6
Hayır	74	80,4
Kandidiyazis olanlarda tedavi gerekti mi?		
Evet	9	50,0
Hayır	9	50,0
Seste kalınlaşması veya ses kısıklığı oldu mu?		
Evet	37	40,2
Hayır	55	59,8
Ses kalınlaşması veya ses kısıklığı ne zaman oldu?		
İKS'den önce	2	5,4
İKS'den sonra	34	91,9
Bilmiyor	1	2,7
Ses kalınlaşması veya ses kısıklığı olanlarda tedavi gerekti mi?		
Evet	2	5,4
Hayır	35	94,6
Deride morarma oldu mu?		
Evet	16	17,4
Hayır	76	82,6
Deride morarma ne zaman oldu?		
İKS'den önce	2	12,5
İKS'den sonra	14	87,5

Tablo 4.6 (devam). Hastalarda İKS ile ilişkili olabilecek lokal ve pulmoner yan etkilerin sıklığı ve zamanlaması.

	n=92	%
Daha önce zatüre tanısı almış mı?		
Evet	38	41,3
Hayır	54	58,7
Zatüre tanısını ne zaman aldı?		
İKS'den önce	18	47,3
İKS'den sonra	20	52,7
Kaç kere zatüre tanısı aldı?		
1	26	68,4
2	8	21,1
3	2	5,3
5	2	5,3
Zatüre tanısı alanlarda kaç kere yatış oldu?		
0	21	55,3
1	13	34,2
2	3	7,9
4	1	2,6
Mikobakteri enfeksiyonu tanısı almış mı?		
Evet	10	10,9
Hayır	82	89,1
Mikobakteri enfeksiyon tanısını ne zaman aldı?		
İKS'den önce	8	80,0
İKS'den sonra	2	20,0
Mikobakteri enfeksiyonu için tedavi aldı mı?		
Evet	7	70,0
Hayır	3	30,0

İKS: İnhaler kortikosteroid

Hastaların %13'ünün (12/92) kemik erimesi veya kemik kırığı öyküsü olduğu görüldü. 12 hastanın 8'inde (%66,7'sinde) İKS kullanımı sonrası bu öykünün ortaya çıktığı ve 8 kişinin 8'inin de tedavi aldığı saptandı.

Hastaların %25'inin (23/92) diyabet tanısının olduğu, 23 kişinin 13'ünün (%56,5'i) İKS kullanımı sonrasında tanı aldığı görüldü. Diyabet tanısı olanların aldığı tedavilere bakıldığında 23 kişinin 19'u (%82,6'sı) sadece OAD (oral antidiyabetik), 3'ü (%13'ü) OAD+ insülin kombinasyonu kullandığı ve 1 (%4,4) hastanın da tedavi almadığı görüldü. Oral antidiyabetik kullanan hastaların 19'unda (%86,4'ünde) OAD'den insülin tedavisine geçiş olmadığı saptandı. 3 hastanın OAD'den insülin tedavisine İKS kullanımı sonrası geçtiği saptandı. Diyabet tanısı olan 23 hastanın 18'inde (%78,3'ünde) şeker kontrollerinde bozulma olmadığı görüldü.

Hastaların %37'sinin (34/92) katarakt tanısının olduğu, bu hastaların 25'inin (%73,5'inin) İKS kullanımı sonrası tanı aldığı ve 28'inin (%82,4'ünün) katarakt tedavisi

aldığı saptandı. Hastaların katarakt tanısı alması sebebi için yaş faktörüne bakıldığında ise 34 hastanın yaş ortalaması 71,88 yaş olduğu görüldü. (Tablo 4.7.)

Tablo 4.7. Hastalarda İKS ile ilişkili olabilecek sistemik yan etkilerin sıklığı ve zamanlaması.

	n=92	%
Kemik erimesi veya kemik kırığı oldu mu?		
Evet	12	13
Hayır	80	87
Kemik erimesi veya kemik kırığı tanısı ne zaman aldı?		
İKS'den önce	3	25
İKS'den sonra	8	66,7
Bilmiyor	1	8,3
Kemik erimesi veya kemik kırığı için tedavi aldı mı?		
Evet	8	66,7
Hayır	4	33,3
Diyabet tanısı var mı?		
Evet	23	25
Hayır	69	75
Diyabet tanısını ne zaman aldı?		
İKS'den önce	9	39,1
İKS'den sonra	13	56,5
Bilmiyor	1	4,3
Diyabet tanısı için aldığı tedavisi		
OAD	19	82,6
OAD+İnsülin	3	13
Kullanmıyor	1	4,4
OAD tedavisinden insülin tedavisine geçiş olmuş mu?		
Evet	3	13,6
Hayır	19	86,4
OAD tedavisinden insülin tedavisine geçiş ne zaman oldu?		
İKS'den önce	1	33,3
İKS'den sonra	2	66,7
Diyabet tanısı olanları için şeker kontrollerinde bozulma var mı?		
Evet	5	21,7
Hayır	18	78,3
Katarakt tanısı almış mı?		
Evet	34	37,0
Hayır	58	63,0
Katarakt tanısını ne zaman aldı ?		
İKS'den önce	8	23,5
İKS'den sonra	25	73,5
Bilmiyor	1	3,0
Katarakt tedavisi almış mı?		
Evet	28	82,4
Hayır	6	17,6

İKS: İnhaler kortikosteroid, **OAD:** Oral antidiyabetik

5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde kullanılan İKS'lerin uzun dönem yan etkileri ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda ortalama 8.3 yıldır (1-30 yıl) İKS kullanan KOAH hastalarını, yan etkiler bakımından hasta beyanına ve hastane kayıtlarına göre gözelemlen ve geriye dönük olarak inceledik. Hastalarımızda İKS kullanımı ile ilişkili olabilecek en sık görülen yan etkiler sırasıyla pnömoni (%41,3), ses kısıklığı (%40,2), katarakt (%37), diyabet (%25), oral kandidiyazis (%19,6), deride morarma (%17,4), kemik erimesi veya kemik kırığı (%13) ve mikobakteri enfeksiyonu idi (%10,9). Bu yan etkileri İKS kullanımından önce ve sonra olarak zamansal ayırımını yaptığımızda İKS kullanımından sonra gelişen yan etki oranları sırasıyla; ses kısıklığı (%91,9), deride morarma (%87,5), katarakt (%73,5), kemik erimesi veya kemik kırığı (%66,7), diyabet (%56,5), pnömoni (%52,7) ve mikobakteri enfeksiyonu (%20) idi.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının etyolojisinde yer alan en önemli risk faktörünün sigara kullanımı olduğu uzun süredir bilinmektedir. KOAH hastalarında sigara tüketimi ortalama 41,7 paket yıl olarak bildirilirken çalışmamızda 54,2 paket yıl olup hastalarımızda daha yüksek miktarda sigara tüketimi gözlemledik (45). Hastalarımız KOAH tanısı almalarına rağmen % 43,5 oranında aktif olarak sigara içmeyi sürdürmekteydi. Sigaranın olumsuz etkileri, içilen sigaranın miktarı ile ilişkili olup bu miktar arttıkça, KOAH görülme sıklığının arttığı ve daha hızlı progrese olduğu bildirilmiştir (46,47).

KOAH hastalarında kronik öksürük, nefes darlığı, fiziksel aktivite sınırlaması, ileri derece KOAH hastalarında kilo kaybı ve kaşeksi gelişmektedir. Yapılan bir çalışmada hastaların ortalama VKİ (vücut kitle indeksi) 27,4 kg/m² olarak görülmüştür (48). Çalışmamızda da benzer şekilde hastalarımızın VKİ ortalama 27,52 kg/m² olarak saptadık.

Çalışmamızda hastaların en son kullandığı ve şuan kullandığı ilaç rejimine bakıldığında İKS+LABA+LAMA tedavisini kullanan hastalar (%87'si) daha fazlaydı. Bunu İKS+LABA kombinasyonu (%13'ü) takip ediyordu. Ülkemizde yapılan çalışmalarda KOAH hastalarına verilen farmakolojik tedavinin %62-89'unun İKS içerdiği saptanmıştır (49). Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) strateji raporuna göre, KOAH tanısı olan hastalarda İKS kullanımı, periferik kan eozinofil sayısının 300

hücre/mL'den fazla olması, yatış gerektiren bir alevlenme veya yılda 2 veya daha fazla orta alevlenme veya eşlik eden astım olması durumunda güçlü şekilde önerilmiştir (2). Bu kriterlere göre KOAH hastalarının yaklaşık %40'ının İKS içeren tedavi adayı olduğu düşünülmektedir (50). Çalışmamıza İKS kullanan hastaları dahil ettik. Ancak hastalarımızdan sadece %40.1'inin bir önceki yıl alevlenme geçirmiş olduğunu dikkate aldığımızda, KOAH'lı hastalarda İKS kullanımının gereğinden fazla olduğu sonucuna varabiliriz. Çalışmamızda İKS kullanan hastaların %23.1'inde takiplerinde doz değişikliği yapılmıştı. İnhal kortikosteroid bakımından etken madde değişikliği yapılan hasta oranı ise %41.3 idi. Bu hastalarda etken madde değişikliği yapılmasının en çok sebebi %26,1 ile doktor tercihi olarak görüldü.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında FEV 1 değeri prognostik bir öneme sahiptir. KOAH'ın hem tanısında hem de hava akımı kısıtlamasının şiddetinin belirlenmesinde kullanılır. Bu nedenle bir çok çalışmada tedavinin birincil sonlanım noktası FEV1 değerinin iyileşmesi ve yıllık FEV1 kaybının azalmasıdır (51). Cochrane Derlemesinde KOAH hastalarında İKS'in tek başına kullanımının başlangıçta FEV1'de küçük bir iyileşmeye yol açtığı, ancak FEV1'in uzun dönem düşüşü üzerine anlamlı bir iyileşme sağlamadıkları bulunmuştur (52). Flutikazon propiyanatın kullanıldığı TORCH çalışmasında İKS'nin tek başına kullanılmasının plaseboya göre mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (38). Bu nedenle KOAH idame tedavisinde İKS'lerin tek başına kullanılmaması ve mutlaka bronkodilatörlerle kombine edilmeleri önerilmektedir (2). Çalışmamızda hastaların ortalama beklenen FEV1 yüzde değeri %54,97 olarak görüldü. Hastalar içinde en düşük FEV1 değeri %15, en yüksek FEV1 değeri ise % 95 idi.

Hastalığın ilerleyici olması ile küçük hava yollarındaki lenfositik infiltrasyonlar çok artmaktadır ve özellikle GOLD 3-4 evredeki hastalarda lenfoid follikül görünimleri ortaya çıkmaktadır (53). Hogg ve arkadaşları (53), GOLD 3-4 evredeki hastalarda bu lenfoid folliküllerin hastaların %30'undan fazlasında görüldüğünü buna karşılık GOLD 1-2 evredeki hastalarda bu oranın %5'ten az olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastalarımızın FEV1'e göre evreleri; %9,8'i evre 1,%51,1'i evre 2,%32,6'sı evre 3,%6,5'i evre 4 olduğunu saptadık. Yazar ve arkadaşlarının 1141 stabil KOAH'lı hastada yaptığı çalışmada hastaların GOLD'a göre evreleri %7'si evre 1,%43'ü evre 2,%35'i evre 3,%15'i evre 4 idi (54). Oral ya da inhale kortikosteroid kullanımı ile ciddi KOAH'lı hastalarda bu folliküllerin oluşumu azalmaktadır (55). Bu folliküller akciğerlerin mikrobik saldırılara karşı korunmasında görev yapmaktadır. Folliküllerin azalması ile KOAH'lı hastalar solunumsal enfeksiyonlara, özellikle de pnömoniye açık hale gelmektedir (56). Çalışmamızda hastaların

%41,3'ü pnömoni geçirmişti. İn hale kortikosteroid kullanmadan önce pnömoni geçirme oranları %47,3 iken İKS sonrası bu oranın %52,7'ye yükseldiğini saptadık. Ayrıca bu pnömonilerin bir kısmı da hastane yatışı gerektiren ve hastane maliyetini artıran nitelikteydi.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı değerlendirme testi; hastalığın etkilerini ve sağlık durumundaki bozulmayı ölçen pratik ve kullanışlı bir testtir. Bu testte öksürük, balgam, nefes darlığı, yorgunluk semptomları ve evden ayrılma gibi durumları değerlendirerek hastalığın semptom ve kontrol durumu belirlenir. CAT değerlendirme testi skoru; 0-10 ise düşük etkili, 11-20 ise orta etkili, 21-30 ise yüksek etkili, 31-40 ise çok yüksek etkili olarak değerlendirilmektedir (57). Ayrıca GOLD'a göre CAT skoru 10'un altında olanlar düşük semptomlu, 10'un üzerinde olan hastalar yüksek semptomlu olarak kabul edilmektedir. Buna göre sık alevlenmeyen hastalardan semptom skoru düşük olanlar Grup A ve semptom skoru yüksek olanlar Grup B olarak kabul edilir. Bu ayrım farmakolojik tedavi kararı içinde yol gösterici olmaktadır (2). Çalışmamızda hastaların CAT skoru ortalama 18,9 olarak değerlendirildi. Bu sonuca göre, hastalarımızın İKS+LABA veya İKS+LABA+LAMA tedavi rejimlerine almalarına rağmen halen yüksek semptom skoruna sahiptiler. Literatürde de benzer şekilde farmakolojik tedaviye rağmen hastaların %79,5'inin halen semptomatik olduğu, %36,2'sinin alevlenme geçirdiği bildirilmiştir (58).

Yapılan bir çalışmaya göre bir önceki yıldaki alevlenme sayısının ve FEV1'in, CAT skorunun bağımsız belirleyicileri olduğunu ortaya çıkarmış olup yine aynı çalışmada 12 aylık İKS tedavisinin ardından, hastaların tıbbi kayıtlarından da alevlenme sayısında önemli bir azalma gözlemlendi (59). Çalışmamızda geçtiğimiz yıl içerisinde atak geçiren hasta sayısı %55,4 oranındaydı. Atak geçiren hastaların ise %73,2 sinde sistemik steroid alma ihtiyacı mevcuttu. Son 1 yılda atak geçirenlerin yılda geçirdiği atak sayısı ortalama 2,17 olarak görüldü. Son 1 yılda 1 kere atak geçirenler, atak geçiren hastaların %63,3'ünü kapsamaktadır. En az 1 yıl İKS kullanan hastalara en son ne zaman atak geçirdiği sorulduğunda ise %30,4'ünün hiç atak geçirmediği, %35,9'unun ise göğüs polikliniğine başvurmadan son 3 ay içerisinde geçirdiği görülmüştür. Çıkan sonuçlar literatürdeki çalışmalar ile benzer olduğu görüldü. En az 1 yıl inhaler İKS kullanmak, KOAH hastalarında atak sayısını azalttığını destekler nitelikteydi.

KOAH'da en sık görülen komorbiditeler; iskelet kas anormallikleri, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği, solunumsal enfeksiyonlar, kanser, pulmoner vasküler hastalıktır (60). Agosti ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada KOAH hastalarının komorbiditelerine bakıldığında kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği) en sık görülen komorbid hastalıklardı (60). Bizim

çalışmamızda hastaların %23,9'unda kronik hastalığı bulunmazken, komorbid hastalığı bulunan %18,5 hastanın koroner arter hastalığı/kalp yetmezliği,%15,2'sinin ise hipertansiyonu bulunmaktaydı. Sonuçlarımız literatürle benzer şekilde en sık görülen komorbidite kardiyovasküler hastalıklardı.

Kandidiyazis, enfeksiyona bağlı özofajitin en sık nedenlerinden biri olup bağışıklık sisteminin baskılanmasına sekonder olarak gelişmektedir (61). İnhal steroidler KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar olup KOAH kontrolünde, steroidlerin sistemik kullanımına bağlı komplikasyonların önlenmesinde ve mortalitenin azaltılmasında etkilidirler (62). Bu ilaçlar uzun süre kullandığında bir takım yan etkiler yapabilmektedir. Ağız içinde pamukçuk olarak da tarif edilen kandidiyazis İKS tedavisinin lokal yan etkilerinden birisidir. İnhal flutikazon propionat kullanan Japon hastalarda kandida özofajiti prevalansı %37 olarak bildirilmiştir (63). Çalışmamızda, en az bir yıl İKS kullanan hastaların %19,6'sında ağız için kandidiyazis geliştiği saptanmış olup bu hastalarında %50'sinde bu yan etkinin kontrolü için tedavi verilmiştir. Kandidiyazisin asemptomatik seyredebilmesi, İKS kullanımı sonrası ağız çalkalanması konusunda bilgi verilip verilmemesi ve retrospektif incelemelerde hastanın hatırlaması veya kayıtların olup olmaması bu yan etki sıklığının çalışmalara göre farklılık göstermesine neden olabilmektedir. İnhaler kortikosteroid kullanan hastalarda ağız muayenesi yapılması önem arz eder ve lokal yan etkinin kandida özofajite ilerlemesi erken tedavi verilerek engellenebilir.

Kortikosteroidler, ciltte incelme, telenjektazi, kollajen yapımında bozulma gibi yan etkiler yapabilirken aynı zamanda küçük bir travmada bile ciltte ekimoza da neden olabilmektedir. Çalışmamızda inhale kortikosteroidlerin yan etki olarak deride morarma (bursizm) yapma durumunu incelediğimizde hastalarımızın %17,4'ünde hayatının bir döneminde deride morarma şikayeti olduğunu ve bu durumun %87,5'inin İKS kullanımı sırasında geliştiğini saptadık. Bir klinik çalışmada hastaların %6'sında deride morarma tespit edilmiş olup salmeterol, flutikazon ve salmeterol-flutikazon kombinasyonu tedavi kolları karşılaştırıldığında, deride morarma yan etkisi bakımından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır (64). İnhal kortikosteroid kullanımına bağlı deride morarma yan etkisi gelişebileceğinin bilinmesinin ve hastaların bu konuda bilgilendirilmesinin, gereksiz yere çok fazla tetkik yapılmasının önüne geçebileceği düşüncesindeyiz.

Ses kalınlaşması veya ses kısıklığı İKS'lerin görülen bir diğer yan etkisi olup yapılan bir araştırmada İKS kullanan 13 hasta (%43'ü) ses kısıklığından şikayetçi olmuş ve plasebo kullanan 7 hastanın da (%23'ü) benzer şikayetleri gelişmiş (65). Çalışmamızda hastaların %41,2'sinde ses kalınlaşması veya ses kısıklığı görülmüş olup bu hastaların %91,9'unda

İKS kullanımı sonrasında şikayetlerinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Ses kalınlaşması veya ses kısıklığı ortaya çıkan hastaların %94,9'unda tedavi gerekmediği görülmüştür. Ancak bu tür yan etkiler özellikle aktif çalışan hastalarda günlük yaşantısını olumsuz etkilemektedir. İnhaler kortikosteroidlerin bu lokal yan etkilerinin azaltılması bakımından, hastaların ilaç kullanımı sonrasında ağız içini ve boğazını su ile gargara yapması konusunda bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

İnhaler kortikosteroid kullanımı, kemik oluşumu ve rezorpsiyonu belirteç düzeylerini, kemik mineral yoğunluğu ve kemik kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (66). Bu konudaki mevcut literatür ışığında hazırlanmış bir derlemede inhale kortikosteroidlerin, özellikle flutikazon propiyonatın, kemik için iyi bilinen bir risk faktörü olan doza bağlı adrenal baskılanmaya yol açabileceği sonucuna varılmıştır (67). Çalışmamızda 12 kişide kemik erimesi veya kemik kırığı öyküsü mevcut olup 12 kişiden 8'inde (%66,7'sinde) İKS kullanımı sırasında kemik erimesi veya kemik kırığı saptandığı gözlemlendi. Bu hastaların hepsi kemik erimesi veya kemik kırığı için tedavi aldıklarını bildirdiler. Hastaların genellikle ileri yaş olması etken olmakla beraber KOAH hastalarının da osteoporoz için risk taşıdıkları bilinmektedir. Bunlara ilave olarak sistemik kortikosteroidler kadar olmasa da İKS'lerinde gözlemsel olarak osteoporoz ve kemik kırığı riskini arttırabileceği akılda tutulmalıdır. Hem kadın hem de erkek cinsiyette olan KOAH hastaları birinci basamakta osteoporoz açısından taramalı ve takip edilmelidir.

Faul ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, Tip 2 diyabeti ve astım tanısı olan hastalarda yüksek doz (2mg/gün dozunda) inhale flutikazon propiyonat kullanımı sonrasında hiperglisemi ve glikozüri geliştiği bildirilmiştir. Nispeten kısa bir süre İKS kullanımından sonra şeker kontrollerinde bozulmalar görülmüştür(68). Çalışmamıza katılan 92 hastanın %25'inde Tip 2 diyabet tanısı mevcuttu. Bu hastaların 13'ü (%56,5'i) İKS kullanımı sırasında tanı aldığını ve 5 hasta ise İKS kullanımı sırasında şeker kontrollerinde bozulma olduğunu bildirdi. Tip 2 diyabet tanısı olan 3 hasta ise oral antidiyabetik ilaç kullanırken, İKS kullanımı sonrası oral antidiyabetik ve insülin kombinasyon tedavisine geçilmişti. Sonuçlarımız gözlemsel olarak İKS kullanımına bağlı diyabet kontrolünün bozulabileceğini ve diyabet gelişebileceğini destekler niteliktedir. Bu nedenle KOAH'lı hastalarda İKS içeren rejimler kullanıldığında, diyabetik hastalarda şeker kontrollerinin yakın takibinin yapılmasının faydalı olacağı düşüncesindeyiz. Yine birinci basamakta İKS kullanan KOAH hastalarında ağız kuruluğu, sık miksiyon ihtiyacı ve çok su içme gibi şikayetler geliştiğinde diyabet açısından da değerlendirilmesi gerektiği de göz önünde bulundurulmalıdır.

İKS kullanımı, hastalarda kemik yoğunluğunda azalma ve katarakt gelişimine neden olabilmektedir. Ancak KOAH'lı hastaların çoğu yaşlı olduğu için kemik yoğunluğunda azalma ve katarakt gelişimi bu sebepten dolayı da görülebilmektedir (69). Yetişkinlerde, kemik kaybı ve oküler komorbidite riski yaşla birlikte artmaktadır (70). Çalışmamızda hastaların %37'si katarakt tanısı olduğunu bildirdi. Katarakt tanısı olan 34 hastanın 25'inde İKS kullanımı sonrasında katarakt gelişmişti. Hastaların 28'i katarakt nedeniyle opere olmuştu. Katarakt tanısı olan KOAH hastalarının ortalama yaşı 71,9 yıl idi. Bu nedenle katarakt tanısının ileri yaş nedeniyle mi yoksa İKS kullanımına mı bağlı geliştiği konusunda yorum yapmak için çalışmamız yeterli olmayıp bu yan etkiyi de değerlendiren uzun süreli takibin yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. İlk gözlemsel bir çalışmadır. Hasta beyanına göre yan etki kayıt tutulmuştur. Bu durum hatırlama biasına yol açmaktadır. Ancak çalışmamızın gücünü arttırmak için hasta beyanının yanı sıra hastane ve eczane kayıtlarını da inceledik. İkincisi yan etkiler geriye dönük olarak sorgulanmıştır ve prospektif çalışmalar kadar kanıt düzeyi yüksek değildir. Üçüncü olarak çalışmamızda İKS kullanmayan bir kontrol grubunun olmaması idi. Son olarak hasta sayısı az olduğu için yan etkiler ile İKS kullanımı arasında neden sonuç ilişkisi net değildir. Yaş, komorbiditeler ve diğer kullandığı ilaçlar gibi çok sayıda karıştırıcı faktör bulunmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız KOAH'lı hastalarda uzun süreli İKS kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkileri araştırması bakımından önem taşımaktadır. Literatürde bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda yan etki sıklığı genellikle bir yıl süreyle takip edilmiştir. Özellikle yan etki sorgulamasında, İKS kullanımı öncesi ve sonrası olarak zamansal ayırımına dikkat etmemiz ve kaydetmiş olmamız çalışmanın değerini arttırmaktadır. Çalışmamız KOAH'da İKS kullanımının çok sayıda lokal ve sistemik yan etki ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Birinci basamak sağlık hizmetlerine ve aile hekimlerine KOAH hastaları şikayetlerinde artma nedeniyle ya da ilaç reçetelerini yenilemek amacıyla başvurumaktadırlar. Bu bakımdan aile hekimlerinin İKS'lerin sistemik ve lokal yan etkileri konusunda bilgi sahibi olması bu hastaların takibinde önem taşımaktadır. Hastaların ilaç reçete edilmeden önce yan etkiler bakımından sorgulanması, inhalasyon sonrası ağız çalkalama gibi basit önlemler konusunda bilgilendirilmesi yan etkilerin erken tanınması ve bazılarının da önlenmesi bakımından fayda sağlayacaktır. Bu konuda daha fazla hasta içeren, prospektif ve kontrol gruplu, uzun dönem takipli gelecek çalışmaların literatüre önemli katkılar sağlayabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
2. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung. A Guid Heal Care Prof. 2023;1(3):261–6.
3. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1508–16.
4. Zheng JP, Yang L, Wu YM, Chen P, Wen ZG, Huang WJ, et al. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 µg)/fluticasone propionate (500 µg) inhalation twice daily via accuhaler in Chinese patients with COPD. *Chest [Internet]*. 2007;132(6):1756–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-3009>
5. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(11):1317–25.
6. Abul Y. Türkiye’de KOAH Epidemiyolojisi. 1(1):7–12.
7. Kocabaş A. Koah epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2010;1(2):105–13.
8. Dal A, Koah M, Obstr K, Adjusted D, Years L, Society AT, et al. Koah tanımı ve epidemiyolojisi. 2002;
9. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population - based prevalence study. *PubMed Commons. Lancet (London, England)*. 2015;370(9589):741–50.
10. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. The health effects of indoor air pollution exposure in developing countries. *Geneva World Heal Organ Rep WHO/SDE/OEH/0205*. 2002;1–40.
11. Raherison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18(114):213–21.
12. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med*. 2008 May;102(5):651–7.
13. Ertürk E, Polatlı M, Kocabaş A, Yıldırım N, Gürgün A, Saryal S, et al. KOAH Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Turkish Thorac J [Internet]*. 2010;11(1):16–21. Available from: www.toraks.org.tr
14. Menek S, Tez U. Dr. Tuğba Sanalp Menekşe Uzmanlık Tezi. 2020;
15. Chung KF. The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):347–54.
16. Turato G, Zuin R, Saetta M. Thematic Review Series Pathogenesis and Pathology of COPD. *Respiration [Internet]*. 2001;68:117–28. Available from: www.karger.com
17. Elmas F, Varol Y. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu’nun GOLD 2023 Güncellemesine Bakışı. *Türk Toraks Derneği*. 2023;
18. Yang X, Chung KF, Huang K. Worldwide prevalence, risk factors and burden of chronic cough in the general population : a narrative review. *j thorac*. 2023;15(5):2300–13.
19. Hogg JC. Bronchiolitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(6):489–93.
20. Timens W. Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Encycl Respir Med Second Ed*. 2021;2(1):533–48.
21. Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: Advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;32(5):367–72.
22. Wright JL, Churg A. Advances in the pathology of COPD. *Histopathology*. 2006;49(1):1–9.
23. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):258–66.

24. Başıyigit İ. KOAH Patogenezi ve Fizyopatolojisi. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni. 2010;1(2):114–8.
25. Pauwels PRA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Lancet. 2004;364(9434):613–20.
26. Başıyigit İ, Üniversitesi K, Fakültesi T, Hastahkları G, Dalı A, Kocaeli T. Koah tanımı ve klinik özellikleri. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni [Internet]. (7):7–9. Available from: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/2422011175329-102104.pdf>
27. Atasever A, Erdinç E. DERLEME KOAH ERKEN TANISI. Toraks Derg. 2003;4:82–7.
28. Mathematics A. Koah'lı hastalarda inhaler steroidlerin ve teofilinin sistemik inflamasyon üzerine etkisi. 2016;1–23.
29. van den Bemt L, Schermer T, Smeele I, Bischoff E, Jacobs A, Grol R, et al. Monitoring of patients with COPD: A review of current guidelines' recommendations. Respir Med. 2008;102(5):633–41.
30. Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, Demirci NY, Akdemir SE, Özgür ES, et al. KOAH değerlendirme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. 2012;60(4):314–20.
31. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Ertürk E, Ergan B, Gürgün A, et al. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu 2014. Türk Toraks Derneği. 2014;15:1–76.
32. Hess DR. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. Respir Care. 2014;59(11):1773–94.
33. Ram FSF, Jones P, Jardim J, Castro AA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4).
34. Zu Wallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. Chest [Internet]. 2001;119(6):1661–70.
35. Auerbach D, Hill C, Baughman R, Boyars M, Braun S, Buist AS, et al. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. Chest [Internet]. 1997;112(6):1514–21.
36. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2003;21(1):74–81.
37. &NA; Effect of Inhaled Triamcinolone on the Decline in Pulmonary Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Surv Anesthesiol. 2001;45(5):315.
38. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: Results from the towards a revolution in COPD health study. Chest [Internet]. 2009;136(6):1456–65.
39. Lee S Do, Hui DSC, Mahayiddin AA, Roa CC, Kwa KH, Goehring UM, et al. Roflumilast in Asian patients with COPD: A randomized placebo-controlled trial. Respirology. 2011;16(8):1249–57.
40. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018;378(18):1671–80.
41. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020;383(1):35–48.
42. Tsai YC, Hsu TJ, Wang YY, Hung JY, Tsai JR. Pulmonary Rehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Intern Med Taiwan. 2021;32(6):385–97.
43. Fm S, Lacasse Y, Goldstein R, Ha K, Pj W. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6).
44. Williamson IJ, Matusiewicz SP, Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. Eur Respir J. 1995;8(4):590–2.
45. Weiner P, Weiner M, Rabner M, Waizman J, Magadle R, Zamir D. The response to inhaled and oral steroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. J Intern Med. 1999;245(1):83–9.
46. Nce DİNALİ, Savci S, Lam MSAĞ, Bo M, Güçlü ŞNAK, Arikan H, et al. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında sigara öyküsü ve fonksiyonel kapasite arasındaki ilişki. Fiz Rehabil 2011;22(1)39-43. 2011;22(1):39–43.
47. Dem F, Üçsular RC, R AKDEM, Güçlü SZ. Koah'lı olguların sigara içme özellikleri. izmir Göğüs Hastan Dergisi, Cilt XVIII, Sayı 3, 2004. 2004;107–12.

48. Mathioudakis AG, Amanetopoulou SG, Gialmanidis IP, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Siasos G, Evangelopoulou E, et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: Aggravating or beneficial? *Respirology*. 2013;18(1):147–53.
49. hakan günen feridun koşan. orta ve ağır koah'ta sistemik kortikosteroidlerin yeri. *turgut özal tıp Merk Derg*. 2000;9:5–9.
50. Yawn BP, Suissa S, Rossi A. Appropriate use of inhaled corticosteroids in COPD : the candidates for safe withdrawal. *Prim Care Respir Med*. 2016;(September 2015).
51. Contoli M, Pauletti A, Rossi MR, Spanevello A, Casolari P, Marcellini A, et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur Respir J [Internet]*. 2017;50(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00451-2017>
52. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2016(8).
53. Suzanne L. Topalian, M.D., F. Stephen Hodi, M.D., Julie R. Brahmer MD. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2011;365:687–96.
54. Yazar EE, Yiğitbaş BA, Öztürk C, Çalikoğlu M, Gülbaş G, Turan MO, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes in Turkey: the COPET study—a national, multicenter cross-sectional observational study. *Turkish J Med Sci*. 2022;52(4):1130–8.
55. Hogg JC, Chu FSF, Tan WC, Sin DD, Patel SA, Pare PD, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: Insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(5):454–9.
56. Brusselle GG, Demoor T, Bracke KR, Brandsma CA, Timens W. Lymphoid follicles in (very) severe COPD: Beneficial or harmful? *Eur Respir J*. 2009;34(1):219–30.
57. Tülüce D, Kutlutürkan S, Çetin N, Köktürk N. Hasta Koçluğunun Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) İle İzlenen Hastaların Dispne, Öksürük ve Balgam Semptomları Üzerine Etkisi: Pilot Bir Çalışma. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*. 2016;5(2):32–41.
58. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: First epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med [Internet]*. 2008;19(7):499–504.
59. Papaioannou M, Pitsiou G, Manika K, Kontou P, Zarogoulidis P, Sichletidis L, et al. COPD assessment test: A simple tool to evaluate disease severity and response to treatment. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;11(5):489–95.
60. Agusti A. Chronic obstructive pulmonary disease: A systemic disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(6):478–81.
61. Kara T, Darılmaz G. İnhal Steroid Kullanımı Sonucu Gelişen Özofageal Kandidiazis. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilim Derg*. 2011;2010–1.
62. Kulbertus H, Scheen AJ. L'étude clinique du mois l'étude ALLHAT-LLT. *Rev Med Liege*. 2003;58(1):53–8.
63. Kanda N. Prevalence of esophageal candidiasis among patients treated with inhaled fluticasone propionate. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2146–8.
64. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:449–56.
65. Nishimura K, Koyama H, Ikeda A, Tsukino M, Hajiro T, Misliima M, et al. The effect of high-dose inhaled beclomethasone dipropionate in patients with stable COPD. *Chest [Internet]*. 1999;115(1):31–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.1.31>
66. Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E, Morii H, et al. Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: A quantitative systematic review. *Osteoporos Int*. 2003;14(3):179–90.
67. Lipworth BJ. Systemic Adverse Effects of Inhaled Corticosteroid Therapy. *Arch Intern Med*. 1999;159(9):941.
68. Faul JL, Wilson SR, Chu JW, Canfield J, Kushner WG. The effect of an inhaled corticosteroid on glucose control in type 2 diabetes. *Clin Med Res*. 2009;7(1–2):14–20.

69. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27(3):627–43.
70. Klein R, Klein BEK. The prevalence of age-related eye diseases and visual impairment in aging: Current estimates. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(14):15–8.



EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 27.04.2022		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Olan Hastalarda İnhal Kortikosteroidlerin Yan Etkileri ve Bu Yan Etkiler ile İlişkili Faktörler		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Esra Yazar- Doç. Dr Hacer Hicran Mutlu- Doç. Dr Burcu Arpınar Yiğitbaş- Dr Fatma Ceren Gürel		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Retrospektif	☐		
	ULUSAL	☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSLARARASI ☐	
	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
	Belge Adı			
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
KARAR BİLGİLERİ	İLÂN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
Karar No: 2022/0265		Tarih: 27.04.2022		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

T.C.S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
Etik Kurulu Başkanı
Unvanı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: 27.04.2022

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 27.04.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Olan Hastalarda İnhal Kortikosteroidlerin Yan Etkileri ve Bu Yan Etkiler ile İlişkili Faktörler
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

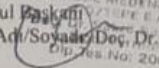
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
-----------------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

T.C. S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Etik Kurulu Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı/Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: 
Dip. No: 2001/025

EK 2. İNTİHAL RAPORU

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	toraks.org.tr Internet	250 words — 3%
2	docplayer.biz.tr Internet	242 words — 3%
3	vs1.doczz.cz Internet	160 words — 2%
4	dspace.gazi.edu.tr Internet	143 words — 2%
5	acikbilim.yok.gov.tr Internet	88 words — 1%
6	www.uroturk.org.tr Internet	60 words — 1%

EXCLUDE QUOTES ON
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE SOURCES < 1%
EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS