
KOAH hastalarının progresyonlarını ne ölçüde tahmin edebiliriz?

Sibel ATIŞ¹, Arzu KANIK², Eylem Sercan ÖZGÜR¹, Suzan EKER¹, Münir TÜMKAYA¹, Cengiz ÖZGE¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İçel.

ÖZET

KOAH hastalarının progresyonlarını ne ölçüde tahmin edebiliriz?

Tıpta karar verme sürecinde tahmin modellerinin kullanılmasının, kronik hastalıklarda gelecekteki klinik sonuçların yüksek olasılıkla doğru tahmin edilmesinde önemli rolleri vardır. Bu amaçla, bu çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastaların gelecekteki progresyon riskini hesaplamak için bir prognostik indeks modeli geliştirilmiştir. Üç yıllık prospektif bir çalışmada KOAH'lı 75 hasta çalışmaya alındı. Monte Carlo Markov zinciri yöntemiyle Bayesian lojistik regresyon analizi kullanılarak KOAH progresyon riskini belirlemek için bir model geliştirildi. Bu modelde hastalığın progresyonunu değerlendirmede üç yıl boyunca birer yıllık periyotlar kullanıldı. Progresyon değerlendirmesinde esas değişkenler olarak üç yıl içinde bazal dispne indeksi (BDİ) skorunda kötüleşme, FEV₁'de düşme ve atak sıklığı alındı. Yaş, sigara, beden kitle indeksi (BKİ), GOLD evresi, PaO₂, PaCO₂, IC, RV/TLC, DLCO zamansal olarak değişen kovaryatlar idi. Hastaların yaşı 57.1 ± 8.1 idi. BDİ atak sıklığı ile güçlü bir korelasyon gösterirken (p= 0.001), FEV₁ kaybı ile korelasyonu bulunmadı. BKİ, dispne skorunda kötüleşmede belirleyici bir risk faktörüydü (p= 0.03). Atak sıklığını anlamlı olarak belirleyen bağımsız risk faktörleri: GOLD evresi (GOLD evre I ile karşılaştırıldığında Odds oranı GOLD evre II ve III için= 2.3 ve 4.0), hipoksemi (hafif olgularla karşılaştırıldığında orta ve ağır hipoksemi için= 2.1 ve 5.1) ve hiperinflasyon (OR= 1.6) idi. FEV₁ düşüşünü belirleyen bağımsız risk faktörleri PaO₂ (p= 0.026), IC (p= 0.02) ve RV/TLC (p= 0.03) idi. Geliştirilen model üç yıl önceki değerlere bakarak en son değerlendirilen BDİ, FEV₁ ve atak sıklığı %95 güvenilirlik ve gerçeklikle tahmin etti (p< 0.001). Bu sonuçlara göre, bu model KOAH'lı hastaların şimdiki verilerine bakarak üç yıl sonraki durumlarını değerlendirmede %95 güvenli olarak değerlendirildi. Bir Bayesian tahmin modelini kullanarak, KOAH'lı hastaların şimdiki durumlarına bakarak gelecekteki prognozlarını yüksek olasılıkla tahmin etmek mümkün gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: KOAH, Markov zinciri, Bayesian lojistik regresyon analizi, istatistik tahmin modeli, prognostik indeks.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Sibel ATIŞ, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 33079

İÇEL - TÜRKİYE

e-mail: satis@mersin.edu.tr

SUMMARY

How exactly can we predict the prognosis of COPD?

Sibel ATIŞ¹, Arzu KANIK², Eylem Sercan ÖZGÜR¹, Suzan EKER¹, Münir TÜMKAYA¹, Cengiz ÖZGE¹

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Mersin University, İçel, Turkey,

² Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Mersin University, İçel, Turkey.

Predictive models play a pivotal role in the provision of accurate and useful probabilistic assessments of clinical outcomes in chronic diseases. This study was aimed to develop a dedicated prognostic index for quantifying progression risk in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Data were collected prospectively from 75 COPD patients during a three years period. A predictive model of progression risk of COPD was developed using Bayesian logistic regression analysis by Markov chain Monte Carlo method. One-year cycles were used for the disease progression in this model. Primary end points for progression were impairment in basal dyspnea index (BDI) score, FEV₁ decline, and exacerbation frequency in last three years. Time-varying covariates age, smoking, body mass index (BMI), severity of disease according to GOLD, PaO₂, PaCO₂, IC, RV/TLC, DLCO were used under the study. The mean age was 57.1 ± 8.1. BDI were strongly correlated with exacerbation frequency (p= 0.001) but not with FEV₁ decline. BMI was found to be a predictor factor for impairment in BDI (p= 0.03). The following independent risk factors were significant to predict exacerbation frequency: GOLD staging (OR for GOLD I vs. II and III = 2.3 and 4.0), hypoxemia (OR for mild vs moderate and severe = 2.1 and 5.1) and hyperinflation (OR= 1.6). PaO₂ (p= 0.026), IC (p= 0.02) and RV/TLC (p= 0.03) were found to be predictive factors for FEV₁ decline. The model estimated BDI, lung function and exacerbation frequency at the last time point by testing initial data of three years with 95% reliability (p < 0.001). Accordingly, this model was evaluated as confident of 95% for assessing the future status of COPD patients. Using Bayesian predictive models, it was possible to develop a risk-stratification index that accurately predicted progression of COPD. This model can provide decision-making about future in COPD patients with high reliability looking clinical data of beginning.

Key Words: COPD, Bayesian logistic regression analysis, Markov chain Monte Carlo method, statistical predictive model, prognostic index.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tüm dünyada önemli bir kronik morbidite ve mortalite nedenidir. Günümüzde KOAH dünyada en sık görülen ölüm nedenleri içinde dördüncü sırada yer almaktadır ve önümüzdeki yıllarda hastalığın prevalansında ve mortalitesinde ciddi artışlar olacağı tahmin edilmektedir. KOAH ekonomik ve sosyal yük açısından da tüm dünyada önde gelen nedenler arasındadır. KOAH hekime başvurma, acil servise başvurma ve hastaneye yatışlardan önemli oranda sorumlu bir hastalıktır (1-4).

KOAH genellikle ilerleyici bir hastalıktır ve KOAH'daki bu ilerleme bireyler arasında oldukça dramatik farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalığın ilerlemesinin izlenmesi; komplikasyonların gelişimini değerlendirmek ve tedaviyi yeni koşullara göre uyarlamak açısından önemlidir. Bu nedenle KOAH'da semptomların ve hava akımı

sınırlamasının objektif ölçüm sonuçlarının izlenmesi önerilmektedir (2-5). KOAH progresyonu, hala üzerinde çok çalışılan araştırma alanlarından biridir. Akciğer fonksiyon kaybı KOAH progresyonunun bir parçası olup, KOAH ile ilişkili morbidite ve mortaliteyle yakından ilişkilidir (2,3). Bununla birlikte, daha pek çok faktör KOAH ilerlemesini etkilemektedir. KOAH gibi morbiditesi yüksek kronik hastalıklarda gelecekteki klinik sonuçların yüksek olasılıkla tahmini o hastalar hakkında belirli önlemlerin ve tedavi kararlarının alınmasında oldukça yararlı olacaktır.

Bayesian tahmin modellerinin, hastalık prevalansını ve duyarlılığa dayalı analiz teknikleri kullanarak gelecekteki olayların doğru olasılıkla değerlendirilmesini sağlamada önemli rolü vardır (6,7). Bu tip modelsel yaklaşımlar,

koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve astım gibi kronik hastalıklarda gelecekteki klinik sonuçların değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır (8-10). Son yıllarda KOAH'da da hastalık seyri ve ekonomik etkiyi değerlendirmede istatistiksel olarak bir "iki boyutlu Markov modeli" tanımlanmış ve bu modelin özellikle KOAH'da uygulanan tedavilerin ekonomik etkilerini değerlendirmede potansiyel değeri olduğu belirtilmiştir (11).

Bu çalışmada, KOAH'lı hastaların gelecekteki progresyon riskini doğru olasılıkla belirleyecek bir prognostik indeks modeli geliştirmek ve bu modeli tanımlamak amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, üç yıllık periyodu içeren prospektif klinik bir çalışmadır. Çalışmaya davet edilen tüm hastalardan çalışma öncesi bilgilendirilerek imzalı onay alındı. 2002 yılından itibaren düzenli olarak kliniğimizde takip edilen ve GOLD 2003 kriterlerine göre KOAH tanısı [postbronkodilatör FEV₁/forced vital capacity (FVC) < %70] alan 75 hasta çalışmaya alındı (1). Hastaların solunum fonksiyon testleri (akım ve volüm ölçümleri ile karbonmonoksit difüzyon testi dahil) ve arter kan gazları analizleri yapıldı. Kronik dispneyi değerlendirmek için bazal dispne indeksi (BDİ) kullanıldı (12). Bu ölçümler üç yıl boyunca her yıl tekrarlandı. Hastaların üç ayda bir düzenli olarak poliklinik kontrolleri yapıldı. Bu takiplerde atak sayıları ve hastane yatış sayıları da kaydedildi. Atak, KOAH atakları ile ilişkili 2000 yılı uzlaşma raporuna göre; KOAH'lı bir hastanın stabil durumunu bozan ve normal değişkenliklerin ötesinde akut başlangıçlı ve ek tedavi gerektiren sürekli bir kötüleşme hali olarak tanımlandı (13). GOLD 2003 raporuna göre son üç yılda ≥ 3 atak öyküsü olanlar sık atak olarak tanımlanmıştır (1).

Astım, allerji, atopi öyküsü ya da tanısı olan, KOAH ile birlikte bir başka solunumsal hastalığı olan (akciğer kanseri, bronşektazi, nöromusküler hastalıklar, göğüs kafesini ilgilendiren ortopedik bozukluk) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Solunum Fonksiyon Testleri

Tüm bireylerin spirometrik testleri, "European Respiratory Society (ERS)"nin önerdiği kriterle-

re göre bilgisayara bağlı spirometre cihazı (Vmax22D, Sensor Medics, California, USA) ile yapıldı. Zorlu vital kapasite FVC, FEV₁, FEV₁/FVC oranı ve vital kapasitenin %25-75'teki maksimum ekspiratuar akım hızı (FEF_{%25-75}) parametreleri ölçüldü ve bu parametrelerin normal değerlerinin beklenen yüzdesi (beklenen %) değerlendirilmeye alındı (14).

Karbonmonoksit difüzyon testi tek soluk yöntemi ile ERS'nin önerdiği kriterlere göre uygun olarak ölçüldü. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (% DLCO) değerlendirmeye alındı (15).

Akciğer volümleri çok soluklu nitrojenle arındırma yöntemiyle ölçüldü. Hastaya sakin soluk alıp verdirildi, nitrojen analizöründe nitrojen %1-1.5 seviyesine inene kadar hasta solumayı sürdürdü (ortalama 7-8 dakika kadar). Nitrojen trasesinde düzenli bir iniş izlendi. Testin sonunda fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), rezidüel volüm (RV), total akciğer kapasitesi (TLC), RV/TLC ve inspiratuar kapasite (IC) elde edildi (14).

Arter Kan Gazı

AVL OMNİ modüler sistem cihazı ile istirahat halindeki hastaların radial arterlerinden alınan kan örneği ile pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃ ve oksijen saturasyonu parametreleri değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Markov ölçme zinciri Monte Carlo yöntemiyle Bayesian lojistik regresyon analizi kullanılarak KOAH progresyon riskini belirlemek için bir model geliştirildi. Bu modelde hastalığın progresyonunu değerlendirmek için üç yıl boyunca birer yıllık periyotlar kullanıldı. Progresyon değerlendirmesinde esas değişkenler olarak; üç yıl içinde dispne skorlarında BDİ'de kötüleşme, akciğer fonksiyonlarında (FEV₁) düşme ve atak sıklığı parametreleri kullanıldı. Yaş, sigara (paket-yıl), beden kitle indeksi (BKİ), GOLD evresi, PaO₂, PaCO₂, IC, RV/TLC, DLCO parametreleri ise zamansal olarak değişen kovaryatlar olarak analizlere katıldı. Sürekli değişkenler arasında Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı.

BULGULAR

Toplam 75 KOAH'lı hasta çalışmaya alındı. Üç yıllık takip süresini 63 hasta tamamladı. Bu sü-

reçte sekiz hasta çeşitli nedenlerle takiplere gelmedi, bir hastada çalışmaya alındıktan bir yıl sonra akciğer kanseri saptandı ve çalışmadan çıkarıldı, üç hasta KOAH nedeniyle eksitus oldu. Takiplere gelmeyen sekiz hastadan ikisinin eksitus olduğu öğrenildi ancak ölüm nedeni bilinmediği için analizlere dahil edilmedi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. GOLD 2003 evrelemesine göre hastaların 11'i hafif, 50'si orta, 14'ü ağır şiddette KOAH'lı idi (1). KOAH evresine göre yıllık atak sayıları karşılaştırıldığında ağır KOAH'lılarda yıllık atak sayısının anlamlı olarak daha fazla olduğu izlendi ($p= 0.03$) (Tablo 2).

BDİ skorlarındaki değişim ile atak sıklığı arasında güçlü bir korelasyon bulunurken ($r= -0.69$, $p= 0.001$), yıllık FEV₁ kaybı ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r= 0.22$) (Şekil 1,2).

BKİ, dispne skorunda kötüleşmede belirleyici bir risk faktörü olarak bulundu ($p= 0.03$). BDİ skorlarındaki değişim ile BKİ'deki değişim arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ($r= 0.57$, $p= 0.0001$) (Şekil 3).

Atak sıklığını anlamlı olarak belirleyen bağımsız risk faktörleri: GOLD evresi [GOLD evre I ile karşılaştırıldığında rölatif risk (RR) GOLD evre II ve III için= 2.3 ve 4.0], hipoksemi (hafif olgularla karşılaştırıldığında orta ve ağır hipoksemi için=

Tablo 1. Demografik özellikler.

Olgu sayısı	75
Cinsiyet (erkek/kadın)	64/11
Yaş (yıl)*	57.1 ± 8.1
Beden kitle indeksi (kg/m ²)*	25.8 ± 3.9
Sigara (paket-yıl)*	39.3 ± 24.6

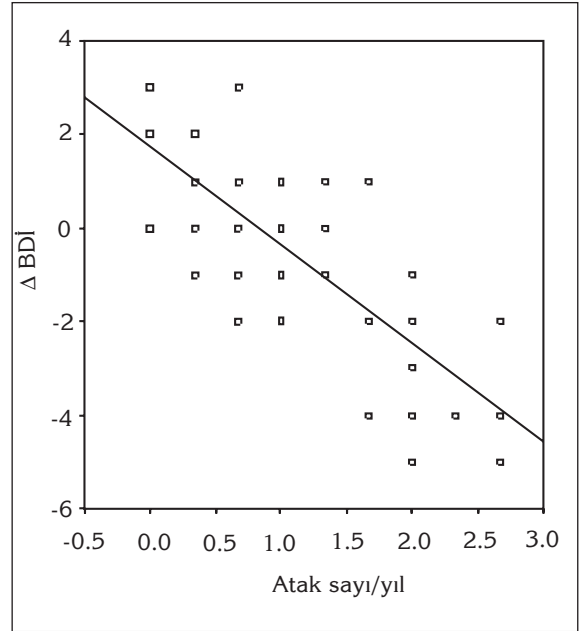
* Ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 2. KOAH şiddetine göre ortalama yıllık atak sayısı.

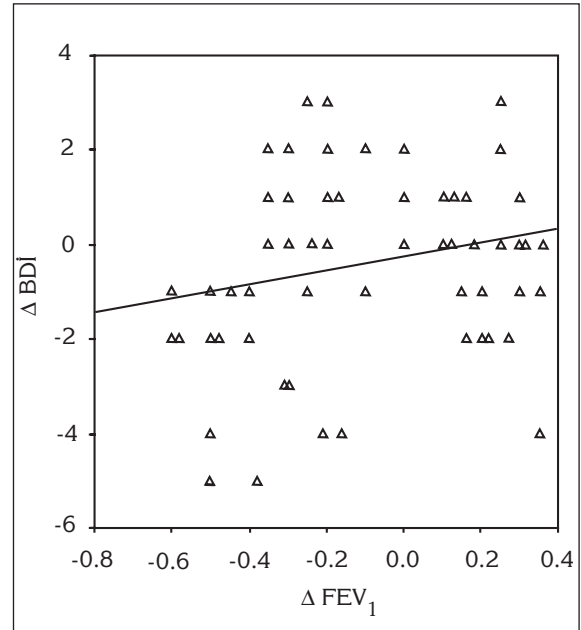
GOLD evresi	Hasta sayısı	Atak/yıl
I (hafif)	11	0.8 ± 0.2
II (orta)	50	1.0 ± 0.1
III (ağır)	14	1.5 ± 0.2

ANOVA, $p= 0.03$

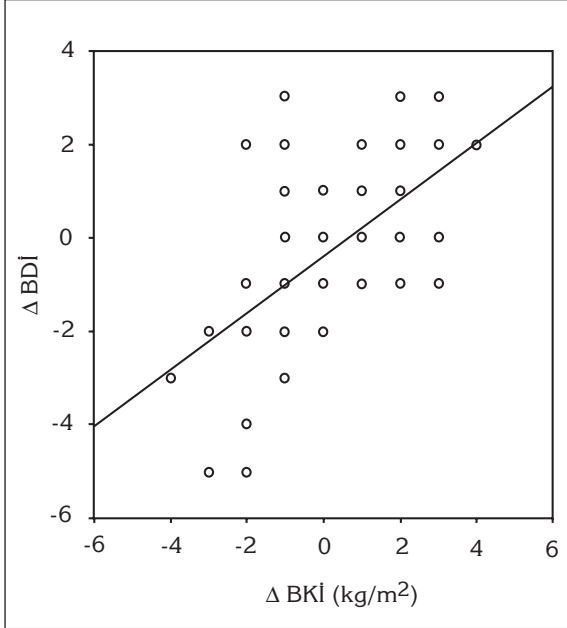
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.



Şekil 1. Bazal dispne indeksi skorlarındaki değişim ile atak sıklığı arasındaki ilişki ($r= -0.69$, $p= 0.001$).



Şekil 2. Bazal dispne indeksi skorlarındaki değişim ile FEV₁'deki değişim arasındaki ilişki ($r= 0.22$, $p= 0.05$).



Şekil 3. Bazal dispne indeksi skorlarındaki değişim ile beden kitle indeksindeki değişim arasındaki ilişki ($r= 0.57$, $p= 0.0001$).

2.1 ve 5.1) ve hiperinflasyon varlığı (RR= 1.6) idi (Tablo 3).

Yıllık FEV₁ düşüş hızı ile PaO₂ ($p= 0.026$), IC ($p= 0.02$) ve RV/TLC ($p= 0.03$) arasında anlamlı ilişki bulunurken, atak sayısı ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4).

Geliştirilen model üç yıl önceki değerlere bakarak en son değerlendirilen dispne skorunu, akciğer fonksiyonlarını ve atak sıklığını %95 güvenilirlik ve gerçeklikle tahmin etti ($p < 0.001$). Bu sonuçlara göre bu model KOAH'lı hastaların şimdiki verilerine bakarak üç yıl sonraki durumlarını değerlendirmede %95 güvenli olarak değerlendirildi.

Tablo 4. FEV₁ düşüşü ile ilişkili bulunan bağımsız risk faktörleri.

Değişken	Rölatif risk	p
PaO ₂	1.3	0.026
IC	1.9	0.02
RV/TLC	2.2	0.03

TARTIŞMA

Bu çalışmada, KOAH'lı hastaların gelecekteki progresyon riskini değerlendirmede %95 güvenli bulunan bir prognostik indeks modeli tanımlanmıştır. Geliştirilen model üç yıl önceki değerlere bakarak en son değerlendirilen dispne skorunu, akciğer fonksiyonlarını ve atak sıklığını %95 güvenilirlik ve gerçeklikle tahmin etmiştir.

KOAH ile ilgili klinik çalışmalarda hastalığın progresyonunu tanımlamada kullanılan klasik sonlanım değişkenleri; FEV₁ düşüş hızı ve KOAH nedeni veya diğer eşlik eden hastalıklara bağlı ölüm oranıdır (2,3,16,17). Bunların yanında KOAH alevlenmeleri, KOAH prognozunda anlamlı olduğu gösterilen ve çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir diğer önemli belirteçtir (3,17,18). Dispne, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde bozulma da özellikle ileri dönemlerde KOAH'ın önemli kötü sonuçlarından olup, prognoz değerlendirmesinde çeşitli çalışmalarda sonlanım değişkeni olarak kullanılmıştır (19,20). Çalışmamızda birincil amacımız hastaların gelecekteki progresyon riskini doğru olasılıkla belirleyecek bir prognostik indeks modelini

Tablo 3. Atak sıklığı ile ilişkili bulunan bağımsız risk faktörleri.

Değişken	Rölatif risk	p
GOLD evresi		
Evre I ile evre II karşılaştırıldığında	2.3	0.001
Evre I ile evre III karşılaştırıldığında	4.0	0.0001
Hipoksemi		
Hafif ile orta derece karşılaştırıldığında	2.1	0.025
Hafif ile ağır derece karşılaştırıldığında	5.1	0.014
Hiperinflasyon	1.6	0.03

geliştirmek olup, bu amaçla ana sonlanım değişkenleri olarak; solunum fonksiyonlarında kötüleşme, kronik dispne kötüleşme ve atak sayısını seçtik.

Zaman içinde akciğer fonksiyonlarında düşme KOAH'ın doğal seyrini anlamada önemli bir unsur olup hem morbidite hem de mortalite için anahtar rol üstlenen belirleyici bir faktördür (2,3,17). Çalışmamızda akciğer fonksiyonlarındaki düşme hızına etkili olabilecek sigara içme durumu, BDİ, BKİ, atak sayısı, hipoksemi, hiperkapni ve hiperinflasyon gibi çok sayıda değişken değerlendirildi ve bunlar içinde hipoksemi ve hiperinflasyon bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Bunun yanında, yıllık FEV₁ düşüş hızı ile atak sayısı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde bu iki değişken arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu bulgularımız, literatürde KOAH seyri sırasında akciğer fonksiyon düşüklüğünü etkileyen çeşitli değişkenlerin olduğu yönündeki çalışma sonuçlarını desteklemekte ve bu değişkenler içinde ek olarak hipoksemi ve hiperinflasyonun da düşünülmesi gerektiğini göstermektedir (2,17).

KOAH'ın tipik bir özelliği olan semptom ve bulgulardaki alevlenmeler, hastalığın morbidite, mortalite ve progresyonunda önemli bulunan bir diğer anlamlı belirleyicidir (3,17). Akciğer fonksiyonları daha düşük olan hastaların daha sık atak geçirmeye eğilimli olduğu bildirilirken diğer yandan sık atakların akciğer fonksiyonlarında daha hızlı bir düşmeye neden olduğu ve KOAH'taki kötü seyir ve sonuçlarda anlamlı bir role sahip olduğu bildirilmektedir (2,3,18). Ancak KOAH'lı hastalarda gerçek atak sayılarının saptanması her zaman mümkün olamamaktadır. Bunun başlıca nedeni KOAH atakları ile ilgili farklı atak tanımlarının olmasıdır (13). Bir diğer neden de KOAH ataklarının semptomlarda hafif artıştan solunum yetmezliği ve ölüme kadar varan geniş bir spektrum gösterebilmesidir (13,18). Yapılan çalışmalarda hafif atakların neredeyse yarıya yakınının bu durumu doktora iletmediği saptanmıştır (18). Çalışmamızda hastane başvurusu olup, kayıtlı ataklar değerlendirmeye alındı ve buna göre GOLD evresine göre hastaların yıllık atak sayıları karşılaştırıldığında ağır KOAH'lılarda yıllık atak sayısının anlamlı

olarak daha fazla olduğu saptandı. Bu sonucumuz literatürdeki sonuçlarla uyumluluk göstermektedir. Ek olarak, çalışmamızda atak sıklığına etkili olabilecek faktörleri değerlendirdiğimizde; ileri GOLD evresi, hipoksemi ve hiperinflasyon varlığı atak sıklığını belirlemede anlamlı bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

KOAH'da en önemli klinik semptom olarak görülen dispne, aynı zamanda KOAH hastalarında görülen sakatlıkta önemli bir rol oynamaktadır. Dispne kötüleşme, KOAH seyri sırasında görülen en önemli kötü klinik sonuçlardan biridir (2,20). Ancak ne yazık ki dispne semptomu özellikle KOAH'ın erken dönemlerinde olmak üzere çoğu zaman hastalar tarafından daha az oranda bildirilir ve hekimler tarafından da daha az oranda tanınır (19). Dispneyi daha sağlıklı değerlendirebilmek açısından bazal BDİ, geçişli dispne indeksi gibi güvenilir, geçerli ve duyarlı bulunan çeşitli dispne ölçekleri geliştirilmiştir (12). Çalışmamızda kronik dispneyi değerlendirmede BDİ'yi kullandık ve hastaların beklenildiği şekilde BDİ skorlarının yıllar içinde bozulduğunu saptadık. Çalışmamızda ek olarak, dispne skorunda kötüleşmeye etkili olabilecek faktörler değerlendirildiğinde; BKİ'yi dispne skorlarında kötüleşmede anlamlı bir belirleyici risk faktörü olarak bulduk. KOAH ile ilgili çalışmaların çoğunda dispne ile FEV₁ arasında iyi bir korelasyon gösterilememiştir (21). Çalışmamızda da literatürdeki çalışmaların çoğuna benzer şekilde BDİ skorlarındaki değişim ile yıllık FEV₁ kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Diğer yandan BDİ skorlarındaki değişim ile atak sıklığı arasında güçlü bir ilişki bulduk. Bu sonucumuz, dispnenin KOAH ataklarında anlamlı bir risk faktörü olarak bulunduğu çalışma sonuçlarını destekler niteliktedir (20).

KOAH progresyonunu tanımlamada akciğer fonksiyonları ve atak sıklığı dışında kullanılan bir diğer sonlanım değişkeni de KOAH ile ilişkili mortalitedir (22,23). Türkiye'den Yıldız ve arkadaşları dört yıllık prospektif çalışmalarında KOAH'lı hastalarda uzun dönem sağkalıma etkili belirleyici faktörleri araştırmış yaş, dispne derecesi, hipoksemi ve atak nedeniyle hastaneye başvuru sayısının KOAH mortalitesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (24). Yine Türki-

ye'den Günen ve arkadaşları atak nedeniyle hastaneye yatan KOAH'lı hastaları izledikleri üç yıllık prospektif çalışmalarında uzun dönem sağkalımın kötü olduğunu ve buna etkili başlıca faktörlerin uzun hastalık süresi, düşük PaO₂, düşük BKİ ve düşük albumin seviyesi olduğunu saptamıştır (25). Bunların yanında, Celli ve arkadaşları, BKİ, hava yolu obstrüksiyonu, dispne ve egzersiz kapasitesi bileşenlerinden oluşan ve BODE indeksi olarak tanımladıkları skorun KOAH'daki mortaliteyi tek başına akciğer fonksiyonlarına kıyasla daha iyi belirlediğini göstermiştir (16). Çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak, esas amacımız bir prognostik indeks modeli geliştirmek olduğundan ve de eksitus olgularının sayısının yetersizliği nedeniyle sağkalım analizi yapmadık. Üç yıllık takip boyunca genel olarak mortalite oranını değerlendirdiğimizde, çalışmaya alınan 75 hastanın 3 (%4)'ünün KOAH nedeniyle eksitus olduğunu saptadık. Ayrıca takiplere gelmeyen sekiz hastadan ikisinin eksitus olduğu öğrenildi ancak ölüm nedeni bilinmediği için analizlere dahil edilmedi. Bu iki hastayı eklesekte KOAH'a bağlı mortalite oranımız literatürdeki sonuçlara göre oldukça düşük bir oranda olup, bunun başlıca nedenini çalışmaya dahil edilen hasta sayımızın azlığına bağladık.

KOAH'daki kötü seyri ve sonuçları belirlemede anlamlı olarak bulunan faktörler arasında BKİ, egzersiz kapasitesi, komorbid hastalıklar ve kullanılan farmakolojik tedaviler de bildirilmiştir (2,4,5,16,26,27). Uzun dönem takipli ve geniş hasta sayılarından oluşan TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) ve ÜPLIFT (Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium) çalışmalarında KOAH'da kullanılan farklı tedavilerin akciğer fonksiyon kaybı üzerine etkileri ve bunun yanında atak sayısı, yaşam kalitesi ve mortalite üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, farmakolojik tedavi yaklaşımlarının da KOAH'daki kötü seyri ve sonuçları etkileyebileceği yönündedir (2). Çalışmamızda BKİ, dispne skorunda kötüleşmede belirleyici bir risk faktörü olarak bulundu. Bu sonucumuz literatürdeki BKİ'nin de KOAH'daki kötü seyri ve sonuçları belirlemede anlamlı olduğunu gösteren çalışma-

larla benzerlik göstermektedir. Ancak, bunun yanında çalışmamızda bir eksiklik olarak, KOAH prognozu üzerine egzersiz kapasitesi, komorbid hastalıklar ve kullanılan farmakolojik tedavilerin etkisi değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmamızda, KOAH'lı hastaların gelecekteki progresyon riskini değerlendirmede oldukça güvenilir bulunan bir prognostik indeks modeli tanımladık ve bu modelin üç yıl önceki değerlere bakarak en son değerlendirilen dispne skorunu, akciğer fonksiyonlarını ve atak sıklığını %95 güvenilirlik ve gerçeklikle tahmin ettiğini gösterdik. Çalışmamızda kullanılan bu istatistiksel tahmin modeline benzer diğer tahmin modelleri literatürde tanımlanmıştır (5,11,28). Lojistik regresyon analizi hastalıklarda belirleyici faktörleri değerlendirmede standart bir yöntemdir. Bu yöntemde belirleyiciler hakkında bir sonuç çıkarımı, sadece o modele dahil edilen değişkenlerden oluşturulmuş olan seçilmiş bir modele dayanılarak yapılır. Bu yöntem, hem modele seçilmemiş olan değişkenleri hem de değişken seçim yöntemine bağlı belirsizliği, şüpheyi dikkate almaz. Lojistik regresyon yönteminin bu kısıtlılıkları, Bayesian model yaklaşımı benimsenerek aşılabilir. Bayesian model yaklaşımı, tüm muhtemel modellerden belli bir sayıda seçer ve tüm sonuç çıkarımlarını ve tahminleri yapmak için bu modellerin olasılıkları kullanılır. Wang ve arkadaşları simüle edilmiş bir veri setinde Bayesian model yaklaşımını, belirleyici değişken seçiminde basamak yöntemi kullanan lojistik regresyon analizi ile karşılaştırmış ve sonuç olarak, Bayesian modelin pek çok olguda doğru modeli seçtiğini ve olayların tahmininde Bayesian yaklaşımının basamaklı lojistik regresyon yaklaşımından üstün bulunduğunu göstermiştir (28). Ancak yöntemlerin güvenilirliği konusundaki araştırmaları tek bir veri seti üzerinden yapmak mümkün değildir. Simülasyonla üretilen veri setlerinde iki ayrı yöntem en az 1000 tekrarlı denenerek tahmin modelleri birbiriyle karşılaştırılabilir. Yakın zamanlarda Borg ve arkadaşları, KOAH'da hastalık seyri ve ekonomik etkiyi değerlendirmede istatistiksel olarak bir "iki boyutlu Markov modeli" tanımlamış ve KOAH için bilgisayarla bir simülasyon modeli geliştirmiştir. Bu modelin KOAH'da FEV₁ ve/veya atak sıklığı ve süresini etkileyen tedavi-

lerin maliyet-etkinlik değerlendirmelerinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir (11). Yaptıkları analizler sonucunda, KOAH hastalarında atak sayısının azaltılması ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyon kaybının azaltılmasının, uzun dönem stratejisi olması gerektiğini belirtmişlerdir. Burada akciğer fonksiyon kaybını azaltacak bir tedavi için istatistiksel olarak anlamlı bir maliyet-etkinlik değerlendirmesini göstermek için en az 10.000 hasta ile 30 yıl gibi uzun bir dönem gerektiği saptanmıştır. Araştırmacılar, geliştirdikleri modelin KOAH'da uygulanan tedavilerin maliyet-etkinlik değerlendirmesinde değeri olduğunu vurgulamıştır. Bu büyüklükte ve bu kadar uzun süreli klinik çalışmaların yapılması gerçekçi olmayacağından, çalışmamızın sonuçları bu tip istatistiksel tahmin modellerinin potansiyel değerini göstermektedir. Çalışmamızda 3 yıllık veriler kullanılarak bir prognoz tayini yapılmıştır. Bu süre tarafımızdan seçilmiş bir süre olup, çalışmaya yeni veriler eklenip tahmin süresi uzatılırsa örneğin; 5 veya 10 yıllık veriler kullanılırsa modele başlangıç değerleri girilerek hastanın 5 veya 10 yıl sonundaki prognozu tahmin edilebilir.

Geliştirdiğimiz modelin güçlü yanlarından biri fleksibl olmasıdır. Bu modelde değişkenleri değiştirme şansı olup, kullanılan primer verilere göre değişen derecelerde ancak oldukça güvenilir sonuçlar elde etme imkanı mevcuttur. Böylece hastaların takibinde elimizdeki mevcut değişkenlere göre daha yüksek olasılıkla prognoz tayini yapma şansı doğar. İstatistiksel modeldeki bu fleksibilite özellikle KOAH gibi çok yönlü hastalıklarda önemli avantajlar sağlar. Her ne kadar tek başlarına akciğer fonksiyonu, atak sıklığı veya dispne skoru KOAH'da prognoz tayininde önemli değişkenler olsa da bu değişkenleri tek başına ele almak yerine bir arada değerlendirmek veya egzersiz kapasitesi, BKİ gibi ek başka değişkenler de dahil ederek analizler yapmak KOAH'lı hastaların çeşitli açılardan değerlendirmelerini ele aldığından daha doğru ve güvenilir bir prognoz değerlendirmesi yapabilmeyi sağlayacaktır (5).

Sonuç olarak, istatistiksel tahmin modellerini kullanarak KOAH progresyonunu doğru olarak tahmin eden risk indeksleri geliştirmek mümkün gibi görünmektedir. Bu model KOAH'lı hastaların şimdiki durumlarına bakarak gele-

cekteki prognozları konusunda yüksek olasılıkla karar vermemizi sağlayabilir. Bu yüzden bu tip tahmin modellerini kullanarak KOAH gibi morbiditesi yüksek kronik hastalıklarda prognoz tayininin pratikte yararlı olacağını düşünürüz.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO (GOLD) Workshop report, NIH publication. US Department of Health and Human Service, 2003.
2. Tashkin DP. The role of patient-centered outcomes in the course of chronic obstructive pulmonary disease: How long-term studies contribute to our understanding. *Am J Med* 2006; 119: 63-72.
3. Mannino DM, Watt G, Hole D, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. In: Rabe KF, Soriano JB (eds). *Series The Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Eur Respir J* 2006; 27: 627-43.
4. Jones PW, Agusti AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822-32.
5. Gross NJ. Chronic obstructive pulmonary disease outcome measurements: What's important? What's useful? *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 267-71.
6. Spiegelhalter DJ. Probabilistic prediction in patient management and clinical trials. *Stat Med* 1986; 5: 421-33.
7. Gössl C, Küchenhoff H. Bayesian analysis of logistic regression with an unknown change point and covariate measurement error. *Statist Med* 2001; 20: 3109-21.
8. Goldberg ARJ, Akhras KS, Chen C, et al. Review of the development, validation, and application of predictive instruments in interventional cardiology. *Heart Dis* 1999; 1: 138-48.
9. Marshall G, Shroyer AL, Grover FL, Hammermeister KE. Bayesian-logit model for risk assessment in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1492-9.
10. Hedman J, Poussa T, Nieminen MM. A rapid dosimetric methacholine challenge in asthma diagnostics: A clinical study of 230 patients with dyspnoea, wheezing or a cough of unknown cause. *Respir Med* 1998; 92: 32-9.
11. Borg S, Ericsson A, Wedzicha J, et al. A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Value in Health* 2004; 7: 153-67.
12. American Thoracic Society. *Dyspnea, mechanisms, assessment, and management: A consensus statement*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 321-40.
13. Rodriguez RR. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398-410.

14. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report of the Working Party on Standardisation of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16: 5-40.
15. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, et al. Standardisation of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report of the Working Party on Standardisation of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16: 41-52.
16. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
17. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
18. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-13.
19. Rabe K. Outcome measures in COPD. *Prim Care Respir J* 2004; 13: 177-8.
20. Ramsey SD, Hobbs FDR. Chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, and outcome trials comparisons with cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 635-40.
21. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434-40.
22. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14-20.
23. Steinmetz J, Rasmussen LS, Nielsen SL. Long-term prognosis for patients with COPD treated in the prehospital setting: Is it influenced by hospital admission? *Chest* 2006; 130: 676-80.
24. Yıldız OA, Onen ZP, Sen E, et al. Predictors of long-term survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Saudi Med J* 2006; 27: 1866-72.
25. Gunen H, Hacıevliyagil S, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 234-41.
26. Çilli A, Uslu A, Ögüş C, Özdemir T. KOAH'da komorbiditenin prognoza etkisi. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 52-5.
27. Chena Y, Stewart P, Dales R, et al. In a retrospective study of chronic obstructive pulmonary disease inpatients, respiratory comorbidities were significantly associated with prognosis. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 1199-205.
28. Wang D, Zhang W, Bakhal A. Comparison of Bayesian model averaging and stepwise methods for model selection in logistic regression. *Stat Med* 2004; 23: 3451-67.