

Diabetes Mellitusun Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Ataklarının Seyri Üzerindeki Etkisi

Tuncay Göksel¹, Gürsel Çok¹, Haydar Karakuş¹, Asuman Güzelant², Ülkü Bayındır¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İzmir

²Konak Sağlık Grup Başkanlığı, İzmir

ÖZET

Diabetes mellitusun (DM) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ataklarının seyrine etkisini araştırmak amacıyla geriye dönük karşılaştırmalı bir çalışma yapıldı. 1 Ocak 1997 ile 31 Aralık 1999 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören, eşzamanlı DM'si olan toplam 75 KOAH'lı olgu değerlendirilmeye alındı ve DM olmayan 637 olgu arasından rastgele seçilerek oluşturulan 75 olguluk kontrol grubu ile demografik özellikler, eşzamanlı hastalık, enfeksiyon etkenleri, klinik durumları, mortalite, yatış sıklığı ve süresi yönünden karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için ², Fisher kesin olasılık testi, Kruskal Wallis testi, tek yönlü varyans analizi, Mann Whitney U testi ve t testi kullanıldı. DM grubunda olguların %74.7'si, kontrol grubunda ise %80'i erkek olup, yaş ortalaması 68.6±7.0 ve 69.4±9.1 olarak hesaplandı. Her iki grupta da en sık rastlanan eşzamanlı hastalığın koroner arter hastalığı olduğu gözlemlendi. Hastanede yatış süresi ise DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun bulundu (13.7±9.8 ve 10.1±6.0 gün; p=0.007). Balgam kültür pozitifliği DM grubunda (%50), kontrol grubundan (%28) yüksek bulundu (p=0.022), ancak iki grup arasında enfeksiyona neden olan bakteri türleri açısından anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. İki grup arasında yatış sıklığı, klinik durum, komplikasyon ve mortalite açısından belirgin bir farklılık saptanmadı. Bu çalışmanın sonucunda, DM'nin, hastanede kalış süresini uzatması dışında KOAH ataklarının seyri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı izlenimi edinildi.

Anahtar sözcükler: KOAH, atak, diabetes mellitus, eşzamanlı hastalık

Toraks Dergisi, 2002;3(1):26-30

ABSTRACT

The Effect of Diabetes Mellitus on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations

We conducted a retrospective comparative study to determine the effect of diabetes mellitus (DM) on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. We evaluated consecutively 75 patients hospitalized for acutely exacerbated COPD with DM and compared with a control group of COPD exacerbations without DM between 1997-99 years. We randomly selected 75 of 637 COPD patients without DM hospitalized in our clinic. We analyzed demographic characteristics, clinical features, sputum culture, frequency and duration of hospitalization, and mortality rates. Chi-square, Fisher's exact test, Kruskal Wallis, one-way variance analysis, Mann Whitney U and student t tests were used for statistical analysis. In case group, 74.7% of the patients and 80% of the control group were male. The mean age was 69.0 years (68.6±7.0 years in the DM group, 69.4±9.1 years in the control group). The most common coexisting disease was coronary artery disease in both groups. The mean duration of hospitalization in patients with DM was 13.7±9.8 days, whereas for the patients without DM it was 10.1±6.0 days (p=0.007). The sputum culture was positive in 50% of the patients with DM versus 28.0% in the control group (p=0.022) but no difference was observed between two groups as for causative agents. As for frequency of hospitalization, clinical features, and mortality, no statistically significant differences were found between the groups. In conclusion, DM was not found to be a significant factor effecting COPD exacerbations except for the duration of hospitalization.

Key words: COPD, exacerbation, diabetes mellitus, and coexisting disease

Yazışma adresi: Y. Doç. Dr. Tuncay Göksel
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
35100 Bornova-İzmir
Tel: 0232 3881423; Faks: 0232 3887192
e-posta: tgoksel@med.ege.edu.tr

GİRİŞ

KOAH tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya-

da 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmakta, her yıl 2.3 milyon kişi bu hastalık nedeniyle ölmektedir [1].

KOAH'lı olguların büyük çoğunluğu 50 yaşın üzerindedir ve hastalığın prevalansı yaş ilerledikçe artmaktadır [2]. İleri yaş ve sigara alışkanlığının KOAH'lı hastalarda tabloya bazı kronik hastalıkların eşlik etmesine yol açması kaçınılmazdır. En sık saptanan eşzamanlı hastalıklar genellikle kardiyovas-

küler sistem hastalıklarıdır. Hem doğrudan ileri yaşın hem de eşzamanlı hastalıkların prognoza olumsuz katkıda bulunduğu bildirilmektedir [3,4]. Bu çalışmalarda genellikle kardiyovas-küler hastalıkların prognostik rolüne değinilmektedir. DM'nin KOAH ataklarının seyrine katkısı üzerine bilgiler çok kısıtlıdır.

DM'nin KOAH ataklarının seyrine etkisini araştırmak amacıyla planlanan bu çalışmada,

kliniğimizde yatarak tedavi gören DM olan ile olmayan KOAH'lı olgular geriye dönük olarak karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 1997 ile 31 Aralık 1999 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören tüm KOAH'lı olgular "Hasta Takip ve Epikriz Programı" [5] yardımıyla belirlendi. Üç yıllık süre içinde 712 KOAH'lı olgunun, toplam 1098 akut atak nedeniyle hastanede yatarak tedavi gördüğü anlaşıldı. Bu 712 olgunun 75'inde aynı zamanda DM bulunmaktaydı. DM olmayan 637 olgu arasından yatış sırasına göre her 8 hastadan biri seçilerek 75 olgudan oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu. Birden fazla kez hastaneye yatırılan olguların sadece son yatış dosyaları değerlendirilmeye alındı. Yetmiş beşer olgudan oluşan 2 grup geriye dönük olarak analiz edilerek, yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, eşzamanlı hastalık, KOAH ve DM süresi, infeksiyon etkenleri, yatış sıklığı ve süresi, arter kan gazları değerleri, klinik durumları ve mortalite yönünden karşılaştırıldı. Ayrıca DM grubu insüline bağımlı diabetes mellitus (İBDM), insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (İBODM) olarak ikiye ayrılıp birbiriyle ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Klinik durumun şiddeti arter kan gazları testleri ile karşılaştırıldı.

Tablo I. Olguların demografik özellikleri

	DM Grubu (n=75)			Kontrol Grubu (n=75)	Toplam (n=150)
	İBDM (n=22)	İBODM (n=53)	Toplam (n=75)		
Erkek	16 (%72.7)	40 (%75.5)	56 (%74.7)	60 (%80.0)	116 (77.3)
Kadın	6 (%27.3)	13 (%24.5)	19 (%25.3)	15 (%20.0)	34 (%22.7)
Yaş*	67.3±6.4 (53-82)	69.2±7.2 (48-86)	68.6±7.0 (48-86)	69.4±9.1 (43-88)	69.0±8.1 (43-88)
KOAH süresi*	15.9±9.0 (4-40)	14.2±10.8 (1-45)	14.7±10.2 (1-45)	14.2±10.0 (1-45)	14.5±10.1 (1-45)
Sigara (paket yılı)*	57.8±25.0 (10-100)	62.5±30.8 (10-180)	61.2±9.2 ^a (10-180)	50.9±27.7 ^a (5-150)	56.0±28.9 (5-180)

DM: Diabetes mellitus, İBDM: İnsüline bağımlı diabetes mellitus, İBODM: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
*Ortalama değerler
^ap= 0.04

Tablo II. Eşzamanlı hastalıklar

Eşzamanlı hastalıklar	DM Grubu (n=75)	Kontrol Grubu (n=75)	Toplam (n=150)
Koroner A.H.	22 (%29.3)	20 (%26.7)	42 (%28)
Hipertansiyon	18 (%24)	15 (%20)	33 (%22)
Kronik kalp yetersizliği	12 (%16)	10 (%13.3)	22 (%14.7)
Bronşiektazi	8 (%10.7)	7 (%9.3)	15 (%10)
Gut	3 (%4)	-	3 (%2)
Hipertiroidi	2 (%2.7)	-	2 (%1.3)
Romatoid artrit	1 (%1.3)	1 (%1.3)	2 (%1.3)
Peptik ülser	-	2 (%2.7)	2 (%1.3)
Kronik böbrek yetersizliği	-	2 (%2.7)	2 (%1.3)
Sarkoidoz	1 (%1.3)	1 (%1.3)	2 (%1.3)
Bronş kanseri	-	1 (%1.3)	1 (%0.7)
İ. pulmoner fibrozis	1 (%1.3)	-	1 (%0.7)
Siroz	-	1 (%1.3)	1 (%0.7)
KLL	-	1 (%1.3)	1 (%0.7)
KML	1 (%1.3)	-	1 (%0.7)
Larinks kanseri	1 (%1.3)	-	1 (%0.7)

rıldı. Olguların önemli bir bölümünde atak sırasında solunum fonksiyon testi (SFT) yapılmamış olması nedeniyle SFT sonuçları değerlendirmeye alınmadı.

İstatistiksel analiz için sıklıkların karşılaştırılmasında Fisher olasılık testi, ², ortalamaların karşılaştırılmasında stu-

dent t ve Mann Whitney U testleri, 2'den fazla grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Analiz için SPSS sürüm 8.0 kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 kabul edildi.

SONUÇLAR

DM grubunda olguların %74.7'si, kontrol grubunda ise %80'i erkek olup yaş ortalaması 68.6±7.0 ve 69.4±9.1 olarak hesaplandı. KOAH süresi açısından 2 grup arasında fark gözlenmedi (Tablo I). DM grubunda, ortalama diyabet süresi 6.7±4.8 yıl olup, hastaların 53'ü (%70.7) İBODM, 22'si (%29.3) İBDM olgusuydu. Sigara anamnezi karşılaştırıldığında, DM grubunda kontrol grubuna göre tüketilen sigara miktarının fazla olduğu görüldü (p=0.04).

Her iki grupta da en sık rastlanan eşzamanlı hastalığın koroner arter hastalığı olduğu gözlemlendi. DM grubunda kardiyovasküler hastalıklar hafifçe daha yüksek olmasına rağmen arada istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo II).

Hastaneye yatış sıklığına bakıldığında, DM grubu ile kontrol grubu (1.4±0.7 ve 1.7±1.2 kez) arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Yatış süresi ise DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun bulundu (13.7±9.8 ve 10.1±6.0 gün; p=0.007). DM grubu kendi içinde karşılaştırıldığında, İBDM ile İBODM olguları arasında istatistiksel fark gözlenmedi (Tablo III).

Arter kan gazları incelendiğinde, gruplardaki yatış PaO₂ ve PaCO₂ değerlerinin birbirine yakın olması, KOAH atağının şiddeti yönünden gruplar arasında fark bulunmadığını düşündürdü (Tablo III). Ancak hastaneden

Tablo III. Klinik durum

	DM Grubu (n=75)			Kontrol Grubu (n=75)	Toplam (n=150)
	İBDM (n=22)	İBODM (n=53)	Toplam (n=75)		
Yatış süresi*	13.5±9.2 (4-36)	13.8±10.2 (2-62)	13.7±9.8 ^a (2-62)	10.1±6.0 ^a (1-31)	11.9±8.3 (1-62)
Yatış sıklığı*	1.5±0.9 (1-5)	1.4±0.7 (1-4)	1.5±0.8 (1-5)	1.7±1.2 (1-6)	1.6±1.0 (1-6)
PaO ₂ yatış*	53.6±14.7 (30-79)	59.4±15.2 (32-92)	57.6±15.2 (30-92)	55.8±14.6 (28-90)	56.6±14.8 (28-92)
PaO ₂ çıkış*	64.6±14.9 (42-89)	71.0±8.9 (48-85)	68.8±11.6 ^b (42-89)	61.9±11.4 ^b (41-81)	64.9±11.9 (41-89)
PaCO ₂ yatış*	47.7±14.3 (29-87)	44.7±15.0 (20-93)	45.6±14.8 (20-93)	48.7±14.4 (26-83)	47.3±14.6 (20-93)
PaCO ₂ çıkış*	47.4±10.9 (34-75)	47.5±9.7 (26-74)	47.5±9.9 (26-75)	46.4±9.4 (27-71)	46.9±9.6 (26-75)
M. ventilasyon	3 (%13.6)	1 (%1.9)	4 (%5.3)	5 (%6.7)	9 (%6.0)
Mortalite	3 (%13.6)	2 (%3.8)	5 (%6.7)	5 (%6.7)	10 (%6.7)

DM: Diabetes mellitus, İBDM: İnsüline bağımlı diabetes mellitus, İBODM: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
*Ortalama değerler
^ap=0.007, ^bp=0.006

Tablo IV. İnfeksiyon etkenleri

Etkenler	DM Grubu			Kontrol Grubu	Toplam
	İBDM	İBODM	Toplam		
<i>H. influenzae</i>	-	9 (%42.9)	9 (%39.1)	2 (%14.3)	11 (%29.7)
<i>S. pneumoniae</i>	-	3 (%14.3)	3 (%13.0)	5 (%35.7)	8 (%21.6)
<i>M. catarrhalis</i>	-	2 (%9.5)	2 (%8.7)	-	2 (%5.4)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (%50)	3 (%14.3)	4 (%17.4)	1 (%7.1)	5 (%13.5)
<i>Enterobactentür.</i>	-	2 (%9.5)	2 (%8.7)	3 (%21.4)	5 (%13.5)
<i>A. pneumoniae</i>	1 (%50)	-	1 (%4.3)	2 (%14.3)	3 (%8.1)
<i>P. aeruginosa</i>	-	2 (%9.5)	2 (%8.7)	-	2 (%5.4)
<i>S. aureus</i>	-	-	-	1 (%7.1)	1 (%2.7)
Toplam	2 (%100)	21 (%100)	23 (%100)	14 (%100)	37 (%100)

DM: Diabetes mellitus, İBDM: İnsüline bağımlı diabetes mellitus, İBODM: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus

Tablo V. Sık görülen bakteriler (S. pneumoniae, H. influenzae ve M. catarrhalis)

Etkenler	DM Grubu			Kontrol Grubu	Toplam
	İBDM	İBODM	Toplam		
Sık görülenler*	-	14 (%66.7)	14 (%60.9)	7 (%50)	21 (%56.8)
Diğerleri	2 (%100)	7 (%33.3)	9 (%39.1)	7 (%50)	16 (%43.2)
Toplam	2 (%100)	21 (%100)	23 (%100)	14 (%100)	37 (%100)

DM: Diabetes mellitus, İBDM: İnsüline bağımlı diabetes mellitus, İBODM: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
*p>0.05

taburcu olurken, DM grubundaki olgularda PaO₂ değerindeki düzelmenin daha iyi olduğu dikkati çekti (p=0.006). İBDM ile İBODM olguları arasında ve kontrol grubu ile İBDM olguları arasında fark görülmezken, İBODM olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmaktaydı (p=0.001). Hastaneden çıkış PaCO₂ değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı.

DM grubunda 4 (%5.3), diğer grupta 5 olguya (%6.7) mekanik ventilasyon uygulandı. Hem solunum yetersizliğine girme hem de mekanik ventilasyon uygulanma açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Olguların 96'sında balgam kültürü yapıldı ve 37'sinde (%38.5) üreme gözlemlendi. Üreme oranı DM grubunda %50 (23/46 olgu), kontrol grubunda %28 (14/50 olgu) idi. DM grubunda gözlenen daha yüksek üreme oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.022). En sık saptanan infeksiyon etkeninin *H.influenzae* (%29.7) olduğu gözlemlendi (Tablo IV). DM grubunda yine en sık etken *H.influenzae* (%39.1) iken, kontrol grubunda ilk sırayı *S.pneumoniae* (%35.7) almaktaydı. KOAH ataklarının en sık görülen nedenleri olan *S. pneumoniae*,

H. influenzae ve *M. catarrhalis* topluca ele alıp, hem iki grubu ve diyabetikleri İBODM ve İBDM olarak ikiye ayırıp 3 grubu karşılaştırdığımızda arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo V). Gram (-) nonfermantatif ve enterik basil-ler bir grup yapıldığında (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. pneumoniae*, *Enterobacter* tür.) hem iki grup hem de 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo VI).

Hastaneye yatış sırasında, DM grubunda 14 (%18.7), kontrol grubunda 12 (%16) olguda tabloya pnömoni eşlik etmekteydi (p>0.05).

Her iki grupta da 5 olgunun yaşamını yitirmesi nedeniyle, mortalite aynı düzeyde bulundu (%5.7).

TARTIŞMA

KOAH gelişimi için en önemli risk faktörü olan sigara aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için de ciddi bir tehlikedir. Ayrıca hipoksi kardiyak hastalıkları tetiklemektedir. Hastaların çoğunluğunun ileri yaşlarda olması nedeniyle diğer kronik hastalıklara da sık rastlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da, her iki gruptaki hastaların ileri yaşlarda olduğu ve kalp hastalıklarının (özellikle koroner arter hastalığının) en sık gözlenen eşzamanlı hastalık olduğu dikkati çekmektedir. Ancak iki grup arasında yaş ve eşzamanlı hastalık dağılımı yönünden belirgin bir fark gözlenmedi.

Kronik hastalık, uygulanan tedaviler ve infeksiyonlar DM'nin belirgin hale gelmesine yol açabilmekte ya da seyrini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ayrıca DM vücut savunma

mekanizmalarını olumsuz yönde etkileyerek infeksiyonların gelişmesini kolaylaştırıp, daha farklı ya da agresif seyretmesine neden olabilmektedir. Koziel, DM'nin alt solunum yolu infeksiyonlarında bağımsız bir risk faktörü olduğunu, tüberküloz, stafilokok ve Gram (-) bakteri infeksiyonları sıklığını artırdığını belirtmektedir [6]. Leelarasamee ve arkadaşlarının geriye dönük çalışmasında, ciddi pnömokok infeksiyonlarında DM'nin mortaliteye katkıda bulunduğu gözlenmiştir [7].

DM'nin KOAH üzerine etki-

Tablo VI. Gram (-) nonfermantatif ve enterik basiller (Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter pneumoniae, Enterobacter türleri)

Etkenler	DM Grubu			Kontrol Grubu	Toplam
	İBDM	İBODM	Toplam		
Gram (-)*	2 (%100)	7 (%33.3)	9 (%39.1)	6 (%42.9)	15 (%40.5)
Diğerleri	-	14 (%66.7)	14 (%60.8)	8 (%57.1)	22 (%59.5)
Toplam	2 (%100)	21 (%100)	23 (%100)	14 (%100)	37 (%100)

DM: Diabetes mellitus, İBDM: İnsüline bağımlı diabetes mellitus, İBODM: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
*p>0.05

lerini inceleyen çok az çalışma bulunmaktadır. Incalzi ve arkadaşlarının 270 KOAH'lı olguda mortaliteye katkıda bulunan eşzamanlı hastalıkları araştırdıkları çalışmalarında en sık, hipertansiyon (%28), DM (%14) ve iskemik kalp hastalığı (%10) saptamışlardır. Böbrek yetersizliği ile iskemik kalp hastalığının prognozla yakın ilişkisi olduğu gözlenirken, DM ile arasında böyle bir ilişki kurulamamıştır [8].

Kliniğimizde KOAH akut atakları sırasında meydana gelen mortalite nedenlerini araştıran bir çalışmada, kalp hastalıkları ile böbrek yetersizliğinin ve bunlara bağlı ortaya çıkan komplikasyonların mortalitede önemli rol oynadığı gözlenmiştir. Yaşamını yitiren 68 olgunun beşinde DM olduğu ve bunlarda da DM'nin doğrudan mortaliteye katkıda bulunduğu saptanmıştır [9].

KOAH ataklarında tedavinin başarısının hastalığın ağırlığı, yaş ve eşzamanlı hastalıklardan olumsuz yönde etkilendiği bildirilmektedir [10,11]. Ancak Dewan ve arkadaşlarının ayakta tedavi edilen KOAH ataklarını analiz ettikleri geriye dönük çalışmalarında, antibiyotik tedavisinin başarısının hastalığın ve atağın şiddetinden etkilendiği, ancak yaş ve eşzamanlı hastalıktan etkilenmediği saptanmıştır [12].

Loukides ve arkadaşları DM'nin KOAH atakları üzerindeki etkisini araştırmışlardır [13]. Bu çalışmada DM'li hastaların hastanede daha uzun süre yattığı ve İBDM olgularında Gram (-) bakteri enfeksiyonlarının daha sık olduğu gözlenmiştir.

KOAH'lı olgularda gelişen enfeksiyonların en önemli nedenleri *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*dir [14]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada alevlenmelerin %34.8'inden *H. influenzae*, %19.6'sından *S. pneumoniae* sorumlu bulunmuştur [15]. Bizim çalışmamızda ataklara en sık neden olan enfeksiyon etkeni *H. influenzae* (%29.7) idi; *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* enfeksiyonların %56.8'inden sorumlu bulunmuştur. Bu üç bakteriyi bir grupta toplayıp, diyabetik hastalarla kontrol grubunu karşılaştırdığımızda arada istatistiksel bir fark gözlenmemektedir. Diyabetik, özellikle İBDM'li hastalarda Gram (-) bakteri enfeksiyonlarının sık gözlendiği belirtilmektedir [6,13]. Bizim çalışmamızda her iki grupta da Gram (-) bakteri enfeksiyonuna sık rastlandı, ancak bu oran diyabetiklerde daha yüksek değildi.

Ayrıca bu çalışmada solunum yetersizliği, mekanik ventilasyon uygulaması ve mortalite açısından iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmedi. Bu durum DM'nin KOAH ataklarının daha ağır seyretmesine neden olmadığını göstermek-

tedir. Ancak diyabetik olgularda yatış süresi uzamaktadır. Bunda hastalığın şiddetinden daha çok kan şekeri regülasyonunun rol oynadığını düşünmekteyiz.

Bu çalışma, DM'nin KOAH ataklarının sıklığını ve seyriyi çok fazla değiştirmedini göstermektedir. Enfeksiyondan sorumlu etkenlerin diyabetik olmayan KOAH'lılara göre farklılık göstermemesi nedeniyle, diyabetik KOAH'lı olguların akut ataklarında, ampirik antibiyotik tedavisine başlarken standart yaklaşımın dışında davranmaya gerek olmadığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 253-8.
2. Rijcken B, Britton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM; eds. Management of chronic obstructive pulmonary disease. ERS, Monograph. Sheffield: ERS Journal Ltd Publication Office; 1998: 41-74.
3. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 95s-9s.
4. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98: 272-7.
5. Sözbilen M, Göksel T, Ateş M. Hasta takip ve epikriz programı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D. Yayını, İzmir; 1997.
6. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9 (1): 65-96.
7. Leelarasamee A, Dhiraputra C, Hunnangkul S. Severe pneumococcal infection at a Thai hospital. *Int J Infect Dis* 1999; 3 (3): 147-52.
8. Incalzi RA, Fuso L, Rosa M et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10 (12): 2794-800.
9. Aytemur Z, Göksel T, Baysak A, Bayındır Ü. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında eksitus nedenleri ve bunu etkileyen faktörler. Toraks Dergisi 3. Yıllık Kongresi Bildiri Özet Kitabı 9-13 Nisan 2000; Antalya. s:144.
10. Ball P, Harris JM, Lowson D et al. Acute infective exacerbation of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995; 88: 61-8.
11. Balter MS, Hyland RH, Low DE et al. Recommendations on the management of chronic bronchitis: a practical guide for Canadian physicians. *Can Med Assoc J* 1994; 151(10): 5s-23s.
12. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD: Factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000; 117:662-71.
13. Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respiration* 1996; 63 (3): 170-3.
14. Arseven O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında antibiyotik kullanımı ve aşılarda. Umur S, Erdiç E; Editörler. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş.; 2000: 113-24.
15. Özkan F, Saydam CÇ, Büke Ç. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmelerinde etken mikroorganizmalar ve in vitro antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 1996; 10 (2): 163-5.