

8. HASTALIĞIN TEDAVİSİ

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KOAH önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.
- Hasta ve yakınları; hastalığın özellikleri, tedavi yöntemleri ve hastalığın getirdiği riskler hakkında bilgilendirilerek, eğitilmelidirler.
- İşyeri ve ev içi ortamında risk oluşturan olumsuz koşulların (toz, duman vb.) düzeltilmesi ve sigara içiminin önlenmesi risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik en önemli yaklaşımlardır.
- Sigara kullanımı en önemli risk faktörü olduğu için sigara kullanma öyküsü her klinik muayenede mutlaka sorgulanmalıdır.
- Stabil KOAH tedavisi, hastalığın evresine göre basamak tarzında artırılarak yapılmalıdır.
- Stabil KOAH tedavisininin amaçları; hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, semptomların giderilmesi, egzersiz kapasitesinin artırılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, alevlenme ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi, mortalitenin azaltılmasıdır.
- Semptomatik olan hastalarda tedavinin temelini oluşturan bronkodilatatörler; gerektiğinde veya düzenli olarak, hastalığın her aşamasında kullanılmalıdır.
- Kısa etkili β_2 agonistler, tek başına veya kısa etkili antikolinerjiklerle birlikte gereğinde kortikosteroid olarak kullanılabilir.
- Uzun etkili antikolinerjikler ve β_2 agonistler, solunum fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde iyileşme, dispne skorunda, alevlenme sayısında ve kortikosteroid ilaç kullanımında azalma sağlar.
- Oral formlarda yan etkilerin daha fazla görülmesi nedeniyle, öncelikle inhalasyon preparatları tercih edilmelidir.
- Ağır ve çok ağır KOAH'da yılda birden fazla atak geçiriliyorsa veya astım-KOAH ayırımının yapılamadığı veya astımın eşlik ettiği olgularda, inhaler kortikosteroid tedavisi önerilmektedir.

Yıllarca KOAH'ın geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanması ve hastaların çok büyük çoğunluğunun sigara kullanması, hekimlerde KOAH'a karşı kötümser bir tavır oluşmasına yol açmıştır. Son yıllarda hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması ve güncel bilgi birikimi, KOAH tedavisinin daha başarılı olmasını sağlamış; erken tanı ve uygun tedaviyle hastalığın seyrinin düzelebileceği gerçeği, hekimlerin KOAH'a bakışını olumlu yönde etkilemiştir. Günümüzde KOAH, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

KOAH tedavisinde temel yaklaşım dört ana başlıkta toplanmaktadır:

KOAH tedavisinin dört temel yaklaşım şeması

- Hasta eğitimi
- Risk faktörlerinin azaltılması
- Stabil KOAH tedavisi
- Alevlenmelerin tedavisi

8.1. Hasta Eğitimi: KOAH'da hastalığın önlenmesi esas olmakla birlikte, tanı konulduktan sonra hasta ve yakınları hastalık hakkında bilgilendirilmeli, hastanın tedaviye etkin olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye yönlendirilmelidir. Eğitim, hastalık şiddetine göre bireyselleştirilmeli ve bir program dahilinde hastalık ilerledikçe ortaya çıkan gereksinimlere göre sürdürülmelidir. Bir uzman denetimi ve desteği altında hastalığa özgü, kendi kendini tedavi prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilecek eğitimle, tedavinin etkinliği artırılabilir. İdeal bir KOAH tedavisinde, hasta eğitimi mutlaka yer almalıdır. Eğitimin en önemli bileşenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

8.2. Risk Faktörlerinin Azaltılması:

8.2.1. Maruziyetten Kaçınma

Gelişmekte olan ülkelerde iş gücünün %80'i küçük ölçekli işletmelerde sağlık açısından uygun olmayan ve tehlikeli koşullarda sosyal güvenlik şemsiyesi altında çalışmaktadır. Bu nedenle çalışanlarda meslek- sel koşullardan kaynaklanan sağlık sorunları önem arz

Tablo 1. KOAH'da hasta eğitiminin bileşenleri

1. Sigarayı bırakma ve risk faktörlerinden kaçınma
2. Hastalık hakkında temel bilgilerin verilmesi
3. İlaç kullanım ilkeleri ve etkili inhalasyon yöntemlerinin öğretilmesi
4. Alevlenmelerin önlenmesi ve erken fark edilmesi
5. Oksijen tedavisi
6. Dispne hissini azaltma stratejileri
7. Doğru beslenme, hidrasyon ve diyet önerileri
8. Egzersizin yararları ve fiziksel aktiviteyi sürdürme
9. Solunum egzersizleri (diyafragmatik solunum, büzük dudak solunumu)
10. Bronşiyal hijyen teknikleri
11. Enerji tasarrufu ve günlük işleri basitleştirme teknikleri
12. Boş zamanların değerlendirilmesi ve seyahat
13. Kronik hastalıkla başedebilme
14. Sağlık kurumlarına başvurma endikasyonları
15. Yaşamın sonunun planlanması

taşımaktadır [1,2]. Türkiye’de ise iş yerlerinin %98’i küçük ölçekli iş yerleridir [3-5]. Türkiye’de çalışanların büyük bir bölümünün olumsuz mesleki koşullardan etkilenme potansiyeli vardır. İşyeri ortamındaki solunabilir duman, gaz ve toz şeklindeki organik ya da inorganik kökenli maddelere uzun süreli maruziyet, KOAH oluşumunda rol oynayabilir. Toplum tabanlı çalışmalarda; KOAH gelişiminde, sigara yanında mesleki koşulların da dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır [6,7]. İşyeri ortamında bulunan inhale edilebilir gaz, toz ve duman halindeki maddelerin havadaki konsantrasyonunun azaltılması ya da inhale edilmelerinin önlenmesi, solunum fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlatabilir [8,9].

Inhale partiküllerin ve gazların azaltılabilmesi için önerilen yöntemler [10]:

1. Çalışma ortamında inhalasyon ile oluşan maruziyetler izlenmeli, yasal düzeylere gelmesi sağlanmalı, düzenli olarak kontrol edilmeli,
2. Çalışanların, solunumsal semptom, bulgu ve solunum fonksiyon düzeyleri izlenmeli,
3. Çalışanların, yöneticilerin, hekimlerin ve hukukçuların (kanun yapıcılarının) bu konuda yoğun ve devamlı eğitimi başlatılmalı ve sürdürülmeli,
4. Sigara içimi solunan maddelerin (parçacık, gaz) zararlı etkilerini arttırdığından, işyeri ortamında sigara bırakma yaklaşımları desteklenmeli.

İşyeri ortamının iyileştirilmesi çalışmalarına hız verilmesi, sağlıklı çalışma ortamının yaratılması için çaba sarf edilmesi gerekir. Toz maskesi gibi kişisel korunma önlemlerinin etkinliği sınırlı olup, en son başvurulacak korunma yöntemi olmalıdır.

8.2.2. Sigaranın Bırakılması

KOAH olgularında sigaranın bırakılması, solunum fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlatırken, hastalığın semptomlarını da azaltmaktadır [11-13]. En etkili ve maliyet etkin risk azaltma yöntemidir. Sigaranın içindeki bağımlılık yapan ve tekrar alma yönünde istek uyandıran madde, nikotindir. Nikotin bağımlılığı kronik bir durumdur ve sigara tamamen bırakılana kadar nükslere yol açabilir [14]. Sigara bırakmada etkin tedavi yöntemleri tanımlanmıştır ve sigara içen bütün olgulara bu tedavi seçenekleri sunulabilir [15]. Öncelikle sigara içen KOAH olgusunun tanınması gerekir. Bu nedenle, her başvurusunda sigara içme davranışı sorgulanmalı ve kayda geçirilmelidir. Sigara içen olguya kısa klinik görüşme ile yaklaşımda (5Ö yaklaşımı) bulunulabilir [14,15] (Tablo 2). Bu görüşmede hastada sigara bırakma kararlılığı ve nikotin bağımlılığı “Fagerstrom Nikotin Tolerans Testi” ile belirlenir [16] (Tablo 3). Sigara bırakma girişiminde olan olguya, motive edici destek ile birlikte etkinliği

Tablo 2. Kısa klinik görüşme ile yaklaşım (5Ö yaklaşımı)

ÖĞREN	Sigara içme durumunu her görüşmede öğren
ÖNER	Bırakma önerisinde bulun
ÖLÇ	Bırakma kararlılığını ve nikotin bağımlılık düzeyini değerlendir
ÖNDERLİK ET	Bırakma sürecini ve tedaviyi yönlendir
ÖRGÜTLE	Bırakma sonrası dönemi düzenle, takip vizitlerini organize et

Tablo 3. Fagerstrom Nikotin Tolerans Testi

1	İlk sigaranızı uyandıktan ne kadar sonra içiyorsunuz?	5 dakika içinde 6-30 dakikada 30 dakikadan sonra	3 2 1
2	Sigara içilmeyen yerlerde sigara içmemekte zorlanıyor musunuz?	Evet Hayır	1 0
3	Hangi sigaradan vazgeçmekte en çok zorlanırsınız?	Sabah ilk içilen Diğer	1 0
4	Her gün genellikle kaç sigara içiyorsunuz?	10 veya daha az 11-20 21-30 31’den fazla	0 1 2 3
5	Günün ilk saatlerinde, sonraki saatlere göre daha sık sigara içiyor musunuz?	Evet Hayır	1 0
6	Çok hasta olduğunuzda veya günün çoğunu yatakta geçirdiğinizde sigara içer misiniz?	Evet Hayır	1 0

SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- 0-2 = Çok düşük düzeyde bağımlılık
3-4 = Düşük düzeyde bağımlılık
5 = Orta düzeyde bağımlılık
6-7 = Yüksek düzeyde bağımlılık
8-10 = Çok yüksek düzeyde bağımlılık

kanıtlanmış farmakolojik seçeneklerden birinin uygulanması, sigara bırakma başarısını artırır [17,18] (Tablo 4).

Sigara Bırakmada Uygulanan Farmakolojik Tedaviler

1. Nikotin Yerine Koyma Tedavisi

Nikotin yerine koyma tedavisinin amacı, sigaranın bırakılmasını izleyen dönemde ortaya çıkan nikotin yoksunluk semptomlarını gidermektir. Nikotin bağımlılığı saptanan kişilere hekim kontrolünde uygulanmalıdır [19,20]. Fagerstrom Nikotin Tolerans Testine göre beş ve üzerinde puan alan bağımlılar nikotin yerine koyma tedavisinden yarar görür. Yüksek veya orta derecede nikotin bağımlılığı saptanırsa, kişi günde 15 adetten fazla sigara içiyorsa veya hafif derecede bağımlı olmasına rağmen sigarayı bırakmak için diğer yöntemlerden fayda görmemişse, nikotin yerine koyma tedavisi uygulanır. Bu amaçla günümüzde kullanılan nikotin formları; sakız, dil altı tablet, nazal sprey, oral inhaler ve transdermal banttir. Ülkemizde transdermal bant, dilaltı tablet ve sakız formları bulunmaktadır. Kişi, nikotin yerine koyma tedavisi sırasında sigara içmemelidir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği, hipertiroidi, hipertansiyon, tip I diabet, feokromositoma ve kalp yetmezliği olanlarda, nikotin yerine koyma tedavisi sırasında dikkatli olunması gerekir.

1.a. Nikotin Bandı

Nikotin bandı ile vücuda, saatte 1 mg nikotinin kontrollü olarak verilmesi sağlanır. Bantın ülkemizde 24 saatlik formu bulunur. Üç farklı boyutta olup, 30 cm² lik bantla 21 mg, 20 cm² lik bantla 14 mg, 10 cm² lik bantla 7 mg nikotin vücuda alınmaktadır. Sigaranın bırakılması aşamalarında; 2-4 haftada bir doz azaltımı yapılarak, daha düşük dozda nikotin içeren banda geçilir ve tedavi 8-12 haftada sonlandırılır. Nikotin bantının yan etkileri azdır ve genellikle hafif ve geçicidir, nadiren tedavinin kesilmesine neden olur.

1.b. Nikotin Sakızı

Nikotin sakızlarının 2 mg ve 4 mg'lık formları vardır. Fagerstrom Testine göre; orta ve düşük bağımlılığı olanlarda 2 mg'lık sakızlarla, yüksek bağımlılığı olanlarda 4 mg'lık sakızlarla tedaviye başlanır. Emilimin iyi olabilmesi için ağız pH'sı ve çiğneme tekniği önemlidir. Sakızın yavaş çiğnenmesi ve çiğneme esnasında herhangi bir şey yenilip içilmemesi gerekir. Nikotin sakız tedavisini kullanan kişi, sigara içme isteği ortaya çıktığı zaman, nikotin tadını hissedene kadar sakızı 5-10 kez çiğneyip sonra bir kaç dakika yanak mukozasında bekletmelidir. Bu dönemde mukozadan emilim olacaktır. Daha sonra mukozanın başka bir bölgesinde aynı işlemi tekrarlayarak nikotin emilimi artırılabilir. İki sakız arasında en az yarım saat ara bırakılmalıdır. Nikotin sakızının banta göre bir avantajı, kişinin sigara içme isteği olduğu zaman kullanılmasıdır.

Nikotin sakızı kullanarak sigarayı bırakacak olan kişilere önerilen yöntem, sigara içimini tamamen durdurması ve düzenli olarak her saat başı sakız çiğnemesidir. Nikotin sakız tedavisinin 8-12 hafta kullanılması yeterlidir, ancak gerektiğinde bu süre uzatılabilir.

1.c. Nikotin Dil Altı Tableti

Nikotinin dil altı tablet formunda, 2 mg'lık tabletler dil altında çözünür. Oral mukozanın her tarafından emilebilir. Etkinliğin iyi olabilmesi için her saat bir tablet kullanılması önerilir. Tabletler 20 dakika kullanıldıktan sonra atılmalıdır.

2. Bupropion HCl

Bupropion; nontrisiklik, aminoketon antidepresif bir ajandır. Norepinefrin ve dopaminin, nöronal geri alınımının zayıf inhibitörüdür. Dopaminerjik ve/veya noradrenerjik mekanizma ile aktivasyon gösterip, nikotin yoksunluk belirtilerinin yoğunluğunun azalmasına neden olur [21]. Bupropion'un sigara bırakma tedavisinde kullanılan formları, 150 mg'lık yavaş salınımlı tabletleridir. Bupropion tedavisine sigara bırakılmadan önce başlanır. İlk 3 gün 150 mg, 4. günden itibaren 300 mg (150 mg 2x1) dozunda ilaç kullanılarak, 7-14 gün içinde bırakma hedeflenir. Tedavi 8 hafta sürer. İçilen sigara sayısına göre doz ayarlamasına gerek yoktur. Karaciğerden metabolize olurken, sitokrom P450 sistemini (isoenzim CYP2B6) kullanan diğer ilaçlar (antidepresanlar, beta blokerler, antiaritmikler ve antipsikotikler) ile etkileşebilir [22]. Bupropion kullanılırken alkol alınmaması önerilir. Bupropionun günlük dozu; ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda, 65 yaş üzeri olgularda ve ağırlığı 45 kg'ın altında olan olgularda yarıya indirilmelidir [18]. Hafif ve orta KOAH olgularında sigara bırakma başarısını plaseboya kıyasla arttırdığı gösterilmiştir [23]. Ciddi yoksunluk belirtileri olan ya da monoterapi ile başarı sağlanamayan olgularda, nikotin yerine koyma tedavileri ve bupropion kombinasyonu kullanılabilir. Nüks riski olan olgularda, bupropion ile tedavi süresi uzatılabilir.

3. Vareniklin

Vareniklin; $\alpha 4 \beta_2$ reseptörleri uyararak, nikotinik agonist etkileri ile 'nucleus accumbens'den dopamin salınımını sağlar (agonist etki). İzleyen dönemde vareniklin kullanılırken nikotin alınsa bile, dopamin salınımında artış olmaz (antagonist etki). Vareniklin, agonist ve antagonist fonksiyonları ile nikotin bağımlılığını azaltırken, yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasını da engeller [24]. Tedaviye, 0.5 mg tablet formu ile titre ederek başlanır, idame doz olan günde 2 kez 1 mg formu kullanılarak 12 haftaya tamamlanır. Ağır böbrek yetmezliği olan olgularda (kreatinin klirensi < 30 ml/dak) günde iki kez 0.5 mg dozu aşılmamalıdır. Vareniklinin KOAH'lı olgularda sigara bırakma başarısını arttırdığı gösterilmiştir [25]. İlacın en

Tablo 4. Sigara bırakma tedavisinde kullanılan birincil farmakolojik tedavi seçenekleri

İlaç	Doz	Kullanım süre ve şekli	Kontrendike olduğu durumlar	Yan etkiler
Nikotin sakızı	<ul style="list-style-type: none"> <25 sigara/gün ise 2 mg ≥25 sigara/gün ise 4 mg 	<ul style="list-style-type: none"> 6 hafta boyunca her 1-2 saatte 1 adet 7-9. haftalarda her 2-4 saatte 1 adet 10-12. haftalarda her 4-8 saatte 1 adet Günde maksimum 24 adet 	<ul style="list-style-type: none"> Miyokard infarktüsü Stabil olmayan anjina Ağır kardiyak aritmi 	<ul style="list-style-type: none"> Kötü tad, ağızda irritasyon, hıçkırık, gastrointestinal rahatsızlık, çene ağrısı, ağız dış problemleri
Nikotin dilaltı tablet	<ul style="list-style-type: none"> <20 sigara/gün ise 2 mg ≥20 sigara/gün ise iki adet 2 mg 	<ul style="list-style-type: none"> <20 sigara/gün ise 2 mg'lık tablet saatte 1 kez kullanılır, Günde 8-12 tablet kullanmak gerekir ≥20 sigara/gün ise saatte iki adet 2 mg tablet kullanılır. Günde 16-24 tablet kullanmak gerekir. Üç ay kullandıktan sonra doz titre edilerek düşülür 	<ul style="list-style-type: none"> Nikotin ve tabletin içeriğindeki diğer katkı maddelerine aşırı duyarlılık Miyokard infarktüsü Stabil olmayan anjina Ağır kardiyak aritmi 	<ul style="list-style-type: none"> Hıçkırık, dispepsi, ağız kuruluğu, ağızda ve boğazda irritasyon
Nikotin bant	<ul style="list-style-type: none"> 21 mg/24 saat 14 mg/24 saat 7 mg/24 saat 	<ul style="list-style-type: none"> 4 hafta 2 hafta 2 hafta 10 sigaradan az içiyorsa daha düşük doz ile başlanır 	<ul style="list-style-type: none"> Aktif ya da son bir ay içinde miyokard infarktüsü öyküsü, unstable angina ve aritmi, gebeler ve süt emziren kadınlar, 18 yaşından küçükler, bant alerjisi, yaygın deri hastalığı varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> Ürtiker, baş ağrısı, aritmi, taşikardi, bulantı, vertigo, sersemlik, kas ağrıları, uykusuzluk, soğuk algınlığı benzeri semptomlar, bulantı, nadir olarak karın ağrısı, dispepsi, öksürük, anormal rüya görme, artrit, anksiyete, emosyonel değişiklikler, kabızlık/diyare, eklem ve sırt ağrısı
Bupropion	<ul style="list-style-type: none"> 150 mg oral tablet 	<ul style="list-style-type: none"> 150 mg/gün oral tablet günde 1 kez ilk üç gün 150 mg/gün oral tablet günde 2 kez iki ay İki doz arasında en az 8 saat olmalıdır 	<ul style="list-style-type: none"> Konvulziyon Konvulziyon eşliğini düşüren ilaç kullanımı MSS travması öyküsü Kontrolsüz hipertansiyon, Ağır hepatik nekroz, çok ağır siroz, anoreksi ya da bulumia gibi yeme bozuklukları, MAO inhibitörü kullanımı, 18 yaş altı sigara içimi, Hamileler (C grubu) Bupropiona aşırı duyarlılık, santral sinir sistemi tümörü, Bipolar hastalık varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> Uykusuzluk Ağızda kuruma Tremor Deride kızamıklık Ciddi allerjik reaksiyon
Vareniklin	<ul style="list-style-type: none"> 0.5 mg/gün 1 mg/gün 	<ul style="list-style-type: none"> 0.5 mg/gün sabah ilk 3 gün, 0.5 mg sabah/akşam 4-7 gün, 1 mg sabah ve akşam 8. günden itibaren tedavi bitimine kadar 	<ul style="list-style-type: none"> Varenikline allerjik durum, Terminal dönem böbrek hastalığı, 18 yaş altı sigara içimi ve hamileler için veri yeterli değildir 	<ul style="list-style-type: none"> Bulantı, anormal rüyalar, kabızlık, kusma.

sık bildirilen yan etkisi bulantıdır. Diğer yan etkiler; uykusuzluk, anormal düşler, baş ağrısı ve gastrointestinal yakınmalardır [26,27]. Bu yan etkilerin görülme sıklığı azaltmak amacı ile, ilk hafta düşük dozda başlanıp titre edilerek doz artırılır. Yan etkiler olgunun sigara bırakma girişimini etkileyecek kadar sorun yaratıyorsa, öncelikle doz azaltılması denenmelidir. Karaciğer yetmezliği olanlarda doz değişikliği yapmaya gerek yoktur. Ağır renal yetmezliği olan olgularda ise, günlük dozun 0.5 mg azaltılması önerilir. Yaşlılarda veya diğer ek hastalıkları olan olgularda doz değişikliğine gerek yoktur. Vareniklinin yaygın olarak kullanımının nöropsikiyatrik semptomları arttırdığı konusunda uyarı ve olgu bildirimlerinin olması nedeni ile ilacın prospektüsüne vareniklinin nöropsikiyatrik semptomları arttırabileceği, ajitasyon, depresif durum, intihar eğilimi ve varolan psikiyatrik durumun kötüleşebileceği bilgileri eklenmiştir. Bu tür semptomlar sigara içenlerde yaşanabildiği gibi nikotin yoksunluk semptomları çeken diğer olgularda da görülebilmektedir. Sigara bırakma davranışının kendisi de bütün bu nöropsikiyatrik durumları ve intihar eğilimini arttırabilir. İlaç kullanın ya da kullanmasın bütün sigara bırakma girişiminde bulunan olgular, hekimi ve yakınları tarafından bu tür semptomların ve duygulanım farklılıklarının oluşumu açısından yakından gözlenmelidir. Vareniklinin şizofreni, bipolar hastalıklar ve major depresyon geçiren olgularda güvenilirlik çalışmaları henüz yapılmadığından, bu tür seçilmiş olgularda ancak psikiyatri uzmanlarının yakın takibi ile kullanımı önerilmektedir. İlacın dikkat azalması ve görme bozukluğu yapabildiğinin bildirilmesini takiben özellikle uzun süre araç kullananlarda, ağır vasıta şoförlerinde, pilotlarda ve hava trafik kontrolörlerinde kullanılmaması önerilir. Vareniklinin ortalama tedavi süresi 12 haftadır, ancak 24 haftalık tedavinin sigarayı altı ay ve bir yıl için bırakmış kalma başarılarını arttırdığı da görülmüştür. Tedavi süresinin uzatılması, nöks eğilimi olan olgular için düşünülebilir.

8.3. Stabil KOAH Tedavisi:

Tedavinin başlıca amaçları:

- Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi
- Semptomların giderilmesi
- Egzersiz kapasitesinin artırılması
- Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi
- Alevlenme ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi
- Mortalitenin azaltılması

Bu hedeflerin gerçekleştirilmesinde basamaklı bir tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Tedavi planı hastalığın derecesi, komorbiditeler ve bireysel yanıtlara göre düzenlenir. Stabil KOAH tedavisi, farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlardan oluşmaktadır. Farmakolojik tedavide bronkodilatatörler, inhaler kortikosteroidler ve

kombinasyon tedavileri yer alır. Non-farmakolojik tedavi yaklaşımları ise; pulmoner rehabilitasyon (PR), uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), evde mekanik ventilasyon (EMV) ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır. Uzun etkili β_2 agonist (LABA) + inhaler kortikosteroid (İKS) düzenli kullanımının 3 yılda FEV₁ kaybını anlamlı olarak azalttığına gösterildiği TORCH çalışmasına [28] rağmen; çalışmaların çoğu günümüzde var olan ilaçların akciğer fonksiyonlarındaki kaybı önleyemediğini göstermektedir. Bu nedenle KOAH'da kullanılan ilaç tedavisi esas olarak semptomları ve/veya komplikasyonları azaltmaya yöneliktir.

Semptomların kötüleşmesi ve akciğer fonksiyonlarındaki kaybın ilerleyici bir seyir göstermesi, tedavinin basamaklar şeklinde artırılması gerektirir.

8.3.1. Farmakolojik Tedavi

Semptomatik olan hastalarda tedavinin temelini oluşturan bronkodilatatörler; gerektiğinde veya düzenli olarak, hastalığın her aşamasında kullanılmalıdır. Tedavi yanıtı değişkendir ve bu nedenle hastalar yakından izlenmelidir. Alevlenme sıklığı ve ağırlığı ile komplikasyonlar ayrıntılı bir şekilde değerlendirilerek tedavi bireysel olarak düzenlenmelidir. Tedaviye yanıt, kullanılan ilaçların etkinliğine, yan etkilerine, kişinin inhaler kullanma tekniğine ve ilaçlara uyumuna bağlıdır. Bazı hastalar β_2 agonistlere, bazıları ise antikolinerjiklere daha iyi yanıt verir.

Herhangi bir ilaçla yapılan kısa süreli tedaviden sonra akciğer fonksiyonlarında kaydedilen değişiklik; semptomlar, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi gibi sonuçları öngörmeye yarar sağlamaz. Tedavi ile bronkodilatatör sonrası FEV₁'de küçük çapta değişiklik olmasına karşın, sıklıkla akciğer hacimlerinde daha büyük değişiklikler olabilir ve bu durum hissedilen nefes darlığı şiddetinde azalmaya neden olur.

BRONKODİLATATÖRLER

KOAH'da kullanılan bronkodilatatör tedavinin temel özellikleri şunlardır [29]:

- Semptomatik tedavinin temelini bronkodilatatörler oluşturur.
- Günümüzde kullanılan bronkodilatatörler; antikolinerjikler, β_2 agonistler ve teofilindir.
- İnhalasyon yolu tercih edilmelidir.
- Tek grup ilaç yerine farklı grup ilaçların birlikte kullanımı, spirometri ve semptomlarda daha büyük değişiklik sağlar.
- Bronkodilatatör seçiminde ve kombinasyonlarda bireysel yanıtlar, yan etkiler ve ilaçların bulunabilirliği önemlidir.

Antikolinerjikler

KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun reverzibl bileşenlerinden en önemlisi vagal tonustur. Antikolinerjikler, muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon

sağlar. Tedavide kullanılan antikolinerjikler etki sürelerine göre, kısa ve uzun etkili olarak ikiye ayrılır.

Kısa etkili antikolinerjikler

İpratropium bromür: M_1 , M_2 ve M_3 reseptörlerinin seçici olmayan bir antagonistidir. Etkisi 30-60 dakikada başlar, 1-2 saat içinde maksimum düzeye ulaşır ve 6-8 saatte sonlanır. Doz-yanıt ilişkisi 6 sıkıma kadar devam eder [30]. Yapılan çalışmalarda ipratropium bromür içeren tedavi rejimlerinin KOAH'da yararlı olduğu; hem spirometrik değerleri, hem de yaşam kalitesini anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir [31]. Kısa etkili β_2 agonistlerle birlikte kullanıldığında yan etki açısından anlamlı bir fark oluşturmaksızın daha etkilidir. Şu anda ülkemizde ipratropium bromürün ölçülü doz inhaler preparatı bulunmakta olup salbutamol ile kombine ölçülü doz inhaler ve nebulizasyon solüsyonları bulunmaktadır.

Uzun etkili antikolinerjikler

Tiotropium: Her üç muskarinik reseptör üzerine selektivite ve afinitesinin daha yüksek olması ile ipratropiumdan farklılık gösterir. M_2 reseptörden hızla ayrıldığı için, M_1 ve M_3 reseptörlerde daha selektif bir antagonizma oluşturur. Bu reseptörlerden yavaşça ayrılması sayesinde 36 saate kadar uzun süreli bronkodilatasyon sağlar. Etki başlangıcı ortalama 30 dakika olup, zirve etkisi yaklaşık 3 saat sürer. Sürekli alındığında etkisi 7 günde maksimuma ulaşır [32]. Tiotropiumun kuru toz preparatı mevcuttur. Kuru toz inhaler kapsül, 18 mcg tiotropium içerir ve günde tek doz verilir. Tek doz kullanım kolaylığının hasta uyumunu arttırdığı belirtilmektedir [30]. Yapılan çalışmalar; tiotropiumun FEV_1 ve yaşam kalitesinde anlamlı bir artışla birlikte, alevlenme ve hastane yatışlarında azalma sağladığını göstermektedir [33]. Orta, ağır ve çok ağır, KOAH'da; dinamik hiperinflasyonu azalttığı, buna bağlı olarak egzersiz kapasitesini arttırdığı ve uzun etkili olması nedeniyle de bu yararlı etkilerinin daha uzun sürdüğü belirtilmektedir. Yakın zamanda yapılan dört yıl süreli, çift-kör, randomize-kontrollü UPLIFT çalışmasında FEV_1 'de, alevlenmelerde ve yaşam kalitesinde sağlanan düzelenin çalışma süresi boyunca korunduğu; ortalama prebronkodilatatör FEV_1 azalma hızını etkilemediği gösterilmiştir [34]. Daha sonra yapılan subgrup analizinde orta KOAH'da postbronkodilatatör FEV_1 azalma hızını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilediği bildirilmiş olmakla birlikte, klinik olarak anlamlılığı kuşkuludur [35].

Antikolinerjiklerin yan etkileri

Ağız kuruluğu ve inhalasyon sonrası ağızda metalik tat en sık tanımlanan yan etkilerdir. Çok sık olmayarak idrar retansiyonu ve prostatik semptomlar, nadiren kapalı aç glokomu (sadece yüz maskesi ile nebulizasyonla

ilişkili olarak) bildirilmiştir. Tiotropiumun kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığına ilişkin Ekim 2008'de FDA (Food and Drug Administration) tarafından bir uyarı yayınlanmış olmasına rağmen, daha sonra yayınlanan FDA raporunda UPLIFT çalışmasından elde edilen verilerin bu risk artışını desteklemediği bildirilmiştir [36]. UPLIFT çalışmasının mortalite açısından değerlendirildiği rapora [37] ek olarak, tiotropiumla yapılan randomize kontrollü çalışmaları derleyen bir meta-analizde ciddi kardiyovasküler riski olmadığı belirtilmektedir [38].

Antikolinerjiklerle ilgili Öneriler:

- Kısa etkili antikolinerjikler salbutamol ile birlikte gerektiğinde kurtarıcı olarak kullanılabilir.
- Tiotropium, hiperinflasyonu azalttığı için dispnenin azaltılmasında etkilidir. Ayrıca alevlenme sayısını azaltmakta, yaşam kalitesini arttırmaktadır.
- Tiotropium orta-ağır-çok ağır KOAH'ın idame tedavisinde günde tek doz olarak (tek başına veya diğer bronkodilatatörlerle birlikte) kullanılır.
- İpratropium bromürün nebulizasyon formu solunum fonksiyonları ileri derecede düşük olan ve bu nedenle ölçülü doz inhaler (ÖDİ) kullanamayan hastalara önerilebilir, ancak ilacın doğrudan göze temas etmemesine dikkat edilmelidir.
- İdame tedavi sırasında hastalar yan etkiler açısından izlenmeli, özellikle kardiyovasküler ek hastalığı olanlarda dikkat edilmelidir.

β_2 agonistler

β_2 agonistler, hücre içi cAMP'yi stimüle ederek bronş düz kas gevşemesine neden olur. Ayrıca potasyum kanal aktivasyonu ile de etki gösterir. Etki sürelerine göre kısa ve uzun etkili olarak tanımlanan β_2 agonistler, hemen daima inhalasyon yoluyla verilmekle birlikte, oral ve parenteral preparatları da vardır.

Kısa etkili β_2 agonistler (SABA)

Inhalasyon yoluyla etkileri dakikalar içinde başlamakta, 15-30 dakikada maksimuma ulaştıktan sonra 4-6 saat sürmektedir. Doz-yanıt ilişkisi 8 sıkıma kadar devam etmektedir. Düzenli kullanımdan çok, gerektiğinde kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaktadır [39]. Kısa etkili β_2 agonistlerle egzersiz sırasında nefes darlığında iyileşme ve dinamik hiperinflasyonda azalma gösterilmiştir [40].

Uzun etkili β_2 agonistler (LABA)

"Salmeterol" parsiyel agonist, "formoterol" tam agonist olup, etkileri en az 12 saat sürmektedir. KOAH'da tek doz ile yapılan çalışmalar, formoterol ve salmeterolün benzer bronkodilatatör etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Etki başlangıç süreleri arasındaki farklılığın KOAH'da klinik önemi olup olmadığı tartışmalıdır.

Formoterol ve salmeterol ile yapılan çalışmalarda; uzun etkili β_2 agonistlerin bazal akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı, semptomları azalttığı, egzersiz kapasitesini arttırdığı, alevlenmeleri azalttığı ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [40-42].

Dokuz randomize klinik çalışmanın değerlendirildiği son bir meta-analizde; 3500 KOAH olgusunda, salmeterol ile daha az alevlenme, daha iyi yaşam kalitesi ve FEV₁'de artış gözlenmiş, taşifilaksi ve ölüm bildirilmemiştir [43,44]. Cochrane'nin KOAH ve LABA'lar ile ilgili meta-analizinde; salmeterol ile FEV₁'de ve sabah PEF değerlerinde plaseboya göre anlamlı artış elde edilmiş, yürüme mesafesinde fark gözlenmemiştir. Yaşam kalitesinde iyileşme, dispne skorunda azalma, daha az alevlenme oranı, daha az kortikosteroid ilaç kullanımı bildirilmiş, ölüm rapor edilmemiştir [45].

β_2 agonistlerin yan etkileri

Potansiyel kardiyovasküler komplikasyonlara rağmen, halen orta-ağır-çok ağır KOAH tedavisinin temel ilaçlarıdır. Terapötik dozlarda alındığında KOAH'da uzun etkili β_2 agonistlerin güvenli oldukları gösterilmiştir [42]. β_2 agonistlere bağlı yan etkiler ekstrapulmoner beta adrenerejik reseptörlerin aktivasyonu sonucu genellikle dozla ilişkili ortaya çıkar. Yan etkiler; nebulizasyon ve oral formlarında inhaler formlarından daha sık gözlemlendiğinden, oral formlar mümkün olduğunca tercih edilmemelidir.

Temel yan etki, beta adrenerejik reseptörlerin direkt stimülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan tremordur. Kalp kasının β_2 reseptörleri nedeniyle kontraktilete artışa, periferik vasküler dirençte azalmaya, kan basıncı ve kardiyak atım volümünde artışa neden olabilir. Taşikardi, palpitasyon ve QT aralığında uzama, en sık tanımlanmış kardiyak yan etkilerdir. Buna karşın son çalışmalarda, salmeterol ile tedavi edilen semptomatik KOAH olgularının 24 saatlik EKG'lerinde anlamlı fark görülmediği bildirilmiş [46], en azından bir büyük prospektif kohort çalışmada 1980-1997 yılları arasında izlenen 12090 olguda inhaler kısa etkili β_2 agonist kullanan KOAH'lı hastalarda, kardiyak riskte artış gözlenmemiştir [47-49]. Hiperglisemi, hipokalemi ve hipomagnezemi, β_2 agonistlere karşı gelişebilen akut metabolik yanıtlardır. Hipokalemi, yatkınlığı olan kişilerde kardiyak aritmi riskini artırabilir. Akut metabolik yanıtların düzenli stimülasyon ile azalması nedeniyle, uzun süreli tedavi alanlarda bu değişikliklerin klinik önemi fazla değildir [50].

β_2 agonistlerle ilgili öneriler:

- Kısa etkili β_2 agonistler, tek başına veya kısa etkili antikolinergiklerle birlikte gereğinde kortikosteroidler olarak kullanılabilir.
- Uzun etkili β_2 agonistler, solunum fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde iyileşme, dispne skorunda, alevlenme sayısında ve kortikosteroid ilaç kullanımında azalma sağlar.
- İdame tedavi sırasında hastalar yan etkiler açısından izlenmeli, özellikle kardiyovasküler ek hastalığı olanlarda dikkat edilmelidir.
- Oral formlarda yan etkilerin daha fazla görülmesi nedeniyle, öncelikle inhalasyon preparatları tercih edilmelidir.

Teofilin

Teofilin, hücre içi cAMP düzeyini artırarak bronkodilatasyon sağlar. Bronkodilatatör etkisinin ortaya çıkması için güvenli terapötik doz aralığı 10-20 mg/litre arasındadır. Teofilin bronkodilatatör dozlarında solunum fonksiyonlarını düzeltmekte, alevlenme sıklığı ve ağırlığını azaltmakta, ancak potansiyel yan etkileri nedeniyle inhaler bronkodilatatörlerin yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Oral kullanım kolaylığı ve ucuz olması nedeniyle seçilmiş olgularda tercih edilebilir. Teofilin düşük dozlarda:

- Solunum kasları ve diafragmanın kasılma gücünü artırır [51].
- Hiperinflasyonu ve dispneyi azaltır [52].
- Alevlenmeleri azaltır [53].
- Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkisini artırır [54].

Teofilinin yan etkileri

En sık gastrointestinal, kardiyovasküler ve santral sinir sistemine ait yan etkiler görülmektedir (Tablo 5). Ayrıca, ilaç etkileşimlerine ve teofilin klirensini etkileyen fizyolojik faktörlere dikkat edilmelidir [10] (Tablo 6). Bu gibi durumlarda tedavi, plazma teofilin düzeyi takip edilerek yapılmalıdır. Bunun için kan örneği, ilacın son kullanımından 12 saat sonra alınmalıdır [55].

Teofilinle ilgili öneriler:

- Ağır ve çok ağır KOAH'da inhaler uzun etkili β_2 agonistler ve antikolinergiklerin kullanılmasına rağmen semptomatik olan hastaların tedavisine yavaş salınımlı teofilin preparatları eklenebilir.
- Hastalar yan etki ve ilaç etkileşimleri açısından yakından izlenmeli, gereğinde plazma düzeyi kontrol edilmeli; yan etkilerin varlığında doz azaltılmalıdır.

Tablo 5. Teofilinin sık rastlanan yan etkileri

<u>Gastrointestinal Etkiler</u>	<u>Kardiyovasküler Etkiler</u>	<u>Santral Sinir Sistemine Etkiler</u>
Gastrik irritasyon	Taşikardi	Baş ağrısı
Bulantı	Çarpıntı	Uykusuzluk
Kusma	Ventriküler ve supraventriküler aritmiler	İrritasyon
İştahsızlık		Refleks hiperekstabilite
Peptik ülser aktivasyonu		Tremor
Gastroözofajiyal reflü		

Tablo 6. Teofilin metabolizmasını etkileyen durumlar

Plazma düzeyini azaltan durumlar	Plazma düzeyini arttıran durumlar
Tütün kullanımı	İleri yaş
Antikonvülzan ilaçlar	Ağır hipoksemi (PaO ₂ < 45 mmHg)
Rifampisin	Solunumsal asidoz
Alkol	Kalp yetersizliği
	Karaciğer sirozu
	Eritromisin
	Kinolon grubu antibiyotikler
	Simetidin (ranitidin değil)
	Viral enfeksiyonlar
	İlaç niyetine kullanılan bitkisel ürünler

Bronkodilatatörlerin Kombine Kullanımı

Uzun etkili β_2 agonistlerle uzun etkili antikolinerjikler birlikte kullanıldıklarında, farklı etki mekanizması ve etki süreleri ile tek başına kullanımlarına göre daha iyi bir bronkodilatasyon sağlandığı belirtilmektedir [56-59].

Antikolinerjik ve β_2 agonist kombinasyonuna oral teofilin eklenmesi ile, akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesinde daha fazla bir düzelme elde edilebilir [10]. KOAH'da kullanılan bronkodilatatör preparatlar Tablo 7' de gösterilmiştir.

KORTİKOSTEROİDLER

KOAH'da sistemik kortikosteroidlerin, stabil dönemde yararlı olmamaları ve potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Alevlenmeler sırasında kullanılabilir.

İnhaler Kortikosteroidler (İKS)

Ülkemizde; beklometazon, budesonid, flutikazon ve bunların β_2 agonistlerle kombine preparatları vardır. İnhaler kortikosteroidlerin KOAH'da antiinflamatuvar etkinliği, astımdaki kadar belirgin değildir. KOAH'da tek başına kullanımları önerilmemektedir. Üç yıl süreli çok sayıda hastayı içeren, randomize-kontrollü, prospektif dört çalışma, tek başına İKS tedavisinin KOAH'ın doğal seyrini değiştirmede göstermiştir [59,60]. FEV₁'de az miktarda iyileşmeler görülmekle birlikte, hastalığın evresinden bağımsız olarak FEV₁ kaybını anlamlı derecede etkilememiştir. Ağır ve çok ağır KOAH'lı hastaları kapsayan ISOLDE çalışmasında ortalama alevlenme sayısında %25 azalma ve yaşam kalitesinde artış saptanmıştır [59]. Toplam 8390 katılımcıyı içeren, bir yıl ve daha uzun süreli, plasebo-kontrollü inhaler steroid çalışmalarının meta-analizinde; İKS kullanımı ile alevlenme sayısının plaseboya göre yılda %26 azaldığı, yaşam kalitesinin arttığı, ancak mortalitenin ve FEV₁ kaybının anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir [61]. Ancak bu meta-analiz, 6000 kişiyi içeren TORCH çalışmasını kapsamamaktadır. TORCH çalışmasında tek başına flutikazon grubuna randomize

edilen hastalarda plasebo grubuna oranla mortalite üzerinde anlamlı etki saptanmazken; akciğer fonksiyonları, alevlenme sıklığı ve yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür [62]. Tablo 8'de KOAH'da inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroid preparatları topluca verilmiştir.

Klinik Çıkarımlar

İnhaler kortikosteroidlerin etkisi yavaş başlar. Doz-yanıt ilişkisini destekleyen sınırlı veri mevcuttur [29]. KOAH'lılarda yapılan İKS çalışmalarında genellikle yüksek doz kullanılmıştır. Heterojen bir hastalık olan KOAH'ın hangi alt grubunun İKS tedavisinden yarar göreceği tam olarak bilinmemektedir. Erken veya geç reverzibilite yanıtları, kadın cinsiyet, sigarayı bırakmış olma gibi ipuçları bulunmakla beraber, günümüzde İKS'lerden yararlanımı öngörecektir kesin bir belirteç saptanmamıştır. Ağır ve çok ağır KOAH'da yılda birden fazla atak geçiriliyorsa ya da astım-KOAH ayırımının yapılamadığı veya astımın eşlik ettiği olgularda, İKS tedavisi önerilmektedir.

Daha önce inhaler kortikosteroid kullanan hastalarda tedavinin kesilmesi, FEV₁'de bir miktar düşüş, semptomlarda artış ve orta şiddetteki alevlenmelerde artışa neden olabilir [63].

Uzun Etkili Bronkodilatatörler ile İnhaler Kortikosteroidlerin Birlikte Kullanımı

Ağır-çok ağır KOAH'lı 4118 olguyu içeren 6 randomize kontrollü çalışmanın sistematik incelenmesinde; KOAH'lı hastalarda tek cihazda glukokortikoid ve uzun etkili β_2 agonist (İKS/LABA) kombinasyonunun tek tek komponentleri ve plasebo verilmesi ile elden edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır [64]. Kombinasyon tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında; semptomlarda, yaşam kalitesinde, alevlenmelerde ve akciğer fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ancak farklı kombinasyon tedavileri monoterapi ile karşılaştırıldığında değişken sonuçlar görülmüştür. TORCH çalışması ile Kardos ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen sonuç-

Tablo 7. KOAH'da yaygın olarak kullanılan bronkodilatatör formülasyonları ve günlük dozları*

Etken madde	İnhaler	Nebülizatör solüsyonu	Oral**	Parenteral	Etki süresi
Kısa etkili antikolinergikler					
İpratropium bromür	-	250-500 mcg/2 ml (6-8 saatte 1-2 kere) Maksimum: 2 mg/gün	-	-	6-8 saat
Uzun etkili antikolinergikler					
Tiotropium	18 mcg, KTİ	-	-	-	24+ saat
Kısa etkili β_2-agonistler					
Salbutamol	100 mcg; ÖDİ 4-6 saatte, 1-2 kere	2.5 mg/2.5 ml 4-6 saatte, 1 kere	2-4 mg tablet (6-8 saatte 2-4 mg) 4-8 mg SR tablet 4-8 mg SR tablet	0.5 mg/ml, ampul	4-6 saat
Terbütalin	250 mcg; KTİ 4-6 saatte, 1-2 kere 4-6 saatte, 1-2 kere 4-6 saatte, 1 kere	-	(12 saatte, 4-8 mg) 2.5 mg tablet 5 mg durules tablet (12 saatte 1 tablet)	-	4-6 saat
Uzun etkili β_2-agonistler					
Salmeterol	25 mcg, ÖDİ 50 mcg, KTİ (12 saatte, 50-100 mcg) 12 mcg, ÖDİ	-	-	-	12+ saat
Formoterol	4.5 mcg, 9 mcg, 12 mcg, KTİ	-	-	-	12+ saat
Kısa etkili β_2-agonist ve antikolinergik kombinasyonu					
Salbutamol/ İpratropium	100 mcg/ 20 mcg (6 saatte 2 kez)	2.5 mg/ 0.50 mg (6-8 saatte 1 kez)	-	-	6-8 saat
Metilksantinler					
Teofilin	-	-	100, 200, 300 mg (12 saatte 1)	200 mg/100 ml ve 400 mg/ 500 ml solüsyon	12-24 saat

* : Ülkemizde bulunmayan preparatlar dahil edilmemiştir

** : Temel uygulama şekli inhalasyon tedavisidir. Inhalasyon yoluyla ilaç kullanamayan hastalarda oral preparatlar verilebilir

KTİ: Kuru toz inhaler

ÖDİ: Ölçülü doz inhaler

Tablo 8. KOAH'da inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroid preparatları

İlaç	İnhaler (mcg)	Nebulize solüsyon (mg/ml)	Etki süresi (saat)
Beklometazon	50-250 (ÖDİ)	-	12
Budesonid	50, 200 (ÖDİ) 100, 200, 400 (KTİ)	0.25, 0.5	12
Flutikazon	50-125 (ÖDİ,) 100, 250 (KTİ)	0.25, 1	12
Formoterol/Budesonid	4,5/160, 9/320 (KTİ) 12/200-400 (KTİ)	-	12
Salmeterol/Flutikazon	50/100, 50/250, 50/500 (KTİ)	-	12

ÖDİ: Ölçülü doz inhaler, KTİ: Kuru toz inhaler *Ülkemizde bulunmayan preparatlar dahil edilmemiştir

lar; salmeterol/flutikazon kombinasyonunun alevlenmeleri azalttığını ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermiş, bu kombinasyon tedavisinin plasebo ve monoterapiye üstünlüğünü doğrulamıştır [62,65]. TORCH çalışmasında istatistiksel anlamlık saptanmasa da ($p=0.052$), üç yıllık izlemde mortalitede azalma eğilimi gözlenmiştir [62]. Ek olarak yapılan subgrup analizinde, FEV₁ değeri %50-60 arasında olan orta KOAH'da, alevlenme sıklığını azaltma, yaşam kalitesini artırma etkileri yanında, FEV₁ kaybını anlamlı derecede yavaşlattığı gösterilmiştir [28]. Flutikazon/salmeterol (500/50 mcg) ile tiotropiumu karşılaştıran çift kör randomize kontrollü 2 yıllık INSPIRE çalışmasında; toplam alevlenme sıklığında benzer düzeyde azalma gözlenmekle birlikte tiotropium grubunda, çalışmadan daha çok hasta ayrılmış ve İKS/LABA kombinasyon grubunda yaşam kalitesi üzerinde az da olsa istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür. Mortalite oranları da, İKS/LABA kombinasyon grubunda %3, tiotropium grubunda %6 olarak bildirilmiştir [66].

Orta-çok ağır KOAH'lı olgularda tiotropiuma salmeterol veya salmeterol/flutikazon kombinasyonunun eklendiği bir çalışmada; akciğer fonksiyonlarında, yaşam kalitesinde ve hastaneye yatış oranlarında iyileşme sağlandığı ancak alevlenmelerin azalmadığı bildirilmiştir [67]. Ağır-çok ağır KOAH'lı hastaların (FEV₁ < %50) katıldığı 12 haftalık randomize, çift-kör, paralel grup çalışmada; tiotropiuma eklenen budesonid/formoterol (360/9 mcg) tedavisi ile akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesinde iyileşme, semptomlarda ve kurtarıcı ilaç kullanımında azalma sağlanmıştır [58].

Yan Etkiler

İnhaler kortikosteroidler tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanıldıklarında; oral kandidiazis, seste boğuklaşma, kısılma gibi lokal yan etkilere sahiptir ve bu durum yanlış inhalasyon biçimi ile yakından ilişkilidir. Günlük 1.5 mg'ı geçen beklametazon eşdeğeri İKS dozlarında kemik yoğunluğunda azalma görülebilmektedir [60,68]. İnhaler kortikosteroidlerin uzun süre yüksek dozda kullanılması sonucunda bildirilen diğer yan etkiler arasında; deride ekimoz ve berelenme, posterior subkapsüler katarakt ve nadiren oküler hipertansiyon, glomkom yer almaktadır. Uzun süreli İKS kullanan hastalarda pnömoni riskinde artış bildirilmekle birlikte, tanı radyolojik olarak kanıtlanmamıştır [62,66]. Son zamanlarda veri tabanına dayanılarak yapılan bir çalışmada, İKS kullanan hastalarda hastaneye yatış gerektiren pnömoni riskinde doza bağlı bir artış olduğu bildirilmiştir [69]. Yakın zamanda yapılan ve izlem süresi en az 6 ay-1 yıl olan 7 çalışmanın meta-analizinde ise; İKS'in pnömoni riskinde bir artışa neden olmadığı kaydedilmiştir [70]. Bu konu prospektif çalışmalarla netliğe ulaşıncaya kadar, İKS kullanan hastalarda pnömoni riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

BASAMAK TEDAVİSİ

Hastalığın ağırlığını değerlendirmede tek başına FEV₁ yeterli bir kriter olmamakla birlikte, pratik olması nedeniyle tercih edilmektedir. KOAH'lı hastaların izleminde, hastalık progresyonu ve komplikasyon gelişimini değerlendirmeye yönelik diğer ölçütlerle birlikte ele alınması uygun olur.

Genel Önlemler

Hastalığın her evresinde risk faktörlerinden kaçınmak çok önemlidir. Sigara kullanımı en önemli risk faktörü olduğu için sigara kullanma öyküsü her klinik muayenede mutlaka sorulmalıdır. Yıllık FEV₁ kaybını azaltabilen en ucuz, etkin ve kanıtlanmış tek yöntem, sigaranın bırakılmasıdır. Pasif içiciliğin de mutlaka sorgulanması ve engellenmesi gerekmektedir. Mesleki maruziyetin KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle işyeri ortamını iyileştirme çalışmalarına hız verilmelidir. Bazı gelişmekte olan ülkelerde ve Türkiye'de yapılan çalışmalarla biomas dumanına maruziyetin, KOAH riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı gösterilmiştir [71]. Tanı konulduğu andan itibaren, iyi havalanmayan iç ortamlarda tezek başta olmak üzere her türlü biomas yakıt dumanı maruziyetinin engellenmesi gerekmektedir. Sigaranın bırakılması, hava yollarına zarar veren irritan madde ve gazlara maruziyetin sonlandırılması durumunda hastalığın seyrinde gerçek bir değişim sağlanabilmektedir. Dolayısıyla bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, KOAH tedavisindeki başarının temel ögesidir.

Tüm KOAH hastalarına yıllık profilaktik influenza aşılması önerilmektedir. Ülkemizde sonbaharda (Eylül-Kasım) tek doz olarak uygulanan influenza aşısı, influenza hastalığına yakalanma, komplikasyon ve ölüm oranlarını yaklaşık %50 önleyebilmektedir. Altmış beş yaş üstü ve/veya FEV₁ değeri beklenenin %40'ın altında olan hastalara ek olarak polisakkarit pnömokok aşısı yapılmalıdır [68].

Evre I (Hafif) KOAH

Öksürük, balgam çıkarma ve hışıltı gibi semptomlar olduğunda, gerektiğinde kısa etkili inhaler bronkodilatörler kullanılmalıdır (Tablo 9). İnhaler preparatların bulunmadığı ya da kullanılmadığı durumlarda yavaş salınımlı oral teofilin kullanılabilir.

Evre II (Orta) KOAH

Düzenli olarak kullanılan kısa etkili bronkodilatörlerle rağmen semptomları kontrol edilemeyen hastalara uzun etkili bronkodilatörler başlanmalıdır (Tablo 9). Uzun etkili bronkodilatörler; dispnenin azaltılması, egzersiz toleransının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde kısa etkilere göre daha etkindir. Bu evreden itibaren pulmoner rehabilitasyon düşünülmelidir.

Tablo 9. KOAH'da Basamak Tedavisi (Spirometrik parametreler bronkodilatör sonrası elde edilen değerlerdir)

I: Hafif	II: Orta	III: Ağır	IV: Çok Ağır
FEV ₁ /FVC < %70	FEV ₁ /FVC < %70	FEV ₁ /FVC < %70	FEV ₁ /FVC < %70
FEV ₁ ≥ %80 beklenen	%50 ≤ FEV ₁ < %80 beklenen	%30 ≤ FEV ₁ < %50 beklenen	FEV ₁ < %30 ya da FEV ₁ < %50 beklenen ve kronik solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği
Risk faktörlerinden kaçınma, influenza aşısı			
FEV ₁ < %40 ve/veya 65 yaş üzeri olgularda pnömokok aşısı			
Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatörler			
Pulmoner Rehabilitasyon			
Semptomları kısa etkili bronkodilatörler ile kontrol edilemeyenlerde bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatörle düzenli tedaviye başlanması			
Tekrarlayan ataklar varsa İKS eklenmesi ± teofilin			
<ul style="list-style-type: none"> • Kronik solunum yetmezliği varsa USOT eklenmesi • Cerrahi tedavi düşünülmesi 			

Evre III (Ağır) KOAH

Semptomları sürekli olan fakat yılda birden fazla alevlenme geçirmeyen hastalarda; maksimum bronkodilatasyonun sağlanması ve hiperinflasyonun azaltılması için, uzun etkili antikolinerjik ve uzun etkili β₂ agonistler tek başlarına veya birlikte kullanılmalıdır. Bu kombinasyona rağmen kalıcı dispnesi olan ve yılda birden fazla atak geçiren hastalarda, tedaviye inhaler kortikosteroid eklenmelidir (Tablo 9). Gerektiğinde semptomların acil olarak giderilmesi amacıyla kısa etkili β₂ agonistler kullanılabilir. Uzun etkili antikolinerjik + uzun etkili β₂ agonist + inhaler kortikosteroid kullanılmasına rağmen semptomları devam eden hastalarda, bronkodilatasyon sağlayacak dozda oral teofilin preparatları eklenebilir. Ancak böyle bir durumda teofilinin serum düzeyinin, yan etkilerinin ve olası ilaç etkileşimlerinin yakından izlenmesi gerekir.

Evre IV (Çok Ağır) KOAH

Ağır KOAH'da; uygulanan tedavi yaklaşımlarına ek olarak uzun süreli oksijen tedavisi ve cerrahi tedavi düşünülebilir.

İlaç Kullanımında Önerilen İnhalasyon Teknikleri

Optimal tedavi etkinliğinin sağlanabilmesi için, inhalasyon cihazlarının kullanımı açıklamalı olarak gösterilmeli ve hastanın kullanımı doğrudan kontrol edilmelidir. Yaşlı ve bilişsel fonksiyonları yetersiz olan hastalar bazı zorluklar yaşayabilir. İnhalasyon cihazlarının farklı fiyatları olması da hastalardan farklı geri bildirim alınmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle en ekonomik ilaç seçimi yapılarak, ilaçların kullanımı ve avantajları da hastalara açıklanmalıdır [64].

DİĞER FARMAKOLOJİK TEDAVİLER**Mukolitik (mukokinetik, mukoregülatör) ajanlar**

Mukolitiklerin KOAH'da uzun süreli kullanımı ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. KOAH ve kronik bronşitte mukolitiklerin etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir sistematik analizde, alevlenme şiddeti ve sıklığında çok küçük bir azalma sağladıkları belirtilmektedir [72]. N-asetil sistein ile yapılan çalışmaları derleyen bir başka meta-analizde ve büyük bir randomize kontrollü çalışmada, alevlenmelerdeki azalma temel olarak inhaler kortikosteroid kullanmayan orta ve ağır KOAH'lı hastalarda gözlenmiştir. Bu sistematik analize girmeyen yeni bir çalışmada da karbosisteinin plaseboya göre alevlenmeleri anlamlı oranda azalttığı ve St. George Solunum Anketi (SGRQ) ile ölçülen yaşam kalitesinde klinik anlamlılık sağladığı saptanmıştır [73]. Bu çalışmalara rağmen, stabil KOAH tedavisinde rutin olarak kullanımları önerilmemektedir. N-asetil sistein ve karbosistein ile elde edilen olumlu etkilerin hangi mekanizmayla (mukolitik / antioksidan) gerçekleştiği açık değildir.

İmmünoregülatörler

İmmünoregülatörler; KOAH'da alevlenme sıklık ve şiddetinde azalma sağladığını bildiren çalışmalar bulunmasına karşın, uzun dönem etkilerinin bilinmemesi nedeniyle düzenli tedavide önerilmemektedir [10].

Alfa-1 antitripsin tedavisi

Ciddi herediter alfa-1 antitripsin eksikliği olan, amfi-zemli genç hastalarda uygulanabilir [28]. Tedavinin pahalı olması ve birçok ülkede ilacın bulunmaması, uygulama zorluğuna neden olmaktadır. Kesin bir sınırlama olmamakla birlikte, alfa-1 antitripsin tedavisi için en iyi adayla-

rın, FEV₁ değeri %35-60 arasında olan KOAH hastaları olduğu bildirilmektedir [74].

Antibiyotikler

Sadece alevlenme dönemlerinde kullanılmalıdır. Günümüze dek yapılan çalışmalar, antibiyotiklerin KOAH'da profilaktik amaçlı kullanımını desteklememektedir [10].

Antitussifler

Öksürük, KOAH'da önemli ve çoğu zaman hasta için sıkıntı verici bir semptom olmasına karşın, hava yolunu koruyucu fonksiyonu nedeniyle düzenli antitussif kullanımı önerilmemektedir [10].

Vazodilatatörler

KOAH'da pulmoner hipertansiyonun kötü prognoza ilişkili olduğu görüşünden hareketle, pulmoner arter basıncını düşürmeye yönelik olarak yürütülen çalışmalarda vazodilatatörler yararlı bulunmamıştır. Nitrik oksit'in KOAH'da hipoksik regülasyonu değiştirerek gaz değişimini kötüleştirdiği ve bu nedenle kontrendike olduğu belirtilmektedir [10].

Narkotikler (morfin)

İleri KOAH'da dispne hissini azaltılmasında oral ve parenteral opioidlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir. Ancak nebülizasyon formunun etkinliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Ciddi yan etkileri ve KOAH'da yararının sınırlı olması nedeniyle, terminal dönem dışında tedavide yeri yoktur [10].

8.3.2. Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri

PULMONER REHABİLİTASYON

Pulmoner rehabilitasyon (PR); kronik solunum hastalığı olup semptomatik ve sıklıkla günlük yaşam aktiviteleri azalmış olgularda, kanıta dayalı, multidisipliner ve kişiye özel bir tedavi yaklaşımıdır. Temel hedefleri; semptomları azaltmak, fonksiyonel ve emosyonel durumu optimize ederek günlük yaşama katılımı ve yaşam kalitesini arttırmak, hastalığın sistemik etkilerini geri döndürerek ya da stabilize ederek sağlıkla ilişkili harcamaları azaltmaktır [10]. KOAH'da pulmoner rehabilitasyonun tedaviye katkıları Tablo 10'da özetlenmiştir [75]. Pulmoner rehabilitasyon, farmakolojik ajanlar ile yeterince tedavi edilemeyen egzersiz kapasitesinde azalma, sosyal izolasyon, duyu durumu değişiklikleri (özellikle depresyon), kas ve kilo kaybı gibi Evre II, III ve IV KOAH'lı olgularda görülen sistemik etkilere yöneliktir [76].

Pulmoner rehabilitasyon; tüm KOAH'lı olguların yönetiminde, hastalık evresinden bağımsız bir tedavi yaklaşımı olarak yer almalıdır [10, 75-78].

Değerlendirme ve izlem

Pulmoner rehabilitasyon gereken olgunun değerlendirilmesi ve kişiye özel yaklaşımın belirlenmesi, programın güvenle yürütülmesinde ve başarısında önemlidir. Değerlendirme aşağıdaki başlıkları içermelidir:

- Ayrıntılı öykü ve fizik muayene
- Bronkodilatatör öncesinde ve sonrasında solunum fonksiyon testleri
- Egzersiz kapasitesi
- Yaşam kalitesi
- Dispne algısı
- Alt ekstremitte (kuadriceps) kas gücü, inspiratuvar ve ekspiratuvar kas gücü
- Vücut kompozisyonu
- Psikolojik değerlendirme (anksiyete, depresyon vb.)

Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde kardiyopulmoner egzersiz testleri (yürüme bandı, bisiklet ergometre) ya da alan testleri (altı dakika yürüme testi, artan hızda mekik yürüme testi) kullanılabilir.

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde, solunum hastalıklarına özgün anketlerin (ör; "Kronik Solunum Hastalıkları Anketi" ve "St. George's Solunum Anketi") kullanımı önerilmektedir. "Hastane Anksiyete Depresyon Skalası", kronik solunum hastalıklarına sıklıkla eşlik eden anksiyete ve depresyonun tanınarak tedavi edilmesinde yol göstericidir [75,76,79].

Hastaların seçimi ve programın yapılandırılması

Pulmoner rehabilitasyon gerekliliğini; düşük FEV₁ düzeyi ya da hipoksemi gibi fizyolojik bozukluğun ciddiyeti değil, hastanın semptomatik olması, egzersiz performansı ve yaşam kalitesinde azalma gibi solunum fonksiyonları ile zayıf korelasyon gösteren veriler belirler. Pulmoner rehabilitasyona daha çok ilerlemiş hastalığı olan olgular yönlendirilmekte olup, bu hastalar PR'den daha çok yarar gören grubu oluşturmaktadır. Bununla birlikte, olguların erken evrede yönlendirilmesi "sigaranın bırakılması ya da yüksek yoğunlukta egzersiz yaptırılması" gibi koruyucu stratejilerin daha etkin uygulanmasına ve idame egzersiz programlarına daha uzun süreli katılımına olanak sağlar. Pulmoner rehabilitasyona aday olgu motive olmalı ya da edilebilmelidir. Rehabilitasyon programına katılımı önemli bir ulaşım sorunu olmamalı, program amacını ve eğitim içeriğini anlayabilmelidir. Pulmoner rehabilitasyon programlarında hasta seçiminde; rehabilitasyonu engelleyecek eşlik eden artrit, ciddi nörolojik, bilişsel, psikiyatrik hastalık ve egzersiz eğitimi için risk oluşturan, stabil olmayan kardiyovasküler hastalık varlığı dışlama kriteridir. Aktif sigara içimi, PR programlarına hasta alınımında kontrendikasyon değildir. Pulmoner rehabilitasyon etkinliğinin sigara içenlerle içmeyenlerde benzer olduğu gösterilmiştir. Ancak sigara bıraktır-

Tablo 10. KOAH'da pulmoner rehabilitasyonun tedaviye katkıları

- Egzersiz kapasitesinde artma
- Yaşam kalitesinde iyileşme
- Hastane başvuruları ve hastanede yatış süresinde azalma
- KOAH'la ilişkili anksiyete ve depresyonda azalma
- Üst ekstremitte endurans ve güçlendirme eğitimi ile kol aktivitelerinde artış
- Kazanımların rehabilitasyon programları sonrasında da devam etmesi
- Solunum kas egzersizleri özellikle genel egzersizlerle birlikte uygulandığında faydalı

Tablo 11. Pulmoner rehabilitasyon bileşenleri ve etkinliğin değerlendirilmesi**PULMONER REHABİLİTASYONUN BİLEŞENLERİ**

- Egzersiz eğitimi
- Hasta ve ailesinin eğitimi
- Nutrisyonel değerlendirme ve destek tedavi
- Psikolojik değerlendirme ve destek tedavi
- İş-üçraşı terapisi

PULMONER REHABİLİTASYON ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

- Fonksiyonel değerlendirme
- Dispne değerlendirmesi
- Yaşam kalitesinin değerlendirmesi
- Etkinlik ve maliyet analizlerinin yapılması

ma yaklaşımları, halen için olgularda PR'nin birincil hedefi olmalıdır [79,80].

Programın yapılandırılmasında uluslararası kabul görmüş bir formül olmayıp ayrıntılar; farklı kültür, coğrafya ve sağlık sistemlerine göre değişiklik gösterir. Pulmoner rehabilitasyon; direkt gözetimli olarak hastanede yatarak hastane merkezli veya ayaktan izlem ünitelerinde ya da evde bakımın bir bileşeni olarak evde uygulanabilir.

Pulmoner rehabilitasyonun bileşenleri

Yoğun PR'un önemli bileşenleri, kronik solunum hastasında öne çıkan komorbiditelerin tedavisine yöneliktir. Aday olgunun değerlendirilmesi, egzersiz eğitimi, hasta ve ailesinin eğitimi, nutrisyonel değerlendirme ve destek tedavi, psikolojik değerlendirme ve destek tedavi, iş-üçraşı terapisi (enerji koruma yöntemleri, ev hizmetleri vb.) ve idame tedaviye uyumun sağlanması gibi multidisipliner yaklaşımlardan oluşur. Korunma stratejileri ve etkinliğin değerlendirilmesi, PR programlarına entegre edilmesi gereken diğer önemli bileşenlerdir (Tablo 11) [10-79].

Egzersiz eğitimi

Pulmoner rehabilitasyonda egzersiz eğitimi hem alt ve hem de üst ekstremitte kas gruplarını, endurans, güçlendirme ve endikasyonu olan olgularda solunum kas eğitimini içermelidir. Süre, sıklık, egzersiz modu ve yoğunluk, kişinin başlangıç egzersiz testi verileri ve hastalığının ciddiyeti göz önünde bulundurularak reçetelenmelidir [77].

Egzersiz eğitim seans süre ve sıklığı; 20-45 dakika arasında değişen seans sürelerinde ve haftada 3-5 kez önerilir [77,81].

Egzersiz yoğunluğu; KOAH'da maksimal iş yükünün %60-80'inde ya da maksimal oksijen tüketiminin %50'sinden başlayarak maksimum tolere edilebilen düzeyde egzersiz yapılması fizyolojik hedeflere ulaşmak için önemlidir. Ancak, düşük yoğunluktaki egzersiz eğitiminin de en az yüksek yoğunlukta eğitim kadar yaşam kalitesinde artış sağladığı gösterilmiştir [82]. Aralıklı egzersiz eğitimi (yüksek yoğunluktaki egzersizin belli sürelerdeki dinlenme periyodları ile tekrar edilmesi)'nin daha az dispneye neden olduğu ve sürekli egzersiz eğitimi kadar etkin bir yaklaşım olduğu bilinmektedir [83].

Egzersiz eğitim program süresi; ideal süresi kesin olarak bilinmemekle birlikte, egzersiz seanslarının 28'den az olması durumunda kazanımlar daha düşük düzeyde olmaktadır [84]. Pratikte PR program süreleri 6-12 hafta arasında değişmekte ve uzun programlarda kazanımlar daha uzun süreli olmaktadır [85].

Üst ekstremitte egzersiz eğitimi; KOAH'lı olgularda üst ekstremitte egzersiz kapasitesinde artış ve kol aktivitesi sırasında ventilatuvar gereksinim ve maksimum oksijen tüketiminde azalma sağladığı gösterilmiştir. Üst ekstremitte endurans eğitiminin pulmoner rehabilitasyon programlarında yer alması önerilmektedir [10,77,86]. Güçlendirme eğitimi; kas gücü ve kitesinde artış sağlamaktadır. KOAH'da egzersiz eğitim stratejisinin optimizasyonunda endurans egzersizleri ile birlikte uygulanması önerilmektedir [77].

Solunum kas eğitiminin; KOAH'da pulmoner rehabilitasyon programlarında rutin kullanımı önerilmez. Solunum kas güçsüzlüğü olan seçilmiş olgularda kas gücünde artış, dispne algısında azalma gibi faydaları gösterildiğinden egzersiz eğitim programlarına eklenmelidir [77].

Eğitim

Eğitim programları, bireysel bakım ve hastalık yönetimi ile ilgili standart didaktik seansların yanı sıra, nefes darlığı ile baş etme ve enerji koruma yöntemlerinin öğretildiği uygulamalı seansları da içermelidir [87].

Nütrisyonel değerlendirme ve destek

KOAH'da nütrisyonel durum; semptomlar, yetmezlik ve prognozun önemli bir belirleyicisidir. Solunum fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesinden bağımsız olarak stabil KOAH'lı olguların %20-35'inde kilo ve kas kaybı vardır. Günümüz verileri nütrisyonel desteği, pulmoner rehabilitasyon programları ile birlikte özellikle egzersiz ilişkili enerji gereksinimi artmış olgularda öngörmektedir [88]. Özel nütrisyonel destek ürünleri (örneğin; kreatin) vücut kompozisyonunda iyileşme sağlasa da rutin kullanımları henüz önerilmemektedir. Kilo kaybı olan KOAH'lı olgularda anabolik steroidler vücut ağırlığı ve yağsız kitlede artış sağlamakla beraber egzersiz kapasitesine olumlu etkileri sınırlıdır, rutin kullanımları önerilmemektedir [77].

Psikososyal değerlendirme ve destek

Anksiyete ve depresyon KOAH'a sıklıkla eşlik eden komorbiditelerdir. Pulmoner rehabilitasyon programlarının önemli bileşeni olarak psikososyal ve davranış terapileri; eğitim veya stres yönetimi, progresif kas relaksasyon teknikleri ve panik kontrolünü içermelidir [89,90].

UZUN SÜRELİ OKSİJEN TEDAVİSİ (USOT)

Uzun süreli oksijen tedavisi, çok ağır KOAH'lı olguların temel nonfarmakolojik tedavilerinden biridir. Uykuyu da içine alacak şekilde günde 15 saat ve üzerinde uzun süreli oksijen tedavisinin, KOAH'da yaşam süresini uzattığı çalışmalarla kanıtlanmıştır [10]. Ayrıca hemodinamik parametreler, hematolojik değerler, egzersiz kapasitesi, akciğer mekanikleri ve mental durum üzerinde de, olumlu etkileri bulunmaktadır [10]. Oksijen tedavisinin primer hemodinamik etkisi, pulmoner hipertansiyonun progresyonunun önlenmesidir. Oksijen tedavisinin esas amacı; deniz seviyesinde oksijen parsiyel basıncını 60 mmHg ve üzerinde, oksijen saturasyonunu ise %90 düzeyinde tutmaktır [91]. Bu değerler ile vital organ fonksiyonları sağlanabilmektedir. Sürekli oksijen tedavisi için seçilecek hastalar; optimal tedavi altında iken, alevlenmelerden en az 4-6 hafta sonra değerlendirilmelidir. Evde uzun süreli

oksijen tedavisinin verilebilmesi için, hastaların stabil dönemde hipoksik olmaları gerekmektedir. Bu durumun saptanması için arteriyel kan gazı ile değerlendirme yapılmalıdır [29]. Zor ve pahalı bir tedavi yöntemi olduğu için endikasyonlarının doğru belirlenmesi gerekir.

Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları

- Hiperkapnik olsun ya da olmasın $PaO_2 < 55$ mmHg veya $SaO_2 < \%88$ olması
- $PaO_2 < 55-60$ mmHg ve/veya $SaO_2 < \%89$ ancak aşağıdaki durumlardan biri varlığında;
 - Pulmoner hipertansiyon
 - Polisitemi (hematokrit $> \%55$)
 - Periferik ödem
 - Kalp yetersizliği

Sadece efor ya da uyku sırasında desatürasyon ($PaO_2 < 55$ mmHg) gelişen hastalarda da, bu koşullarda kullanılmak üzere oksijen tedavisi endikasyonu vardır. Oksijen tedavisine rağmen noktürnal desatürasyon varsa, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) veya "bi-level" pozitif hava yolu basıncı (BiPAP) tedavileri de düşünülebilir.

Oksijen parsiyel basıncını 60 mmHg üzerinde tutabilmek için, genellikle nazal kanül ile 1.5-2.5 litre/dakika akım yeterlidir. Oksijen 1 litre/dakika verildiğinde, PaO_2 yaklaşık 4 mmHg artar. Geceleri ve egzersizde, akım hızı 0.5-1 litre/dakika kadar arttırılmalıdır [64]. Oksijen tedavisi, uyku ve efor sırasında doz ayarlanarak uygulanmalıdır.

Oksijen verme yöntemleri

Oksijen yüz maskesi veya nazal yolla uygulanabilir. Yüz maskelerinin kullanımı, uygun oksijen titrasyonuna olanak verir. Ancak yemek yeme ve konuşmayı engellediğinden, kullanımı çok kolay değildir. Bu nedenle birçok olgu, nazal kanülleri tercih etmektedir. Nazal kanülle oksijen uygulandığında, etkin oksijenizasyonu kontrol etmek için arteriyel kan gazı ölçümü gereklidir.

Uzun süreli oksijen, genellikle oksijen konsantratörleri ile hastanın evinde yatak odası ya da yaşam odalarında sağlanmaktadır. Tedavi süresi uykuyu kapsayacak şekilde, günde en az 15 saat ve üzerinde önerilmektedir [64]. Ayrıca hastanın evinden ayrıldığı durumlarda, oksijen saturasyonunu %90 ve üzerinde tutacak şekilde portatif cihazlar sağlanmalıdır. Birçok çalışmada; egzersiz sırasında oksijen uygulanmasının egzersiz süresini uzattığı, egzersize dayanıklılığı arttırdığı ve egzersiz sonrası dispneyi azalttığı gösterilmiştir [10]. Bu sonuçlar, oksijen tedavisi ile dinamik hiperinflasyonun azaltıldığının önemli göstergesidir.

Uzun süreli oksijen tedavisi alan olgular, her yıl değerlendirilmelidir. Sürekli oksijen tedavisi kriterlerine uymasına rağmen sigara içmeye devam edenlerde, oksijen tedavisi önerilmemektedir. Oksijen tedavisi sırasında; oksijen taşınması ve doldurulmasına ait riskler, oksijen

toksitesi ve karbondioksit retansiyonu gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Oksijen kullanımı sırasında, sigara içenlerde yangın riski vardır [91].

Uçak yolculuğunda oksijen kullanımı

Uzun süreli oksijen tedavisi altındaki hastalarda çoğu zaman uçak yolculuğu güvenli olmasına karşın, uçuş sırasında yolcuların önceden aldıkları akım hızlarından 1-2 litre/dakika fazla olacak şekilde kullanmaları önerilmektedir. İdeal olarak uçuş sırasında olguların istirahat halinde en az 50 mmHg'lık bir parsiyel oksijen basıncını sağlayabilmeleri gereklidir. Bu düzey genellikle, nazal kanülle oksijen alanlarda 3 litre/dakikalık bir akımla, Venturi maskesi ile oksijen alanlarda ise %31'lik bir akımla sağlanabilmektedir. Deniz seviyesinde ve istirahat halinde $PaO_2 > 70$ mmHg ve üzerinde olan olguların, uçuş sırasında ek oksijene gereksinimi olmamaktadır. Eğer bu değer in altında ise, kabin içinde yolculuk sırasında öngörülen PaO_2 hesaplanarak buna göre karar verilmesi uygundur. Diğer komorbiditeler varsa (kardiyak yetersizlik, anemi vb.), daha detaylı bir değerlendirme yapılması zorunludur [10].

EVDE UZUN SÜRELİ MEKANİK VENTİLASYON (USMV)

Non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV)'un USOT'la birlikte kullanımı, klinik gidişte bazı göstergeleri olumlu etkilemekle birlikte, bugünkü veriler NIPPV'nin stabil KOAH'da rutin uygulanmasını desteklememektedir. Sadece, optimal KOAH tedavisi altında iken stabil dönemde gündüz hiperkapni devam eden hastalarda, cihaz uyumu gözlenerek ve periyodik olarak kontrol edilerek evde uzun süreli NIPPV verilebilir.

CERRAHİ TEDAVİ

KOAH' için uygulanan cerrahi girişimler:

- Büllektomi
- Akciğer volüm azaltıcı cerrahi (AVAC)
- Akciğer transplantasyonu

Büllektomi

KOAH'lı olgularda büyük büller gelişebilir. Büller, gaz değişimine katılmazlar ve komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle cerrahi olarak çıkarılmaları gerekir. Bül rezeksiyonu oldukça eski bir yöntemdir. Ancak cerrahi tekniklerin gelişmesi ile birlikte en önemli komplikasyonlardan biri olan uzamış hava kaçağı günümüzde azaldığından, daha yaygın yapılmaktadır. Akciğer grafilerinde saptanabilen bu büller, çevresindeki sağlıklı akciğere baskı uygular. Büllelerin çıkartılması, komşu akciğer parankiminin rahatlamasına olanak tanımaktadır. Büllektomi sonrası; hava yolu obstrüksiyonu, akciğer volümleri, hipoksemi ve hiperkapni, egzersiz kapasitesi, nefes darlığı ve yaşam kalitesinde kısa süreli düzelmeler olabilir. Bu nedenle; tek taraflı, kısmen sağlam parankimle çevrili,

sınırları radyolojik olarak iyi tanımlanabilen ve bir hemitoraksın %30'undan fazlasını kaplayan büllelerin çıkartılması, semptomatik ve fonksiyonel yarar sağlamaktadır. Bülleler, çevresindeki akciğer dokusunun değerlendirilmesine de olanak sağlayan yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı toraks tomografisi ile daha iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Dispneye neden olmasa bile; büyüyen, enfekte olan, pnömotoraks, hemoptizi ve göğüs ağrısına yol açan ya da malignite kuşkusu olan büllelerin de çıkartılması gerekmektedir. Optimal cerrahi adayların seçimi, akciğer fonksiyonuna ve radyolojik özelliklere göre belirlenir. Rezeksiyon için en uygun adaylar; sigarayı bırakmış, orta yaşlı, $FEV_1 > %35$, PaO_2 'si azalmış olmakla birlikte $PaCO_2$ değeri normale yakın, DLCO'su normal ya da normale yakın, kronik bronşit ve sık enfeksiyon geçirmeyen olgulardır. Operasyon sonrası düzelen akciğer fonksiyonlarının uzun dönemde korunması, büllektomi sonrası geride kalan akciğer fonksiyonlarına bağlıdır. Büllektomiye bağlı mortalite %0-22.5 arasında değişmektedir. Uzun süreli izlemde büllektominin yararının sınırlı olduğu ve olguların ancak %30-50'sinin bu olumlu etkileri yaklaşık beş yıl süresince koruyabildiği bildirilmiştir [92].

Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi (AVAC)

Akciğer volüm azaltıcı cerrahi (AVAC) işleminde, hiperinflasyonu azaltmak için amfizematöz kısımlar çıkartılmakta ve böylece solunum kaslarının etkinliği arttırılırken, akciğerin elastik geri dönüş basıncı da arttırılarak ekspiratuvar akım hızları düzelebilmektedir. Akciğer volüm azaltıcı cerrahi yöntemi ile; nefes darlığında azalma, akım hızları, akciğer volümleri, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde artış, sağkalımla ilgili olarak ise uzun dönemde potansiyel düzelme sağlanabilmektedir [92]. Bu tip hastalarda bilateral AVAC uygulaması, tek taraflı AVAC girişimine göre daha fazla fonksiyonel düzelme sağlar. ABD Ulusal Amfizem Tedavi Çalışma (NETT) Grubu; toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisinde baskın olarak üst loblarda yerleşmiş amfizemi ve rehabilitasyona rağmen egzersiz kapasitesi halen düşük olan hastalarda, cerrahinin başarılı olduğunu bildirmiştir [10]. Üst loblarda amfizemin egemen olmasına karşın, rehabilitasyon sonrası egzersiz kapasitesi yüksek olanlar veya akciğerlerde amfizemin homojen olduğu hastalarda, tıbbi tedaviye üstünlüğü yoktur ve mortalitesi yüksektir. AVAC'ın olumlu sonuçları en az 1-2 yıl sürmektedir. Daha uzun sürede ise, olumlu etkileri giderek kaybolmaktadır. Günümüzde AVAC, ileri KOAH'lı seçilmiş olgularda akılda tutulması gereken önemli bir tedavi seçeneğidir. Son zamanlarda cerrahi girişimi tolere edemeyecek hastalarda, volüm küçültücü işlemin bronkoskopik valv yerleştirilmesi yoluyla gerçekleştirilebildiği bildirilmektedir [93]. Akciğer volüm azaltıcı cerrahinin bir diğer yararı, ekonomik anlamda sağladığı katkıdır. Son dönem amfizem hastaları, sık sık alevlenme veya diğer nedenler ile hasta-

Tablo 12. AVAC için endikasyon ve kontrendikasyonlar

Kriter	Endikasyon	Kontrendikasyon
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> Yaş ≤ 75 Pulmoner rehabilitasyon dahil optimal medikal tedaviye rağmen düzelememe 3-6 aylık sigarasız dönem 	<ul style="list-style-type: none"> Yaş > 75 5 yıllık mortalitesi %50'nin üzerinde olan ek hastalık Ciddi koroner arter hastalığı Pulmoner hipertansiyon (sistolik > 45 mmHg, ortalama > 35 mmHg) Ciddi obezite veya kaşeksi Geçirilmiş toraks operasyonu, plöredez öyküsü, göğüs deformitesi
Fizyolojik	<ul style="list-style-type: none"> Bronkodilatatör sonrası FEV₁'in beklenenin %35-40 altında olması Rezidüel volüm > beklenenin %200-250 Total akciğer kapasitesi > beklenenin %120 DLCO < beklenenin %50 	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ > beklenenin %50 Rezidüel volüm < beklenenin %150 Total akciğer kapasitesi < beklenenin %100 DLCO < beklenenin %10 PaCO₂ > beklenenin 50-60 mmHg Rehabilitasyon sonrası 6 dk yürüme testinde 180 m'den az yürüme
Görüntüleme	<ul style="list-style-type: none"> Akciğer grafisinde hiperinflasyon Tomografide üst loblarda belirgin ciddi heterojen amfizem Sintigrafide hedef rezeksiyon bölgeleri var 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperinflasyon yok Minimal amfizem veya ciddi homojen amfizem Sintigrafide hedef rezeksiyon bölgeleri yok

neye başvurumaktadırlar. Volüm azaltıcı cerrahi sonrası; hastaneye başvurular azalmakta, hastanede kalış süresi de kısalmaktadır [92]. AVAC için endikasyon ve kontrendikasyonlar Tablo 12'de verilmektedir.

Akciğer Transplantasyonu

Akciğer transplantasyonu, ilerlemiş KOAH'ı olan seçilmiş olgularda düşünülmelidir. KOAH için tek akciğer ya da çift akciğer transplantasyon seçimi tartışmalıdır. Hasta seçimi; akciğer fonksiyon kısıtlılığı, sağkalım beklentisi, komorbid hastalıklar ve hasta tercihleri doğrultusunda planlanmalıdır. Tek ya da çift taraflı akciğer transplantasyonu sonrasında solunumsal parametreler belirgin düzelmekte ancak, bu işlem sonrası immünsüpresyon gerektiği için, yüksek morbidite ve erken dönem mortalite ciddi sorun oluşturmaktadır. Uzun dönem sağkalımı belirleyen önemli faktörler; kronik rejeksiyon ve transplantasyona özgü diğer komplikasyonlardır [94]. Akciğer transplantasyonu için seçim kriterleri, Tablo 13'de bildirilmiştir.

ÖZEL DURUMLAR

KOAH'lı olgular, cerrahi girişimler için yüksek riskli gruplar arasında değerlendirilmelidir. Postoperatif komplikasyonların ortaya çıkışını belirleyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler; hasta, operasyonun şekli, anesteziğin şekli ve postoperatif bakımla ilgilidir. Hasta ile ilgili faktörler; KOAH'ın derecesi, ileri yaş, sigara içimi, obezite, eşlik eden kardiyak ve diğer akciğer hastalıkları yanı sıra, genel sağlık durumudur. Bu faktörler cerrahi ve anestezi tipini de belirlemektedir. Sigara içenlerde postoperatif pulmoner komplikasyon geliş-

me riski 1.5-4 kat artmaktadır. Postoperatif riski azaltmak için, sigara içiminin operasyondan en az 8 hafta kadar önce bırakılması gerekmektedir. KOAH'lı olgularda postoperatif pulmoner komplikasyon riski 2.7-4.7 kat daha yüksektir [95]. Solunum fonksiyonlarının düşük olması, aşırı sekresyon, solunum kasları yorgunluğu, KOAH'da postoperatif komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. KOAH'da sık rastlanan malnütrisyon ve kaşeksi, akciğerin elastik yapılarında değişikliğe, diyafragma fonksiyonlarında azalmaya ve immun durum değişikliğine neden olduğu için, postoperatif komplikasyonları arttırmaktadır. Ayrıca, obezitenin obstrüktif uyku apne sendromu için önemli bir risk faktörü olduğu ve cerrahi sırasında bu klinik tablonun ağırlaşabileceği unutulmamalıdır. Operasyonla ilgili olarak; uygulanan anesteziğin tipi, süresi, uygulanan cerrahi işlemin niteliği ve yeri, kullanılan nöromusküler bloke edici ajanlar, komplikasyonları etkileyen operasyonla ilişkili faktörlerdir. Akciğer hastalığı olan olgularda, bölgesel anestezi tercih edilmelidir. Cerrahi işlem süresinin 4 saati aştığı durumlarda risk artmaktadır. Cerrahi işlem, diyafragma ne kadar yakınsa komplikasyon oranı da paralel olarak artmaktadır.

Preoperatif Değerlendirme Prensipleri

Anamnez ve fizik bakı

Dikkatli bir anamnez ve fizik bakı çok önem taşımaktadır. Hastanın sigara öyküsü, dispne, egzersiz kapasitesi, eşlik eden hastalıklar sorgulanmalıdır. KOAH semptomları, almakta olduğu tedavi ve atak durumu detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Preoperatif anamnezde değerlendirilmesi gereken parametreler;

Tablo 13. KOAH olgularında akciğer transplantasyonu seçim kriterleri**Rölatif Kontrendikasyonlar:**

- Yaş Sınırları:
 - Kalp-akciğer transplantasyonu ~ 55 yaş
 - Çift akciğer transplantasyonu ~ 60 yaş
 - Tek akciğer transplantasyonu ~ 65 yaş
- Semptomatik osteoporoz
- Oral kortikosteroid kullanımı (> 20 mg/gün)
- Ciddi psikososyal problemler
- İnvaziv mekanik ventilasyon gereksinimi
- Fungus veya atipik mikobakteri ile kolonizasyon

Mutlak Kontrendikasyonlar:

- Toraksı etkileyen ciddi kas-iskelet sistemi hastalığı
- Son 6 ay içinde madde bağımlılığı
- Ekstratorasik organ disfonksiyonu (özellikle böbrek yetmezliği)
- HIV enfeksiyonu
- Ciltte bazal veya skuamöz hücre karsinomu dışında son 2 yıl içinde aktif malignite varlığı
- Hepatit B antijeni pozitifliği
- Biyopsi ile kanıtlanmış karaciğer hastalığı ile birlikte hepatit C

Aday Seçiminde Hastalığa Özgü Kriterler

- prebronkodilatatör FEV₁ < % 25 (beklenen) ve/veya istirahat, oda havası PaCO₂ > 55 mmHg ve/veya uzun süreli oksijen tedavisi gerektiren ilerleyici kötüleşme ile birlikte yüksek PaCO₂
- İlerleyici kötüleşme ile birlikte yüksek pulmoner arter basıncı

- Sigara ve ilaç öyküsü
- Nefes darlığı ve günlük aktivite düzeyi
- Balgam miktarı ve pürülansı
- Kilo değişiklikleri
- Diğer ek hastalıkların varlığı.

Akciğer Grafisi: Risk faktörleri ve anormal fizik baki bulguları yoksa, ek bir yarar sağlamaz. Özellikle yeni ortaya çıkmış bir semptom varlığında, toraks cerrahisi planlanan olgularda ve altta yatan hastalığı olanlarda, yarar sağlama olasılığı yüksektir.

Arteriyel Kan Gazı: Arteriyel kan gazı incelemesi, kronik bir akciğer hastalığı olan olgularda yapılmalıdır. FEV₁ değeri < %50 olgularda, arteriyel kan gazı analizi yapılmalıdır. PaCO₂ düzeyi 45 mmHg'nın üzerinde olan olgularda, postoperatif morbidite yüksek olabilmektedir [96].

Solunum Fonksiyon Testleri: KOAH'lı olgularda mutlaka yapılması gereklidir. Solunum fonksiyonlarının postoperatif komplikasyon riskini belirleme olasılığı değişkendir. Klinik bulguların daha önemli olduğu vurgulanmaktadır [97].

Egzersiz Testi: Kardiyopulmoner egzersiz testi ile; metabolik, ventilatuvar, gaz değişimi, kan basıncı ve EKG ölçümleri yapılarak, egzersiz kapasitesi hesaplanır. Kardiyopulmoner hastalığı olanlarda ve akciğer rezeksiyon cerrahisinde, başvurulabilecek yöntemlerden biridir.

Postoperatif Pulmoner Komplikasyonlar

Solunum Yetmezliği: KOAH'lı olgularda sık olarak ortaya çıkar. Preoperatif hiperkapni, obezite, sepsis ve şok tablosu, postoperatif solunum yetmezliği gelişme riskini arttırır. Genel anestezi gerekli olan olgularda, erken ekstübasyon düşünülmelidir.

Atektazi: Anestezinin etkisi ile akciğer volümlerinde oluşan değişiklikler sonucunda, esas olarak fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) azalır ve atelektazi ortaya çıkar. Atektazi, postoperatif hipokseminin en önemli nedenlerinden birisidir. Abdominal cerrahi sonrası ortaya çıkan hızlı, yüzeysel ve paradoksal solunum, atelektazi oluşumunu kolaylaştırır.

Pnömoni: Genel anestezi sonrasında ve özellikle üst abdominal cerrahi sonrasında; mukus transportunda bozulma ve alektazi, pnömoni gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir. Diyafragma fonksiyon bozukluğu ve yetersiz öksürük de katkıda bulunmaktadır. Toraks cerrahisi sırasında ekspiratuvar akım hızını oluşturan kasların zarar görmesi sonucu, öksürük refleksinde azalma olmaktadır.

Pulmoner Tromboemboli: Uzun süreli hareketsizlik, uygulanan cerrahi işlem ve anestezi süresi ile ilişkili olarak, postoperatif pulmoner tromboemboli gelişme riski yüksektir. Üst ekstremitede gelişen derin ven trombozu, kateter kullanımı ile ilişkilendirilmektedir. Erken ayağa kalkma ve koruyucu olarak düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı ile, pulmoner tromboemboli gelişme olasılığı azaltılabilmektedir [95-97].

8.4. KOAH'da Alevlenmeler

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Alevlenmelerin morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Sık alevlenme, KOAH'lı hastanın yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır.
- KOAH'lı hastanın optimum düzeyde bakımının sağlanabilmesi için, alevlenmelerin önlenmesi ve tedavi edilmesi kritik öneme sahiptir.
- Alevlenmelerin etyolojisinde en sık trakeobronşiyal enfeksiyonlar (%50-70) ve hava kirliliği (%10) rol oynamaktadır.
- KOAH alevlenmelerinin tedavisinde; kısa etkili inhaler bronkodilatörler (özellikle inhaler β_2 agonistler ve/veya antikolinerjikler), teofilin ve sistemik kortikosteroidler (tercihen oral) kullanılır.
- Nefes darlığında artış, balgam miktarında artış ve pürülan balgam semptomlarının; üçüne sahip hastalara antibiyotik tedavisi başlanması, iki semptomu olanlarda antibiyotik seçeneğinin dikkate alınması, bu iki semptomdan biri balgam pürülansı ise antibiyotik verilmesi önerilmektedir.
- Solunum yetmezliği gelişen olgularda noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulaması ile asidozda düzelmeye, PaCO₂'de düşme, solunum sayısında azalma, hastanede kalma süresinde kısalma, entübasyon ve mortalite oranlarında azalma sağlanmaktadır.

8.4.1. Alevlenme Tanımı

KOAH alevlenmesi "hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar" olarak tanımlanmaktadır [98,99]. Alevlenmelerin morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmakta ve alevlenmenin sıklığı, KOAH'lı hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesi ile sonuçlanmaktadır. Alevlenmelerin tanımında daha çok hastanın klinik durumundaki değişiklikler ön planda olup, özgül bir tanı yöntemi yoktur.

KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda mortaliteyi belirleyen en önemli parametrelerin; KOAH'ın ağırlığı, ileri yaş, eşlik eden hastalık varlığı (diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık gibi), uzun süreli hastanede yatış, entübasyon ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma, daha yüksek APACHE II skoru, sepsis varlığı ve çoklu organ yetmezliği olduğu bildirilmiştir [100,101].

8.4.2. Alevlenmelerin Etiyolojisi

KOAH alevlenmelerinde; %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10), %10 hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte, %30'unda etyoloji belirlenmemektedir [102].

KOAH'da alevlenme nedenleri Enfeksiyonlar

- Bakteriler (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*)

Tablo 14. KOAH alevlenmelerinde enfeksiyöz etkenler

Mikrobiyolojik etken tipi	Enfeksiyöz alevlenmelerdeki oranı	Etkenler	Etken tipi içindeki oranlar
Bakteriyel etkenler	% 40-50	Tiplendirilmeyen <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas spp*</i> ve <i>Enterobacteriaceae*</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Haemophilus hemolyticus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	% 30-50 % 15-20 % 15-20
Viral etkenler	% 30-40	<i>Rhinovirus</i> <i>Parainfluenza</i> <i>Influenza</i> <i>RSV</i> <i>Coronavirus</i> <i>Adenovirus</i>	% 40-50 % 10-20 % 10-20 % 10-20 % 10-20 % 5-10
Atipik bakteriyel etkenler	% 5-10	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	% 90-95 % 5-10

*Çok ağır KOAH, bronşektazinin eşlik ettiği, tekrarlayan alevlenmeleri olan KOAH'lılarda daha sıklıkla izole edilirler

Tablo 15. KOAH alevlenmelerinin gruplandırılması

Klinik öykü	Düzyey I (Evde tedavi)	Düzyey II (Hastanede tedavi)	Düzyey III (Yoğun bakımda tedavi)
Ek hastalık #	+	+++	+++
Sık alevlenme öyküsü	+	+++	+++
KOAH'ın şiddeti	Hafif/orta	Orta/ağır	Ağır
Hemodinamik değerlendirme	Stabil	Stabil	Stabil/unstabil
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, takipne, paradoksal solunum, siyanoz	Yok	++	+++
Bilinç düzeyinde değişiklik	Yok	Yok	Var
Sağ kalp yetersizliği bulguları	Yok	++	+++
Başlangıç tedavisinden sonra semptomların sürmesi	Hayır	++	+++

+: muhtemelen yok, ++: olması olası, +++: büyük olasılıkla var, #: alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili en yaygın ek hastalıklar; kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, karaciğer ve böbrek yetmezliği

Tablo 16. KOAH alevlenme şiddetine göre yapılması önerilen tanısal işlemler

Tanısal işlemler	Düzyey I (Evde tedavi)	Düzyey II (Hastanede tedavi)	Düzyey III (Yoğun bakımda tedavi)
Oksijen saturasyonu	Evet	Evet	Evet
Arteriyel kan gazları	Hayır	Evet	Evet
Akciğer grafisi	Hayır	Evet	Evet
Kan testleri ^Ψ	Hayır	Evet	Evet
Serum ilaç konsantrasyonları [€]	Mümkünse	Mümkünse	Mümkünse
Balgam gram boyama ve kültür	Hayır §	Evet	Evet
EKG	Hayır	Evet	Evet

Ψ: kan hücre sayımı, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, €: hasta teofilin, warfarin, carbamezepine, digoksin kullanıyorsa düşünülmeli, §: hasta son zamanlarda antibiyotik kullanmışsa düşünülmeli

- Virüsler (Rhinovirus, influenza, adenovirus, parainfluenza, coronavirus, respiratuar sinsityal virus)

Çevresel etkiler

- İç ve dış ortam hava kirliliği
Önceden KOAH'ı olduğu bilinen hastalar; alevlenmelerin sık görüldüğü sonbahar-kış aylarında nefes darlığı nedeniyle acil servise başvurduğunda çoğu kez "KOAH alevlenmesi" olarak ele alınırken, enfeksiyon dışı nedenler (pnömoni, pulmoner tromboemboli, pnömotoraks, plörezi, kot kırıkları/göğüs travması, sedatif ajanların, narkotiklerin ve beta blokerlerin uygunsuz kullanımı, sağ ve/veya sol kalp yetersizliği ya da aritmiler, uzun süreli oksijen tedavisi ile ilgili sorunlar) gözden kaçabilir [103]. Bu nedenle KOAH alevlenmesi düşünülen bir hastada önce tanının doğruluğu, ardından bu alevlenmenin enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığının belirlenmesi gerekir.

Potansiyel olarak patojen bakteriler; hafif alevlenmelerde balgam kültürlerinde %30 oranında saptanırken, solunum desteği gereken alevlenmelerde %70 oranında saptanmaktadır [102-104] (Tablo 14).

8.4.3. Alevlenmenin Değerlendirilmesi

KOAH alevlenmesi şiddetinin değerlendirilmesinde, farklı öneriler vardır. ATS/ERS tarafından hafiften ağıra

doğru düzey I, II ve III olarak gruplandırılma, tanısal işlemlerin ve tedavi yerinin seçiminde yol göstermektedir (Tablo 15,16). Diğer bir sınıflama önerisi, Anthonisen ve arkadaşlarınınca yapılmıştır. Buna göre ciddi alevlenmelerde nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış şeklinde üç temel özellik varken (Grup 1), orta derecede bir alevlenmede (Grup 2) bunlardan ikisi yer alır. Hafif bir alevlenmede (Grup 3) ise, bu üç özellikten birine eşlik eden, yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu veya ateş veya "hışıltılı solunum, öksürük, solunum hızı veya nabız hızında artma" gibi özelliklerden en az biri söz konusudur [105]. Bu sınıflama antibiyotik tedavi endikasyonunun belirlenmesinde kullanılmaktadır.

KOAH alevlenmesi ile gelen hastalarda yapılacak tetkikler hastanın hastanede veya evde tedavi edilecek olmasına göre farklılık gösterebilir (Tablo 17). Birinci basamakta rutin olarak balgam kültürünün istenmesi önerilmemektedir. Ciddi bir alevlenme kuşkusuna varsa nabız oksimetresi ile oksijen saturasyonu değerlendirilebilir. Hastaneye yönlendirilen olgularda ise; kan testleri, arteriyel kan gazları, balgam gram boyama ve kültürleri, EKG ve akciğer grafilerinin istenmesi, mümkünse serum ilaç konsantrasyonlarının ölçülmesi önerilmektedir.

Kanda enflamasyon göstergesi olarak kullanılan lökosit sayısı ve C-reaktif protein (CRP); alevlenmelerde artış göstermekle birlikte, enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz alevlenmelerin ayırımında yararları sınırlıdır [103].

Tablo 17. KOAH alevlenmelerinde hastanede değerlendirme ya da yatış endikasyonları

- Yeni ortaya çıkan fizik bulgularının (siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma, aritmi vb.) saptanması
- KOAH'ın şiddetli olması veya halen evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması
- Alevlenmelerin başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi
- Yüksek risk oluşturan akciğer (pnömoni vb.) veya akciğer dışı eşlik eden hastalık durumunun (kalp hastalığı, diabetes mellitus vb.) olması
- Sık alevlenmelerinin olması
- Yeni ortaya çıkan aritmilerin olması
- Tanıda belirsizlik
- İleri yaş
- Evde tedavi koşullarının olmaması, yalnız yaşama, hastalıkla başa çıkamama veya evde yeterli destek olmaması
- Arteriyel kan gazlarında pH < 7.35 veya PaO₂ < 60 mmHg veya SaO₂ < %90 bulunması
- Genel durum veya aktivite seviyesinin kötü olması veya yatağa bağlı bulunması
- İstirahat halinde ani nefes darlığı gelişmesi ya da yaşamsal bulgularda değişiklik gibi semptomların yoğunluğunda belirgin bir artış

Akcığer grafisi ayırıcı tanıda önemlidir. Radyolojik değerlendirmenin tedaviye etkisini araştıran çalışmalarda, KOAH alevlenmesi ile başvuran hastaların akciğer grafilerinde %16-21 oranında tedavi değişikliğine karar vermeye yetecek kadar belirgin patolojilerin bulunduğu gösterilmiştir [106]. Kalp hastalığını ve pulmoner tromboemboliyi tespit etmek için elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi ve toraks anjiyo BT tetkikleri gerekebilir. KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan olgularda pulmoner tromboemboli sıklığı %18-31 arasında bildirilmiştir. Bu nedenle hastalara profilaktik dozda subkütan heparin uygulaması önerilmektedir [107]. Pulmoner tromboemboli bulunduğuna ilişkin güçlü bir şüphe varsa ve antikoagülan tedavi için kontrendikasyon yoksa, alevlenme yanı sıra tromboemboli tedavisine de başlanmalıdır [99]. Uygun klinik bulgularla birlikte, kardiyak bir nörohormon olan BNP ("brain natriuretic peptid")nin serumda yüksek bulunması, akut nefes darlığının kalp yetersizliğine bağlı olabileceğini düşündürür [99]. Tam kan sayımında, hemoglobin ve hematokrit bakılarak polisitemi veya anemi belirlenebilir. Biyokimyasal testler, hiponatremi veya hipokalemi gibi elektrolit bozukluklarını, kan şekeri düzeyini veya hipalbuminemi saptamada yardımcıdır [10].

8.4.4. Alevlenmede Tedavi Yaklaşımı

EVDE TEDAVİ

Alevlenme sırasında hastanın önceden kullanmakta olduğu bronkodilatatör ilaçların, tercihan inhaler kısa etkili β₂ agonistlerin (SABA) dozu ve sıklığı artırılır. Semptomların durumuna göre inhaler kısa etkili antikolinergik (SAAC) ilaç eklenir ya da dozu artırılır [108]. Hastanın önceden almadığı uzun etkili bronkodilatatör varsa, tedaviye eklenebilir.

Sistemik kortikosteroidler, KOAH alevlenmelerinde iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonlarını ve hipok-

semi düzeltir. Ayrıca erken nüks riskini ve tedavi başarısızlığını azaltır. Hastanın başlangıç FEV₁ değeri %50'nin altında ise, bronkodilatatörler yanında 7-10 gün boyunca 30-40 mg/gün prednizolon önerilmektedir.

Alevlenmelerde mukolitik kullanımına ilişkin yapılan çok sınırlı çalışmada, objektif yararlarının olmadığı gösterilmiştir [10].

HASTANEDE TEDAVİ

Hastaneye yatış gerektiren KOAH alevlenme kriterleri Tablo 17'de verilmiştir.

Tüm ciddi KOAH alevlenmelerinde arteriyel kan gazlarına bakılmalıdır. Hasta acil servise getirildiğinde, solunum yetmezliği hemen değerlendirilerek oksijen desteği sağlanmalı ve yaşamı tehdit edici nitelikte bir alevlenme söz konusu ise yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlenmelidir. Hiperkapni ve asidoz ile seyreden solunum yetmezliği hem başlangıçta, hem de izleyen 12 aylık dönemde yüksek mortalite göstergesidir. Mekanik ventilasyon uygulanmayan ve pH > 7.30 olanlarda mortalite %15 iken, pH < 7.30 olanlarda %27 bulunmuştur [109]. KOAH alevlenmelerinde oksijen tedavisinin amacı yeterli oksijenasyonun (PaO₂ > 60mmHg veya SaO₂ %90) sağlanmasıdır. Oksijen tedavisi uygulanan hastalarda, PaCO₂ ve pH düzeyleri için arteriyel kan gazlarının takibi gerekir. Hastaneye yatan KOAH alevlenmelerinde kısa etkili bronkodilatatörler kullanılır. Hastanedeki tedavide de hastanın önceden almakta olduğu bronkodilatatörlerin dozu ve/veya sıklığı artırılır. Doz arttırımı sırasında hastalar yan etkiler açısından yakından izlenmelidir. Hastalarda istenen klinik düzelmelerin sağlandığı ve anlamlı ilaç yan etkilerinin çıkmadığı doz hedeflenmelidir. Stabil KOAH'da SABA ve SAAC'lerin kombine kullanılması durumunda, FEV₁'de her bir ilacın tek başına yaptığı etkiden daha fazla artış sağlandığı gösterilmiştir.

Tablo 18. Enfektif KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavi önerileri

Grup	Alevlenme ve hastanın özellikleri	Olası etkenler	İlk seçenek oral antibiyotikler ¹	Diğer seçenekler ¹	Parenteral tedavi seçenekleri
A	Hafif ve basit alevlenme (solunum yetmezliği ve ciddi obstrüksiyon yok, eşlik eden komorbidite yok, son yıl içinde 3 ya da daha az alevlenme, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı yok)	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>C. pneumoniae</i> ² Viruslar	Amoksisilin ³ Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü 2. kuşak sefalosporinler ⁴ Makrolidler ^{2, 5}		
B	Orta-ağır şiddette, komplike alevlenme tedavisi başarısızlığı için risk faktörü var (Tablo 19); <i>P. aeruginosa</i> için risk faktörü yok (Tablo 20)	Grup A bakteriler Beta-laktamaz üreten bakteriler Enterik Gram (-) bakteriler (EGNB) (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> vb)	Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü veya 2. ve 3. kuşak sefalosporinler ⁶	Solunum yolu etkenlerine etkili florokinolonlar (gemifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) ⁷	Beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü 2. ve 3. kuşak sefalosporinler Solunumsal florokinolonlar
C	Ağır şiddette, ve <i>Pseudomonas</i> riski taşıyan alevlenme (Tablo 20)	Grup B bakteriler <i>P. aeruginosa</i> ESBL(+) EGNB	<i>P. aeruginosa</i> ⁴ ya etkili florokinolon ⁸ (siprofloksasin)		<i>P. aeruginosa</i> ⁴ ya etkili florokinolon (siprofloksasin) ⁸ <i>P. aeruginosa</i> ⁴ ya etkili beta-laktam antibiyotikler ⁸

¹ Sıralamada öncelik yoktur.

² Metin içinde de belirtildiği gibi, alevlenmelerde serolojik olarak saptanmasına karşın, atipik bakterilerin gerçek bir enfeksiyon etkeni olup olmadığı net değildir, antimikrobiyal tedavide kapsanmasının gerekliliği konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

³ Balgam kültürü sonrasında penisilin duyarlı *S. pneumoniae* veya beta laktamaz üretmeyen bakteriyel enfeksiyon durumunda amoksisilin verilmelidir. Ampisilinün biyoyararlanımının amoksisiline göre daha düşük olduğu unutulmamalıdır.

⁴ Sefuroksim aksetil ve sefprozil *H. influenzae*'ye karşı en etkin 2. kuşak sefalosporinlerdir.

⁵ *H. influenzae*'ye karşı en etkili makrolid azitromisin, *S. pneumoniae*'ye karşı en etkili ise klaritromisindir.

⁶ Üçüncü kuşak non-pseudomonal sefalosporinler; seftriakson, sefotaksim

⁷ Son üç ay içinde beta-laktam kullanan ya da penisilin alerjisi olan hastalarda ilk seçeneklerdir. Bu florokinolonlar, alevlenme etkenlerine etkinlik düzeylerinin yüksek olması, akciğer dokusu ve solunum yolu sekresyonlarında yüksek konsantrasyonlara ulaşmaları ve iyi bakteriyel eradikasyon sağlamaları nedeniyle ilk seçenek olarak düşünülebilir. Ancak kullanım sıklığının artmasının direnç gelişme riskini arttırabileceği unutulmamalıdır.

⁸ Bu hastalarda balgam kültür-antibiyoqramı yapılması önerilir. Etkene ve direnç sonuçlarına göre, başlanan ampirik tedavi yeniden düzenlenebilir, daha dar spektrumlu bir ilaç seçilebilir

Alevlenmelerde kombine kullanımın daha etkili olduğuna ilişkin yeterli kanıt yoktur. Uygulama teknikleri arasındaki etkinlik karşılaştırıldığında; ara hazne ile birlikte kullanılan yüksek doz ölçülü inhaler ile nebülize form arasında etkinlik benzer bulunmuştur. Ağır alevlenmelerde ve yeterli inhalasyon yapamayacak durumda olan hastalarda, nebülize form tercih edilmelidir [110]. Nebülize bronkodilatatörlerin nazal depozisyonunu önlemek ve gözle ilgili yan etkilerden kaçınmak için gerekli önlemleri almak veya yüz maskesi yerine oral yoldan uygulanması önerilmektedir [111]. Klinikte yaygın olarak kullanılan teofilinin KOAH alevlenmelerindeki rolü tartışmalıdır. Kısa etkili bronkodilatatörler ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda teofilin ikinci seçenek olarak düşünülebilir. Özellikle kardiyovasküler yan etki açısından dikkatli olunmalıdır.

Önceden teofilin kullanan hastalarda serum teofilin düzeyine bakılması önerilmektedir. Sistemik kortikosteroid-

lerin (tercihan oral prednizolon) 7-10 gün, 30-40 mg/gün dozda önemli kontrendikasyonun bulunmadığı çoğu olguda kullanılması önerilmektedir. Daha uzun süreli kullanımın olumlu etkisinin olmadığı, aksine yan etki riskinin arttığı bildirilmiştir [10].

Inhaler kortikosteroidlerin ağır ve çok ağır KOAH'da alevlenme sıklığını azalttığı bilinmektedir. Alevlenmelerin tedavisinde nebülizasyonla uygulanan yüksek doz budesonid'in (4x1500 mcg) kısa ve uzun dönem etkinliğinin sistemik kortikosteroidlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada; çok ciddi ataklar dışında, yüksek doz nebülize kortikosteroidlerin, hiperglisemi gibi yan etkilere yol açmaması nedeniyle alevlenmelerde sistemik steroidlere bir alternatif olabileceği bildirilmiştir [112].

Alevlenmelerde göğüs fizyoterapisi ve mukolitik ilaçların yararı gösterilememiştir. Ödem, boyun venlerinde dolgunluk gibi kalp yetersizliğinin eşlik ettiği durumlarda, diüretikler tedaviye eklenebilir. Her zaman sıvı dengesi ve

beslenme izlenmeli, ek hastalıklar tedavi edilmeli ve hastanın genel durumu yakından takip edilmelidir. Hareketi kısıtlı hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin veya standart heparin gibi antikoagülanlarla profilaksi düşünülmelidir.

KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı

Solunum patojenlerinin; hastalığın stabil döneminde de solunum yollarında kolonize olarak bulunmaları nedeniyle, enfeksiyon etkenlerinin alevlenmelerdeki rolü tartışmalıdır. Ancak bronkoskopik çalışmalarda, hastaların yaklaşık yarısında alevlenme sırasında, alt solunum yollarında bakteriler stabil döneme göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur [113].

KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı, alevlenmelerin %20-35'inin enfeksiyon dışı etkenlerle olması nedeniyle tartışmalıdır. Antibiyotik endikasyonunu belirleme açısından en sık referans alınan araştırma, 1987'de yayınlanan Anthonisen'in çalışmasıdır [105]. Bu çalışmada hastalar antibiyotik ve plasebo tedavisine randomize edilmiş; hafif derecede alevlenmelerde (Grup 3) antibiyotik ve plasebo alanlarda klinik olarak bir fark olmazken, orta derecede alevlenmelerde (Grup 2) klinik olarak sınırlı, ancak istatistiksel olarak anlamsız, ciddi alevlenmelerde ise (Grup 1) klinik ve istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir.

Aynı konuda yapılan bir başka çalışmada, antibiyotik endikasyonunu belirleyen temel kriterin balgam pürülansı olduğu gösterilmiştir [114]. Bu çalışmada; balgam kültüründe üreme olan 86 olgudan 73'ünde ve kantitatif kültüründe $> 10^7$ cfu düzeyinde üreme olan 71 olgudan 67'sinde balgamın pürülan olduğu saptanmıştır (duyarlılık %84-94, özgüllük %77-84).

Bu nedenle, üç semptomun tümüne sahip hastalara antibiyotik tedavisi başlanması, iki semptomu olanlarda antibiyotik seçeneğinin dikkate alınması, bu iki semptomdan biri balgam pürülansı ise, antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Diğer bir anlatımla, tek bir semptomu olan ve balgam pürülansı olmayan hastalarda antibiyotik kullanılmamalı, enfeksiyon dışı nedenler gözden geçirilmelidir.

Bir başka çalışmada da; alevlenme nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda, antibiyotik verilmediğinde, mortalitenin arttığı ve hastane kökenli pnömoni gelişme riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, mekanik ventilasyon uygulanan ciddi alevlenmesi olan hastalara da antibiyotik verilmesi gerekmektedir [115].

Alevlenmelerden en sık sorumlu olan bakteriler; *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'tir. Ancak ciddi hava yolu obstrüksiyonu, hipoksemisi, malnütrisyonu, sık hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanım öyküsü ve komorbiditesi olan olgularda; enterik Gram (-) bakteriler ve *Pseudomonas aeruginosa* artan sıklıkta izole edilmektedir [115-119].

Son yıllarda, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*'nin KOAH alevlenmelerinin önemli bir bölümünden (%4-34) sorumlu olabileceğine ilişkin çalışmalar yayımlanmış olmakla birlikte, tüm bu çalışmalarda tanı serolojik yöntemlerle konulmuştur. İzleyen dönemde PCR kullanılan çalışmalarda atipik bakteriler saptanmamıştır [120]. Ayrıca, alevlenmelerde atipik bakterilere yönelik antibiyotik kullanımının klinik sonuçları değiştirmedeği gözlenmiştir [121,122].

Viruslar (picornavirus, influenza ve parainfluenza virusları) enfektif KOAH alevlenmelerinin %15-40'ından sorumlu tutulmaktadır. Bu enfeksiyonların önemli bir bölümü bakterilerle birlikte bulunmaktadırlar [122,123]. Viral enfeksiyon, izleyen dönemde bakteriyel enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırabilmekte ya da kolonize olan bakterilerin sayısının artmasına neden olabilmektedir [115,124].

Artmış öksürük ve pürülan balgam ile seyreden KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin etkinliğini araştıran çalışmaların derlendiği bir meta-analizde; antibiyotiklerin mortaliteyi %77 ve tedavi başarısızlığı oranını %53 azalttığı, ancak diyare insidansında küçük bir artışa neden olduğu belirlenmiştir [125]. Antibiyotik kullanımı alevlenme nüksünü de anlamlı düzeyde azaltmaktadır [126]. Antibiyotikler genel olarak, hava yolu obstrüksiyonunun ve alevlenmenin şiddetli olduğu olgularda, daha yararlı olmaktadır [115,127]. Tedavi başarısızlığı ve alevlenme nüksü riski yüksek olan olgularda, daha yoğun antibiyotik tedavisi önerilmektedir [128]. Bu risk faktörleri; ileri yaş (>65), ciddi hava yolu obstrüksiyonu (FEV₁ < %50), önceki yılda üçten fazla alevlenme öyküsü ve komorbiditelerdir (özellikle kalp hastalığı) [115,129]. Bu hastalarda yapılmış birkaç çalışmada; moksifloksasin, levofloksasin (750 mg/gün) ya da gemifloksasin kullanımı ile diğer antibiyotikler (amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asid, azitromisin, klaritromisin) karşılaştırıldığında, klinik başarı oranında farklılık olmamakla birlikte, semptomlarda daha hızlı düzelmeye, daha yüksek oranda bakteriyel eradikasyon ve buna bağlı olarak bir sonraki alevlenmeye dek geçen sürede uzama gözlenmiştir [115,130-135].

Uluslararası rehberlerde; hafif alevlenmelerde per-oral ampicilin, amoksisilin, doksisisiklin önerilmektedir [136]. Ancak bilindiği gibi, bu grupta temel etkenler arasında *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* bulunmaktadır ve ülkemizde bu bakterilerin beta-laktamaz üretme oranları sırasıyla, %15-90 dolayındadır. Ayrıca orta düzeydeki penisilin direnci nedeniyle, ampicilin kullanan olgularda alevlenme nüksünün anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır [137].

Hastaların klinik özelliklerine göre tedavi önerileri Tablo 18'de sunulmuştur. KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için risk faktörleri Tablo 19'da, bronşektazinin eşlik ettiği KOAH alevlenmelerinde *P. aeruginosa* için risk faktörleri ise Tablo 20'de verilmektedir [115].

Tablo 19. KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için risk faktörleri

- Komorbiditelerin (özellikle kalp hastalığı) bulunması
- Ağır KOAH ($FEV_1 < \%50$)
- Son yıl içinde üçten fazla alevlenme
- Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı

Tablo 20. Bronşektazinin eşlik ettiği KOAH alevlenmelerinde *P. aeruginosa* için risk faktörleri

- Son bir ay içinde hastaneye yatış
- Son yılda dört ya da daha fazla kez ya da son bir ay içinde antibiyotik kullanımı
- Ağır (solunum yetmezliğine neden olan) alevlenme
- Önceki alevlenmede veya stabil dönemde balgamda *P. aeruginosa* saptanması

Tablo 21. KOAH alevlenmelerinde yoğun bakım birimine yatış endikasyonları

- Başlangıçtaki acil tedaviye yeterli yanıt vermeyen şiddetli nefes darlığı
- Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, letarji, koma)
- Oksijen desteğine ve NIMV'ye rağmen yanıt alınamayan belirgin hipoksemi ($PaO_2 < 40\text{mmHg}$) ve/veya şiddetli/ağırlaşan hiperkapni ($PaCO_2 > 60\text{mmHg}$) ve/veya şiddetli/ağırlaşan solunumsal asidoz ($pH < 7.25$)
- IMV gereksinimi
- Hemodinamik dengesizlik-vazopressör uygulaması gereksinimi

Alevlenmelerde yoğun bakım endikasyonları

KOAH alevlenmelerinde yoğun bakım endikasyonları; tedaviye iyi yanıt vermeyen nefes darlığı, mental durumda değişiklikler (konfüzyon, letarji, koma), oksijen tedavisi ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulamasına rağmen kötüleşen ya da düzelmeyen hipoksemi ($PaO_2 < 40\text{ mmHg}$) ve/veya ciddi ya da kötüleşen hiperkapni ($PaCO_2 > 60\text{mmHg}$) ve/veya ciddi ya da kötüleşen solunumsal asidoz ($pH < 7.25$), invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gereksinimi ve hemodinamiğin stabil olmamasıdır (vazopressöre gerek duyulması) [99] (Tablo 21).

KOAH alevlenmelerinde mekanik ventilasyon endikasyonları

Mekanik ventilasyon altta yatan solunum yetmezliği düzelinceye kadar uygulanan bir destek tedavisidir. Mekanik ventilasyon, noninvaziv ya da invaziv olarak uygulanabilir. Noninvaziv mekanik ventilasyon yüz veya burun maskesiyle, invaziv mekanik ventilasyon ise endotrakeal tüp (entübasyon tüpü ya da trakeotomi kanülü) aracılığı ile uygulanmaktadır. Bilinci açık, koopere, bulber fonksiyonları (yutma ve öksürük) korunan, kliniği stabil olan hastalarda NIMV uygulanmalıdır. NIMV başarı oranı %80-85 olarak bildirilmektedir [138-140].

KOAH alevlenmelerinde mekanik ventilasyon endikasyonları; solunumsal asidozun varlığı ($pH < 7.35$ ve $PaCO_2 > 45\text{mmHg}$) ve solunum sayısı $> 24/\text{dakika}$ olmasıdır [98]. NIMV kontrendikasyonları; solunumun durması, stabil olmayan kardiyovasküler durum (hipotansiyon, aritmi, miyokard enfarktüsü), bilinç bulanıklığı, somnolans, uyumsuzluk, yapışkan ya da koyu sekresyon ve aspirasyon riskinin yüksekliği, yakın zamanda yüz cerrahisi ya da gastro-

intestinal cerrahi, kafa ve yüz travması, nazofarenks anomalileri, yanık, aşırı obezitedir. Hiperkapniye bağlı bilinç bozukluğu kontrendike değildir [98] (Tablo 22).

NIMV; $pH < 7.25$ ise yoğun bakım ünitesinde uygulanmalı ve acil entübasyon için hazırlık yapılmalıdır. NIMV öncesinde arteriyel kan gazı alınmalıdır. Yüz maskesi kullanılmalıdır. Basınç desteği (10-15 cm H_2O) ve PEEP (4-8 cm H_2O) ile tedaviye başlanmalıdır. NIMV başarı, 1-2. ve 4-6. saatlerde alınan arteriyel kan gazları ve hastanın kliniği ile değerlendirilmelidir. Solunumsal asidozun düzelmesi ve nefes darlığının gerilemesi, NIMV'nin başarılı olduğunu gösterir [98,141-145].

Solunum dürtüsünün az olduğu hastalarda, kontrollü mekanik ventilasyon (volüm ya da basınç kontrollü modlar) şeklinde uygulanabilir. $PaCO_2$ düşüp, bilinç açıldıktan ve solunum sayısı arttıktan sonra, olağan NIMV moduna dönülebilir.

IMV endikasyonları ise; NIMV'nin başarısız olması, $pH < 7.25$ ve $PaCO_2 > 60\text{mmHg}$, yaşamı tehdit eden hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 < 200\text{ mmHg}$) ve solunum sayısı $> 35/\text{dakika}$ olmasıdır [98] (Tablo 23).

KOAH alevlenmelerinde NIMV uygulaması ile; asidozda düzelmeye, $PaCO_2$ 'de düşme, solunum sayısında azalma, hastanede kalma süresinde kısalma, entübasyon ve mortalite oranlarında azalma bildirilmektedir [144-151]. Ortalama 2,4 hastadan birinde entübasyon, 6,3 hastadan birinde ise mortalite önlenmektedir [152].

KOAH alevlenmesi nedeniyle NIMV uygulanan hastalarda, sadece medikal tedavi ya da IMV uygulananlara göre bir yıllık mortalitenin daha düşük olduğu bildirilmektedir [153,154]. Tablo 21'de KOAH alevlenmelerinde yoğun bakım birimine yatış endikasyonları, Tablo 22'de KOAH alevlenmelerinde NIMV gereken olguların seçimi ve Tablo 23'te ise IMV endikasyonları topluca verilmektedir.

Tablo 22. KOAH alevlenmelerinde noninvasiv mekanik ventilasyon gereken olguların seçimiNIMV için seçim ölçütleri

- Yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı ve paradoksal abdominal hareketlerin gözlemlendiği orta şiddette ya da şiddetli nefes darlığı
- Orta şiddette veya şiddetli asidoz (pH < 7.35) ve/veya hiperkapni (PaCO₂ > 45mmHg)
- Solunum sayısı > 24/dakika

NIMV için dışlanma ölçütleri

- Kalp ve/veya solunumun durması
- Stabil olmayan kardiyovasküler durum (hipotansiyon, aritmi, miyokard enfarktüsü)
- Solunum dışı organ yetmezliği (ansefalopati, şok, hemodinamik bozukluk, ciddi üst GIS kanaması)
- Bilinç bulanıklığı, somnolans, uyumsuzluk
- Yapışkan ya da koyu sekresyon ve aspirasyon riskinin yüksekliği
- Yakın zamanda yüz cerrahisi ya da gastrointestinal cerrahi
- Kafa ve yüz travması
- Nazofarenks anomalileri
- Yanık
- Aşırı obezite

Tablo 23. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları

- NIMV başarısızlığı (veya bunun için uygun olmaması)
- Solunum sayısı > 35/dakika
- Hayatı tehdit eden hipoksemi (PaO₂/FiO₂ < 200)
- Ciddi asidoz (pH < 7.25) ve hiperkapni (PaCO₂ > 60mmHg)
- Solunumun durması
- Bozulmuş mental durum
- Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetersizliği)
- Diğer komplikasyonlar (metabolik bozukluk, sepsis, pnömoni, barotrauma, masif pulmoner emboli)

Tablo 24. KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburculuk kriterleri

- İnhale bronkodilatatör tedavinin 4 saatte birden daha sık uygulanması gerekmiyor
- Başlangıçta yatağa bağımlı olan hasta odada dolaşabiliyor
- Hasta yemek yiyebiliyor ve nefes darlığı nedeniyle sık uyanma olmaksızın uyuyabiliyor
- Klinik olarak ve arteriyel kan gazları 12-24 saattir stabil
- Hasta (ya da evdeki bakıcısı) ilaçların doğru kullanımını tam olarak anlamış
- İzlem ve evde bakım olanakları (örn. Hemşirenin ev ziyareti, oksijen desteği, beslenme) tamamlanmış
- Hasta, ailesi ve hekimin hastanın evde başarıyla tedavi edilebileceği düşüncesinde olması

Hastaneden taburculuk ve izlem kriterleri

KOAH alevlenmelerinde hastanede tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği konusunda yeterli klinik veri bulunmamaktadır. GOLD rehberine göre sınırlı bilgiyle desteklenen taburculuk kriterleri Tablo 24'te belirtilmiştir. Taburcu olduktan sonra erken dönemde hastaların rehabilitasyon programlarına alınmaları ile egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamaktadır. Alevlenme sırasında hipoksemi gelişmişse, taburculukta ve ilk kontrolde arteriyel kan gazları yeniden değerlendirilmelidir. Eğer hipoksemi devam ederse uzun süreli oksijen tedavisine başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Takala J. Introductory Report Of The International Labor Office. Geneva. Occupational Safety and Health Branch International Labor Office, 1999.
2. Occupational Health: Ethically Correct, Economically Sound. WHO Fact Sheet No 84, 2000.
3. Results of household work power questionnaire in 2005. Bulletin of Turkish Statistics Association. Ankara: Vol: 53, (27 March 2006) (www.tuik.gov.tr)
4. Labor statistics, 2005 (www.die.gov.tr)
5. Working life statistics, 2005 (www.calisma.gov.tr)

6. Blanc PD, Toren K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 251-7.
7. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 738-46.
8. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007; 357: 23-38.
9. Lippmann M. Health effects of airborne particulate matter. *N Engl J Med* 2007; 357: 2395-402.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009. www.goldcopd.org
11. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *JAMA* 1994; 272: 1497-505.
12. Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, Ross BB. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 115-22.
13. Aytemur Solak Z, Kaçmaz Başoğlu Ö, Erdiç E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olgularında Sigarayı Bırakma Başarısı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54: 43-50.
14. Tütün kontrolü ve sigara bırakma tedavisi. *Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi* 2009. <http://www.toraks.org.tr/pdf/HEB.pdf>
15. Fiore M, Baker T, Jaen C, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, Md: US Department of Health & Human Services, Public Health Service; 2008.
16. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO, et al. The fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom tolerance questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86: 1119-27.
17. Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29: 390-417.
18. Jimenez-Ruiz C.A. Pharmacological treatment for smoking cessation. *Eur Respir Mon* 2008; 42: 74-97.
19. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000146.
20. Koplan KE, David SP, Rigotti NA. Smoking cessation. *BMJ* 2008; 336: 217.
21. Roddy E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ* 2004; 328: 509-11.
22. Settle Jr. EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4): 32-6.
23. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 1571-5.
24. Uzaslan E. Farmakolojik tedavi II –Nikotin içermeyen farmakoterapi. In: Aytemur ZA, Akçay Ş, Elbek O. Ed. *Tütün ve Tütün Kontrolü*. Toraks Kitapları. İstanbul: Aves 2010: 467-73
25. Tashkin DP, Rennard S, Hays TJ, Ma W, Lee TC. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). American College of Chest Physicians Annual Congress 2009, p 450 (abstract).
26. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4 beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
27. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4 beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
28. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59-68.
29. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
30. Restrepo RD. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir Care* 2007; 52: 833-51.
31. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3. Art No.: CD006101.
32. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1136-42.
33. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002876.
34. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
35. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 371: 1171-8.
36. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm197649.htm> (Erişim tarihi 07/Mart/2010)
37. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 948-55.
38. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130: 1695-703.
39. Cook D, Guyatt G, Wong E, et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 85-90.
40. Mahler DA. The effect of inhaled beta2-agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S298-S303.

41. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Roriguez-Roisin R. Safety of Long-Acting β agonists in Stable COPD. A Systematic Review. *Chest* 2008; 133: 1079-87.
42. Sovani MP, Whale CI, Tattersfield AE. A benefit-risk assessment of inhaled long-acting β_2 -agonists in the management of obstructive pulmonary disease. *Drug Safety* 2004; 27: 689-715.
43. Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. *Respir Res* 2006; 7: 147-57.
44. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta Analysis: Anticholinergics, but not β -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1011-9.
45. Appleton S, Poole P, Smith B, et al. Long-acting β_2 -agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3.
46. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1087-92.
47. Costello J. Cardiac effects of β_2 -agonists in patients with COPD. *Chest* 1998; 114: 353-4.
48. Bremner P, Burgess CD, Crane J, et al. Cardiovascular effects of fenoterol under conditions of hypoxaemia. *Thorax* 1992; 47: 814-7.
49. Suissa S, Assimes T, Ernst P. Inhaled short acting β agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax* 2003; 58: 43-6.
50. Gelmont DM, Balms JR, Vee A. Hypokalemia induced by inhaled bronchodilators. *Chest* 1988; 94: 763-6.
51. Umut S, Gemicioğlu B, Yildirim N, Barlas, Ozuner Z. Effect of theophylline in chronic obstructive lung disease. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutic Toxicology* 1992; 30: 149-52.
52. Kongragunta VR, Druz WS, Sharp JT. Dyspnea and diaphragmatic fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 662-7.
53. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, paralel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11: 603-10.
54. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 334-9.
55. www.copd.versorgungsleitlinien.de
56. Cazzola M, di Marco F, Santus P, et al. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 35-9.
57. Cazzola M, Centanni S, Santus P, et al. The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. *Respir Med* 2004; 98: 1214-21.
58. Welte T. Optimizing treatment for COPD: new strategies for combination therapy. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1136-49.
59. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54: 287-8.
60. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-90.
61. Yang IA, Fong KM, SimEH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr18; 2: CD002991.
62. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
63. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358-63.
64. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003794.
65. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 144-9.
66. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
67. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferguson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-55.
68. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society Recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update. *Can Respir J* 2007; 14(suppl B): 5B-32B.
69. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroids use in chronic obstructive pulmonary disease and risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162-6.
70. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374: 712-9.
71. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E. ve ark. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99: 93-8.
72. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: p. CD001287.
73. Zeng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013-8.
74. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451-62.

75. ATS/ERS Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390-413.
76. Clark CJ, Decramer M. The definition and rationale for pulmonary rehabilitation. In: Donner CF, Decramer M; eds. *ERS Pulmonary Rehabilitation Monograph 2000*; 13: 1-6.
77. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4-42.
78. Takigawa N, Tada A, Soda R, et al. Comprehensive pulmonary rehabilitation according to severity of COPD. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 326-32.
79. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and the treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
80. Donner CF, Lusuardi M. Selection of candidates and programmes. In: Donner CF, Decramer M; eds. *ERS Pulmonary Rehabilitation Monograph. 2000*; 13: 132-43.
81. AACVPR Guidelines for pulmonary rehabilitation programs. 3rd ed. Human Kinetics. 2005.
82. ZuWallak R. High versus low intensity exercise training in pulmonary rehabilitation: is more better? *Chronic Respiratory Disease* 2004; 1: 143-9.
83. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; 20: 12-9.
84. Trooster T, Cassaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1248-53.
85. Laccase Y, Wong E, Guyatt GH, et al. Metaanalysis of respiratory rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348: 1115-9.
86. Costi S, Crisafulli E, Antoni FD, et al. Effects of unsupported upper extremity exercise training in patients with COPD: A randomized clinical trial. *Chest* 2009; 136: 387-95.
87. Neish CM, Hopp JW. The role of education in pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1988; 11: 439-41.
88. Wouters EFM, Schols A. Nutritional support in chronic respiratory disease. In: Donner CF, Decramer M; eds. *ERS Pulmonary Rehabilitation Monograph 2000*; 13: 111-31.
89. Emery CF, Green MR, Suh S. Neuropsychiatric Function in Chronic Lung Disease: the Role of Pulmonary Rehabilitation. *Respir Care* 2008; 53: 1208-16.
90. Paz-Díaz H, Montes de Oca M, Lopez JM, Celli BR. Pulmonary rehabilitation improves depression, anxiety, dyspnea and health status in patients with COPD. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 30-6.
91. Umut S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Oksijen Tedavisi. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Toraks Kitapları 6*. (Ed: S. Umut, E. Erdinç) İstanbul, 2008; 177-84.
92. Turhan K, Çağırıcı. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Cerrahi Tedavi. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Toraks Kitapları 6* (Ed: S. Umut, E. Erdinç) İstanbul, 2008; 308-18.
93. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 453-60.
94. Ambrosino N, Gherardi M, Carpenè N. End stage chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 173-9.
95. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; 340: 937-44.
96. Demir T. KOAH'da preoperatif değerlendirme. In: Saryal SB, Acıcan T, ed. *Güncel bilgiler ışığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı*. İstanbul: Bilimsel; 2003: 321-31.
97. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144: 581-95.
98. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
99. GOLD. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop report. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009. www.goldcopd.com.
100. Afessa B, Morales IJ, Scanlon PD, Peters SG. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002; 30: 1610-5.
101. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459-67.
102. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250-8.
103. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 252-6.
104. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *International J COPD* 2008; 3: 31-44.
105. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
106. Soto FJ, Varkey B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Op Pulm Med* 2003; 9: 117-24.
107. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 135: 786-93.
108. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE website 2004. www.nice.org.uk/CG012NICEguideline.
109. Calverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 26-30.
110. Roisin RR. COPD exacerbations 5: Management. *Thorax* 2006; 61: 535-44.
111. Polatli M, Dayanir V, Polatli Ö et al. The effect of ipratropium bromide on intraocular pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: An open label study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002; 63: 380-7.

112. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 660-7.
113. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Phenomenon or Epiphenomenon? *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 109-14.
114. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-45.
115. Sayiner A, Polatlı M, Çöplü L. Türk Toraks Derneği Akut Bronşit ve KOAH ve Bronşektazi Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavisi Uzlaşi Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10: 3-7.
116. Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542-8.
117. Sayiner A, Okyay N, Ünsal İ, Çolpan N. Infective exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 115: 1481.
118. Miravittles M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-6.
119. Incalzi RA, Corsonella A, Pedone J, et al. Use of antibiotics in elderly patients with exacerbated COPD: The OLD-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 642-7.
120. Diederer BMW, van der Valk PDLPM, Kluytmans JAWJ, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 240-4.
121. Başoğlu ÖK, Sayiner AA, Zeytinoğlu A, Sayiner A. The role of atypical bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *TRJ* 2005; 6: 22-7.
122. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 115-20.
123. Rohde G, Wiethage A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case-controlled study. *Thorax* 2003; 58: 37-42.
124. Miravittles M. Do we need antibiotics for treating exacerbations of COPD? *Ther Adv Respir Dis* 2007; 1: 61-76.
125. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymrich J, Barnes NC. Art. No: CD004403.pub2., 2006, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cilt Issue 2, s. DOI: 10.1002/14651858.CD.
126. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-52.
127. Johnson MK, Stevenson RD. Management of an acute exacerbation of COPD: are we ignoring the evidence? *Thorax* 2002; 57, Suppl II: ii15-ii23.
128. Sethi S. Moxifloxacin for the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 177-85.
129. Balter MS, La Forge J, Low DE, et al. Canadian guideline for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003; 10 (Suppl B): 3B-32B.
130. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, Mandell L. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002; 24: 639-52.
131. Wilson R, Allegra L, Huchon G, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 953-64.
132. Miravittles M, Llor C, Naberan K, et al, for the EFEMAP study group. Variables associated with recovery from acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 955-65.
133. Niederman MS, Anzueto A, Sethi S, et al. Eradication of *H. influenzae* in AECB: A pooled analysis of moxifloxacin phase III trials compared with macrolide agents. *Respir Med* 2006; 100: 1781-90.
134. Wilson R, Jones P, Schaberg T, et al, for the MOSAIC Study Group. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006; 61: 337-42.
135. Martinez FJ, Grossman RF, Zadeikis N, et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. *Eur Respir J* 2005; 25: 1001-10.
136. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138-80.
137. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-52.
138. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283-91.
139. BTS Guideline. Non invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 2002; 57: 192-211.
140. Mehta S, Hill NS. Non invasive ventilation. *State of the Art. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-77.
141. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliot M, Ram SF. Non invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003; 326: 185-9.
142. Rossi A, Appendini L, Roca J. Physiological aspects of noninvasive positive pressure ventilation. *Eur Respir Mon* 2001; 16: 1-10.
143. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, et al. Effects of non invasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1840-5.
144. Plant PK, Owent JL, Elliot MW. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: A multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931-5.

145. Dikensoy O, İkidag B, Filiz A, Bayram N. Comparison of non-invasive ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled study at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 85-8.
146. Concensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999; 116: 521-34.
147. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120: 760-70.
148. Brouchard L, Mancebo C, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 1995; 333: 817-22.
149. Kramer M, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1799-806.
150. Bott J, Carroll MP, Conway CH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airway disease. *Lancet* 1993; 341: 1555-7.
151. Çelikel TH, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt, S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998; 114: 1636-42.
152. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001; 56: 708-12.
153. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1701-7.
154. Plant PK, Elliot MW. Chronic obstructive pulmonary disease 9: Management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 2003; 58: 537-42.