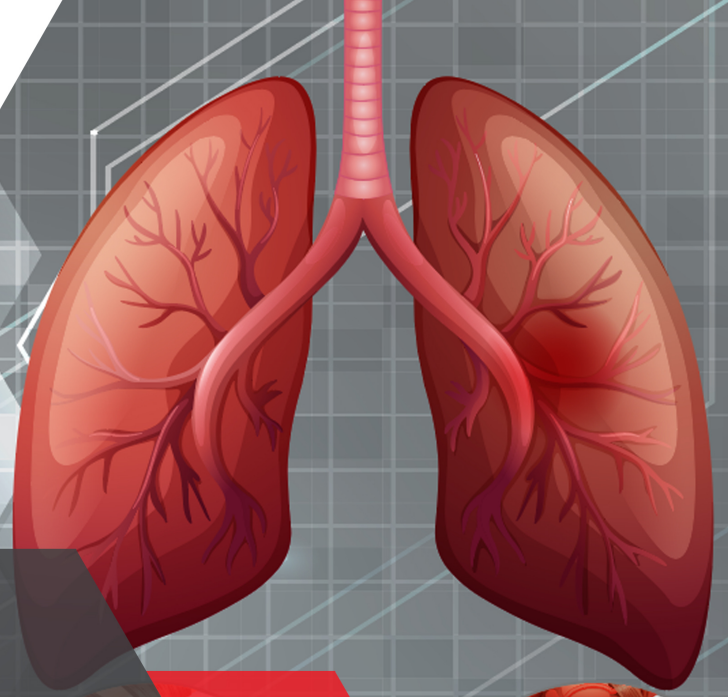




TÜRK TORAKS DERNEĞİ

TATD
Emergency Medicine Association of Turkey

TÜRKİYE
ACİL TIP
DERNEĞİ



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

TATD/TTD

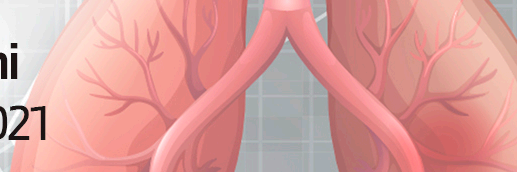
Klinik Uygulama Rehberi

2021



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



KOAH Alevlenmeleri Yönetimi: TATD/TTD Klinik Uygulama Rehberi

Nurettin Özgür DOĞAN¹, Yelda VAROL², Nurdan KÖKTÜRK³, Ersin AKSAY⁴, Aylin Özgen ALPAYDIN⁵, Şeref Kerem ÇORBACIOĞLU⁶, Gökhan AKSEL⁷, Ayşe BAHA⁸, Haldun AKOĞLU⁹, Sevilay KARAHAN¹⁰, Elif ŞEN¹¹, Begüm ERGAN¹², Başak BAYRAM¹³, Serkan YILMAZ¹⁴, Alev GÜRGÜN¹⁵, Mehmet POLATLI¹⁶

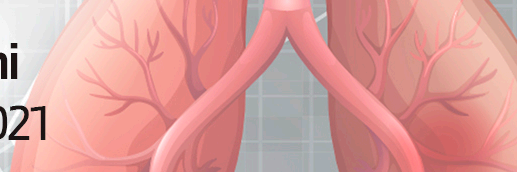
- (1) Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Kocaeli
- (2) Doç. Dr., SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir
- (3) Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
- (4) Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, İzmir
- (5) Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir
- (6) Doç. Dr., SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara
- (7) Doç. Dr., SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul
- (8) Doç. Dr., Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Lefkoşa, KKTC
- (9) Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, İstanbul
- (10) Dr. Öğr. Üyesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD, Ankara
- (11) Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
- (12) Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir
- (13) Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, İzmir
- (14) Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Kocaeli
- (15) Prof. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir
- (16) Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD, Aydın

Bu rehber, Türkiye Acil Tıp Derneği ve Türk Toraks Derneği ortak girişimiyle hazırlanan "KOAH Alevlenmeleri Yönetimi: TATD/TTD Klinik Uygulama Rehberi"nin 2 Eylül 2021 tarihinde yayınlanan son halidir. Rehber, her iki derneğin üyelerinin değerlendirmesi için 28 Temmuz - 1 Eylül 2021 tarihleri arasında askıya çıkarılmış, ardından nihai hali yayınlanmıştır. Metnin tamamının veya bir bölümünün izinsiz kopyalanması ve dağıtılması yasaktır.



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

1. GİRİŞ

2. METOT

- 2.1. Araştırma Grubunun Oluşturulması ve Toplantılar
- 2.2. Klinik Soruların Oluşturulması
- 2.3. Sonlanımların Oluşturulması
- 2.4. Literatür Taraması
- 2.5. Sonuçların ve Yanlılık Riskinin Değerlendirilmesi
- 2.6. Kanıt Sentezi ve Önerilerin Oluşturulması
- 2.7. İstatistiksel Analiz
- 2.8. Açık Derleme Kısımının Oluşturulması
- 2.9. Rehber Taslağının Oluşturulması ve Yayınlanması

3. KOAH ve KOAH Alevlenmeleri

Tanımlar ve KOAH Alevlenmelerinin Dünya ve Ülkemizdeki Etkisi

4. KOAH Alevlenmelerinde Hastane Öncesi Tıbbi Bakım

- 4.1. Tanıma ve İlk Stabilizasyon
- 4.2. Oksijenizasyon
- 4.3. KOAH Alevlenme Şüphesi Olan Hastalarda Hastane Öncesinde Titre Edilen Oksijen Tedavisi
- 4.4. Diğer Tedaviler

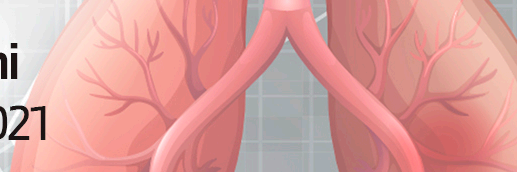
5. KOAH Alevlenmelerinde Acil Serviste Değerlendirme ve Stabilizasyon

- 5.1. İlk Yaklaşım, Öykü ve Ayırıcı Tanı
- 5.2. Arteriyel Kan Gazı Değerlendirmesi
- 5.3. Biyokimyasal Testler
- 5.4. EKG Değerlendirmesi
- 5.5. Görüntüleme
- 5.6. Prognostik Belirteçler
- 5.6.1. Alevlenmelerde Prokalsitonin Kılavuzluğunda Antibiyotik Kullanımı



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



6. KOAH Alevlenmelerinde Tedavi Yaklaşımı

6.1. Kısa Etkili İn hale Beta-2 Agonistler

6.2. İn hale Antikolinerjikler

6.3. Alevlenmelerde Antibiyotik Seçimi

6.4. Alevlenmelerde Antibiyotik Tedavisinin Süresi

6.5. Alevlenmelerde Kortikosteroidlerin Uygulanma Yolu

6.6. Diğer Tedaviler

6.7. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

6.8. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

6.9. Yüksek Akımlı Oksijen Tedavisi

6.9.1. Alevlenmelerde Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi

7. KOAH Alevlenmelerinde Taburculuk ve Yatış

7.1. Hastane ve Yoğun Bakıma Yatış Kriterleri

7.2. Acil Servisten Eve Taburculuk ve Takip

8. ÖNERİ ÖZETLERİ

9. İLERİYE DÖNÜK ARAŞTIRMA ÖNERİLERİ

10. EKLER

Ek 1. Çıkar Çatışması Beyanları

Ek 2. Türkiye Acil Tıp Derneği ve Türk Toraks Derneği Ortak Toplantıları

Ek 3. Panel Oylamasının Ardından En Yüksek Puanı Alan Sonlandırmalar (İngilizce tarama için)

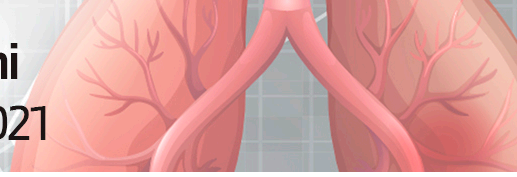
Ek 4. PubMed Literatür Tarama Kodları

Ek 5. Web of Science Literatür Tarama Kodları



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



ÖNSÖZ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) alevlenmelerle seyreden, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. KOAH alevlenmelerinin önemli bir kısmı ülkemizde acil servislere başvurmakta; başvuran hastaların tanı ve tedavileri acil servislerde yürütülmektedir. KOAH alevlenmelerinin yönetimiyle ilgili olarak literatürde yeterli sayıda kaynak bulunmakla birlikte; alevlenmelerin ülkemiz koşullarında sağlık sistemindeki ciddi yükü karşılamakta olan acil servislerde nasıl yönetileceğine dair kanıta dayalı bir rehber bulunmamaktadır.

Bu düşünceden hareketle; Türkiye Acil Tıp Derneği (TATD) ve Türk Toraks Derneği (TTD) ortak inisiyatifiyle KOAH alevlenmelerinin yönetimini güncel literatüre göre değerlendiren, kanıta dayalı öneriler sunan bir rehber hayata geçirilmek istenmiştir. Bu rehberin ülkemizde KOAH alevlenmeleri ile ilgilenen tüm klinisyenler için yararlı olacağını umuyor; saygılarımızı sunuyoruz.

Prof. Dr. Süleyman TÜREDİ

Türkiye Acil Tıp Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Hasan BAYRAM

Türk Toraks Derneği Yönetim Kurulu Başkanı

1. GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) günümüzde hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. KOAH önlenabilir ve tedavi edilebilir önemli bir hastalık olup, yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmesi nedeniyle, önemli bir sosyoekonomik yüke neden olmaktadır.¹ KOAH, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada en sık ölüme neden olan üçüncü hastalıktır.² DSÖ'nün 2030 ve 2045 yılları projeksiyonlarına göre iskemik kalp hastalığı ve inmeden sonra en sık mortaliteye neden olan üçüncü hastalık olarak kalmaya devam edeceği öngörülmektedir.³ Ülkemize ilişkin verilere göre de KOAH en sık mortaliteye neden olan dördüncü hastalıktır.^{4,5} Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu 2019 Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre, KOAH on beş yaş üstü bireylerin %7,1'ini etkilemektedir; KOAH'a bağlı kaybedilmiş yaşam yılı ise 2002'ye göre 2019 yılında %53,8 artmıştır.⁶

KOAH alevlenmelerle seyreden bir hastalık olup, alevlenmeler hem hastalığın seyrini kötüleştirmekte, hem de hastaneye yatış ve yeniden başvuru oranlarını artırarak sağlık sistemine ve ekonomiye yük olmaktadır.¹ Ülkemizde KOAH alevlenmelerinin önemli bir kısmı; insan kaynağının ve lojistik imkânların göreceli olarak sınırlı olduğu acil servislerde yönetilmektedir. Buna karşın acil servislerde KOAH alevlenme hastalarının yönetiminde ulaşılabilecek bilimsel veriler ne yazık ki sınırlıdır. Tüm bu nedenlerle, hastaneye başvuran KOAH alevlenme hastalarının tanı, tedavi ve yönlendirmelerinde hekimlere eldeki kanıtlara göre yol gösterecek bilimsel rehberlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu ihtiyaçtan hareket eden Türkiye Acil Tıp Derneği (TATD) ve Türk Toraks Derneği (TTD); ortak bir çabanın ürünü olarak, özellikle acil sağlık sistemi içinde değerlendirilen KOAH alevlenmelerinin tanı, tedavi ve yönlendirmelerini içeren, bilimsel veriler ışığında hazırlanan kanıta dayalı bir rehberi hayata geçirmek istemişlerdir. Rehberin temel amacı, sağlık sisteminde güncel olarak ciddi bir alan kaplayan ve ilerleyen yıllarda da kaplayacağı düşünülen KOAH alevlenmelerinin acil yönetiminde, bu hastalarla ilgilenen klinisyenlere yardımcı olabilmektir.

REFERANSLAR

- [1] Web sitesi: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021 Report. <http://goldcopd.org> (Erişim Tarihi: 25.05.2021)
- [2] Web sitesi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Erişim Tarihi: 25.05.2021)
- [3] Web sitesi: World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/ (Erişim Tarihi: 25.05.2021)

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

[4] GBD 2019 Diseases and Injuries Colloborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020;396:1204-22.

[5] Halpin DM, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD summit on chronic obstructive pulmonary disease in low-and middle-income countries. Int J Tuberc Lung Dis 2019;23:1131-41.

[6] Web sitesi: T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019 Sağlık İstatistikleri Yıllığı. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/40564,saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf?0> (Erişim Tarihi: 25.05.2021)

2. METOT

2.1. Araştırma Grubunun Oluşturulması ve Toplantılar

Türkiye Acil Tıp Derneği (TATD) ile Türk Toraks Derneği (TTD) arasında ortak bir komisyon kurularak, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) alevlenmeleri ile ilgili ortak bir uygulama rehberinin hayata geçirilmesi planı; 17 Ekim 2019 tarihinde TATD tarafından iletilen teklifin TTD tarafından da kabul edilmesi sonrasında başladı. Buna istinaden dernekler arası ilk çerçeve toplantısı 21 Aralık 2019 tarihinde TATD ve TTD temsilcilerinin katılımıyla gerçekleştirildi. Tüm katılımcılardan yazılı ve imzalı çıkar çatışması beyan formu alındı. Panel üyelerinin çıkar çatışması beyanları **Ek-1'**de sunuldu.

İlk toplantı ve takip eden Şubat 2020 tarihli toplantıda; proje başlığına, hazırlanacak rehberin **PICO** (**P**atient/**P**opulation [hasta/popülasyon], **I**ntervention [girişim], **C**omparison [karşılaştırma], **O**utcome [sonlanım]) formülasyonu üzerine şekillendirilen bir klinik politika rehberi olmasına, PICO sorularının e-posta grupları ve sosyal medya kanalları kullanılarak son kullanıcılardan toplanmasına, *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) sistematigi kullanılmasına, literatür taraması ile ilgili esaslara, araştırmanın hiçbir aşaması için sponsor desteği alınmamasına karar verildi. Bununla birlikte 2020 yılının mart ayı itibariyle ülkemizde de görülmeye başlayan COVID-19 pandemisi nedeniyle 2020 yılının haziran ayına kadar toplantılara ara verildi; sonrasında ise toplantılar çevrimiçi olarak Zoom platformu üzerinden gerçekleştirildi. Ortak komisyon toplantıları ile ilgili ayrıntılar **Ek-2'**de sunulmuştur.

2.2. Klinik Soruların Oluşturulması

KOAH alevlenmesi ile ilgili klinik soruların oluşturulması öncesinde 1-15 Ocak 2020 tarihleri arasında TATD ve TTD'ye ait elektronik posta grupları ve sosyal medya araçlarından ortak bir rehber oluşturulacağı ve hekimlerin konu hakkında oluşturdukları soruların dikkate alınacağı duyuruldu. Soruların PICO formülasyonu şeklinde yapılandırılmış ya da serbest metin halinde, her iki derneğe iletilmesi sağlandı. Son kullanıcılar tarafından KOAH alevlenmesi tanısı ile ilgili 7 soru, tedavi ile ilgili 31 soru, prognoz ile ilgili 14 soru iletilti. Sorular Şubat 2020'de yapılan toplantıda, araştırma metodolojisi uzmanının da katkısı ile her iki dernekten akademisyenlerin yer aldığı üç grupta tartışıldı; sorular PICO formülasyonu halinde ifade edilmeye çalışıldı. PICO sorusu halinde ifade edilemeyen sorular, açık derleme kısmında değerlendirilmek üzere arşivlendi.

PICO'ya uygun sorulardan tanışal değeri içeren 4 soru ve tedaviyi ilgilendiren 20 soru panel üyeleri tarafından oylandı. Buna göre yapılan puanlamada en yüksek puanı alan ilk 10 klinik soru ile devam edilmesine karar verildi.

2.3. Sonlanımların Oluşturulması

Haziran 2020'de, oluşturulan PICO soruları ile ilgili literatür taraması yapıldı ve literatürde boşlukta kalan sonlanımlar da dahil edilerek sorulara son hali verildi. Ekim 2020'de tüm sonlanımlar panel üyeleri tarafından oylandı. Oylama çevrimiçi ortamda *Google Sheets* kullanılarak, panel üyeleri birbirine kör olacak şekilde gerçekleştirildi. Tüm panel üyelerinin 9 puan üzerinden yaptıkları oylamada; sonlanımlar 7-9 puan arası (kritik sonlanım; rehberde olmalı), 4-6 puan arası (önemli sonlanım; rehberde olmalı) veya 1-3 puan arası (önemli olmayan sonlanım) şeklinde puanlandılar. Buna göre 6 sorudan türetilen 15 sonlanımın literatür taramasına dahil edilmesine karar verildi. Soruların PICO'ya uygun hale getirilmiş İngilizce formülasyonları **Ek-3**'te sunuldu. Panel oylamasında literatür taramasına karar verilen sorular şunlardır:

1. KOAH alevlenme semptomları ile hastaneye başvuran hastalarda, prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyotik kullanımı ile standart bakım arasında mortalite açısından fark var mıdır?
2. KOAH alevlenme semptomları ile hastaneye başvuran ve antibiyotik tedavisi uygulanması planlanan hastalarda; beta-laktam antibiyotiklerle florokinolonlar arasında, beta-laktam antibiyotiklerle makrolidler arasında, florokinolon grubu antibiyotiklerle makrolidler arasında; mortalite, hastaneye yeniden başvuru ve yoğun bakıma yatış açısından fark var mıdır?
3. KOAH alevlenme semptomları ile hastaneye başvuran hastalarda, sistemik ve inhale kortikosteroidler arasında; mortalite, hastaneye yeniden başvuru ve yoğun bakıma yatış açısından fark var mıdır?
4. KOAH alevlenme semptomları ile hastaneye başvuran hastalarda; yüksek akımlı nazal oksijen (YANO) tedavisi ile non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) arasında ve YANO ile standart oksijen tedavisi arasında; mortalite, hastaneye yeniden başvuru ve yoğun bakıma yatış açısından fark var mıdır?
5. Hastane öncesinde KOAH alevlenme şüphesi olan hastalarda; titre edilen oksijen tedavisi ile standart oksijen tedavisi arasında; mortalite ve yoğun bakıma yatış açısından fark var mıdır?
6. KOAH alevlenme semptomları ile hastaneye başvuran ve antibiyotik tedavisi uygulanması planlanan hastalarda; kısa süreli antibiyotik tedavisi ile (5-7 gün), uzun süreli antibiyotik tedavisi arasında (14 gün); mortalite, hastaneye yeniden başvuru ve yoğun bakıma yatış açısından fark var mıdır?

2.4. Literatür Taraması

Literatür taraması; *PubMed* ve *Web of Science* üzerinden, tarih sınırlaması olmaksızın, İngilizce ve Türkçe dillerinde, anahtar kelimeler üzerinden, ileri tarama yöntemleri ile gerçekleştirildi. *PubMed* ve *Web of Science* taramalarında MeSH dili ve doğal dil terminolojisi kullanıldı; tarama üç ayrı panel alt grubuyla gerçekleştirildi. Literatür taraması için kullanılan kodlar **Ek-4** ve **Ek-5**'te sunuldu. Taramaya olgu sunumu ve olgu serisi dışındaki tüm makale tiplerinin dahil edilmesi planlandı; dahil olan açık derleme, sistematik derleme ve meta-analizlerin kaynakçaları da, olası uygun bir çalışmanın eklenebilmesi için değerlendirmeye alındı.

Bulunan makalelerin özet halleri *Rayyan QCR1* programına aktarıldı. Makalelerin hepsinin burada değerlendirilebilmesi için, her klinik soruya atanmış makaleleri birbirine kör iki farklı araştırmacının değerlendirmesi sağlandı. Her iki araştırmacı tarafından tam metin değerlendirmeye uygun bulunan makaleler *Zotero* kaynakça yönetim programına aktarıldı. İki araştırmacının uzlaşmazlığa düştüğü durumda ise, karar üçüncü araştırmacı tarafından verildi. Bunun sonucunda ilgili klinik sorularla ilgili tüm tam metin makaleler *Zotero* programında arşivlendi.

2.5. Sonuçların ve Yanlılık Riskinin Değerlendirilmesi

Her klinik araştırma sorusuna iki veya üç panelist atandı. PICO sorusu ile ilgili tam metin halindeki makaleler, atanmış panelistler tarafından değerlendirildi. Makalelerdeki etki büyüklükleri, sürekli ve kategorik değişkenler panel üyeleri tarafından kayıt altına alındı. Dahil edilen randomize klinik çalışmalardaki yanlılık riskinin değerlendirilmesi için *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)* kullanıldı², gözlemsel çalışmalardaki yanlılık riskinin değerlendirilmesi için ise *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)* kullanıldı.³ Yanlılık riski, dahil edilmesi planlanan her araştırma için farklı alt başlıklarda değerlendirildi; meta-analize girecek araştırmalar bir metodoloji uzmanı tarafından seçildi (S.K.).

2.6. Kanıt Sentezi ve Önerilerin Oluşturulması

Rehberde kanıtların değerlendirilmesinde ROBINS-I için 7 farklı alt başlıkta, ROB-2 için 5 farklı alt başlıkta değerlendirme yapıldı. Değerlendirme sonucunda kritik ve yüksek yanlılık riskine sahip olduğu en az iki panel üyesi tarafından doğrulanan araştırmalar meta-analize dahil edilmedi. Panel üyeleri arasında görüş farklılığı ortaya çıkması durumunda üçüncü panel üyesinin veya araştırma metodoloji uzmanının görüşüne başvuruldu. Araştırmaların ROB-2 ve ROBINS-I değerlendirme sonuçları **Tablo 2.1** ve **Tablo 2.2**'de sunuldu.

Rehberde öneriler iki farklı grupta ifade edildi: Klinik sorularla şekillendirilen ve ilgili literatür taramasının sonucuna göre sonuçlanan tanısallık, prognostik yaklaşımlar ile tedavi girişimleri ile ilişkili bölümler rehberde mavi arka planla ifade edildi. Bu bölümlerin son kısmında, ilgili objektif yanlılık riskini de değerlendirmeye alan *Klinik Soruların Kanıta Dayalı Önerileri* kısmı yer aldı. Rehberin açık derleme kısımlarında yer alan ve kanıt düzeyi görece düşük olan öneriler ise sarı arka planla, *Panel Önerisi* şeklinde ifade edildi.

2.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler *MedCalc* programında (Version 20 - Trial Version) yapıldı. Meta-analize alınan çalışmalar arası heterojenlik Cochrane Q istatistiği ve I^2 değeri ile test edildi. I^2 'nin %50'den büyük olması durumunda rasgele etkiler modeli, %50'den küçük olması durumunda ise sabit etkiler modeli kullanıldı. Etki büyüklüğü olarak göreceli risk (rölatif risk; RR) kullanıldı. Etki büyüklükleri forest grafikleri ile gösterildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

2.8. Açık Derleme Kısımın Oluşturulması

Rehberin açık derleme kısmı, iki panel üyesinin (E.A., A.Ö.A.) denetiminde hazırlandı. Açık derleme kısmının; en başta toplanan sorular ile meta-analize dahil edilmesi planlanan, fakat yanlılık riski nedeniyle dahil edilemeyen kısımlardan ve hekimlere klinik uygulamada yol gösterebileceği halde, konu hakkında uygun kriterlere sahip yeterli yayının bulunmayan alanlardan oluşması planlandı. Bu bölümlerin literatür taraması ve yazımı diğer panel üyelerinin katkılarıyla gerçekleştirildi. Her bir bölüm için TATD ve TTD'den iki panelist yazar olarak atandı ve yazılan bölümler ve öneriler tüm panel üyeleri tarafından değerlendirildi ve onaylandı.

2.9. Rehber Taslağının Oluşturulması ve Yayınlanması

Rehberin ilk taslak metni, ortak komisyon tarafından görevlendirilen iki panel üyesi tarafından oluşturuldu (N.Ö.D, Y.V.). Taslak metinde geçen tüm ifadeler, istatistiksel analiz, kanıt ve öneri düzeyleri hem proje metodoloji uzmanı, hem de diğer panel üyeleri tarafından değerlendirildi ve onaylandı. Bunun arkasından rehberin nihai hali her iki derneğin yönetim kurulu tarafından değerlendirildi ve onaylandı.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

Tablo 2.1. "Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2)"'ye Göre Randomize Klinik Çalışmalardaki Yanlılık Riskinin Değerlendirilmesi

Soru	Sonlanım	Makale	D1	D2	D3	D4	D5	Sonuç
1	Mortalite	Verduri, 2015	Düşük risk	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
1	Mortalite	Corti, 2016	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk	Düşük risk	Düşük risk	Yüksek risk
1	Mortalite	Zou, 2018	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli
1	Mortalite	Stolz, 2007	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
2	Mortalite	vanVelzen, 2017	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
2	Mortalite	Elmes, 1965	Yüksek risk	Yüksek risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli	Yüksek risk
2	Mortalite	Nouira, 2001	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
2	PICO'ya uygunsuz	Pines, 1968	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
2	Mortalite	Ruiz-Gonzales, 2007	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
2	Mortalite	Wilson, 2004 (MOSAIC)	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
2	Mortalite	Allegra, 1996	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk
2	Yeniden başvuru	Wilson, 2012 (MAESTRAL)	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Yüksek risk	Düşük risk	Yüksek risk
2	Yeniden başvuru	Vermeersch, 2019	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
2	Yeniden başvuru	Vermeersch, 2019, ph	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Yüksek risk	Yüksek risk
3	PICO'ya uygunsuz	Maltais, 2002	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli	Şüpheli
3	PICO'ya uygunsuz	Maltais, 2002	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli	Şüpheli
3	PICO'ya uygunsuz	Maltais, 2002	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli	Şüpheli
3	PICO'ya uygunsuz	Maltais, 2002	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli	Şüpheli
3	Yeniden başvuru	Maltais, 2002	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli	Şüpheli
3	PICO'ya uygunsuz	Maltais, 2002	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli	Şüpheli
3	PICO'ya uygunsuz	Gunen, 2007	Şüpheli	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
3	Yeniden başvuru	Gunen, 2007	Şüpheli	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
3	Yeniden başvuru	Gunen, 2007	Şüpheli	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
3	Yeniden başvuru	Uçar, 2014	Şüpheli	Düşük risk	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
3	Yeniden başvuru	Uçar, 2014	Şüpheli	Düşük risk	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
3	Yeniden başvuru	Ding, 2016	Şüpheli	Yüksek risk	Yüksek risk	Düşük risk	Düşük risk	Yüksek risk
3	Yeniden başvuru	Stallberg, 2009	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
4	PICO'ya uygunsuz	Doshi, 2020	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Yüksek risk	Yüksek risk
4	Mortalite	Austin, 2010	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Gotfried, 2005	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Lorenz, 1998	Düşük risk	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Gotfried, 2001	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli
6	Advers etki	Debate, 1999	Şüpheli	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Debate, 1999	Şüpheli	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Debate, 1999	Şüpheli	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
6	Yeniden başvuru	Debate, 1999	Şüpheli	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Sethi, 2005	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
6	PICO'ya uygunsuz	Sethi, 2005	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
6	PICO'ya uygunsuz	McCarty, 2001	Düşük risk	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli
6	Advers etki	McCarty, 2001	Düşük risk	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Wasilewski, 1999	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Wasilewski, 1999	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli
6	Advers etki	Wasilewski, 1999	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Masterton, 2001	Şüpheli	Düşük risk	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Masterton, 2001	Şüpheli	Düşük risk	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Masterton, 2001	Şüpheli	Düşük risk	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
6	Advers etki	Masterton, 2001	Şüpheli	Düşük risk	Şüpheli	Düşük risk	Düşük risk	Şüpheli
6	PICO'ya uygunsuz	Chodosh, 2000	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
6	PICO'ya uygunsuz	Chodosh, 2000	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
6	Advers etki	Chodosh, 2000	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
6	PICO'ya uygunsuz	Roede, 2007	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
6	PICO'ya uygunsuz	Roede, 2007	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
6	Yeniden başvuru	Roede, 2007	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
6	Advers etki	Roede, 2007	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

Tablo 2.2. "Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I)"'ye Göre Gözlemsel Çalışmalardaki Yanlılık Riskinin Değerlendirilmesi

Soru	Sonlanım	Makale	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Sonuç
1	Mortalite	Ulrich, 2019	Kritik risk	Kritik risk	Ciddi risk	Düşük risk	Kritik risk	Düşük risk	Orta risk	Kritik risk
2	Mortalite	Kiser, 2019	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk
2	Mortalite	Rothberg, 2010	Orta risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Orta risk
2	Mortalite	Stefan, 2013	Orta risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Orta risk
2	Yeniden başvuru	Bremmer, 2019	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Orta risk	Düşük risk	Orta risk
2	Yeniden başvuru	Ernst, 2019	Ciddi risk	Orta risk	Orta risk	Orta risk	Orta risk	Düşük risk	Düşük risk	Ciddi risk
2	Yeniden başvuru	Kiser, 2019	Orta risk	Orta risk	Düşük risk	Orta risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Orta risk
2	Yeniden başvuru	Joyner, 2020	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Ciddi risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Ciddi risk
4	Mortalite	Lee, 2018	Düşük risk	Orta risk	Düşük risk	Düşük risk	Orta risk	Orta risk	Düşük risk	Orta risk
5	Mortalite	Sun, 2019	Ciddi risk	Orta risk	Orta risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Düşük risk	Ciddi risk
5	Mortalite	Ringbaek, 2015	Ciddi risk	Ciddi risk	Orta risk	Ciddi risk	Düşük risk	Orta risk	Orta risk	Ciddi risk

REFERANSLAR

- [1] Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210.
- [2] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I ve ark. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898.
- [3] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M ve ark. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.

3. KOAH ve KOAH Alevlenmeleri

Tanımlar ve KOAH Alevlenmelerinin Dünya ve Ülkemizdeki Etkisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenmeler, hastalığın doğal seyrinde nispeten sık ortaya çıkan ve hem alevlenme sırasında, hem de sonrasında önemli sonuçlarla ilişkili akut olarak ortaya çıkan klinik durumlardır. Alevlenmeler yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkilere sahiptir; iş gücü kaybı, solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi üzerinde geçici veya kalıcı azalmalar, sağlık kaynaklarının artmış kullanımı, sık hastane yatışları ve ölüm ile ilişkilidir.¹

KOAH yönetiminin temel hedeflerinden biri alevlenme sıklığının azaltılması ve önlenmesi olduğundan, alevlenmeler birçok çalışmada sonlanım noktası olarak seçilmektedir. Bu nedenle, kesin ve izlenebilen bir “KOAH alevlenme tanımına” ihtiyaç vardır. Bu konuda en önemli sorun, alevlenmelerin heterojen ve hasta tarafından bildirilen klinik olaylar olması, KOAH alevlenmeyi ve/veya KOAH alevlenme fenotipini tanımlayan spesifik bir biyobelirteğin ortaya konulamamış olmasıdır. Alevlenmenin başlıca semptomları özgül değildir ve KOAH alevlenme semptomları ile acil servise başvuran hastalarda mutlaka ayırıcı tanının yapılması gereklidir.²

Tanımlar

KOAH alevlenmeleri için 1980lerden beri çok sayıda tanımlama geliştirilmiştir. Bunlar, klinik çalışmalarda semptom temelli (dispne, öksürük, balgam miktarı ve pürülansı) veya olay temelli (antibiyotik veya kortikosteroid ihtiyacı, hastaneye yatış ihtiyacı) olmak üzere kullanılmıştır. Ancak halen bu tanımlamalar geçerlilik, güvenilirlik ve duyarlılık açısından yeterli ölçüde değerlendirilmemiştir.³

Alevlenmelerle ilgili ilk tanımlama, antibiyotik kullanımı açısından bugün de klinik pratikte yararlanılan, 1987 yılında Anthonisen ve ark.'nın ortaya koydukları ampirik tanım ve sınıflamadır.⁴ Anthonisen alevlenmeleri semptomlara göre üç gruba ayırmıştır:

- **Tip 1:** Dispne, balgam miktarı ve pürülansında artış
- **Tip 2:** Bu semptomlardan ikisinin bir arada bulunması
- **Tip 3:** Bu semptomlardan birisinin bulunması ve son 5 gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu, başka nedeni olmayan ateş, hışıltı artışı, öksürük artışı, solunum sayısı veya kalp hızında bazale göre %20 artıştan herhangi birinin eşlik etmesi

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

2018'den bu yana “Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim” (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease- GOLD) raporlarında, alevlenmeler solunumsal semptomlarda ek tedavi gerektirecek akut bir olay olarak tanımlanmakta ve üç kısımda incelenmektedir. GOLD'un alevlenme tanımı hem semptom, hem de olay temelli tanımlamaları birleştirmekte, ayrıca alevlenmenin ağırlığını da derecelendirmektedir:⁵

- **Hafif alevlenme:** Sadece kısa etkili beta agonist yeterli
- **Orta alevlenme:** Kısa etkili beta agonist ve antibiyotik ve/veya oral kortikosteroid gereksinimi
- **Ağır alevlenme:** Acil servis başvurusu ve yatış gereksinimi

Alevlenme için kişiselleştirilmiş tedavi prensipleri⁶, KOAH kliniği⁷ ve alevlenme fenotipleri⁸ de göz önünde bulundurularak alevlenmeler için önerilen yeni bir tanım da mevcuttur (**Tablo 3.1**).⁹ Ancak bu tanım henüz valide edilmemiştir.

Tablo 3.1.

KOAH Alevlenme Tanımı

Dispne artışı ≥ 5 (0-10 arasında değişen vizüel analog skalada) ve

Stabil dönemdeki oksijen saturasyonunda en az %4 düşme veya bazal değer yoksa O2 saturasyonunun %90'ın altında olması ve

CRP ≥ 3 mg/dl ve;

Periferik kan nötrofilleri ≥ 9000 /mm³ veya periferik kan eozinofillerinin %2'nin üzerinde olması ve

Akciğer görüntülemesinde kalp yetersizliği, pnömotoraks, plevral efüzyon, pnömoni olmaması

Klinik risk kuralları uygulanarak (gerekliyse d-dimer ve BT anjiyografiyle) pulmoner tromboembolinin; EKG, proBNP ve/veya ekokardiyografi ile kalp yetersizliğinin dışlanması.

Daha önce KOAH tanısı almamış, KOAH açısından riskli ama hava akımı kısıtlanması olmayan kişiler de alevlenme benzeri olaylar yaşayabilir. Bu nedenle KOAH açısından risk faktörleri taşıyan ve öyküsünde kronik bronşit semptomları olan kişilerin alevlenme benzeri klinik tablolarla başvurabilecekleri ve tanı

almamış bir KOAH hastasının ilk başvurusunun alevlenme şeklinde olabileceği unutulmamalıdır. Bu hastalarda alevlenme ayırıcı tanısı yapılmalı, daha sonra stabil dönemde ayrıntılı değerlendirilmek üzere yönlendirme sağlanmalıdır.

Etiyoloji

Viral enfeksiyonlar başta olmak üzere enfeksiyonlar alevlenmelerin çoğundan sorumludur; ancak hava kirliliği, ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri de alevlenmeleri başlatabilir ve/veya şiddetini arttırabilir.¹⁰ Bununla beraber alevlenme etiyojisini saptamanın gerekliliği halen tartışmalıdır, henüz alevlenmeler tam fenotiplendirilememekte ve mevcut tanımlar alevlenmelerin farklı dağılımı ve hastalığın karmaşıklığını yansıtmamaktadır. Çalışmalarda bakteriyel, viral, eozinofilik ve pauci inflamatuvar olmak üzere 4 farklı alevlenme fenotipi belirtilmekle beraber, bu fenotiplerin klinik yansımaları tam olarak tanımlanmamıştır.¹¹ Enfeksiyon kaynaklı alevlenmelerin göstergesi olarak balgam pürülansı göz önünde bulundurulmaktadır.^{1,12} GOLD 2021 raporunda Anthonisen'in kriterlerine göre tip 1 ve balgam pürülansının olduğu tip 2 alevlenmelerde ve solunum yetmezliği olan hastalarda antibiyotik kullanımı tavsiye edilmektedir.⁴ Ancak balgam pürülansı dışında enfeksiyon nedenli alevlenmeleri non-enfeksiyöz nedenlerden ayırt edecek yöntemlere ihtiyaç söz konusudur.

KOAH hastalarının bir kısmında alevlenme sıklığı daha fazladır. Bu grup hasta için "sık alevlenme fenotipi" tanımı kullanılmakta ve bu fenotip GOLD raporlarında yılda ≥ 2 alevlenme olarak tanımlanmaktadır.⁵

01

PANEL ÖNERİLERİ

- KOAH alevlenmeleri, hastaların solunumsal bulgularında (nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam) günlük değişimlerin ötesinde fark edilebilir, kalıcı bir kötüleşme hissetmeleridir. Alevlenmelerin ortak bir araç ile standardize edilmeleri önemlidir. Bununla birlikte panel, alevlenmelerin tanısında semptom temelli tanımın kullanılmasını önermektedir.

REFERANSLAR

- [1] Wedzicha JA, Miravitlles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A ve ark. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2017;49(3):1600791.
- [2] Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Lung Biology in Health and Disease Volume 228 Executive Editor: Claude Lenfant edited by Jadwiga A. Wedzicha Fernando J. Martinez.
- [3] Pauwels R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E ve ark. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. Respir Med. 2004;98(2):99-107.
- [4] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106:196-204.
- [5] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated 2021. Web sitesi: <http://goldcopd.org/>. (Erişim tarihi: 01.02.2021)
- [6] Agusti A, Faner R, Celli B, Rodriguez-Roisin R. Precision medicine in COPD exacerbations. Lancet Respir Med. 2018;6(9):657-659.
- [7] Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2007;29:1224-123.
- [8] Noell G, Cosío BG, Faner R, Monsó E, Peces-Barba G, de Diego A ve ark. Multi-level differential network analysis of COPD exacerbations. Eur Respir J. 2017;50(3):1700075.
- [9] Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. Eur Respir J. 2018;52(5):1801261.
- [10] Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporuna Bakışı, 2021. Web sitesi: <https://toraks.org.tr/site/community/news/10329> (Erişim tarihi: 26.05.2021).
- [11] Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P ve ark. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(6):662-71.
- [12] Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing. NICE guideline. Published: 5 December 2018. Web sitesi: www.nice.org.uk/guidance/ng114 (Erişim tarihi: 26.05.2021).

4. KOAH Alevlenmelerinde Hastane Öncesi Tıbbi Bakım

4.1. Tanıma ve İlk Stabilizasyon

Hastane öncesinde nedeni bilinmeyen nefes darlığı mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür ve 30 günlük mortalitesi göğüs ağrısı olan hastalardan daha yüksektir (Risk oranı [*Risk ratio*:RR]: 2,55, %95 güven aralığı [GA]: 2,09-3,1).¹ ABD’de hastane öncesinde müdahale edilen hastaların %1,9’una solunum sıkıntısı nedeniyle müdahale edildiği; bu hastaların en sık son tanılarının konjestif kalp yetersizliği (%16), pnömoni (%15) ve KOAH alevlenmesi (%13) olduğu bildirilmiştir.²

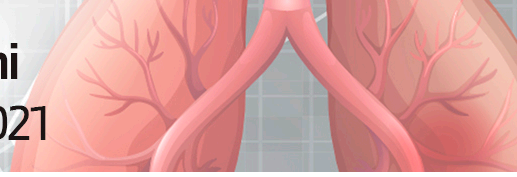
Hastane öncesinde nefes darlığı olan hastaya yaklaşımda, yanlış tedavinin istenmeyen sonuçları olabileceği göz önüne alındığında, doğru tanı anahtardır. Ancak fizik muayene ve öykü dışında görüntüleme, laboratuvar tetkikleri gibi odaklanılmış tetkiklerin mümkün olmadığı hastane öncesinde; sağlık personelinin doğru tanıya yönlendirilmesi mümkün olmayabilir. Hastane öncesinde anestezi uzmanlarının çalıştığı Danimarka’da KOAH alevlenme tanısı konan hastaların %92,9’unda çıkış tanısının da aynı olduğu bildirilmiştir.³ Avustralya’da ise hastane öncesi personelin alevlenme olan hastalarının %57’sine, astım hastalarının ise %41’ine doğru tanı koyduğu bildirilmiştir.⁴ KOAH alevlenmesi olan hastalarda doğru tanı optimal tedavinin sağlanabilmesi için son derece önemlidir, ancak özellikle ileri evredeki hastaların eşlik eden hastalıkları ve birden çok sorunu yaşama olasılıkları nedeniyle tanı daha da zor olabilir.⁵

Nefes darlığı ambulans çağrılarının beş önemli nedeninden biridir ve kardiyak arrest olan yetişkin hastalardan sonra en fazla ölümle sonuçlanan yakındır.⁶ Acil sağlık sisteminde nefes darlığı nedeniyle değerlendirilen hastalarda son tanılar geniş bir spektrumda olduğu bilinmektedir ve yetişkin popülasyonda en sık nedeni KOAH alevlenmeleridir (%20,4). Diğer sık tanılar akciğer enfeksiyonları ve kalp yetersizliğidir.^{7,8} Acil serviste değerlendirilen solunum hastalıkları genç yaşlarda ve ileri yaşta daha sık görülmektedir ve genç yaşlarda astım⁹ ve ileri yaşta KOAH alevlenmeleri ön plana çıkmaktadır.¹⁰ İleri yaşta hastalarda çok sayıda komorbiditenin olması, prognozu etkileyen ve aynı zamanda tanı zorluklarına neden olan faktördür. Hastane öncesinde ana yakınması nefes darlığı olan hastaların değerlendirilmesi sırasında yaş, önceki tıbbi öykü, anormal vital bulgular, EKG bulguları, ağrı semptomu ve semptom-çağrı süresinde gecikme erken risk değerlendirmesi için önemlidir.⁸ Hastane öncesinde olası KOAH alevlenme olarak değerlendirilen hastalarda mortalite için prognostik belirteçleri belirlemek ise zordur. Alevlenme hastalarının %10’unda yerinde tedavinin yeterli olabileceği, hastaneye getirilen hastaların %30’unun 24 saat içinde taburcu edildiği, ancak hastaların %6’sında



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulduğu ve 30 günlük mortalitenin %30 olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle alevlenme şüphesi olan hastalarda, hastane öncesinde sadece yerinde müdahale yapılması ve transferden vazgeçilmesi önerilmemektedir.¹¹

Yukarıda da belirtildiği üzere, alevlenmelerle diğer nefes darlığı nedenleri ile ayırıcı tanı yapılmasında zorluklar olmasına karşın hastalar, hastane öncesi hasta bakımının temel prensipleri uyarınca yönetilmeli ve KOAH alevlenme ile karışması muhtemel olan en olası tanılar gözden geçirilmelidir. Nefes darlığında artış, öksürük ve balgam miktarında artış ve/veya karakterinde değişiklik KOAH alevlenmesinin üç kardinal bulgusudur. Eşlik eden bilinç bozukluğu solunum yetmezliğinin ciddiyetini gösteren önemli bir bulgudur. Hışıltı (*wheezing*) sık rastlanan bulgulardan biridir ve bu nedenle astım ile ayırıcı tanı yapılması zor olabilir. Hastane öncesinde astım ve KOAH alevlenme ayırıcı tanısı zordur. Her iki klinik durumun yönetimi benzediğinden hastane öncesinde ortak klinik uygulama kılavuzu geliştirilmesi önerilmektedir.³ Solunum sıkıntısı ve hışıltı sadece astım ya da KOAH alevlenme düşündürmemelidir. Kardiyak astım bu iki tanı ile karışan önemli bir klinik durumdur. Kardiyak astım kalp yetersizliğine bağlı ortaya çıkar ve sıklıkla yanlış tanı alır. Astımdan farklı olarak daha çok yaşlı hastalarda görülür ve KOAH alevlenmeden farklı olarak saatler-günler içerisinde progresif kötüleşme ile değil, genellikle uykudan uyandıran ani ve şiddetli nefes darlığı ile karşımıza çıkar.¹² KOAH alevlenme ayırıcı tanısında ayrıca pulmoner tromboemboli, spontan pnömotoraks ve pnömoni de göz önünde bulundurulmalıdır.¹³ Fizik muayene bulguları yanında ilk stabilizasyon sonrasında ayrıntılı öykü, ayırıcı tanıya yol göstericidir. Akut dispne ve/veya göğüs ağrısı olan hastalarda hastane öncesinde EKG değerlendirilerek kardiyak disritmiler ve miyokard enfarktüsü tanıları dışlanmalıdır.¹⁴

KOAH alevlenmesi olan hastaların hastane öncesi yönetimi; yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanması, gerekli ise non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyonun başlanması ve kısa etkili bronkodilatörlerin kullanılmasını içerir. Solunum sıkıntısı ile birlikte bilinç bozukluğunun olması, non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının göstergesidir. Hastanın zorunlu bir pozisyonda olması (örn. tripod pozisyonu solunum sıkıntısının ciddiyetinin göstergesidir), yardımcı solunum kaslarını kullanması, yüksek solunum sayısı (≥ 30 soluk / dakika), tam cümleler kuramaması ve/veya düşük oksijen satürasyonu; solunum desteğine ve/veya oksijen desteğine başlanması gerektiğini düşündürür. Ciddi solunum sıkıntısı olan, havayolu risk altında ve/veya bilinç bozukluğu olan bir hastanın sırtı yükseltilmeli, gerekli ise mandibula öne doğru çekilmeli ve yüksek akımlı oksijen başlanmalıdır. Hastanın oturur pozisyona alınması ile yumuşak damak posterior farinksten ayrılır ve pasif olarak havayolu açıklığı sağlanmış olur. Diafram aşağı hareket eder ve akciğer genişler.¹⁵ Hastane

öncesinde hastaların end-tidal karbondioksit (ETCO₂) ile monitörizasyonu obstrüktif veya kardiyak etiyojinin aydınlatılmasında kullanışlı olabilir. Daha düşük ETCO₂ düzeyleri konjestif kalp yetersizliğini düşündürür.^{16,17}

02

PANEL ÖNERİLERİ

- Hastane öncesinde KOAH alevlenmesi düşünülen tüm hastalar öncelikle havayolu, solunum ve dolaşımın stabilize edilmesi (ABC) prensibine göre değerlendirilmelidir. Hastaların havayolu güvenliği sağlanmalı ve solunum sıkıntısının ciddiyeti değerlendirilmelidir.
- Hastane öncesinde akut solunum sıkıntısı olan hastaların ilk değerlendirilmesinde hasta güvenlik çemberine alınmalıdır. Bunun için intravenöz damar yolu açılmalı, devamlı kardiyak monitörizasyon sağlanmalı ve 12 derivasyonlu EKG değerlendirilmelidir.
- Hastane öncesinde akut solunum sıkıntısı olan hastaların müdahalesinde stabilizasyon ve birçok ayırıcı tanının arasından olası tanıların daraltılmasına odaklanılması doğru yaklaşımdır.
- KOAH alevlenmesi düşünülen, olay yerinde tedavi başlatılan hastalar kesin tedavi için hastaneye transfer edilmelidir.

4.2. Oksijenizasyon

KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda yeterli oksijen uygulanması hayati önem taşır. Ancak titre edilmeden uygulanan oksijen inhalasyon tedavisi, karbondioksit retansiyonuna yol açabilir; bu da hastanın prognozu için zararlı olabilir. Nitekim hastane öncesinde satürasyonu %88-92 arasında tutmaya yetecek kadar oksijen alan KOAH hastalarına göre yüksek miktarda oksijen alan KOAH hastalarında; hiperkapni, solunumsal asidoz ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁸ KOAH alevlenme hastalarında yüksek miktarda oksijen tedavisinin rutin olarak uygulamasından kaçınılmalı ve tedavi bireyselleştirilmelidir.¹⁹ Başlangıçta venturi maskesi veya nazal kanülle (1-2 L/dk) düşük akımda oksijen tedavisi başlanmalı ve hedef satürasyon düzeyi %88-92 arasında olacak şekilde oksijen tedavisi titre edilmelidir.^{20,21} Konuyla ilgili olarak **Bölüm 4.3**'te bir PICO sorusu tartışılmıştır.

Konvansiyonel oksijenle hedef oksijen satürasyonuna ulaşamayan ya da solunum sıkıntısı devam eden hastalara hastane öncesinde non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi başlanması düşünülebilir. Boussignac tipi sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) cihazları ülkemiz ambulanslarında bulunmaktadır ve bu cihazlar transport sırasında da rahatlıkla kullanılabilir. Ayrıca

ambulanslarda bulunan mekanik ventilatörlerle CPAP ya da iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (BiPAP) uygulanması mümkündür. Bazı çalışmalarda klinisyenler tarafından hastane öncesinde CPAP uygulamasının KOAH alevlenme hastalarında olumlu sonuçları bildirilmiştir.²²⁻²⁵ Ancak mevcut çalışmalar hastane öncesinde NIMV hakkında kesin bir sonuca varmak için yeterince tutarlı değildir ve daha net sonuçlar için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.²⁶ Buna karşın ABD’de ulusal ve yerel kılavuzlar bronkospazmı olan ciddi solunum sıkıntısı olan hastalara CPAP veya BiPAP yapılmasını önermektedir.^{27,28}

4.3. KOAH Alevlenme Şüphesi Olan Hastalarda Hastane Öncesinde Titre Edilen Oksijen Tedavisi

Klinik soru:

P: Hastaneye KOAH alevlenmesi sonrasında başvuran hastalar,

I: Oksijen tedavisinin titre edilerek uygulanması (oksijen satürasyonunun %88-92 aralığında olacak şekilde ayarlanması),

C: Standart O₂ tedavisi (titre edilmeksizin, serbest veya yüksek doz),

O: Kompozit sonlanım (mortalite, tekrar başvuru sayısı, yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı); şeklinde belirlenerek buna uygun anahtar sözcüklerle literatür taraması yapılmıştır.

Yapılan literatür taramasında oksijen tedavisinin titre edilerek uygulanması ile standart-serbest şekilde uygulanmasını karşılaştıran bir randomize klinik çalışma, bir de retrospektif kohort çalışması tespit edilmiştir.^{18,29} RoB2 ve ROBINS-I değerlendirmelerinde makalelerin sırasıyla orta ve yüksek yanlılık riskine sahip oldukları görülmüştür.

Austin ve ark.’nın hastane öncesinde yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalarında 405 KOAH alevlenme hastası dahil edilmiş ve titre edilerek oksijen uygulanmasının standart uygulamaya kıyasla etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Hastaların 214’ünün solunum fonksiyon testleri ile son beş yıl içerisinde KOAH tanıları konfirme iken, diğerlerinin konfirme edilmemiş ancak olası KOAH olgusu olduğu bildirilmiştir. İlk grupta hastalara maske ile oksijen uygulanırken verilen oksijen miktarının oksijen satürasyonunun %88 ile %92 arasında olacak şekilde ayarlanması sağlanmıştır. Diğer grupta ise oksijen satürasyonu hedefi gözetmeksizin 6-8 litre/dakika dozundan oksijen tedavisi verilmiştir. Hastane öncesi ve hastane mortalitelerinin birincil sonlanım olarak değerlendirildiği çalışmada, tüm hasta grubuna bakıldığında titre edilerek oksijen uygulanan grupta mortalite %4 iken, yüksek doz oksijen verilen grupta mortalite oranı %9 olarak tespit edilmiştir. Sadece konfirme KOAH alt grubunda da

oranların sırasıyla %2 ve %9 olduğu saptanmıştır. Oksijenin titre edilerek uygulanmasının tüm hasta gruplarında toplamda mortaliteyi yaklaşık %58 azalttığı (RR: 0,42, %95 GA: 0,20 ile 0,89; p=0,02), belirtilen çalışmada mortalitede azalma oranının konfirme edilmiş KOAH hastalarında %78 olduğu (RR: 0,22, %95 GA: 0,05 ile 0,91; p=0,04) tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu sonuçlar intention to treat analiz sonuçlarına göre belirtilmiştir; per protokol analiz sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı mortalite farkı tespit edilmemiştir (tüm hastalar için mortalite karşılaştırmasında p=0,23, konfirme KOAH hastaları karşılaştırmasında p=0,14). Yine titre edilerek oksijen tedavisi verilen hasta grubunda solunumsal asidozun daha az görüldüğü de çalışmada raporlanmıştır (ortalama pH farkı: 0,12 (standart hata=0,05; p=0,01; n=28)), (ortalama pCO₂ farkı -33 mmHg (16,3); p=0,02; n=29). Sonuç olarak bu randomize kontrollü çalışmada KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda oksijenin titre edilerek uygulanmasının, yüksek dozda uygulanmasına kıyasla mortaliteyi, solunumsal asidozu ve hiperkapniyi azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Solunumsal asidoz ve hiperkapni karşılaştırmasında gruplar arasında hem intention to treat hem de per protokol analizlerinde benzer şekilde ve titre edilerek oksijen kullanılan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.¹⁸

Retrospektif bir analizde de hastaneye ambulans ile getirilen 397 ardışık KOAH alevlenme hastasının verileri analiz edilmiştir.²⁹ Klinik soruya kısmen cevap verilen bu çalışmada aslında iki tedavi grubu karşılaştırılmamış, ancak uygunsuz oksijen tedavisi verilme sıklığı (SpO₂ > %92 olacak şekilde oksijen verilen) ve bunun sonuçları analiz edilmiştir. Solunumsal asidoz varlığı, ventilasyon desteği ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve hastane içi mortalite çalışmada ölçülen sonlanımlar olarak belirlenmiştir. Hastaların büyük kısmının (%88,7) hastane öncesinde ambulansla uygunsuz-yüksek dozla oksijen tedavisi aldığı çalışmada az sayıda hastaya uygun oksijen tedavisi sağlandığı bildirilmiştir. Her ne kadar bu çalışmada SpO₂ değeri %92'den küçük olan grupta mortalitenin SpO₂ değeri %92'den büyük olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuş olsa da (%50'ye karşı %33,3), hipoksemik olan hastaların hipoksemi sebeplerinin oksijen tedavisinin titre edilerek verilmesi olduğu çıkarımı yapılamaz. Bunun sebebi verilen oksijen tedavisi yönteminden ziyade hastaların daha kritik hasta olmaları da olabilir. Bu sebeple retrospektif analizi yapılan bu çalışmada grup karşılaştırmasından çok, hastaların çok azında uygun oksijen tedavisi uygulandığı sonucuna güvenmek daha uygun görünmektedir.

01

KLİNİK SORUNUN KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

- KOAH alevlenme ile hastane öncesinde değerlendirilen hastaların hastaneye nakli sırasında kontrolsüz oksijen tedavisi başlanmamalı, hiperkapniye yol açacağı ya da hiperkapniyi artırabileceği için serbest ve kontrolsüz oksijen kullanımından kaçınılmalıdır.
- Hastaların oksijen saturasyonu devamlı izlenmeli, SpO2'yi %88-92 tutacak şekilde oksijen tedavisi uygulanmalıdır.
- Oksijen tedavisi için nazal kanül ya da venturi maskesi kullanılmalıdır.
- Konvansiyonel oksijenle hedef SpO2'ye ulaşılamayan ya da solunum sıkıntısı devam eden hastalara hastane öncesinde non-invaziv mekanik ventilasyon (CPAP veya BiPAP) tedavisi başlanması düşünülebilir.

4.4. Diğer Tedaviler:

KOAH alevlenmesinin hastane öncesi yönetiminde yüksek kaliteli kanıtlar olmasa da bronkodilatör tedavi olarak kısa etkili beta-2 agonist ilaçlar ve/veya kısa etkili antikolinergik ilaçlar önerilmektedir.³⁰ Kısa etkili bronkodilatör ilaçlar ölçülü doz inhaler (ÖDİ) veya nebulizerle verilebilmektedir. Kısa etkili beta-2 agonist ilaçlardan levalbuterol ve terbütalinin hastane öncesinde kullanımına dair çalışmalar olsa da,³¹⁻³³ salbutamol daha ucuz, ulaşılabilir ve klinik pratikte daha fazla kullanılan bir ilaçtır. Bu hastalarda hava haznesiyle uygulanan ÖDİ ile veya nebulizerle uygulanmasının FEV1'de düzelme ve güvenlik açısından etkinliğini değerlendiren bir Cochrane derlemesinde iki uygulama arasında fark bulunamamıştır.³⁴ Bronkospazmı olan KOAH alevlenme hastalarında inhale salbutamol tedavisine hastane öncesinde başlanmalıdır. Hastane öncesinde sınırlı veri olsa da bronkospazm şüphesi olan hastalara ipratropium bromid uygulanması düşünülebilir.²⁸ Salbutamol 5 mg nebulizerle (veya 6 puff ölçülü doz inhaler) olarak verilir ve hastanın solunum sıkıntısının devam etmesi durumunda kesintisiz şekilde tekrarlanabilir. İpratropium, salbutamol ile birlikte 3 doza kadar verilmelidir.²⁷

Sistemik kortikosteroidler KOAH alevlenmelerinde hastaların hastanede kalma sürelerinin kısaltılmasında, oksijenizasyon ve akciğer fonksiyonlarının düzeltilmesinde etkilidir.³⁰ Tedavi başarısızlığı, relaps veya mortalite açısından oral tedavi ile parenteral arasında fark gösterilememiştir.³⁵ Sistemik kortikosteroidlerin hastane öncesinde kullanımına dair çalışma bulunmamaktadır.³⁰ Buna karşın hastane öncesi kılavuzlarında KOAH alevlenmesinde hastane öncesinde sistemik kortikosteroid tedavi uygulanması önerilmektedir.^{27,28}

- KOAH alevlenmesi şüphesi olan hastalarda kısa etkili bronkodilatör tedaviye hastane öncesinde başlanabilir.
- Hiperkapniye yol açma riski nedeniyle, nebulizatör maskesinin oksijen kaynağına bağlanması ve bu yolla nebül uygulanması önerilmez.

REFERANSLAR:

- [1] Bøtker MT, Kirkegaard H, Christensen EF, Terkelsen CJ. Dyspnea is a dangerous symptom in the pre-hospital setting. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2015;23(S2):O7.
- [2] Prekker ME, Feemster LC, Hough CL, Carlom D, Crothers K, Au DH ve ark. The epidemiology and outcome of prehospital respiratory distress. Acad Emerg Med. 2014;21(5):543-50.
- [3] Williams TA, Finn J, Fatovich D, Perkins GD, Summers Q, Jacobs I. Paramedic Differentiation of Asthma and COPD in the Prehospital Setting Is Difficult. Prehosp Emerg Care. 2015;19(4):535-43.
- [4] Pittet V, Burnand B, Yersin B, Carron PN. Trends of pre-hospital emergency medical services activity over 10 years: a population-based registry analysis. BMC Health Serv Res. 2014;14:380.
- [5] Sneath E, Bunting D, Hazell W, Tippet V, Yang IA. Pre-hospital and emergency department pathways of care for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). J Thorac Dis. 2019;11(Suppl 17):S2221-S2229.
- [6] Ibsen S, Lindskou TA, Nickel CH, Kløjgård T, Christensen EF, Søvsv MB. Which symptoms pose the highest risk in patients calling for an ambulance? A population-based cohort study from Denmark. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2021;29(1):59.
- [7] Lindskou TA, Pilgaard L, Søvsv MB, Kløjgård TA, Larsen TM, Jensen FB ve ark. Symptom, diagnosis and mortality among respiratory emergency medical service patients. PLoS One. 2019;14(2):e0213145.
- [8] Kauppi W, Herlitz J, Magnusson C, Palmér L, Axelsson C. Characteristics and outcomes of patients with dyspnoea as the main symptom, assessed by prehospital emergency nurses- a retrospective observational study. BMC Emerg Med. 2020;20(1):67.
- [9] Søvsv MB, Hermansen SB, Færk E, Lindskou TA, Ludwig M, Møller JM ve ark. Diagnosis and mortality of emergency department patients in the North Denmark region. BMC Health Serv Res. 2018;18(1):548.
- [10] Kelly AM, Keijzers G, Klim S, Graham CA, Craig S, Kuan WS ve ark.; AANZDEM Study Group. An Observational Study of Dyspnea in Emergency Departments: The Asia, Australia, and New Zealand Dyspnea in Emergency Departments Study (AANZDEM). Acad Emerg Med. 2017;24(3):328-336.
- [11] Lindvig KP, Brøchner AC, Lassen AT, Mikkelsen S. Prehospital prognosis is difficult in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2017;25(1):106.
- [12] Tully B. Prehospital Care for Dyspnea. EMS World. Issue: April 2020. Web sitesi: <https://www.emsworld.com/article/1224040/prehospital-care-dyspnea>. (Erişim tarihi: 28.04.2021)
- [13] Snyder SR, Kivlehan SM, Collopy KT. COPD exacerbation. What are the keys to treating it in the prehospital setting? EMS World. 2015;44(2):54-60.

- [14] Beygui F, Castren M, Brunetti ND, Rosell-Ortiz F, Christ M, Zeymer U ve ark.; ACCA study group on pre-hospital care. Pre-hospital management of patients with chest pain and/or dyspnoea of cardiac origin. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) of the ESC. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020;9(1_suppl):59-81.
- [15] Merelman A, Levitan R. A modern approach to basic airway management. J Emerg Med Serv. 2018;43:4.
- [16] Hunter CL, Silvestri S, Ralls G, Papa L. Prehospital end-tidal carbon dioxide differentiates between cardiac and obstructive causes of dyspnoea. Emerg Med J. 2015;32(6):453-6.
- [17] Klemen P, Golub M, Grmec S. Combination of quantitative capnometry, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and clinical assessment in differentiating acute heart failure from pulmonary disease as cause of acute dyspnea in prehospital emergency setting: Study of diagnostic accuracy. Croat Med J. 2009;50:133-42.
- [18] Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. BMJ. 2010;341:c5462.
- [19] Kopsaftis Z, Carson-Chahhoud KV, Austin MA, Wood-Baker R. Oxygen therapy in the pre-hospital setting for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1(1):CD005534.
- [20] Yang IA, Brown JL, George J, Jenkins S, McDonald CF, McDonald VM ve ark. COPD-X Australian and New Zealand guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: 2017 update. Med J Aust. 2017;207(10):436-442.
- [21] O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. BMJ Open Respir Res. 2017;4(1):e000170.
- [22] Luiz T, Kumpch M, Grüttner J, Madler C, Viergutz T. Prehospital CPAP Therapy by Emergency Physicians in Patients with Acute Respiratory Failure due to Acute Cardiogenic Pulmonary Edema or Acutely Exacerbated COPD. In Vivo. 2016;30(2):133-9.
- [23] Hensel M, Strunden MS, Tank S, Gagelmann N, Wirtz S, Kerner T. Prehospital non-invasive ventilation in acute respiratory failure is justified even if the distance to hospital is short. Am J Emerg Med. 2019;37(4):651-656.
- [24] Thompson J, Petrie DA, Ackroyd-Stolarz S, Bardua DJ. Out-of-hospital continuous positive airway pressure ventilation versus usual care in acute respiratory failure: a randomized controlled trial. Ann Emerg Med. 2008;52(3):232-41,241.e1.
- [25] Schmidbauer W, Ahlers O, Spies C, Dreyer A, Mager G, Kerner T. Early prehospital use of non-invasive ventilation improves acute respiratory failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Emerg Med J. 2011;28(7):626-7.
- [26] Bakke SA, Botker MT, Riddervold IS, Kirkegaard H, Christensen EF. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in prehospital treatment of patients with acute respiratory failure: a systematic review of controlled studies. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2014;22:69.
- [27] National Association of State EMS Officials. (2017). National model EMS clinical guidelines. Version 2.0. 2017. Web sitesi: <https://nasemso.org/wp-content/uploads/National-Model-EMS-Clinical-Guidelines-2017-PDF-Version-2.2.pdf>. (Erişim Tarihi: 28.04.2021)
- [28] Hodroge SS, Glenn M, Breyre A, Lee B, Aldridge NR, Sporer KA ve ark. Adult Patients with Respiratory Distress: Current Evidence-based Recommendations for Prehospital Care. West J Emerg Med. 2020;21(4):849-857.
- [29] Ringbaek TJ, Terkelsen J, Lange P. Outcomes of acute exacerbations in COPD in relation to pre-hospital oxygen therapy. Eur Clin Respir J. 2015;2.
- [30] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Web sitesi: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMv.pdf (Erişim Tarihi: 28.04.2021)

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

- [31] van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. Cochrane Database Syst Rev. 2016;8:CD011826.
- [32] Thompson M, Wise S, Rodenberg H. A preliminary comparison of levalbuterol and albuterol in prehospital care. J Emerg Med. 2004;26(3):271-7.
- [33] Sagarin MJ. A preliminary comparison of levalbuterol and albuterol in prehospital care. J Emerg Med. 2005;28(3):349.
- [34] Zehner WJ Jr, Scott JM, Iannolo PM, Ungaro A, Terndrup TE. Terbutaline vs albuterol for out-of-hospital respiratory distress: randomized, double-blind trial. Acad Emerg Med. 1995;2(8):686-91.
- [35] Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(9):CD001288.

5. KOAH Alevlenmelerinde Acil Serviste Değerlendirme ve Stabilizasyon

5.1. İlk Yaklaşım, Öykü ve Ayırıcı Tanı

KOAH alevlenme, acil servise nefes darlığı başvurularının sık nedenlerinden birisidir. KOAH alevlenmesi olan hastaların sağlık sistemine başvuruları çoğunlukla acil servisler üzerinden olmaktadır. Hastaların ana başvuru semptomu genellikle nefes darlığında artıştır. Nefes darlığı olan hastalar acil serviste yüksek öncelikli triyaj kategorisine alınmalı ve monitörize yataklarda değerlendirilmelidir.

Hastanın ilk olarak vital bulguları (kan basıncı, nabız, periferik oksijen saturasyonu, solunum sayısı ve vücut ısı) ölçülmeli ve hasta sürekli kardiyak monitörizasyon altında tutulmalıdır. Hastanın kısa öyküsü alınmalı, kritik olgularda en az iki damar yolu açılmalı (14-18 F branül ile) ve laboratuvar incelemeleri için kan örnekleri alınmalıdır. Hastalarda öncelikle acil havayolu yönetimini gerektirecek ağır solunum yetmezliği bulguları olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ağır solunum yetmezliği bulguları olan hastalarda ayrıntılı öykü, sistem sorgusu ve detaylı fizik muayene ile vakit kaybetmeden; öncelik hemodinamik stabilitenin sağlanması, oksijenizasyon ve olası hiperkapni ile mücadeleye verilmelidir. Öykü verebilecek hastalarda hastanın nefes darlığı özellikleri (dispnenin başlangıcı, şiddeti vb.), sistemik hastalıkları, ilaç kullanımı ve KOAH alevlenmeleri için yüksek riskli öykü özellikleri sorgulanmalıdır (**Tablo 5.1.1**).

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

Tablo 5.1.1. KOAH Alevlenme Hastalarında Sorgulanması Gereken Öykü Özellikleri

- mMRC dispne skalası ile dispne şiddetinin değerlendirilmesi (bkz. Tablo 5.1.2)
- Balgam miktarı ve pürülansında artış olup olmadığı
- Ateş yüksekliği ve üst solunum yolu enfeksiyon semptomları
- Solunum sistemi dışında diğer semptomları
- KOAH dışı akciğer hastalığı öyküsü
- Sistemik ek hastalıkları, ilaç kullanımı ve ilaç kullanım uyumunun değerlendirilmesi
- Bronkodilatör tedavi ihtiyacında artış
- Yakın zamanlı antibiyotik / oral kortikosteroid kullanımı
- Evde oksijen kullanımı
- Evde NIMV kullanımı
- Son 1 yılda KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü
- Daha önce yoğun bakıma yatış öyküsü
- Daha önce mekanik ventilasyon ihtiyacı
- Sosyal destek ihtiyacının olması
- Psikiyatrik hastalık öyküsü

Tablo 5.1.2. Modifiye Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası

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

KOAH alevlenme hastalarında en sık görülen semptomlar nefes darlığında artış, balgam miktarı ve pürülansında artış, uykuya meyil, üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili semptomlardır. Vital bulgular hastanın stabil dönemdeki KOAH ağırlığı ve ek hastalığı olup olmamasına göre değişmekle birlikte; taşikardi, oksijen satürasyonunda düşüklük ve takipne dikkat çeker. Fizik muayenede akciğer ve kalp

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

sesleri dinlenmeli, yardımcı solunum kas kullanımı, bilinç durumu, siyanoz, interkostal çekilme, kalp sesleri, juguler venöz dolgunluk, pretibial ödem, bacaklar arasında çap ve renk değişiklikleri değerlendirilmelidir. Akciğer oskültasyonunda solunum seslerinde azalma, ronküs, wheezing sık görülen anormal bulgulardır. Hastalar hiperkapni nedeniyle uykuya eğilimli, kritik olgularda (pre-arrest) ise hipoventile olabilir.

Solunum zorluğu gösteren hipoksik hastalara hızla oksijen başlanmalıdır. Hiperkapni şüphesi, hipoksik solunum yetmezliği sergileyen hastalarda oksijen kullanımına engel olmamalıdır. Oksijen saturasyonu %88-92 arasında tutulması çoğu olgu için yeterlidir.^{1,2} Oksijen saturasyonu için hedef değerlere nazal kanül, basit maske veya geri solumasız maske ile yeterli miktarda oksijen akımı kullanılarak ulaşılabilir. Diğer taraftan hiperkapnik hastalarda yüksek akımlı oksijen kullanımının solunum merkezi depresyonu oluşturarak hipoventilasyonu tetikleyebileceği akılda tutulmalı ve uzun süre gereğinden fazla miktarda oksijen tedavisi uygulanmamalıdır. Metabolik durumun ortaya konulması, oksijenasyon düzeyi ve hiperkapninin tespiti için bu aşamada arteriyel kan gazı analizi gerekli olabilir (arteriyel kan gazı analizinin endikasyonları için bkz. **Bölüm 5.2**). Oksijenasyon ile birlikte inhaler bronkodilatörler (bkz. **Bölüm 6.1 ve 6.2**) ve gerekli hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon (bkz. **Bölüm 6.7**) uygulaması zaman geçirilmeden başlatılmalıdır. İlerleyen sürede akciğer görüntülemesi yapılması, ayırıcı tanıların, tedavi yanıtının ve hastaneye yatış gerekliliğinin değerlendirilmesi önemlidir. Acil serviste KOAH alevlenme ön tanılı hastaların değerlendirme basamakları **Tablo 5.1.3**'te gösterilmiştir.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

Tablo 5.1.3.

Acil Serviste KOAH Alevlenme Ön Tanılı Hastaların Değerlendirme Basamakları

- Hastanın yüksek triyaj skoru ile monitörize yatağa alınması
- Damar yolu açılıp kan örneklerinin alınması
- Vital bulguların ve solunum yetmezliğinin derecesinin değerlendirilmesi
- Oksijen saturasyonu %88-92 arasında tutulacak şekilde titre edilerek oksijen uygulanması
- Arteriyel kan gazı analizi ihtiyacının değerlendirilmesi
- Non-invaziv mekanik ventilasyon veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının değerlendirilmesi ve endike olgularda hızla girişime başlanması
- Kısa etkili bronkodilatör tedaviye başlanması ve sık aralıklarla tekrarlanması
- 12 derivasyonu EKG çekilmesi ve değerlendirilmesi
- Diğer laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi
- Akciğer grafisinin değerlendirilmesi
- Bilgisayarlı toraks tomografisi ihtiyacına karar verilmesi
- Ayırıcı tanıların değerlendirilmesi, ihtiyaca göre ek testlerin ve tedavilerin planlanması
- Antibiyotik ihtiyacının değerlendirilmesi
- Sistemik kortikosteroid tedavi ihtiyacının belirlenmesi
- Tedaviye yanıtın takip edilmesi
- Metabolik bozuklukların düzeltilmesi (volüm durumu, elektrolitler, böbrek fonksiyon bozuklukları, asit-baz denge bozuklukları gibi)
- Hastane yatış / yoğun bakım yatış gerekliliğinin değerlendirilmesi (hasta 2. basamak hastanede ise, 3. basamak hastaneye sevk ihtiyacının değerlendirilmesi)
- Yatış gerektiren hastalarda derin ven trombozu profilaksisinin başlatılması
- Yeterli tedavi yanıtı sağlanmış, hastaneye yatış ihtiyacı olmayan hastalar için acil servisten eve taburculuk ve tedavi düzeninin planlanması

Ayırıcı tanı

KOAH alevlenmelerinin en sık nedenleri bakteriyel ve viral alt solunum sistemi enfeksiyonlarıdır. Bu hastalarda özellikle eşlik eden pnömoniler tanınmalıdır. KOAH hastalarında dekompanze kalp yetersizliği, disritmiler, pnömotoraks, pnömoni ve pulmoner tromboemboli önemli ayırıcı tanıları içinde yer alır. KOAH alevlenme hastalarında, eşzamanlı pulmoner tromboemboli sıklığı %16 civarındadır.³ Acil serviste KOAH alevlenme ön tanılı hastaların ayırıcı tanıları ve gerekli tanısal testler **Tablo 5.1.4**'te özetlenmiştir.

Tablo 5.1.4.

KOAH Alevlenme Ön Tanılı Hastalarda Ayırıcı Tanı

Kalp yetersizliği

- Semptom / bulgular: Yeni başlangıçlı veya stabil duruma göre artmış nefes darlığı, taşikardi, takipne, ortopne, pretibial ödem, plevral efüzyon
- İleri inceleme: BNP / NT-proBNP düzey ölçümü, ekokardiyografi, kardiyoloji konsültasyonu

Pulmoner tromboemboli

- Semptom / bulgular: KOAH ağırlığı ile uyumsuz derin hipoksemi, hipotansiyon, derin ven trombozu düşündürülen muayene bulguları, EKG’de yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon, sağ dal bloğu, V1-3 derviasyonlarında T dalga negatiflikleri / ST segment çökmeleri, kardiyak biyobelirteçlerde yükselme, artmış BNP/NT-proBNP düzeyleri, pulmoner tromboemboli için artmış risk faktörlerinin varlığı
- İleri inceleme: Test öncesi olasılık değerlendirmesi yapılmalıdır. Wells veya Cenevre gibi risk skorlamaları kullanılabilir. “Pulmoner tromboemboli olası” olgular için toraks bilgisayarlı tomografik anjiyografi istenmelidir. “Pulmoner tromboemboli olasılığı düşük” olgular için ise D-dimer istenmeli, test sonucunun yüksek gelmesi durumunda toraks bilgisayarlı tomografik anjiyografi istenmelidir. D-dimer sonucu normal gelen olgularda pulmoner tromboemboli dışlanabilir. Kontrast madde verilemeyecek hastalarda ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, alt ekstremitte doppler ultrasonografi ve ekokardiyografi kombinasyonları kullanılabilir. Bununla birlikte KOAH alevlenmeler sırasında emboli olmaksızın d-dimer yüksekliği olabileceği ve bu hastaların ancak %30’u civarında pulmoner tromboemboli saptandığı bildirilmiştir⁴.

Pnömotoraks

- Semptom / bulgular: Tek taraflı solunum seslerinde azalma, tek taraflı batıcı yan ağrısı, KOAH alevlenme tedavisine yanıtın olmaması veya yetersiz olması, NIMV / IMV* altında ani kötüleşme, öncesinde pnömotoraks öyküsünün olması
- İleri inceleme: Akciğer grafisinde küçük ve loküle pnömotoraks atlanabilir. Bu hastalar için yatak başı akciğer ultrasonografisi veya kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi düşünülebilir.

Pnömoni

- Semptom / bulgular: Ateş yüksekliği, oskültasyonda raller veya bronşial solunum, akciğer grafisinde şüpheli infiltrasyonlar, lökositoz, yüksek CRP ve prokalsitonin düzeyleri
- İleri inceleme: Akciğer grafisinde net tanı konulamaz ise kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi düşünülebilir.

Disritmiler

- Semptom / bulgular: Yeni başlangıçlı çarpıntı ve nefes darlığı
- İleri inceleme: EKG, sürekli kardiyak monitörizasyon, kardiyoloji konsültasyonu

Akut koroner sendrom

- Semptom / bulgular: Nefes darlığında artış, göğüs ağrısı, yeni başlangıçlı kalp yetersizliği bulguları, artmış kardiyak biyobelirteçler
- İleri inceleme: EKG, kardiyak biyobelirteç takibi, kardiyoloji konsültasyonu

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

KOAH alevlenme hastalarında mortalite artışı ile ilişkili faktörler

KOAH alevlenme hastalarında hastane içi mortaliteyi belirleyen DECAF ve Ottawa gibi çeşitli risk skorları mevcuttur.^{5,6} Bu parametreler **Tablo 5.1.5** ve **Tablo 5.1.6**'da gösterilmiştir.

Tablo 5.1.5. Ottawa KOAH Risk Skalası

Başlangıç değerlendirmesi

Bypass öyküsü	Evet (1)	Hayır (0)
Periferik damar hastalığı	Evet (1)	Hayır (0)
Solunum zorluğuna bağlı entübasyon öyküsü	Evet (2)	Hayır (0)
Acil servise başvuruda nabız > 110/dk	Evet (2)	Hayır (0)

İncelemeler

EKG'de iskemik değişim olması	Evet (2)	Hayır (0)
Akciğer grafisinde pulmoner konjesyon bulgusu olması	Evet (1)	Hayır (0)
Hemoglobin < 10 g/dL	Evet (3)	Hayır (0)
Üre (BUN) > 34 mg/dL	Evet (1)	Hayır (0)
Serum CO ₂ > 35 mmol/L	Evet (1)	Hayır (0)

Acil servisteki tedavi sonrası yeniden değerlendirme

Oda havasında veya sürekli kullandığı oksijen altında	Evet (2)	Hayır (0)
SpO ₂ < %90 olması veya nabız > 120/dk olması		

Toplam skor	Risk (%)	Kategori
0	2,2	Düşük risk
1	4	Orta risk
2	7,2	Orta risk
3	12,5	Yüksek risk
4	20,9	Yüksek risk
5	32,9	Çok yüksek risk
6	47,5	Çok yüksek risk
7	62,6	Çok yüksek risk
8	75,6	Çok yüksek risk
10	91,4	Çok yüksek risk

Tablo 5.1.6.

DECAF Skoru

Extended MRC Dyspnea Scale (eMRCD) (Son 3 ayda iyi hissedilen bir günde)	Evden çıkmaq için nefes darlığı yok (0)	Evden çıkmak için nefes darlığı var, ancak yıkanma ve giyinmeye engel değil (1)	Yıkanma ve giyinmeye engel olacak kadar nefes darlığı var (2)
Eozinopeni	Evet (1)	Hayır (0)	
Akciğer grafisinde konsolidasyon	Evet (1)	Hayır (0)	
Asidemi (pH < 7,3)	Evet (1)	Hayır (0)	
Başvuru EKG'sinde atrial fibrilasyon olan veya paroksizmal atrial fibrilasyon varlığı	Evet (1)	Hayır (0)	

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

KOAH alevlenmesinin ağırlık derecesi

Hastaların KOAH alevlenme ağırlık derecesi acil servisteki başvuru bulguları, kan gazı analizi sonuçları ve tedavi yanıtı dikkate alınarak belirlenmelidir (**Tablo 5.1.7**). Hastaların hastane servislerine ve yoğun bakımlarına yatış, hastaneler arası transfer ve taburculuk kararlarında "hastane içi mortalite ile ilişkili faktörlerle" beraber "KOAH alevlenme ağırlık derecesi" de göz önüne alınmalıdır.⁷

Tablo 5.1.7.

KOAH Alevlenmeli Hastalarda Atağın Ağırlık Derecesi (7)

Hafif KOAH alevlenme (Solunum yetmezliği yok)

- Oda havasında $PaO_2 > 60$ mmHg, $PaCO_2 < 45$ mmHg, $pH > 7,30$
- Başvuru sırasında solunum sayısının 30 / dk'nın altında olması
- Kor pulmonale bulgularının olmaması
- NIMV ihtiyacının olmaması
- Tedavi sonrasında hastanın nefes darlığında azalma
- Orta ve ağır KOAH alevlenme bulgularının olmaması (aşağıda gösterilen)

Orta KOAH alevlenme (hafif düzeyde solunum yetmezliği)

- Başvuru sırasında solunum sayısı 30 / dk'nın üzerinde olması
- Akseuar solunum kaslarının kullanımı
- Kor pulmonale bulgularının varlığı
- Oda havasında $PaO_2 < 60$ mmHg, $PaCO_2 > 45$ mmHg, $pH 7,25-7,35$ olması
- Oksijen ihtiyacının $FiO_2 < \%40$ olması
- Kısa süreli / aralıklı NIMV ihtiyacı (< 6 saat)
- Hastaneye yatış gerektiren veya yeni ortaya çıkan akut patolojilerin olması: Yeni başlangıçlı disritmiler, kalp yetersizliği, akut koroner sendrom, akut böbrek yetersizliği, kontrolsüz diyabet, ağır pnömoni gibi
- Şiddetli KOAH alevlenme bulgularının olmaması (aşağıda gösterilen)

Şiddetli KOAH alevlenme (ağır düzeyde solunum yetmezliği)

Orta düzeyli KOAH alevlenme bulgularına ilave olarak:

- Hiperkapni nedeniyle ile bilinç durumunda bozulma
- Hemodinamik instabilite
- pH 'nın 7,25'in altında olması
- Oksijen ihtiyacının FiO_2 'nin $\geq \%40$ olması
- Uzun süreli / aralıklı NIMV ihtiyacı (≥ 6 saat)
- IMV ihtiyacı

- KOAH alevlenme ön tanılı hastalar acil serviste yüksek öncelik triyaj kategorisine alınmalı ve monitörize yataklarda izlenmelidir.
- Hastalar KOAH alevlenmeleri için yüksek riskli öykü özellikleri açısından sorgulanmalıdır (Tablo 5.1.1).
- Acil serviste KOAH alevlenme ön tanılı hastaların değerlendirme basamaklarına dikkat edilmelidir (Tablo 5.1.3).
- KOAH alevlenme ön tanılı hastalarda acil serviste kalp yetersizliği, pnömoni, pulmoner tromboembolizm, disritmiler, akut koroner sendrom gibi ayırıcı tanılar açısından dikkatli olunmalıdır (Tablo 5.1.4).
- KOAH alevlenme ön tanılı hastalarda mortalite artışı ile ilişkili faktörler sorgulanmalıdır (Tablo 5.1.5 ve Tablo 5.1.6).
- KOAH alevlenmeli hastalarda, "alevlenme ağırlık derecesi" değerlendirilmeli ve tedavi, hastaneler arası transfer, taburculuk, yatış kararlarında göz önüne alınmalıdır (Tablo 5.1.7).

REFERANSLAR

- [1] Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporuna Bakışı. Web sitesi: <https://toraks.org.tr/site/community/downloads/2211>. (Erişim Tarihi: 04.05.2021)
- [2] Wijesinghe M, Perrin K, Healy B, Hart K, Clay J, Weatherall M ve ark. Pre-hospital oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Intern Med J. 2011;41(8):618-22.
- [3] Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, de Mast Q, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2017;151(3):544-554.
- [4] Shapira-Rootman M, Beckerman M, Soimu U, Nachtigal A, Zeina AR. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Emerg Radiol. 2015;22(3):257-60.
- [5] Stiell IG, Perry JJ, Clement CM, Brison RJ, Rowe BH, Aaron SD ve ark. Clinical validation of a risk scale for serious outcomes among patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in the emergency department. CMAJ. 2018;190(48):E1406-E1413.
- [6] Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012;67(11):970-6.
- [7] Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) 2021 report. Web sitesi: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> (Erişim Tarihi: 04.05.2021)

5.2. Arteriyel Kan Gazı Değerlendirmesi

Arteriyel kan gazı (AKG) analizi arteriyel kanın oksijenasyonu, alveoler ventilasyon, pulmoner gaz değişimi ve asit-baz dengesi hakkında önemli bilgiler veren bir testtir.¹ KOAH alevlenmeli hastalarda solunum yetmezliğinin saptanmasında, oksijen tedavi endikasyonunu belirlemede, tedavi yanıtının ölçülmesinde, KOAH alevlenmeye eşlik eden metabolik bozulmaların ayırıcı tanısında arteriyel kan gazı analizi kullanılmalıdır.²

Acil servise başvuran KOAH alevlenme hastalarında periferik oksijen saturasyonun ölçülmesi ve vital bulgular hastanın fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde ilk adımdır. KOAH alevlenme kliniği ile başvuran hastalardan aşağıdaki endikasyonlarla arteriyel kan gazı analizi yapılmalıdır:^{3,4}

- Oda havasında $SpO_2 < \%92$ olan olgular
- Akut gelişen bilinç durum değişikliği olan hastalar
- Hemodinamik bozulma belirtileri gösteren (hipotansiyon, periferik hipoperfüzyon bulguları sergileyen) hastalar
- Alevlenme derecesi orta / ağır olan hastalar (bkz. **Bölüm 5.1**).

Belirgin şekilde ağır solunum yetersizliği bulguları gösteren hastalarda arteriyel kan gazı analizi ile vakit kaybedilmeden gerekli oksijen ve solunum desteğinin hemen uygulanması ve hasta stabilize edildikten sonra AKG alınması önerilir.

AKG analizi alevlenmenin ağırlığını ve tedavi gereksinimlerini belirlemek için yararlıdır. Hastaların takipleri sırasında AKG kullanımı ve tekrarlayan ölçümlerin sayısı, hastanın solunum yetmezliğinin derecesi veya metabolik durumuna göre değişiklik gösterebilir. Hiperkapni ve buna bağlı solunumsal asidozu olan bir hastada klinik durum değiştiğinde AKG takibi yapmak ve kullanılan solunum destek cihazlarının etkinliğini değerlendirmek gereklidir. Kan gazı analizinde tespit edilebilecek hiperkapni ve hipoksemi, oksijen tedavisi ve pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacını objektif olarak ortaya koyabilir (bkz. **Bölüm 6.7**). Acil servis takipleri sırasında elde edilen AKG değerleri, hastaların taburculuk, hastaneler arası transfer, servis veya yoğun bakımlara yatış ihtiyacına karar verilebilmesi için de kullanılır.

İlk AKG analizi sonuçlarında hiperkapni ve solunumsal asidoz saptanmayan, hafif KOAH alevlenme kriterlerine sahip olan hastalar, metabolik bozulma göstermeyen hastalar ile izlem sırasında kötüleşmeyen hastalar, tekrarlayan AKG analizleri yapılmadan periferik oksijen saturasyonu ve solunum sayısının takibi ile izlenebilir.

Venöz kan örneğinde çalışılan kan gazı analizi, doku pH'ını, elektrolit ve laktat düzeyini değerlendirmek için yeterli olmakla beraber, parsiyel karbondioksit basıncını doğru şekilde tespit edemez.⁵⁻¹² Venöz kandaki parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), doku karbondioksitini ölçer ve arteriyel PaCO₂ değerini yansıtmaz. Kan gazı analizlerinde bikarbonat düzeyi, Henderson–Hasselbach eşitliğini kullanarak pH ve pCO₂ üzerinden indirekt metotla hesaplandığı için venöz örneklemden yapılan kan gazı analizi bikarbonat düzeyini doğru şekilde göstermemektedir. Bu nedenle hiperkapni ve metabolik durumun doğru bir şekilde tespiti için arteriyel örneklem ile kan gazı analizi yapılmalıdır.¹³ KOAH alevlenmede, kapnograf ile ölçülen end tidal karbondioksit (ETCO₂), arteriyel PaCO₂'yi göstermede orta dereceli korelasyon göstermektedir, bu nedenle PaCO₂'yi tahmin etmede güvenilir bir yöntem değildir.¹⁴

Solunumsal asidozu olan hastalarda, özellikle renal kompanzasyon mekanizmalarının uygun çalışıp çalışmadığı, tabloya eşlik eden metabolik komponentin bulunup bulunmadığı da araştırılmalıdır. Hastanın solunum yetmezliğinin akut veya kronik seyri göz önüne alınarak hastanın beklenen bikarbonat değerine ulaşip ulaşmadığı incelenmelidir.¹⁵ Solunumsal asidoza eşlik edebilecek metabolik asidozun hastanın kliniğini ağırlaştırabileceği akılda tutulmalıdır. pH ve PaCO₂ değerleri dışında BE (*base excess*, baz açığı), HCO₃ ve laktat düzeyleri de değerlendirmeye alınmalıdır (**Tablo 5.2.1**).

Tablo 5.2.1.

Akut ve Kronik Solunum Yetmezliğinde Beklenen HCO₃ Düzeyleri

Akut solunum yetmezliği olan hastalarda beklenen HCO₃ düzeyi

$$\Delta\text{HCO}_3 = 0.1 \times \Delta\text{PaCO}_2$$

PaCO₂ değeri 65 mmHg olan bir hastada, PaCO₂ normal değerine göre 20 mmHg artmıştır. Bu durumda hastada HCO₃ artışı 2 mEq/l, beklenen HCO₃ düzeyi ise 24-26 mEq/L arasında olmalıdır. Eğer AKG'da daha düşük bir HCO₃ değeri görülüyorsa, hastanın renal kompanzasyon mekanizmasının yeterli düzeyde çalışmadığı düşünülmelidir.

Kronik solunum yetmezliği olan hastalarda beklenen HCO₃ düzeyi

$$\Delta\text{HCO}_3 = 0.4 \times \Delta\text{PaCO}_2$$

PaCO₂ değeri 85 mmHg olan bir hastada PaCO₂ normal değerine göre 40 mmHg artmıştır. Bu durumda hastada HCO₃ artışı 16 mEq/l, beklenen HCO₃ düzeyi ise 38-40 mEq/L arasında olmalıdır. Eğer AKG'da daha düşük bir HCO₃ değeri görülüyorsa, hastanın renal kompanzasyon mekanizmasının yeterli düzeyde çalışmadığı düşünülmelidir.

05

PANEL ÖNERİLERİ

- Aşağıdaki hastalar için AKG analizi yapılması önerilir:
 - Acil servis başvurusunda oda havasında SpO2 < %92 olan hastalar
 - Akut gelişen bilinç durum değişikliği olan hastalar
 - Hemodinamik bozulma belirtileri gösteren (hipotansiyon, periferik hipoperfüzyon bulguları gibi) hastalar
 - Orta – ağır KOAH alevlenme bulguları olan hastalar (Tablo 5.1.7)
- Arteriyel kan gazı, hastanın acil serviste ilk stabilizasyonu sağlandıktan sonra alınmalıdır.
- Venöz kan gazı analizi ve ETCO2 ölçümü hiperkapni ve metabolik durumun ortaya konulmasında güvenilir alternatif yöntemler değildir.
- Başvurusu sırasında hiperkapni ve solunumsal asidozu bulunmayan, hafif KOAH alevlenme kriterlerine sahip olan hastalar, izlem sırasında kötüleşmeyen ve metabolik bozulma göstermeyen hastalar periferik oksijen saturasyonu ve solunum sayısı takibi ile izlenebilir.

REFERANSLAR

- [1] Can Sevinç, Oğuz Uzun ed. Solunum Acilleri. Toraks Kitapları Sayı:30 Kasım 2020 sf:106
- [2] Fishman Pulmonary Diseases and Disorders 4th edition. Volume 1, page:741
- [3] Türk Toraks Derneği, KOAH Koruma Tanı ve Tedavi Raporu, (2014) sf:60 .
- [4] Australian and New Zealand guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Web sitesi: <https://copdx.org.au/copd-x-plan/x-manage-exacerbations/x2-copd-acute-exacerbation-plan/>, (Erişim Tarihi: 05.05.2021).
- [5] Kelly AM, Klim S. Agreement between arterial and venous pH and pCO2 in patients undergoing non-invasive ventilation in the emergency department. Emerg Med Australas. 2013;25(3):203–206.
- [6] Woods M, Hodgson D. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 2: In patients presenting with an exacerbation of COPD can a normal venous blood gas pCO2 rule out arterial hypercarbia? Emerg Med J. 2015;32(3):251-3.
- [7] Lim BL, Kelly AM. A meta-analysis on the utility of peripheral venous blood gas analyses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department. Eur J Emerg Med. 2010;17(5):246-8.
- [8] Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Emerg Med. 1989;18(5):523-7.
- [9] Wong EKC, Lee PCS, Ansary S, Asha S, KKH W, Yee BJ ve ark. Role of venous blood gases in hypercapnic respiratory failure chronic obstructive pulmonary disease patients presenting to the emergency department. Intern Med J. 2019;49:834–7.
- [10] Byrne AL, Bennett M, Chatterji R, Symons R, Pace NL, Thomas PS. Peripheral venous and arterial blood gas analysis in adults: are they comparable? A systematic review and meta-analysis. Respiriology. 2014;19:168–75.
- [11] Byrne AL, Bennett MH, Pace NL, Thomas P. Peripheral venous blood gas analysis versus arterial blood gas analysis for the diagnosis of respiratory failure and metabolic disturbance in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(11):CD010841.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

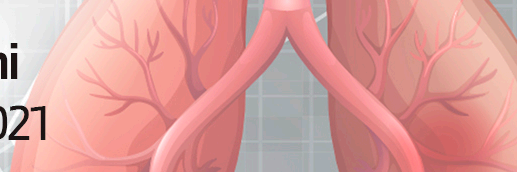
Klinik Uygulama Rehberi - 2021

- [12] Domaradzki L, Gosala S, Iskandarani K, Van de Louw A. Is venous blood gas performed in the emergency department predictive of outcome during acute on chronic hypercarbic respiratory failure? Clin Respir J. 2018;12:1849–57.
- [13] Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A ve ark. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax. 2016;71:ii1–ii35.
- [14] Tyagi D, Govindagoudar MB, Jakka S, Chandra S, Chaudhry D. Correlation of PaCO₂ and ETCO₂ in COPD Patients with Exacerbation on Mechanical Ventilation. Indian J Crit Care Med. 2021;25(3):305-309.
- [15] Roberts and Hedges' Clinical Procedures in Emergency Medicine and Acute Care; James R. Roberts. Seventh Edition, Elsevier. ISBN: 978-0-323-35478-3, 2019. sayfa 1534



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



5.3. Biyokimyasal Testler

5.3.1. Tam Kan Sayımı

KOAH alevlenme tanımı olaya dayalı bir tanımlamadır. Altın standart bir tanı yöntemi bulunmadığı için gerçek yaşamda bu tanıma dayalı alevlenme yönetiminin standardize edilmesi zordur. Tanı ve yönetimi standardize etmek amacıyla sıklıkla başvurulanan laboratuvar testleri ve biyobelirteç çalışmalarının sonuçları tartışmalıdır. KOAH alevlenme sırasında hangi testlerin yapılması gerektiği konusunda kanıtlar yetersizdir. Rutin hematolojik ve biyokimyasal testler genellikle alevlenme tanısından çok ayırıcı tanı, uygun tedavi seçimi ve prognoz tayini için kullanılmaktadır.

KOAH alevlenmeleri, artmış hava yolu direnci ve sistemik inflamasyon ile ilişkilidir. Sık alevlenme görülen KOAH hastalarında periferik kanda lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen değerlerinde artış bildirilmiştir.^{1,2} Bununla birlikte, diğer hastalıklarda da sistemik inflamasyon gözlenir ve bu durum sıklıkla eşlik eden komorbiditelerin bir sonucu olabilir. Tek başına yüksek lökosit sayısı özgül değildir ve bir enfeksiyonun göstergesi olarak yorumlanmamalı ve normal lökosit sayısı enfeksiyonun bulunmadığının kanıtı sayılmamalıdır. Elde edilen inflamatuvar belirteç sonuçları hastanın klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir. Bir alevlenmeyi saptamada yüksek CRP ve lökosit seviyelerinin, artan semptom seviyeleri ile kombinasyonu, alevlenme ve stabil durum arasında ayırım yapmak için faydalı olabilir.³ Ayrıca yüksek lökosit sayısı ve diğer artmış inflamatuvar belirteçlere sahip KOAH hastaları; artmış inflamatuvar belirteçleri olmayan hastalara göre daha fazla alevlenme ve daha yüksek mortalite oranına sahiptir.^{4,5} Bu nedenle, alevlenme şüphesi ile acil servise başvuran KOAH'lı hastalarda, tam kan sayımı istenmelidir. Ancak periferik lökosit sayısı ile akciğer fonksiyonundaki kötüleşme arasındaki korelasyon bulunmamaktadır. Lökosit sayısı, hastalığın veya atağın şiddetinin bir belirteci olarak kullanılmamalıdır.^{6,7}

Tam kan sayımı lökosit değeri yanı sıra hemoglobin ve eozinofil değerleri gibi hastanın yönetimi ve prognozu ile ilgili bilgiler edinilmesini sağlayabilir.

Hemoglobin, kolay ve ucuz bir şekilde ölçülen bir prognostik değere sahip bir belirteçtir.⁸ KOAH'ta hem düşük, hem de yüksek değerlerle karşılaşılır, ancak dağılım incelenen popülasyona göre büyük ölçüde değişir. Tarihsel olarak, özellikle evde oksijenin kullanılmaya başlanmasından önce, ikincil polisitemi KOAH'ta çarpıcı bir özellik olarak görünmekle birlikte, günümüzde prevalansı düşük görünmektedir.⁹ Anemi prevalansı ve prognostik önemi hakkındaki verileri değerlendirirken çoğu hastanın çok sayıda

kronik hastalığa sahip olduğu KOAH popülasyonundan olduğu akılda tutulmalıdır. Ancak sonuç olarak alevlenme ile başvuran KOAH'lı hastalarda da anemi prevalansı yüksektir ve düşük hemoglobin değerleri artmış mortalite ile ilişkilidir.¹⁰

KOAH alevlenmesi olan olguların bir kısmında eozinofil sayıları diğer inflamatuvar hücrelerle birlikte artar. Kan eozinofil sayısı, balgam ve hava yollarındaki eozinofil seviyeleri ile oldukça iyi korelasyon gösterir ve KOAH'ta hava yolu eozinofilisinin bir ölçüsü olarak kullanılabilir.¹¹ KOAH alevlenmelerinde eozinofili, eozinofilik hava yolu inflamasyonunun ve inhale kortikosteroid tedavinin etkinliği için öngörücü bir biyobelirteçtir.^{12,13} Ayrıca KOAH'ta eozinofili (≥ 300 hücre / L veya $\geq 2\%$) olan hastalar, eozinofili olmayan hastalara kıyasla daha yüksek alevlenme sıklığına sahiptir.^{14,15}

Artmış hava yolu eozinofilik inflamasyonu ile karakterize edilen KOAH alevlenmeleri, daha düşük mortalite ve daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğundan genellikle daha hafiftir. Hava yolu eozinofilisi ile karakterize alevlenmelerde viral enfeksiyonun varlığı tartışmalı olmaya devam ederken, bakteriyel enfeksiyonlar nadiren mevcuttur.^{16,17}

06

PANEL ÖNERİLERİ

- KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda, tam kan sayımı istenmelidir.
- KOAH alevlenmesinde istenen lökosit sayısı, hastalığın veya alevlenmenin şiddetinin bir belirteci olarak kullanılmamalıdır.

5.3.2. C-Reaktif Protein (CRP)

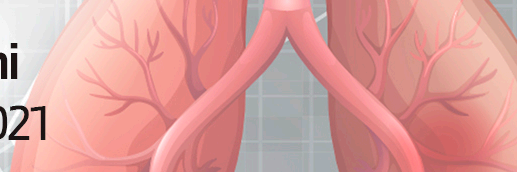
Acil servise başvuran ve KOAH alevlenme düşünülen hastalarda serum CRP düzeyleri istenmelidir. CRP, balgam pürülansı ile birlikte bakteriyel KOAH alevlenme fenotiplerini tanımlamak, prognozu ve olumsuz sonuçları tahmin etmek için kullanılabilen iyi bilinen bir inflamatuvar biyobelirteçtir.^{1,18,19}

KOAH alevlenme fenotipini belirlemede 36 plazma biyobelirteci 90 KOAH hastasında stabil ve alevlenme döneminde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada CRP en seçici biyobelirteç olarak bulunmasına karşın tek başına alevlenme tanısını doğrulamak için yeterli olmadığı rapor edilmiştir. 8 mg/ml ve üzeri



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



serum CRP değerleri bir majör semptomla (artan dispne, balgam hacmi veya pürülans) birleştirildiğinde alevlenme tanısı için %95 seçici ve %57 duyarlıdır. Bununla birlikte, bu çalışmada incelenen diğer sistemik biyobelirteçlerin hiçbirisi alevlenme şiddetini tahmin etmek için yararlı bulunmamıştır.¹⁹

GOLD stratejisinin hasta tarafından bildirilen balgam pürülansının kullanımı ile yaygın şekilde uygulanması, KOAH alevlenmelerinde aşırı antibiyotik kullanımına neden olabilir. Solunum yolu hastalıkları için gereksiz antibiyotik reçetesinin daha yüksek tıbbi maliyete, yan etkilere ve antibiyotiklere karşı direncin ortaya çıkmasına neden olduğu açıktır. CRP kullanımı KOAH alevlenmesi olan hastalara zarar vermeden gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmayı sağlayabilir. Hastaların, CRP kullanılarak antibiyotik kararı verilen veya olağan bakım uygulanarak antibiyotik kararı verilen grup olarak randomize edildiği birinci basamak merkezlerde yapılan bir araştırmada, CRP kılavuzluğundaki grupta normal bakım grubuna göre daha az hasta antibiyotik kullanımı bildirilmiştir (%57,0'a karşı %77,4).²⁰ KOAH alevlenmeleriyle hastaneye yatırılan hastaların, GOLD stratejisine veya CRP stratejisine (CRP $\geq$ 50 mg/ml) göre antibiyotik almak üzere randomize edildiği bir başka araştırmada GOLD grubuna kıyasla CRP grubundaki daha az hastanın antibiyotiklerle tedavi edildiği bulunmuştur (%31,7'ye karşı %46,2).²¹ Bu çalışmaya göre ayrıca 30 günlük tedavi başarısızlığı oranı neredeyse eşit bulunmuştur (CRP grubunda % 44,5'e karşılık GOLD grubunda %45,5).

Sonuç olarak KOAH'ın şiddetli alevlenmelerinde birinci basamakta ayaktan hastalarda acil servislerde antibiyotik tedavisine klinik bulgularla birlikte rehberlik etmek için bir biyobelirteç olarak CRP'nin kullanılması, antibiyotik reçetelenmesinde önemli bir azalmaya yol açabilir.

Önceki raporda alevlenmelerde antibiyotik kullanımını yönlendiren biyobelirteçlerle ilgili CRP etkisini araştıran çalışmalarda; hem bakteriyel, hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği rapor edildiğinden kullanılması önerilmemekte idi.²² Ancak GOLD 2021'de Birleşik Krallık ve Hollanda'da yapılan iki çalışma sonucuna göre, birinci basamakta ayaktan KOAH alevlenmelerinde CRP dikkate alındığında, tedavi başarısızlığı olmadan antibiyotik reçete edilmesinde belirgin azalma olduğu vurgulanmış, ancak bu öneriyi genellemeden önce bu bulguların doğrulanması gerektiği belirtilmiştir.²¹ CRP düşük olduğunda antibiyotik kullanımının güvenle %77,4'ten %47,7'ye kadar azaldığı bildirilmiştir.²³

KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran ayaktan hastalarda antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için bir biyobelirteç olarak CRP'nin kullanılması, antibiyotik tedavisinde önemli bir azalmaya yol açabilir.

5.3.3. Kardiyak Biyobelirteçler

KOAH ve sol kalp yetersizliğinin akut alevlenmesi, klinik uygulamada yaygın olarak bir arada bulunur. Kalp yetersizliğindeki kadar yüksek olmasa da, NT-proBNP'nin plazma konsantrasyonlarının alevlenmeler sırasında KOAH'ta artabileceği gösterilmiştir.^{24,25} Üstelik sol ventrikül yetersizliğinin eşlik ettiği KOAH alevlenme hastalarında NT-proBNP'nin plazma konsantrasyonları, sadece KOAH alevlenme olanlara kıyasla belirgin şekilde artmıştır.²⁶ Hastanın öncelikle konjestif kalp yetersizliği (KKY) alevlenmesi mi, yoksa KOAH alevlenmesi mi olduğunu ayırt etmeye yardımcı olması için nefes darlığı ile başvuran farklılaşmamış hastada; ayrıca hem KOAH, hem de KKY'si olan hastada BNP / NT-proBNP testlerinin ayırıcı tanıda kullanılmasını öneriyoruz.

Troponinler sıklıkla akut dispneik hastanın acil servis değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Başvuru sırasında KOAH alevlenmesi semptomları olan hastalarda kardiyovasküler biyobelirteçlerin ortalama plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Hastaların %36,5'inde plazma hs-cTnI değeri yüksektir. Gerçekte, miyokardiyal hasar belirteçleri yükselmiş olan KOAH alevlenmeleri olan hastalar, akciğer hastalığının ciddiyetinden bağımsız olarak, erken ölüm açısından yüksek risk altındadır. Bazı araştırmalarda KOAH alevlenmelerinde kısa vadeli sonuçları etkileyen olası akut miyokardiyal hasarın sık ve çarpıcı bir rol oynadığını gösterilmiştir.²⁷ Alevlenmeler sırasında kardiyak troponin düzeyi yüksek olan hastalarda erken ve geç mortalitede artış saptanmıştır. Anormal bir EKG varlığında veya hastanın nefes darlığı beklenenden daha şiddetli olduğunda, KOAH alevlenme hastasında troponin testi istenmesini öneriyoruz. EKG ile gözden kaçan akut kardiyak patolojiyi nadiren tespit etseler de, KOAH alevlenmesi olan hastalarda yükselmiş troponinler, hastane içi ve 30 günlük mortalitede artış ile ilişkilidir ve yatış kararında dikkate alınmalıdır.^{28,29}

- Nefes darlığı ile acil servise başvuran hastalarda; KOAH alevlenmesi ile KKY ayırıcı tanısında BNP / NTproBNP testi tanıya yardımcı olabilir.
- KOAH alevlenmelerinde anormal bir EKG bulgusu varlığında ve/veya hastanın altta yatan hastalık ağırlığı ile alevlenme şiddetinin uyuşmadığı durumlarda, troponin testi istenebilir.

5.3.4. D-Dimer

KOAH'lı hastalar, sistemik inflamasyon ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle, pulmoner tromboemboli (PTE) riski altındadır. KOAH ve akut olarak kötüleşen solunum semptomları olan hastalarda pulmoner tromboemboli prevalansı belirsizliğini korumaktadır. Solunum semptomlarında akut kötüleşme ile hastaneye başvuran KOAH hastaları arasında, önceden tanımlanmış bir tanı algoritması kullanılarak hastaların %5,9 - %16,1'inde pulmoner tromboemboli saptanmıştır.^{30,31} Ayrıca etiyojisi aydınlatılamayan KOAH alevlenmesi ile başvuran PTE'li hastalarda mortalite ve hastaneye yatış süresinin arttığı görülmüştür.^{32,33}

KOAH alevlenmesinde pulmoner tromboemboliden şüphe edilen hastalarda Wells veya Cenevre gibi tanımlanmış tanı algoritmaları kullanılarak düşük veya orta klinik olasılığı olan hastalarda gereksiz görüntülemeyi azaltmak için tercihen *yüksek hassasiyetli kantitatif enzim bağlantılı immünosorbent* yöntemi (ELISA) kullanılarak, plazma d-dimer ölçümü önerilir. D-dimer seviyelerinin düşük pretest olasılığı olan hastalarda negatif prediktif değeri yüksektir. Öte yandan, yükselmiş d-dimer düzeylerinin pozitif prediktif değeri düşüktür ve d-dimer testi PTE'nin doğrulanması için kullanışlı değildir. Bunlarla birlikte, d-dimer ölçümü yüksek klinik olasılığı olan hastalarda önerilmez; çünkü normal bir sonuç, yüksek düzeyde duyarlı bir test kullanılsa bile PTE'yi güvenli bir şekilde dışlamaz.³⁴ D-dimer ayrıca kanserli hastalarda, hastanede yatan hastalarda, şiddetli enfeksiyon veya inflamatuvar durumlarda ve hamilelik sırasında sıklıkla yükselir.³⁴

KOAH alevlenmesinde ilk tedaviye rağmen düzelmeyen ve pulmoner tromboemboliden şüphelenen hastalarda, doğrudan d-dimer düzey ölçümü yerine Wells veya Cenevre gibi tanımlanmış tanı algoritmaları kullanılmalıdır.

5.3.5. Biyokimyasal Testler

KOAH alevlenme hastalarının değerlendirilmesi sırasında kullanılması gereken biyokimyasal testler ile ilgili klinik kanıtlar son derece sınırlıdır. Genellikle klinik olarak ağır hastalarda mortaliteye katkısı bulunabilecek renal fonksiyonlar ve elektrolitlerin değerlendirilmesi acil servis başvurusu sırasında, öykü, fizik muayene ile birlikte değerlendirilerek düşünülebilir.

Akut böbrek hasarı (ABH) ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenmesinin ciddi bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. ABH'nin KOAH alevlenme olan hastalarda hastane içi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirilmiştir.³⁵

ABH ve alevlenme için mortalite oranının %16,6, ABH olmayan vakalarda %4,0 olduğu ve ABH'nin 3,85 kat artan hastane içi mortalite riski ile ilişkili prediktörlerden biri olduğu bulunmuştur. ABH prevalansı alevlenme olan hastalarda %1,9'dur. Ayrıca, ABH'si olan alevlenme hastaları, ABH olmayanlara kıyasla KOAH alevlenmesinden sonraki ilk 6 ayda 1,8 kat daha yüksek ölüm riskine sahiptir.³⁶

ABH; mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitesine yatış, daha uzun hastane ve yoğun bakımda kalış süreleri ve daha yüksek hastane içi mortalite riskine sahiptir.³⁷ Acil servise başvuran KOAH alevlenme şüphesi olan hastalarda hastane ve yoğun bakım yatışı düşünülen ağır alevlenmelerde böbrek fonksiyon testlerinin değerlendirilmesini öneriyoruz.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında komorbiditeler, hastalığın yönetiminde önemli bir sorun olarak kabul edilmektedir. Karaciğer hastalığı olan hastaların daha yüksek KOAH prevalansına sahip olduğu, KOAH hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluklarının yeterince değerlendirilmediği bildirilmiştir.³⁸ Ayrıca karaciğer hastalıklarıyla KOAH'ın ortak özellikleri olan düşük dereceli inflamasyon ve oksidatif

stresin, karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Klinik değerlendirme ile birlikte uygun görülen hastalarda karaciğer fonksiyon testleri istenebilir.³⁹

Hiponatreminin (özellikle şiddetli ise) KOAH alevlenmelerinde kötü bir klinik seyir için öngörücü bir belirteç olduğu rapor edilmiştir, bu nedenle elektrolit anormalliği açısından KOAH alevlenme olan hastaların değerlendirilmesi ve serum elektrolitlerinin değerlendirilmesi önerilir. KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda hiponatremi sıklığı %15,8 bulunmuştur. Hiponatremi olan ve olmayan hastaların benzer demografik yapıya sahip olmaları ancak hiponatremi olan hastaların, hastanede kalış süreleri, mekanik ventilasyon gereksinimleri ve ölümleri (hem kabul sırasında hem de taburcu olduktan sonraki aylarda) hiponatremik olmayan hastalardan daha yüksek olması nedeniyle hiponatreminin mortalite açısından bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür.⁴⁰

10

PANEL ÖNERİLERİ

KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda, özellikle hastane veya yoğun bakım yatışı düşünülen ağır alevlenmelerde, böbrek fonksiyon testleri ile serum elektrolitleri değerlendirilmelidir.

REFERANSLAR

- [1] Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J ve ark. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. JAMA. 2013;309(22):2353-61.
- [2] Faner R, Tal-Singer R, Riley JH, Celli B, Vestbo J, MacNee W ve ark.; ECLIPSE Study Investigators. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. Thorax. 2014;69(7):666-72.
- [3] Noell G, Cosío BG, Faner R, Monsó E, Peces-Barba G, de Diego A ve ark. Multi-level differential network analysis of COPD exacerbations. Eur Respir J. 2017;50(3):1700075
- [4] Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE ve ark. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. PLoS One 2012;7:e37483.
- [5] Fattouh M, Alkady O. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. Egypt J Chest Dis Tuberc. 2014;63:799-804.
- [6] Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P ve ark. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. N Engl J Med. 2011;365:1184-92.
- [7] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R ve ark. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363:1128-38.

- [8] Stiell IG, Clement CM, Aaron SD, Rowe BH, Perry JJ, Brison RJ ve ark. Clinical characteristics associated with adverse events in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *CMAJ*. 2014;186(6):E193-204.
- [9] Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:199–208.
- [10] Toft-Petersen AP, Torp-Pedersen C, Weinreich UM, Rasmussen BS. Association between hemoglobin and prognosis in patients admitted to hospital for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2813-2820.
- [11] Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ ve ark. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9240):1480-5.
- [12] Cheng SL. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis shih-lung. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2775-2784.
- [13] Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PMA. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1374-1382.
- [14] Hasegawa K, Camargo CA. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016;21(4):761-764.
- [15] Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):170103.
- [16] Kandemir Y, Doğan NÖ, Yaka E, Pekdemir M, Yılmaz S. Clinical characteristics of neutrophilic, eosinophilic and mixed-type exacerbation phenotypes of COPD. *Am J Emerg Med*. 2020 Aug 18:S0735-6757(20)30741-5. doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.044. Epub ahead of print.
- [17] Long GH, Southworth T, Kolsum U, Donaldson GC, Wedzicha JA, Brightling CE ve ark. The stability of blood Eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2020;21(1):15.
- [18] Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10 Suppl:S214–S219.
- [19] Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW ve ark. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):867-74.
- [20] Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E ve ark. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(2):111-120.
- [21] Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, Schoorl M, Daniels JMA, van der Werf TS ve ark. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1802014
- [22] Grolmund E, Kutz A, Marlowe RJ, Vögeli A, Alan M, Christ-Crain M ve ark.; ProHOSP Study Group. Long-term Prognosis in COPD Exacerbation: Role of Biomarkers, Clinical Variables and Exacerbation Type. *COPD*. 2015;12(3):295-305.
- [23] Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E ve ark. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(2):111-120.
- [24] Pavasini R, Tavazzi G, Biscaglia S, Guerra F, Pecoraro A, Zaraket F ve ark. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2017;14(2):117-126.
- [25] Raluca H, Maria A, Magda B. Natriuretic peptides in heart failure coexisting with chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Clin Cardiol*. 2014;20:1606–1614.



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



- [26] Guo X, Nie H, Chen Q, Chen S, Deng N, Li R ve ark. The role of plasma N-terminal brain natriuretic pro-peptide in diagnosing elderly patients with acute exacerbation of COPD concurrent with left heart failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2931-2940.
- [27] Laribi S, Pemberton CJ, Kirwan L, Nouira S, Turkdogan K, Yilmaz MB ve ark.; GREAT (Global Research on Acute Conditions Team) Network. Mortality and acute exacerbation of COPD: a pilot study on the influence of myocardial injury. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1700096.
- [28] Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. *Chest*. 2020;158(3):973-985.
- [29] Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Cowans NJ ve ark. Cardiac Troponin I and Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1126-1137.
- [30] Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, Roy PM, Le Mao R, Gagnadoux F ve ark.; PEP Investigators. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA*. 2021;325(1):59-68.
- [31] Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, de Mast Q, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2017;151(3):544-554.
- [32] Fruchter O, Yigla M, Kramer MR. D-dimer as a prognostic biomarker for mortality in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Med Sci*. 2015;349(1):29-35.
- [33] Hu G, Wu Y, Zhou Y, Wu Z, Wei L, Li Y ve ark. Prognostic role of D-dimer for in-hospital and 1-year mortality in exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2729-2736.
- [34] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP ve ark.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
- [35] Fabbian F, De Giorgi A, Manfredini F, Lamberti N, Forcellini S, Storari A ve ark. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a single-center Italian study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(7):1121-7.
- [36] Barakat MF, McDonald HI, Collier TJ, Smeeth L, Nitsch D, Quint JK. Acute kidney injury in stable COPD and at exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2067-77.
- [37] Wan X, Chen D, Tan Y, Ma M, Zhang F, Liu Z ve ark. Incidence, Risk Factors, and Prognostic Implications of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1085-1092.
- [38] Minakata Y, Sugiura H, Yamagata T, Yanagisawa S, Ichikawa T, Koarai A ve ark. Prevalence of COPD in primary care clinics: correlation with non-respiratory diseases. *Intern Med*. 2008;47(2):77-82.
- [39] Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisnewsky J, Leroy V, Zarski JP ve ark. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1601923.
- [40] Chalela R, González-García JG, Chillarón JJ, Valera-Hernández L, Montoya- Rangel C, Badenes D ve ark. Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations. *Respir Med*. 2016;117:237-42.

5.4. EKG Değerlendirmesi

Acil servise nefes darlığı ile başvuran hastalarda, havayolu güvenliği, oksijenizasyon ve hemodinamik stabilitenin sağlanmasından sonra hızla 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir. KOAH hastalarında sık görülen anormal EKG bulguları sağ atriyal genişleme, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ dal bloğu, ekstremiteler derivasyonlarında voltaj kaybı, S1S2S3 paterni ve sağ aks kaymasıdır.¹ Bu bulguların ağır KOAH hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir.² KOAH hastalarında EKG bulguları ve klinik önemleri **Tablo 5.4.1'**de gösterilmiştir.

KOAH hastalarında akut koroner sendrom, kalp yetersizliği ve disritmilerin normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir.³ Yaşlı popülasyonunda, akut koroner sendromun sık başvuru şikayetlerinden birisi de nefes darlığıdır.^{4,5} Bu nedenle EKG'de kardiyak iskemi ile ilişkili olabilecek ST segment değişiklikleri ve T dalga negatiflikleri için dikkatli olunmalıdır.

KOAH alevlenmeli hastalarda yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyonun sık görüldüğü bildirilmiştir.⁵ Hiperkapnik ve FEV1 değeri düşük olan hastalarda yeni gelişen atriyal fibrilasyon daha sık görülmektedir.⁶ KOAH alevlenme kliniği ile başvuran ve EKG'de hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon tespit edilen hastalarda;

(1) Kronik atriyal fibrilasyon zemininde hipoksi, takipne veya β_2 agonist tedavisi nedeniyle ventrikül cevap hızında artış; VEYA

(2) Yeni başlangıçlı (< 48 saat) atriyal fibrilasyonun gelişmiş olabileceği düşünülmelidir.

Yeni veya yeni olduğu düşünülen atriyal fibrilasyon için kardiyoloji uzman görüşü istenmeli, hız veya ritim kontrolü stratejisi oluşturulmalı, uzun dönemli inme riskinin azaltılması için uygun endikasyonlarla antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Kardiyovasküler rezervi düşük olan KOAH hastalarında yeni gelişen atriyal fibrilasyonun ejeksiyon fraksiyonunu düşürebileceği ve solunum yetmezliğini ağırlaştırabileceği akılda tutulmalıdır.⁷

KOAH hastalarında gelişebilecek pulmoner tromboemboli, KOAH alevlenmesi kliniğini taklit edebilir veya bulgularını ağırlaştırabilir. Bu nedenle EKG'de yeni gelişen sağ dal bloğu, V₁₋₃ derivasyonlarında ST segment çökmesi ve T dalga negatifliği, S1Q3T3 gibi pulmoner tromboemboli ile ilişkili olabilecek EKG bulgularına karşı da dikkatli olunmalıdır.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

KOAH alevlenme hastalarında multifokal atriyal taşikardi sık görülen disritmilerden birisidir. Yeni gelişen multifokal atriyal taşikardinin KOAH alevlenmeli hastalarda kötü prognozla ilişki olduğu gösterilmiştir.⁸ Multifokal atriyal taşikardi yönetiminde spesifik bir antiaritmik tedaviden çok, hipoksi ve solunum yetmezliğinin tedavisi daha ön plandadır.⁹

Tablo 5.4.1.. KOAH Alevlenmeli Hastalardaki Sık EKG Anormallikleri ve Klinik Önemleri

EKG anormallikleri	Klinik önemi
Prematüre kontraksiyonlar	Atriyal ve ventriküler ektopik atımlar KOAH hastalarında sıklıkla görülmektedir.(2) Ektopik atımlar supraventriküler ve ventriküler disritmileri tetikleyebilir.
Sinüs taşikardisi	Hipoksi, asidoz ve takipne nedeniyle gelişir. Uygun tedavi ile düzelmesi beklenir.
Atriyal fibrilasyon	Kronik atriyal fibrilasyonlu hastalarda alevlenme sırasında ventrikül hızında artış olabilir. Yeni gelişen atriyal fibrilasyon düşünülen hastalarda ise uygun tedavi protokolleri uygulanmalı ve kardiyoloji konsültasyonu istenmelidir.
Multifokal atriyal taşikardi	KOAH alevlenmelerinde kötü prognoz ile ilişkilidir.(7)
Sağ atriyal / ventriküler hipertrofi, S1S2S3 paterni, sağ aks kayması	Sağ ventrikül hipertrofisi / dilatasyonu, kor pulmonare tanılarını destekler.(1,2)
Yeni gelişen ST segment / T dalga değişiklikleri	Yaşlı hastalarda akut koroner sendromun ana başvuru şikâyeti nefes darlığı olabilir. Akut koroner sendrom açısından, kontrol EKG ve troponin takipleri yapılmalı ve endikeyse kardiyoloji görüşü istenmelidir.

- KOAH alevlenmesi düşünülen hastalarda stabilizasyon sağlandıktan sonra mümkünse en kısa sürede 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir.
- KOAH hastalarında disritmi gelişme sıklığı, normal popülasyona göre daha fazladır. Bu nedenle yeni gelişen disritmilere karşı dikkatli olunmalıdır.
- Başvuru sırasında KOAH alevlenme kliniğini taklit edebilecek akut pulmoner tromboemboli ve akut koroner sendroma ait EKG bulgularının varlığı değerlendirilmelidir.

REFERANSLAR

- [1] Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol.* 2015;199:264-73.
- [2] Holtzman D, Aronow WS, Mellana WM, Sharma M, Mehta N, Lim J ve ark. Electrocardiographic abnormalities in patients with severe versus mild or moderate chronic obstructive pulmonary disease followed in an academic outpatient pulmonary clinic. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011;16(1):30-2.
- [3] Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):631-9.
- [4] Bayer AJ, Chadha JS, Farag RR, Pathy MS. Changing presentation of myocardial infarction with increasing old age. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34(4):263-6.
- [5] Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. *Am J Geriatr Cardiol.* 2001;10(6):345-7.
- [6] Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(19):2908-17.
- [7] Bhatt SP, Nanda S, Kintzer JS. Arrhythmias as trigger for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2012;106(8):1134-8.
- [8] McCord J, Borzak S. Multifocal atrial tachycardia. *Chest.* 1998;113(1):203-9.
- [9] Custer AM, Yelamanchili VS, Lappin SL. Multifocal Atrial Tachycardia. 2020 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan—. PMID: 29083603.

5.5. Görüntüleme

KOAH alevlenme ön tanılı hastaların acil servislerindeki değerlendirme süreçlerinde posteroanterior (PA) akciğer grafisi rutin olarak çekilmelidir.¹ KOAH alevlenme nedeniyle başvuran hastaların akciğer grafisinde alevlenme olduğuna işaret eden özgül bir bulgu yoktur, bu nedenle akciğer grafisi çekilmesindeki ana amaç alevlenme kliniğine neden olan ayırıcı tanıların dışlanmasına yöneliktir. Akciğer grafisi ile özellikle yeni ortaya çıkan pnömonik infiltrasyonlar, pnömotoraks, plevral efüzyon, kardiomegali, akciğer ödemi, kitle, abse ve atelektazilerin tespiti mümkündür.¹ Akciğer grafisi hastanın oksijenizasyonu sağlanıp, hemodinamik durumu düzeltildikten sonra çekilmelidir. Hastanın hemodinamik durumunun radyografi ünitesine transfer edilemeyecek kadar kötü olması halinde taşınabilir cihazlarla yerinde direkt akciğer grafisi de çekilebilir.

KOAH alevlenme ön tanısıyla acil servislere başvuran hastalarda toraks bilgisayarlı tomografi (BT) endikasyonları henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Genel olarak KOAH alevlenmelerinde toraks BT'nin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir.²⁻³ Bununla birlikte belirli hastalar için, uygunsa düşük doz radyasyonla kontrastsız toraks BT çekilmesi düşünülebilir:

- Direkt grafide KOAH'a özgü radyolojik bulgular ile açıklanamayacak şüpheli bulgular görülüyorsa (örneğin net yorumlanamayan infiltrasyonlar, interstisyel hastalık, pnömotoraks vb.)
- Yeni ortaya çıkmış ağır solunum yetmezliği bulguları varsa
- KOAH alevlenmeyi taklit edebilen diğer ayırıcı tanıları ön planda düşünülüyorsa

Toraks BT ile direkt grafide atlanabilecek küçük pnömotoraks, pnömonik infiltrasyonlar, bronşektaziler, atelektaziler, plevral ve perikardiyal sıvılar, kardiomegali, kitle, abse, pnömomediastinum, entübe hastalarda endotrakeal tüpün yerleşimi tespit edilebilir. Kontrastsız toraks BT'nin KOAH alevlenmeli hastaların 1/3'ünde, akciğer grafisinde fark edilemeyen pnömonik infiltrasyonları saptadığı gösterilmiştir. Kontrastsız toraks BT'nin KOAH alevlenme olguların yaklaşık %10'luk kısmında tedavi değişikliğine yol açtığı bildirilmiştir.³ Başka bir çalışmada ise KOAH alevlenmeli hastaların %65'inde çeşitli derecelerde pnömonik infiltrasyonların saptandığı gösterilmiştir.⁴

Öncesinde KOAH tanısı olmayan ancak öykü özellikleri ile KOAH ve KOAH alevlenmesi düşünülen hastalarda bronşiyal duvar kalınlaşması, amfizematöz görünüm, mukus tıkaçları, hiperinflasyon KOAH tanısını destekleyebilir, klinik ve öykü özellikleri ile beraber KOAH alevlenme tanısına yardımcı olabilir.⁵⁻

Acil servise kabul sırasında pulmoner tromboemboli yönünden klinik olasılığı yüksek hastalarda ve pulmoner tromboemboli klinik olasılığı düşük veya orta olan ancak yaş ile düzeltilmiş d-dimer değeri yüksek olan hastalarda kontrendikasyon olmaması durumunda toraks BT anjiyografi çekilmelidir. Hastalarda kontrast madde kullanılmadan önce kontrast madde alerjisinin olup olmadığı ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirmeye alınmalıdır. Toraks BT anjiyografi çekilemeyecek olgularda ise ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, alt ekstremité venöz doppler ultrasonografi ve ekokardiyografi kombinasyonları kullanılabilir.⁷

Acil servise nefes darlığı ile başvuran KOAH alevlenme ön tanılı hastalarda, klinik ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi ile belli durumlarda ayırıcı tanı amacı ile ekokardiyografi kullanılabilir. Ekokardiyografi, özellikle kalp yetersizliği veya pulmoner tromboemboli düşünülen hastalarda sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından önemli bilgiler verebilir.

12

PANEL ÖNERİLERİ

- KOAH alevlenmesi ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde akciğer grafisi rutin olarak çekilmelidir.
- Bu hastalarda kontrastsız toraks BT belirtilen endikasyonlarla çekilebilir:
 - (1) Direkt grafide KOAH'a özgü radyolojik bulgular ile açıklanamayacak şüpheli bulgular görülüyorsa (örneğin net yorumlanamayan infiltrasyonlar, interstisyel hastalık, pnömotoraks vb.),
 - (2) Yeni ortaya çıkmış ağır solunum yetmezliği bulguları varsa,
 - (3) KOAH alevlenmeyi taklit edebilen diğer ayırıcı tanılar ön planda düşünülüyorsa.
- Pulmoner tromboemboli açısından ileri inceleme yapılması düşünülen hastalar için böbrek fonksiyon testleri göz önüne alınarak toraks BT anjiyografi veya ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi çekilebilir.

REFERANSLAR

- [1] Radiopedia. Web sitesi: <https://radiopaedia.org/articles/copd-summary?lang=us>. (Erişim Tarihi: 05.05.2021)
- [2] Ramakrishnan S, Janssens W, Burgel PR, Contoli M, Franssen FME, Greening NJ ve ark. Standardisation of Clinical Assessment, Management and Follow-Up of Acute Hospitalised Exacerbation of COPD: A Europe-Wide Consensus. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16:321-332.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

- [3] Park HJ, Kim SH, Kim HC, Lee BY, Lee SW, Lee JS ve ark. Utility of Computed Tomography in a Differential Diagnosis for the Patients with an Initial Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2019;82(3):234-241.
- [4] Cheng T, Wan H, Cheng Q, Guo YI, Qian Y, Fan L ve ark. Computed tomography manifestation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. Exp Ther Med. 2016;11(2):519-529.
- [5] Hackx M, Ghaye B, Coche E, Muylem AV, Gevenois PA. Severe COPD exacerbation: CT features. COPD. 2015;12(1):38-45.
- [6] Labaki WW, Martinez CH, Martinez FJ, Galbán CJ, Ross BD, Washko GR ve ark. The Role of Chest Computed Tomography in the Evaluation and Management of the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(11):1372-1379.
- [7] Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. ISBN: 978-625-409-811-6. Yayın Tarihi: Ocak 2021. Web sitesi: https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/wdlGg7bno0K_9zCY (Erişim Tarihi: 05.05.2021)

5.6. Prognostik Belirteçler

KOAH alevlenmesi ile hastaneye başvuran bir hastada prognozu öngören birçok komorbid hastalık, biyobelirteç ve bunlardan türetilmiş olan skorum sistemleri bulunmaktadır. Alevlenmelerde mortalite sonlanımıyla sık kullanılan ve validasyonu yapılmış olan risk skorumları BAP-65, DECAF ve Ottawa KOAH skorumlarıdır.¹⁻³

Daha önce üzerinde çalışılan ve prognoz tayinini amaçlayan birçok çalışmaya göre; alevlenme ile hastaneye başvuran bir hastanın tekrar alevlenme ile başvurmasını öngören en önemli kriter, hastanın daha önce alevlenme nedeniyle olan başvurularıdır.^{4,5} ECLIPSE çalışmacılarının 2010 yılında yapmış oldukları bir araştırmanın verilerine göre; önceki yıl bir kez alevlenme geçirmiş olmak hiç geçirmemiş olmaya göre daha risklidir (*Odds Ratio* [Odds Oranı, OR]: 2,24 [%95 GA: 1,77-2,84]); iki ve daha fazla alevlenme geçirmiş olma durumunda ise risk katlanarak artmaktadır (OR: 5,72 [%95 GA: 4,47-7,31]).⁵

359 hastayı kapsayan, retrospektif kohort bir araştırmanın beş yıllık sonuçlarına göre ise; yaş, havayolu tıkanıklığının ciddiyeti (FEV1'de < %30 azalma), DM öyküsü, kanser, başvurudaki kreatinin düzeyi ve başvurudaki solunum sayısının fazla olması; ölüm ve hastaneye yeniden başvuruyu öngörebilmektedir. Araştırmanın sekonder sonlanım noktası olan ölümü öngören değişkenler ise; yaş (HR: 1,12 [%95 GA: 1,05-1,19]), kanser öyküsü (HR: 7,04 [%95 GA: 2,22-22,36]) ve prokalsitonin düzeylerindeki yüksekliktir (HR: 1,02 [%95 GA: 1,00-1,03]).⁴

KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda çoğu prognostik çalışma; alevlenmenin infektif ve potansiyel olarak bakteriyel bir etyolojiye bağlı olup olmadığına, hastaların hastaneye yeniden başvurusuna ve mortalite sonlanımına odaklanmıştır. KOAH hastalarında solunumsal patojenlerin havayolu florasında kolonizasyonu, balgamdan elde edilecek mikrobiyolojik örneklerin alevlenme esnasında kullanımını zorlaştırır. Bu nedenlerle alevlenme sırasında biyokimyasal belirteçlerin kullanımı, alevlenmenin orijini hakkında fikir verebilir.⁶

Önemli Biyobelirteçlere Bakış

Stabil dönem ve alevlenme dönemi KOAH hastalarında prognostik değerlendirme açısından birçok biyobelirteç çalışılmış olsa da, bunlardan en çok ön plana çıkanlar prokalsitonin ve CRP'dir. Bununla birlikte biyobelirteçler alevlenme tanısında, etyolojinin belirlenmesinde, hastalık ciddiyetinin

anlaşılmasında, antibiyotik kullanımına kılavuzlukta, hastanede yatış süresi ve komplikasyonların belirlenmesinde, rekürrensin ve mortalitenin tahmininde kullanılabilirler.⁷

5.6.1. Prokalsitonin:

Prokalsitonin, tiroid dokusunda C hücreleri tarafından üretilen, kalsitonin prekürsörü bir moleküldür. Kalsitonin ekspresyonu sağlıklı bireylerde nöroendokrin hücrelerle sınırlıdır; bununla birlikte patolojik şartlarda üretim adipoz doku tarafından; bakteriyel lipopolisakkaritler, mikrobiyal toksinler ve inflamatuvar tetikleyiciler (IL-6, TNF- α) yardımıyla sağlanır.^{8,9} Sağlıklı bireylerde kanda saptanabilir düzeyde değildir (<0,01 ng/mL), non-infeksiyöz durumlarda artsa da düzey 0,5 ng/mL'yi nadiren geçer ve yarı ömrü 30 saattir.¹⁰

Prokalsitonin kılavuzluğunda olan yaklaşımlar, araştırmalarda genellikle doğrudan KOAH alevlenmeleri üzerine çalışılmamıştır. Bunun yerine KOAH hastaları bu araştırmalarda alt solunum yolu enfeksiyonları içinde bir alt grup olarak ele alınmıştır. Buna karşın, prokalsitonin bazlı protokollerin; KOAH'ın pnömonik transformasyonunu engellediği (AUC [eğri altında kalan alan]: 0,93, %95 GA: 0,88-0,98), antibiyotik verilme süresini kısalttığı, fakat mortaliteye etkisinin olmadığı belirtilmiştir.¹¹

Bu bilgiler daha sonra yapılan meta-analizlerle de doğrulanmaya çalışılmıştır. Mathioudakis ve arkadaşlarının meta-analizin sonuçlarına göre; KOAH alevlenmelerinde prokalsitonin bazlı protokollerin kullanılmasının antibiyotik tedavisi uygulamasını azalttığı (RR: 0,56, %95 GA: 0,43-0,73), antibiyotik uygulanan gün sayısını azalttığı (gün farkı: -3,83, %95 GA: -4,32-3,35), fakat hastanede toplam yatış süresine ve mortaliteye etkisinin olmadığı ortaya konmuştur.¹²

Rehberde prokalsitonin kılavuzluğunda bakımla ilgili detaylara, **Bölüm 5.6.1 (Alevlenmelerde Prokalsitonin Kılavuzluğunda Antibiyotik Kullanımı)** başlığındaki klinik soru ile ulaşılabilir.

5.6.2. C-Reaktif Protein (CRP):

Literatürde CRP'nin de KOAH alevlenme tanısında kullanılabileceği ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır. Alevlenme tanısında CRP 0,73 AUC'a sahiptir, 27,6 mg/L eşik değer olarak alındığında %40 duyarlılık ve %90 seçicilik ile alevlenme tanısına yardımcı olmaktadır.¹³ CRP'nin KOAH alevlenmelerinde bakteriyel etyolojiye işareti ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. CRP eşik değeri 10 mg/L alındığında bakteriyel etyoloji için duyarlılık %84, seçicilik %38'dir. Buna balgamdaki TNF- α düzeyleri ilave edildiğinde CRP'nin de tanısal değeri artmaktadır.^{14,15} Artmış CRP düzeylerinin yeniden

hastaneye başvuru ve alevlenme sıklığını artırdığına dair yayınlar bulunsa da; komplikasyon gelişimi ve mortalite üzerine etkisi olduğu kanıtlanmamıştır.^{7,16,17} CRP ile ilgili veriler **Bölüm 5.3**'te (Biyokimyasal Testler) ayrıntılandırılmıştır.

5.6.3. Diğer Biyobelirteçler:

Alevlenmelerde sık kullanılan biyobelirteçlerin dışında halen tanısal değeri açısından değerlendirilen birçok biyobelirteç bulunmaktadır. Literatürde en çok rastlanan biyobelirteçler IL-6, sTREM-1, BNP, proANP, neopterin, copeptin ve proADM'dir.^{6,7} Bunlardan sTREM-1 düzeylerinin alevlenmelerde artmış bakteriyel yük ile uyumlu olabileceği;¹⁸ copeptin, pro-ANP ve IL-6 düzeylerinin alevlenme dönemlerinde stabil döneme göre daha yüksek olabilecekleri bildirilmiştir.^{13,19} ECLIPSE araştırmacılarının KOAH hastalarında yapmış oldukları bir kohort çalışmada, bu bulgulara ilave olarak lökosit sayısı, nötrofil sayısı, IL-6, CCL-18/PARC, CRP, IL-8, fibrinojen ve SP-D belirteçlerinin; hastanın yaşı, önceki hastane yatışları ve BODE indeksinden bağımsız olarak üç yıllık mortaliteyi öngörebileceklerini belirtmişlerdir.²⁰ Bu biyobelirteçlerden hiçbirisi, alevlenme hastasının kısa dönem yönetimi ve güvenli taburculuğunda yeterince yüksek prognostik doğruluğa sahip değildir.

13

PANEL ÖNERİLERİ

KOAH alevlenmelerinde herhangi bir biyobelirtecin alevlenme yönetiminde prognostik amaçla tek başına kullanılması uygun değildir. Eldeki kanıtlar ışığında, prokalsitonin ve CRP düzeylerinin alevlenme etyolojisinin saptanması ve hastaneye yeniden başvuru ihtimalinin değerlendirilmesi açısından diğer klinik işaretlerle birlikte kullanılması düşünülebilir. Prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyotik kullanımıyla ilgili klinik soru, Bölüm 5.6.1 (Alevlenmelerde Prokalsitonin Kılavuzluğunda Antibiyotik Kullanımı) başlığında tartışılmıştır.

REFERANSLAR

- [1] Tabak YP, Sun X, Johannes RS, Gupta V, Shorr AF. Mortality and need for mechanical ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: development and validation of a simple risk score. Arch Intern Med. 2009;169(17):1595-602.
- [2] Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012;67(11):970-6.

- [3] Stiell IG, Clement CM, Aaron SD, Rowe BH, Perry JJ, Brison RJ ve ark. Clinical characteristics associated with adverse events in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *CMAJ*. 2014;186(6):E193-204.
- [4] Flattet Y, Garin N, Serratrice J, Perrier A, Stirnemann J, Carballo S. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:467-475.
- [5] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R ve ark.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38.
- [6] Lacoma A, Prat C, Andreo F, Domínguez J. Biomarkers in the management of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18(112):96-104.
- [7] Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, Kostikas K. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge. *Chest*. 2012;141(2):396-405.
- [8] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011;9:107.
- [9] Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R ve ark. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017;5:51.
- [10] Bassetti M, Russo A, Righi E, Dolso E, Merelli M, D'Aurizio F ve ark. Role of procalcitonin in predicting etiology in bacteremic patients: Report from a large single-center experience. *J Infect Public Health*. 2020;13(1):40-45.
- [11] Hankey B, Riley B. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: use of a procalcitonin algorithm to guide antimicrobial therapy in COPD exacerbations can reduce antibiotic consumption with no increase in rates of treatment failure or mortality. *Emerg Med J*. 2015;32(6):493-5.
- [12] Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160073.
- [13] Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW ve ark. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):867-74.
- [14] Bircan A, Gokirmak M, Kilic O, Ozturk O, Akkaya A. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Med Princ Pract*. 2008;17(3):202-208.
- [15] Sethi S, Wrona C, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Murphy TF. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(5):491-497.
- [16] Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC ve ark. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29(3):527-34.
- [17] Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R ve ark. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131(4):1058-67.
- [18] Phua J, Koay ES, Zhang D, Tai LK, Boo XL, Lim KC ve ark. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. *Eur Respir J*. 2006;28(4):695-702.
- [19] Müller B, Süess E, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A ve ark. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J Intern Med*. 2006;260(6):568-76.
- [20] Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P ve ark.; ECLIPSE Investigators. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1065-72.

5.6.1. KOAH Alevlenmesi ve Prokalsitonin Kılavuzluğunda Antibiyotik Kullanımı

Klinik soru:

P: Hastaneye KOAH alevlenmesi sonrasında başvuran hastalar,

I: Prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyotik kullanımı,

C: Standart bakım,

O: Mortalite; şeklinde belirlenerek buna uygun anahtar sözcüklerle literatür taraması yapılmıştır.

Klinik soruyla ilgili olarak tam metin üzerinden yapılan taramada, bazı makalelerin KOAH alevlenmeleri yerine özellikle alt solunum yolu infeksiyonu olan hastaları kapsadığı,¹⁻⁴ bazı makalelerin ise doğrudan prokalsitonin kılavuzluğunda bakım yerine hastaları antibiyotik tedavisi uygulanan ve uygulanmayan şeklinde randomize etmiş olduğu görülmüştür.^{3,5} Bu nedenle yanlılık değerlendirmesine sadece KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda; prokalsitonin kılavuzluğunda tedaviyi standart bakımla karşılaştıran, randomize veya gözlemsel araştırmalar dahil edilmiştir. RoB2 ve ROBINS-I değerlendirmelerinde; makalelerin daha çok gruplara atanma şekli, katılımcıların ve uygulayıcıların girişimlerin farkında olmaları ve izlemde kaybolan hastaların değerlendirmesinde problemler nedeniyle orta-yüksek yanlılık riskine sahip oldukları anlaşılmıştır.

Verduri ve ark.'nın çalışmasında KOAH alevlenme hastaları antibiyotik tedavisi alan (n=90) ya da prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyotik tedavisi başlanan ya da durdurulan (n=88) gruplara randomize edilmişler ve altı ay boyunca takip edilmişlerdir.⁶ Araştırmanın primer sonlanım noktası olan en az bir tekrarlayan alevlenme açısından gruplar arasında fark görülmemiş, prokalsitonin grubundan 3, standart bakım grubundan 2 ölüm bildirilmiştir (risk farkı=1.19, %95 GA: -3.67 - 6.05). Corti ve ark.'nın çalışmasında ise, 28 gün süresince takip edilen KOAH alevlenmeleri, prokalsitonin (n=62) ve kontrol (n=58) gruplarına randomize edilmişler; kontrol grubunda antibiyotik tedavisi kararı GOLD kriterlerine dayandırılmıştır.⁷ Araştırmanın sonuçlarına göre; prokalsitonin grubunda antibiyotik kullanım oran %41,9 iken, kontrol grubunda bu oran %67,2'dir. İlk grupta bir, ikinci grupta iki hastada ölüm gerçekleşmiştir. Stolz ve ark.'nın yapmış oldukları benzer bir çalışmada da, toplam 226 hasta gruplara randomize edilmiş ve hastaların sonlanımları 6 aylık süre içinde değerlendirilmiştir. Buna göre prokalsitonin aracılı bakımın antibiyotik reçetelenmesini (%40 ve %72) ve toplam antibiyotik kullanımını azalttığı (RR: 0.76; %95 GA: 0.64 - 0.92) izlenmiştir. Prokalsitonin grubundan 5 hasta, standart bakım grubundan 9 hasta bu sürenin sonunda kaybedilmiştir (p=0,409).⁸

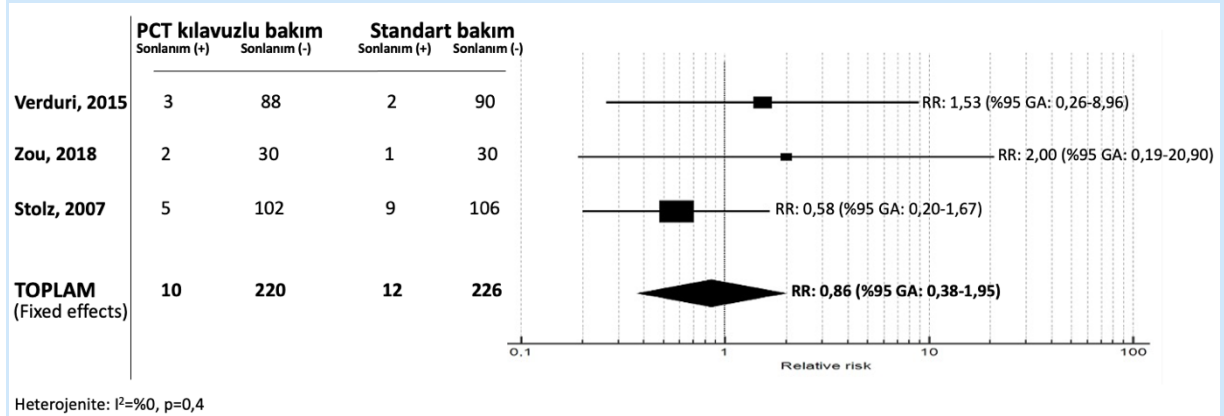
KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

Bunlarla birlikte literatürde prokalsitonin ve CRP kılavuzluğunu, standart yaklaşıma göre test eden çalışmalar da bulunmaktadır. Zou ve ark.'nın 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalar iki gruba randomize edilmişler; gruplar arasında antibiyotik ve diğer ilaçların kullanımı açısından fark saptanmamıştır. Bununla birlikte antibiyotik kullanım ve hastanede yatış sürelerinin kıaldığı gözlenmektedir. Biyobelirteç grubunda iki hasta, standart bakım grubunda ise bir hasta hayatını kaybetmiştir.⁹

Ulrich ve ark.'nın 2019 yılında yürütmüş oldukları retrospektif kohort bir çalışmanın sonuçlarına göre ise, 238 KOAH alevlenmesinin kayıtları değerlendirilmiş; 6 aylık süre içinde prokalsitonin aracılı değerlendirilen hastalarda antibiyotik uygulanma süresi azalmamış; mortalite açısından fark izlenmemiştir. Buna karşın prokalsitonin ölçülen grubun, ölçülmeyen gruba göre 30 günlük yeniden başvuru sayısının daha az olduğu (%21 ve %36) gözlemlenmiştir.¹⁰

Araştırmalar yanlılık risklerine göre değerlendirildiğinde, yüksek yanlılık riski olmayan üç çalışma meta-analize dahil edilmiştir.^{6,8,9} Buna göre toplu sonuçlarda prokalsitonin aracılı bakımın mortalite üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (RR: 0,858 (%95 GA: 0,378 - 1,946). Araştırmalar arasında heterojenite bulunmamıştır ($I^2=0,0$). Meta-analize ait forest plot grafiği **Şekil 5.6.1**'de sunulmaktadır.

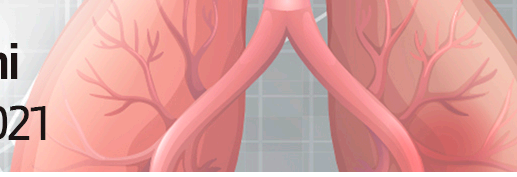


Şekil 5.6.1 Prokalsitonin aracılı bakım ve mortalite ilişkisine ait forest plot grafiği

KOAH alevlenmesi ile hastaneye başvuran hastalarda prokalsitonin aracılı antibiyotik kullanımı, standart bakıma göre mortaliteyi azaltmadığından, rutin olarak düzey ölçülmesi önerilmemektedir. Bununla birlikte prokalsitonin aracılı bakım antibiyotik kullanım süresini kısaltabilir ve yeniden başvuru oranlarını azaltabilir, bu nedenlerle hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilir.

REFERANSLAR

- [1] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I ve ark.; ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. JAMA. 2009;302(10):1059-66.
- [2] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M ve ark. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet. 2004 Feb 21;363(9409):600-7.
- [3] Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, Knol DL, Lutter R, Jansen HM ve ark. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. Chest. 2010;138(5):1108-15.
- [4] Townsend J, Adams V, Galiatsatos P, Pearse D, Pantle H, Masterson M ve ark. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy Reduces Antibiotic Use for Lower Respiratory Tract Infections in a United States Medical Center: Results of a Clinical Trial. Open Forum Infect Dis. 2018;5(12):ofy327.
- [5] Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. Int J Infect Dis. 2016;48:40-5.
- [6] Verduri A, Luppi F, D'Amico R, Balduzzi S, Vicini R, Liverani A ve ark.; FARM58J2XH Study Group. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. PLoS One. 2015;10(3):e0118241.
- [7] Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, Mortensen K, Jensen BN, Andreassen HF ve ark. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:1381-9.
- [8] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C ve ark. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. Chest. 2007;131(1):9-19.
- [9] Zou Y, Zhu Z, Zhang Y. Significance of serum procalcitonin combined with C-reactive protein in diagnosis of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and guidance of antibiotics therapy. Int J Clin Exp Med. 2018;11(10):11070-11078.
- [10] Ulrich RJ, McClung D, Wang BR, Winters S, Flanders SA, Rao K. Introduction of Procalcitonin Testing and Antibiotic Utilization for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Infect Dis (Auckl). 2019;12:1178633719852626.



6. KOAH Alevlenmelerinde Tedavi Yaklaşımı

6.1. Kısa Etkili İnhal Beta-2 Agonistler

Kronik obstruktif akciğer hastalığının alevlenmesindeki nefes darlığının temel nedeni bronkokonstrüksiyondur. Havayollarındaki inflamasyona bağlı olarak bronş düz kaslarındaki kasılma bu duruma neden olmaktadır.

$\beta 2$ agonistler, katekolamin türevi sempatomimetik bronkodilatörlerdir.¹ $\beta 2$ agonistler havayolu düz kas, epitel hücresi, mast hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücrelerinin hücre membranında bulunan reseptörlere bağlanırlar. Ancak temel olarak havayolu düz kas hücrelerine bağlanmaktadır. β adrenerjik agonistler etkilerini, hücre içi siklik adenosin 3' 5' monofosfatın (cAMP) düzeyini artıran adenil siklazın aktivasyonu ile gerçekleştirirler. cAMP, hücre içi birtakım proteinleri fosforile eden ve düz kas gevşemesine neden olan protein kinaz A'yı aktifler. β agonistlerin insan mast hücrelerinden mediyatör salınımını engelleyerek inflamasyonu baskıladıkları da düşünülmektedir.

Kısa etkili inhaler $\beta 2$ -agonistler dakikalar içinde etki gösterirler ve etkileri 15-30 dakikada maksimum düzeye ulaşır; etkileri 4-6 saat kadar sürer. Uzun yıllardır kullanılmasına rağmen genellikle yan etkiler nedeniyle maksimal dozdan kaçınılmakta ve etkili bronkodilatasyon sağlanamamaktadır. Salbutamolün, KOAH'lı olgularda FEV₁, dispne ve yaşam kalitesinde plaseboya göre anlamlı iyileşme sağladığı bilinmektedir. Egzersiz sırasında dispne ve dinamik hiperinflasyonu azalttığı gösterilmiştir.² Kısa etkili $\beta 2$ agonistler, kısa etkili antikolinerjikler ve metilksantinler havayolu düz kas kasılmasını inhibe ederek bronkodilatasyona neden olmaktadır. Bu ilaçlar ayrıca, sekresyonlara ve mukosiliyer klirens üzerine de etki göstermektedirler.³

KOAH alevlenme tedavisinde kısa etkili bronkodilatörlerin kullanımıyla ilgili Cochrane analizinde; kısa etkili $\beta 2$ agonistler ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmadığından, kısa etkili $\beta 2$ agonistler ile kısa etkili antikolinerjikler karşılaştırılmıştır. Bu analizde yer alan çalışmalarda; kısa ve orta dönem solunum fonksiyonları üzerindeki etkiler değerlendirilmiştir. Küçük ölçekli olan bu çalışmalarda, $\beta 2$ agonistler ve ipratropium bromür arasında FEV₁ ve zirve akım hızları (PEF) açısından fark saptanmamıştır. Herhangi bir ilacın tek doz uygulanmasından sonraki ortalama FEV₁ değerindeki artış 150-250 ml. arasında bildirilmiştir.⁴ GOLD 2021 kılavuzunda; yüksek kalitede randomize kontrollü

çalışmalar yeterli olmadığından, KOAH alevlenme tedavisinde ilk basamak tedavi, kısa etkili antikolinerjikler eşlik etsin ya da etmesin, kısa etkili $\beta 2$ agonistlerin başlanması önerilmektedir.⁵

Doz ve Uygulama

Salbutamol;

Nebülizatör ile 2,5 mg (serum fizyolojik ile toplam 3 mL'ye seyreltilerek) veya ölçülü doz inhaler (ÖDİ) olarak 1- 2 inhalasyon (yaygın olarak 2 inhalasyon kullanılır, gerektiğinde 4 inhalasyon dozuna çıkılabilir; inhalasyon başına 90 mcg) ölçülü doz inhaler, hava haznesi ile kullanılacaksa 2-3 inhalasyon/ her saatte bir ve sonrasında tedaviye yanıt değerlendirilerek gerektiğinde her 2 - 4 saatte bir uygulanır.⁵

Nebulize salbutamol dozunun 5 mg'a yükseltilmesinin spirometri veya klinik sonuçlar üzerinde anlamlı bir faydası yoktur.⁶ Sürekli nebulize beta agonist uygulaması, yan etkileri artırabileceği gibi, KOAH'ta bir avantaj sağladığı da gösterilmemiştir.

KOAH alevlenmeleri sırasında; ÖDİ cihazlarının kullanımının nebulizatör kullanımı ile eşit etkililiğe sahip olduğuna dair kanıtlara rağmen, KOAH'lı birçok hastanın alevlenme durumunda uygun ÖDİ tekniğini kullanmakta zorlanması nedeniyle nebulizatör kullanımı tercih edilmektedir.^{7,8}

6.2. İnhalasyon Antikolinerjikler

KOAH'ta kolinerjik bronkomotor tonus artmıştır. Bu nedenle, bronkodilatasyonun sağlanması amacıyla antikolinerjikler kullanılmaktadır. Antikolinerjik tedavinin aslı bileşik bitki alkaloidleri olan atropin ve skopolamin'dir. Atropin metilnitrat, ipratropium-oksitropium-tiotropium bromür ortak kuarternler amonyum yapısı içerir. İnsanda efferent anatomik sinirlerin çoğu kolinerjiktir. Vagusun lifleri hava yolları boyunca devam eder ve peribronşiyal ganglionda sinaps yapar. Kısa post-gangliyonik lifler ise santral havayollarındaki düz kas ve müköz bezlere ulaşır. Postgangliyonik sinir uçlarından asetilkolin salınımı muskarinik reseptörleri aktive ederek düz kas kasılmasına, müköz bezlerden mukus salgılanmasına ve sil hareketlerinde hızlanmaya neden olur. Kolinerjik bronkokonstrüksiyon başlıca büyük havayollarında ortaya çıkar. Antikolinerjikler, muskarinik reseptörlerdeki asetilkolin yerine bağlanarak kolinerjik aktiviteyi inhibe ederler ve hava yollarının genişlemesine neden olurlar. İnsan akciğerinde değişik fizyolojik fonksiyonlara sahip en az üç tip muskarinik reseptör bulunmaktadır: M1 reseptörler peribronşiyal kolinerjik iletimi sağlayarak bronkokonstrüksiyona neden olur. Düz kas hücreleri ve submukozal bezlerde bulunan M3 reseptörler düz kas kontraksiyonu ve mukus

sekresyonuna neden olur. M2 reseptörler ise diğer iki reseptörün aksine vagal bronkokonstrüksiyonu sınırlar.⁹ Kolinerjik sinir uçlarında bulunan M2 reseptörleri, asetilkolin saliverilmesini inhibe ettiğinden, bir gerialım inhibitör reseptörü (otoreseptör) görevini görür. Böylece M2 reseptörlerinin blokajı, insan havayollarında asetilkolin saliverilmesini artırır. Atropin ve ipratropium bromür, nonselektif muskarinik antagonistler olduğundan M1 ve M3 reseptörler kadar M2 reseptörlerini de bloke eder. Bu nedenle saliverilen asetilkolin miktarının artması, kastaki muskarinik reseptör blokajını çözebilir. Bu nedenle ya M3 ya da M1 ve M3 reseptörlerini selektif olarak bloke edecek muskarinik reseptör antagonistlerinin geliştirilmesine çalışılmıştır. İpratropium ve oksitropium bromür M1, M2 ve M3 reseptörlerine karşı aktivite özelliği taşır. İpratropium bromür'ün oronazal mukozadan emilimi azdır ve yutulan kısmının da emilimi kötüdür. İpratropiumun inhalasyonundan sonra serum seviyeleri oldukça düşüktür, pik seviyeye 1-2 saatte ulaşır, yarı ömürleri ise yaklaşık 4 saattir.³

Stabil KOAH'ta ikili tedavinin yararına dayalı olarak, acil servis veya hastanede tedavi gerektiren alevlenmeler için kısa etkili muskarinik antagonistlerin ve kısa etkili beta agonistlerin kullanılmaları önerilmektedir.^{5,10,11}

Doz ve uygulama

Nebulizatör ile tedavide salbutamol ile birleştirildiğinde (ipratropium 0.5 mg (500 mcg), 2.5 mg salbutamol ile karıştırılır /3 mL'ye seyreltilir) ve 2 -3 inhalasyon/ her saatte bir ve daha sonra gerektiğinde her 2 - 4 saatte bir uygulanır.¹² İpratropiumun ayrıca hazne ile 4 - 6 saatte bir iki inhalasyon olarak kullanılabilen ÖDİ formu da mevcuttur.

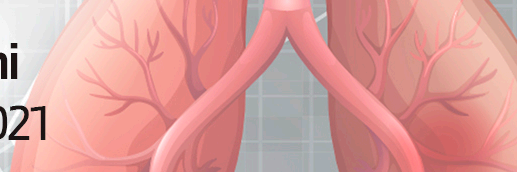
Kısa etkili β_2 agonistlerin veya antikolinergiklerin, ÖDİ ya da nebulizatörler ile verilmeleri arasında, zorlu ekspirasyon 1. saniye hava volümü (FEV₁) üzerindeki etkileri yönünden bir fark bulunamamıştır. Daha ağır KOAH'ı ve şiddetli alevlenmesi olan hastalar, sürekli nebulizasyon önerilmemekle birlikte nebulizör tedavi alabilirler.

KOAH'lı hastalarda, özellikle nebulizasyon tedavisinde, COVID-19 açısından virüs ile enfekte aerosol riski nedeniyle, nebulizatör yerine ÖDİ ya da kuru toz inhalerler ile tedavinin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca, bronkodilatör ajanın nebulizasyon şeklinde verilmesi durumunda, oksijenle çalışan nebulizasyon şeklinin PaCO₂'yi arttırıcı potansiyel riski nedeniyle hava ile çalışan bronkodilatör nebulizasyonun tercih edilmesi de önerilmiştir. Nebulizasyon tedavisi uygulanması durumunda; sağlık



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



çalışanlarının, nebulizatör uygulamasını izleyen 3 saat boyunca odaya tam korunmayla girmeleri önerilmektedir.⁵

İnhaler uzun etkili bronkodilatörlerin alevlenme sırasında yararlı olup olmadıkları konusunda yeterli çalışma yoktur. Ancak uzun etkili β_2 agonistler, antikolinerjikler veya bunların kombinasyonlarını almakta olan hastalarda alevlenme sırasında, bu ilaçların kesilmemesi ya da hastaneden çıkarken hemen başlanması önerilmektedir.⁵

6.3. Alevlenmelerde Antibiyotik Seçimi

Klinik Soru:

P: KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastalar,

I: Antibiyotik grubu (makrolidler),

C: Antibiyotik grubu (sefalosporinler, kinolonlar, penisilinler),

O1: Mortalite, **O2:** Tekrar başvuru, **O3:** Yoğun bakım yatışı; şeklinde belirlenerek buna uygun anahtar sözcüklerle literatür taraması yapılmıştır.

Klinik soruyla ilgili olarak tam metin üzerinden yapılan taramada, birinci sonlanım noktası için 78, ikinci sonlanım noktası için 28, üçüncü sonlanım noktası için 40 tam metin okunmuştur. Üçüncü sonlanım noktasında yoğun bakım yatışı ile antibiyotik seçimini direkt sorgulayan makale olmaması nedeniyle PICO kapsamına alınmamıştır. Mortalite için 10 makale yanlılık değerlendirmesine alınmış bu makalelerden 7'sine RoB2, 3'üne ROBINS-I yanlılık ölçeği uygulanmıştır (yanlılık tabloları **Tablo 2.1** ve **Tablo 2.2**). İki çalışmanın yüksek yanlılık riski taşıdığı, iki çalışmanın da orta düzeyde yanlılık riski taşıdığı tespit edilmiştir (**Tablo 2.1**).

Ruiz-González ve ark.'nın yaptıkları 116 KOAH alevlenmesini içeren çalışmalarında levofloksasinin standart antibiyotik (klaritromisin, sefuroksim, amoksisilin/klavulanat) tedavisini karşılaştırdığında her iki grupta mortalite benzer bulunmuştur (%17,8 ve %22,9, p=0,53).¹

Hastaneye yeniden başvuru sonlanım noktası için iki randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş; bunlardan birinin yüksek, birinin ise orta düzeyde yanlılık riski taşıdığı, dört gözlemsel çalışmanın ise orta ve ciddi yanlılık riski taşıdığı görülmüştür (**Tablo 2.1, 2.2**). Çok merkezli, randomize plasebo kontrollü BACE çalışmasında, Vermeersch ve arkadaşları alevlenme ile hastaneye yatırılan hastalarda

ilk 48 saat sonra standart bakıma ek olarak başlanan 500 mg/gün azitromisin (n=147) 3 günden sonra 250 mg/haftada 2 gün 3 ay devam edilmesi ile plaseboyu (n=154) karşılaştırmış, aslında alevlenmede başlanan uzatılmış azitromisin uygulamasının tedavi başarısızlığına etkisi değerlendirilmiştir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre, yeniden hastaneye başvuru oranında azalma olduğu (%13 ve %28 (HR:0,43, %95 GA: 0,25-0,75, p=0,0024)), ancak mortalitenin etkilenmediği (%2 ve %4, p=0,5075) belirtilmiştir.² Bu çalışmanın posthoc analizinde tanımlanan bileşik indeksin tekrarlayan defalar gerçekleşmesi değerlendirilmiş, 3 aylık süre içinde ek olarak azitromisin grubunda bir, plasebo grubunda 2 hastada tekrarlayan hastane başvurusu olduğu gözlenmiş, hastaneye başvuru oranında %53 (RR = 0,47, %95 GA: 0,27-0,80; p=0,007) azalma olduğu ve bu durumun özellikle (CRP > 50 mg/L, RR = 0,18, %95 GA: 0,05-0,60, p=0,005), veya kan eozinofil düzeyi düşük (<300 hücre/ μ L, RR = 0,33, %95 GA:0,17-0,64, p=0,001) olan hastalarda belirgin olduğu belirtilmiştir.³

Wilson ve ark.'nın orta/ağır KOAH ve kronik bronşiti olup alevlenmeyle başvuran, tip 1 Anthonisen kriterlerini taşıyan ve ayaktan tedavi edilen hastalarda yaptıkları randomize kontrollü *MAESTRAL* çalışmasında sonlanım noktası 8 haftalık klinik başarı (tedaviye kortikosteroid ve/veya antibiyotik eklenmesi veya arttırılması veya indeks olaydan sonra solunumsal nedenlerle 8 hafta içinde hastaneye yatış) olarak belirlenmiş ve moksifloksasin ile amoksisilin/klavulanik asit karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre moksifloksasinin, amoksisilin/klavulanik asite göre daha az etkin olmadığı bulunmuştur (per protokol analize göre %20,6 ve %22, %95 GA: -5,89-3,83, intention to treat analize göre %20,4 ve %21,6, %95 GA: -5,50-3,03). Hatta alevlenmenin bakteriyel kökenli olduğunun konfirme edildiği vakalarda, moksifloksasin amoksisilin/klavulanik asit ile karşılaştırıldığında klinik başarısızlık oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (intention to treat analizinde %19 ve 25,4, p=0,016).⁴

Çalışmaların farklı popülasyonları dahil etmesi; randomize kontrollü çalışmaların karşılaştırma kollarının plasebo olarak seçilmesi^{5,6}, özellikle geçmiş tarihlerdeki yayınların kronik bronşit alevlenmelerini dahil etmeleri⁷⁻¹⁰, antibiyotik gruplarının her çalışmada farklı şekillerde tanımlanarak değerlendirilmesi^{1,11}, farklı ağırlıktaki hastaların ve alevlenmelerin değerlendirilmesi^{2,3,12}, sonlanım noktasının esas olarak antibiyoterapi uygunluğu olmaması¹³, birincil ve ikincil sonlanım noktası için farklı sürelerin ve kriterlerin seçilmiş olması nedeniyle (mortalite için hastane içi, kısa dönem, 6 ay gibi)^{12,14,15} ve tekrar başvuru için farklı kriterlerin çalışmalara seçilmiş olması nedenleriyle, bulgular meta-analitik yöntemlerle değerlendirilememiştir.

Panel, KOAH alevlenme nedeniyle acil servise başvuran ve antibiyotik başlanması planlanan hastalar için hangi antibiyotik grubunun seçiminin mortaliteyi azaltacağı ve hastane tekrar başvurusunu engelleyeceği sorusu ile ilgili yeterli kanıt olmadığından öneride bulunmamıştır. Hastanenin ve bulunulan merkezin antibiyotik duyarlılık paternine göre, akılcı antibiyotik kullanımı ilkeleri gözetilerek antibiyotik tercihi yapılabilir.

REFERANSLAR

- [1] Ruiz-González A, Giménez A, Gómez-Arbonés X, Soler-González J, Sánchez V, Falguera M ve ark. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2007;12(1):117-21.
- [2] Vermeersch K, Gabrovská M, Aumann J, Demedts IK, Corhay JL, Marchand E ve ark. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):857-868.
- [3] Vermeersch K, Belmans A, Bogaerts K, Gyselinck I, Cardinaels N, Gabrovská M ve ark. *Respir Res*. 2019;20(1):237.
- [4] Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Alder J, Haverstock D ve ark. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J*. 2012;40(1):17-27.
- [5] van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, Baars JJ, van den Berg BTJ, van den Berg JWK ve ark. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(6):492-499.
- [6] Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9298):2020-5.
- [7] Elmes PC, King TK, Langlands JH, Mackay JA, Wallace WF, Wade OL ve ark. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J*. 1965;2(5467):904-8.
- [8] Pines A, Raafat H, Plucinski K, Greenfield JS, Linsell WD, Solari ME. Demethylchlortetracycline, lymecycline and methacycline compared in patients with purulent exacerbations of bronchitis. *Br J Dis Chest*. 1968;62(1):19-26.
- [9] Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T ve ark.; MOSAIC Study Group. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2004;125(3):953-64.
- [10] Allegra L, Konietzko N, Leophonte P, Hosie J, Pauwels R, Guyen JN ve ark. Comparative safety and efficacy of sparflaxacin in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomised, parallel, multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 1996;37 Suppl A:93-104.
- [11] Joyner KR, Walkerly A, Seidel K, Walsh N, Damshekan N, Perry T ve ark. Comparison of Narrow-Versus Broad-Spectrum Antibiotics in Elderly Patients With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Pharm Pract*. 2020 Jul 10:897190020938190.
- [12] Kiser TH, Reynolds PM, Moss M, Burnham EL, Ho PM, Vandivier RW; Colorado Pulmonary Outcomes Research Group (CPOR). Impact of Macrolide Antibiotics on Hospital Readmissions and Other Clinically Important Outcomes in Critically Ill

Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Propensity Score-Matched Cohort Study. Pharmacotherapy. 2019;39(3):242-252.

[13] Bremmer DN, Moffa MA, Ma K, Bean HR, Snatchko J, Trienski TL ve ark. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With a Low Procalcitonin Concentration: Impact of Antibiotic Therapy. Clin Infect Dis. 2019;68(5):725-730.

[14] Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Brody O, Skiest DJ, Lindenauer PK. Comparative effectiveness of macrolides and quinolones for patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). J Hosp Med. 2010;5(5):261-7.

[15] Stefan MS, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Lindenauer PK. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. Chest. 2013;143(1):82-90.

6.4. Alevlenmelerde Antibiyotik Tedavisinin Süresi

Klinik soru:

P: KOAH alevlenme semptomları ile hastaneye başvuran ve antibiyotik tedavisi uygulanması planlanan hastalar

I: Kısa süreli antibiyotik tedavisi (5-7 gün),

C: Uzun süreli antibiyotik tedavisi (14 gün),

O: Mortalite, hastaneye yeniden başvuru ve yoğun bakıma yatışı; şeklinde belirlenerek buna uygun anahtar sözcüklerle literatür taraması yapılmıştır.

Toplam 47 randomize klinik çalışma içerisinde aynı antibiyotiğin kısa ve uzun dönem kullanımını içeren araştırmalar incelendi. Bu kapsamda araştırma sorusunu cevaplamak için kullanılabilecek 9 araştırmada ROBINS-I yanlılık risk değerlendirmesi uygulandı.¹ Araştırmalarda farklı sonlanım zamanları ve farklı sonlanım parametreleri kullanılmış olması ve araştırma popülasyonundaki farklılıklar nedeniyle araştırmaların etkililik bölümüne ilişkin parametreler meta-analize alınmadı. Yan etkilere ilişkin değerlendirme homojen olduğundan bu faktör meta-analiz ile değerlendirildi.

Sonlanımlara göre değerlendirme

Tablo 6.4.1'de görüldüğü üzere seçilen 9 randomize klinik çalışmanın hiçbirisi KOAH alevlenmede kısa ve uzun süre antibiyotik kullanımının mortalite, yoğun bakıma yatış üzerine etkisini araştırmamıştır. Yeniden başvuru (*revisit*) direkt olarak incelenmemiştir. Aşağıdaki tabloda görüldüğü üzere, bu 9 çalışmadan sadece 5'inde KOAH alevlenme olguları araştırmaya dahil edilmiş, geri kalan 4'ünde araştırma grubu sadece kronik bronşit alevlenmelerinden oluşmaktadır. Araştırma popülasyonları genellikle ayaktan tedavi edilen hastalardan oluşmakta olup sadece bir çalışma yatan hastaları dahil etmiştir. Çoğu araştırmada 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiş, bir araştırmada 12 yaş üzeri dahil

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

edilmiştir. Bu gruplarının çoğunun KOAH hastalarını içermediği görülmektedir. Araştırma popülasyonları genellikle hafif-orta alevlenmesi olan hastalardan oluşmakta olup, hastaların aldığı diğer tedavilerin etkisi (sistemik kortikosteroid kullanımı gibi) çok az sayıda araştırmada dikkate alınmıştır. Çalışmaların çoğunda sonlanım noktaları olarak tedavi bitiminden hemen sonra (*end of treatment*), orta dönem (tedavi bitiminden bir süre sonra: (*test of cure*)) ve uzun dönemdeki klinik ve bakteriyolojik iyileşme seçilmiş olup; yeniden başvuru, mortalite ve yoğun bakıma giriş sonlanımları hiçbir araştırmada değerlendirilmemiştir. Çalışmaların ortak sonucu; kısa süreli antibiyotik kullanımının orta alevlenmelerde ve çok seçilmiş, klinik durumları iyi, komorbidite bakımından yüksek riske sahip olmayan hastalarda uzun süreli antibiyotik kullanımına göre benzer şekilde etkili olduğu ve iyi tolere edildikleri yönündedir. Buna göre hastaneye yatış gerektiren ağır alevlenmelerde ve çok sayıda karıştırıcı faktörün olduğu hastalarda kısa süreli antibiyotik kullanımının uzun süreli antibiyotik kullanımı kadar etkili olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur. **Tablo 6.4.1**'de görüldüğü üzere hastaneye yatırılan, ağır bir grubu içeren oksijen ve kortikosteroid kullanımı olan bir grup hastada yapılan tek bir randomize kontrollü çalışmada kısa süreli antibiyotik kullanımı (3 gün), 21. gün ve 3. ayda uzun süreli (10 gün) antibiyotik kullanımı ile benzer klinik kür sonuçlarına ulaşmıştır.² Klinik kür 21. gün için %76-80 ve 3. ay için %56-62 oranında gerçekleşmiştir. 21. gündeki değerlendirme rekürrens için bilgi vericidir ve yeniden başvuru için öngörü içerebilir.

Tablo 6.4.1. KOAH alevlenmede antibiyotik süresinin etkilerini araştıran randomize kontrollü çalışmalar

Makale	Risk Düzeyi**	Popülasyon	Dışlama Kriterleri	Müdahale	Karşılaştırma	Sonlanım*	Sonuç
Gotfried, 2005 ³	Bazı riskler içerir	KOAH (FEV ₁ <%70), Kronik bronşit alevlenme, ayaktan hastalar, alevlenme tipi: Anthonisen tip I,II	Ek ciddi hastalık, bronşektazi, akciğer kanseri, oksijen tedavisi gerektiren ağır hastalık, immun yetmezlik, hepatik renal hastalık	5 gün yavaş salınlımlı klaritromisin 1000 mg/gün	7 gün hızlı salınlımlı klaritromisin 1000 mg/gün	Tedavi sonrası 17-21. gündeki klinik/bakteriyolojik kür/hedef patojen eradikasyon oranı/yan etki	Benzer oranda yüksek etkililik (klinik yanıt %84, bakteriyolojik yanıt %87 ve patojen eradikasyonu %88). Yan etki yavaş salınlımlı da hızlı salınlımlıya göre istatistiksel olarak daha az.
Lorenz, 1998 ⁴	Bazı riskler içerir	Tip 1 kronik bronşit alevlenme (Winnipeg klasifikasyonuna göre), ayaktan hastalar, KOAH hastalık ağırlığı bildirilmemiş	Bildirilmemiş	5 gün sefiksim 400 mg/gün	10 günlük 400 mg/gün sefiksim	Tedavi sonrası 6.,11. (primer sonlanım) ve 30. gündeki klinik başarı/yan etki	Benzer oranda yüksek klinik etkililik (%91-89) ve yan etki
Gotfried, 2001 ⁵	Bazı riskler içerir	Kronik bronşit alevlenmesinde, alevlenme tipi: Anthonisen tip 1,2,3. KOAH hastalık	Gebelik, immun yetmezlik, pnömoni, karaciğer yetmezlik, son 7	5 gün gatifloksasin	10 gün klaritromisin, 3. ayak da 7 gün gatifloksasin.	Tedavi sonrası 7- 14. gündeki klinik kür ve mikrobiyoloji	Benzer oranda yüksek klinik etkililik (%89-88) ve benzer oranda yan etki.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

		ağırılığı bildirilmemiş. Hastalar kortikosteroid kullanımına göre gruplandırılmış. Alevlenme ort süresi 9 gün, olguların %83'ü bir önceki yıl 0-3 alevlenme geçirmiş, %68'i aktif sigara içicisi, %8'i sistemik kortikosteroid kullanıyor	gün antibiyotik almak, eş zamanlı başka antibiyotik almak.			k eradikasyon/yan etki	
DeAbate, 1999 ⁶	Bazı riskler içerir	Kronik bronşit alevlenmesi (18 yaş üstü)(Anthonisen tip 1,2,3). KOAH tanısı ve ağırlığı belirtilmemiş.	Gebelik, laktasyon, immünyetmezlik, pnömoni, ek akciğer hastalığı, son 7 gün antibiyotik almak, sistemik kortikosteroid almak, antibiyotiğe karşı aşırı duyarlılığı olmak, nötropeni, teofilin ve warfarin almak, AIDS, kontrolsüz diyabet, gastroenterolojik hastalık	5 günlük grepafloksasin antibiyotik tedavisi	10 günlük grepafloksasin antibiyotik tedavisi	Tedavi sırası (3-5. gün), tedavi sonrası (1-3 gün) , takipteki (24-26. gün) klinik/bakteriyolojik iyileşme/yan etki	Klinik olarak iyileşme %81-83 olguda ve her iki grupta benzer gerçekleşiyor. Yan etki oranları benzer.
Sethi, 2005 ⁷	Az risk	Kronik bronşit alevlenmesi (Anthonisen tip 1,2,3), 45 yaş üzeri, 15 paket yıl sigara içen kişiler. KOAH varlığı ve ağırlığı bildirilmiş. Olguların %39'unda FEV ₁ >%70, %22.8'inde 50-70% arasında, %22.8'inde %50'nin altında, %16 hasta bir önceki yıl CS kullanmış, %73'ü bir önceki yıl 1-4 arasında alevlenme geçirmiş.	Gebelik, laktasyon, immünyetmezlik, pnömoni, bronşektazi, aktif tüberküloz, malignite, kistik fibrozis, enfeksiyöz mononukleozis, renal-hepatik yetmezlik, son 7 gün antibiyotik almak, sistemik kortikosteroid alan, antibiyotiğe karşı aşırı duyarlılığı olan, AIDS, kontrolsüz ciddi hastalığı olan	5 günlük amoksisilin/klavulanat 2,000/125 mg/gün	7 günlük amoksisilin/klavulanat 875/125 mg/gün	Tedavi sonrası 9-11 gün, tedavi sonrası (test of cure) 14-21 gün ve uzun dönem takipteki (28-35. gün) klinik iyileşme/yan etki	14-21. gündeki klinik başarı (primer sonlanım) her 2 grupta benzer: %93. Yan etki oranı benzer.
Wasilewski, 1999 ⁸	Bazı riskler içerir	Kronik bronşit alevlenmesi (12 yaş üzeri hastalar, KOAH varlığı ve ağırlığı bildirilmemiş.	Gebe, laktasyon, pnömonili, son 7 gün antibiyotik alan, antibiyotiğe karşı aşırı duyarlılığı olan, AIDS, kontrolsüz ciddi hastalığı olan	5 günlük diritromisin	7 günlük eritromisin	Tedavi sonrası 3-5. gün ve 10-14. gündeki klinik	Klinik yanıt %84-%72 aralığında. Her iki grupta benzer. Yan etki oranları benzer.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

			karşı aşırı duyarlılığı olan			iyileşme ve yan etki	
Masterton , 2001 ⁹	Bazı riskler içerir	Kronik bronşit alevlenmesi (18 yaş üzeri. Anthonisen tip 1-2-3). KOAH olguları dahil edilmiş. Ağırılık bilinmiyor.	Gebe, laktasyon, immünyetmezlikli , pnömonili, bronşektazi, aktif Tb, malignite, kistik fibrozis, renal-hepatik yetmezlik, son 3 gün antibiyotik alan, son 7 gün azitromisin veya ofloksasin alma, ciddi malabsorbsiyon, antibiyotiğe karşı aşırı duyarlılığı olan, AIDS, kontrolsüz ciddi hastalığı olan	5 günlük levofloksasin tedavisi	7 günlük levofloksasin tedavisi	Son dozdan 1-3 gün sonra ve 7-10 gün sonraki klinik iyileşme ve 4-5 hafta sonraki iyileşme ve yan etki	Klinik iyileşme %82,8- %84,8 ve her 2 grupta benzer. Yan etki oranları benzer. KOAH, kardiyopulmoner hastalığı olanlar, 65 yaş üzeri ve yılda 4 den fazla alevlenme sonucu değiştirmemiş.
Chodosh, 2000 ¹⁰	Düşük risk	Kronik bronşit alevlenme. (Anthonisen tip 1,2,3) alınmış. KOAH olguları dahil edilmiş. Ağırılık bilinmiyor	Ağır (fonksiyonel kapasite, sınıf 4 hastalar), iv. antibiyotik gerektiren hastalar, QT'yi uzatan ilaç kullanan hastalar, son 24 saatte sistemik antibiyotik kullanan hastalar	5 günlük moksifloksasin AB tedavisi	10 günlük moksifloksasin AB tedavisi (3. grup: 10 günlük Klaritromisin)	Tedavi sonrası 0-6 gün ve 7-17 gündeki bakteriyolojik ve klinik yanıt ve yan etki	Klinik iyileşme %89-91-91 aralığında ve her 3 grupta benzer. 10 günlük tedavi daha fazla ilaç ilişkili yan etkiye neden olmuş.
Roede, 2007 ²	Düşük risk	Hospitalize KOAH alevlenme (Tip-1). hastaların %50'si GOLD spirometrik grade 3-4, oksijen tedavisi ve kortikosteroid tedavisi almaktalar.	İlaça allerji, kistik fibrozis, bronşektazi, nötropeni, agamaglobulinemi, nötropeni, son 24 sa antibiyotik almak, 1 aydan az ömür beklentisi, mekanik ventilatör ya da yoğun bakım gerektirmek	3 günlük amoksisilin-klavulanat tedavisi	10 günlük amoksisilin-klavulanat tedavisi	21. gün ve 3.aydaki klinik kür/yan etki	Klinik kür 21. gün için %76-80 ve 3. ay için %62-56 oranında gerçekleşmiş. Hastanede kalış süresi, sistemik kortikosteroid ve oksijen kullanımı her iki grupta benzer. Yan etki profili hafif ve her iki grupta benzer.

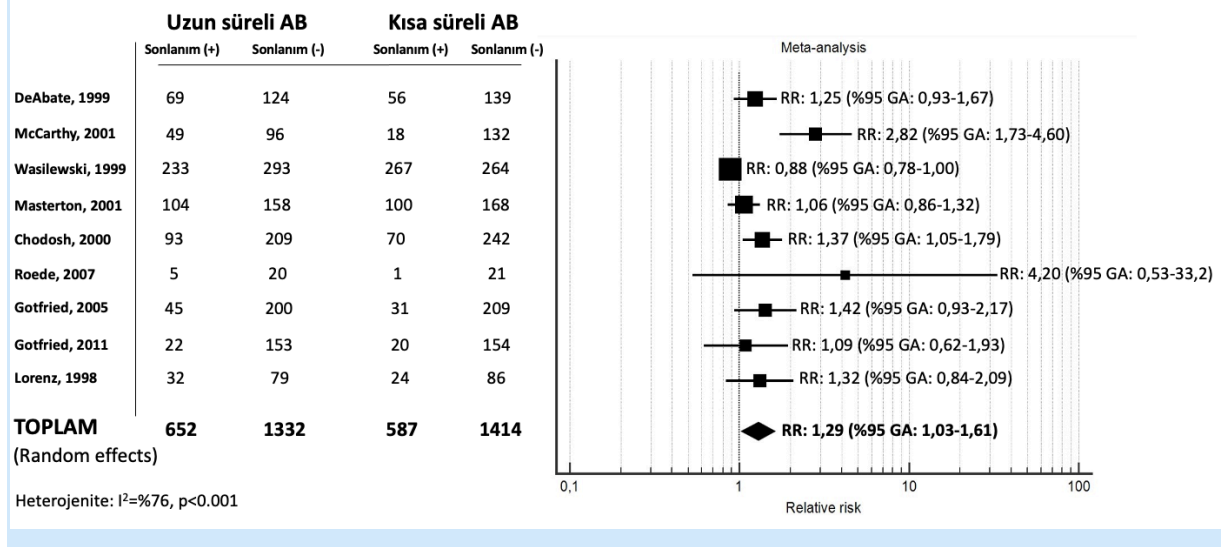
*Kırmızı ile belirtilmiş noktalar birincil sonlanım noktalarıdır. FEV1: 1.sndeki zorlu ekspirasyon volümü. GOLD: Global Initiative for Obstructive Lung Disease, AIDS: kazanılmış immün yetmezlik sendromu **Risk değerlendirmesi ROBINS-I ile yapılmıştır.¹

Kısa ve uzun süreli antibiyotik kullanımının yan etki sıklıkları açısından karşılaştırıldığında ise yüksek yanlılık riski olmayan 9 çalışma ile meta-analiz yapılmıştır. Buna göre toplu sonuçlarda uzun süreli antibiyotik kullanımının daha yüksek yan etki sıklığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (RR: 1,288 (%95 GA: 1,029 - 1,612, p=0,027). Araştırmalar arasında heterojenite bulunmuştur (I^2 =%76). Meta-analize ait forest plot grafiği **Şekil 6.4.1**'de sunulmaktadır.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

Şekil 6.4.1. Uzun ve kısa süreli antibiyotik kullanımının yan etki sıklığı üzerine etkisine ait forest plot grafiği



04

KLİNİK SORUNUN KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

Konuyla ilgili mevcut çalışmalarda değerlendirilen hasta gruplarına benzer profildeki KOAH alevlenmelerinde (ayaktan tedavi gerektiren, pnömoni ve ağır ek hastalığı olmayan, immun yetmezliği bulunmayan, solunum yetmezliği olmayan ve son 7 günde antibiyotik kullanımı olmayan) kısa süreli antibiyotik kullanımı (5-7 gün) önerilir. Öte yandan kısa süreli tedavinin klinik olarak daha ağır hastalar ve alevlenmelerdeki klinik ve bakteriyolojik iyileşme üzerine etkisi üzerine öneride bulunmak için yeterli çalışma bulunmamaktadır. Uygulanacak antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin de dikkate alınması gerekir.

REFERANSLAR

- [1] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M ve ark. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.
- [2] Roede BM, Bresser P, El Moussaoui R, Krouwels FH, van den Berg BT, Hooghiemstra PM ve ark. Three vs. 10 days of amoxicillin-clavulanic acid for type 1 acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind study. Clin Microbiol Infect. 2007;13(3):284-90.
- [3] Gotfried M, Notario G, Spiller J, Palmer R, Busman T. Comparative efficacy of once daily, 5-day short-course therapy with clarithromycin extended-release versus twice daily, 7-day therapy with clarithromycin immediate-release in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. Curr Med Res Opin. 2005;21(2):245-54.

- [4] Lorenz J. Comparison of 5-day and 10-day cefixime in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chemotherapy*. 1998;44 Suppl 1:15-8.
- [5] Gotfried MH, DeAbate CA, Fogarty C, Mathew CP, Sokol WN. Comparison of 5-day, short-course gatifloxacin therapy with 7-day gatifloxacin therapy and 10-day clarithromycin therapy for acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther*. 2001;23(1):97-107.
- [6] DeAbate CA, Bettis R, Munk ZM, Fleming H, Munn NJ, Riffer E ve ark. Effectiveness of short-course therapy (5 days) with grepafloxacin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther*. 1999;21(1):172-88.
- [7] Sethi S, Breton J, Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2,000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(1):153-60.
- [8] Wasilewski MM, Johns D, Sides GD. Five-day dirithromycin therapy is as effective as seven-day erythromycin therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43(4):541-8.
- [9] Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18(6):503-12.
- [10] Chodosh S, DeAbate CA, Haverstock D, Aneiro L, Church D. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Respir Med*. 2000;94(1):18-27.

6.5. Alevlenmelerde Kortikosteroidlerin Uygulanma Yolu

Klinik soru:

P: KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastalar,

I: Sistemik kortikosteroid kullanımı (oral ya da intravenöz),

C: İnhaler kortikosteroid kullanımı (nebülizatör, ÖDİ, KTİ),

O1: Mortalite, **O2:** Tekrar başvuru, **O3:** Yoğun bakım yatışı, **O4:** Yan etki, **O5:** Maliyet; şeklinde belirlenerek buna uygun anahtar sözcüklerle literatür taraması yapılmıştır.

Klinik soruyla ilgili tam metin üzerinden yapılan tarama sonucunda bulunan 16 makaleden 5 tanesi değerlendirmeye uygun bulunmuştur. RoB2 ve ROBINS-I değerlendirmelerinde; bir makalenin gruplara atanma şekli ve katılımcılarla uygulayıcıların girişimlerin farkında olmaları gibi problemler nedeniyle yüksek yanlılık riskine sahip olduğu tespit edilmiş ve bu nedenle değerlendirmeden çıkarılmıştır. Diğer dört makalede ise gruplara atanma şekli, sonlanım ölçümü ve raporlanacak sonuçların seçimi ile ilgili problemler nedeni ile orta yanlılık riski tespit edilmiştir. Değerlendirilen makalelerde inhaler kortikosteroid kullanımının genellikle nebül tedavisi üzerine gerçekleştirildiği görülmüştür.

Sonlanım noktalarında kortikosteroid uygulama şekli ile mortaliteyi (sonlanım 1), yoğun bakım yatışını (sonlanım 3) ve maliyeti (sonlanım 5) inceleyen makale olmaması nedeniyle PICO kapsamı dışına

alınmıştır. Çalışmaların farklı popülasyonları dahil etmesi; KOAH tanı kriterlerinde farklı demografik özellikleri kullanması¹, farklı ağırlıktaki alevlenmelerin değerlendirilmesi¹⁻⁴, çalışmalar arasında seçilen ilaç dozlarının farklılık göstermesi, iki çalışmada karşılaştırmaya plasebo grubunun eklenmesi ve diğer iki çalışmada plasebo grubu olmaması, çalışmaların sonlanım noktalarının farklı seçilmiş olması nedeniyle veriler meta-analitik yöntemlerle incelenememiştir. Sadece bir çalışmada hastaneye yeniden yatış oranı incelenmiş, nebulize budesonid ile intravenöz prednizolon arasında fark bulunmamıştır.³

Maltais ve ark.'nın hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gereken 199 KOAH alevlenme hastasının nebulize budesonid, oral prednizolon ve plasebo gruplarına randomize edildiği çalışmasında; hem nebulize budesonidin, hem de oral prednizolon kullanımının plasebo grubuna göre FEV1 üzerinde iyileştirici etkisi olduğu gösterilirken, nebulize budesonid ve oral prednizolon gruplarında gözlenen FEV1 artışının benzer olduğu raporlanmıştır (ortalama fark = -0,06 L (%95 GA: -0,14 ile 0,02 L)).¹ Benzer şekilde hastane yatış süreleri açısından da her iki uygulama yöntemi arasında bir fark olmadığı raporlanmıştır. Yan etki açısından bakıldığında ise nebulize budesonid, hiperglisemi başta olmak üzere daha az yan etki ile ilişkilendirilmiştir.

Stallberg ve ark.'nın, sadece GOLD Evre II hastalarından KOAH alevlenmesi yaşayan ve ayaktan tedavisine karar verilen hastalar üzerinde yürütmüş oldukları çalışmada ise inhale formoterol tedavisine ilaveten inhale budenosid veya oral glukokortikoidler karşılaştırılmıştır. Buna göre hastalarda tedavi sonrası ikinci hafta FEV1 artış değerleri açısından fark olmadığı raporlanmıştır. Aynı şekilde semptomlar, yaşam kalitesi, tedavi başarısızlığı, rahatlatıcı ilaç ihtiyacı ve ilk alevlenmeye kadar geçen sürede gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.²

Günen ve ark.'nın KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar ile yaptıkları çalışmada bronkodilatör tedaviye ek olarak yüksek doz nebulize budesonid ve oral prednizolon karşılaştırılmış, nebulize budesonid kullanan hastalarda 10. gün FEV1 değerleri istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.³ Ancak bu çalışmada hastaların başlangıç FEV1 değerleri arasında nebulize budesonid lehine bir fark bulunduğu için çalışmada son değerler yerine tedavi sonrası 10. günde FEV1 değişim düzeyleri değerlendirilmiş ve her iki tedavi arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Yan etkiler açısından bakıldığında ise nebulize budesonid kullanımının hiperglisemi yan etkisinin daha az olduğu raporlanmıştır. Hastanede yatış süresi ise her iki grupta benzer bulunmuştur.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

Hastaneye yatarak tedavi gören orta ve ciddi KOAH alevlenme hastalarında Uçar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise 4 mg/gün nebulize budesonid, 8 mg/gün nebulize budesonid ve 40 mg/gün intravenöz prednizolon karşılaştırılmış; taburculuk öncesi FEV1 ve arter kan gazı parametrelerindeki düzelme, yan etki profili (oral moniliyazis [ağızda pamukçuk], hiperglisemi) gibi sonlanımlar açısından gruplar arasında fark olmadığı gösterilmiştir.⁴

05

KLİNİK SORUNUN KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

- KOAH alevlenme nedeniyle acil servise başvuran hastalarda mortalite, yoğun bakım yatışı, tekrar başvuru ve maliyet sonlanım noktaları açısından kortikosteroid tedavinin sistemik ya da inhaler uygulanması gerektiği konusunda yeterli kanıt olmadığından herhangi bir öneride bulunulmamıştır.
- Acil servise başvuran KOAH alevlenme hastalarında öncelikle sistemik kortikosteroid kullanımı önerilmekle birlikte; mevcut kanıtlar, hastane yeniden başvurusu açısından sistemik tedavinin nebül tedavisine üstünlüğü olmadığını göstermektedir.
- Glisemik kontrolde zorluk yaşanan seçilmiş hastalarda, alevlenme yönetiminde yüksek doz nebülize kortikosteroid kullanımı sistemik kortikosteroidlere alternatif olarak düşünülebilir.

REFERANSLAR

- [1] Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J ve ark. Comparison of Nebulized Budesonide and Oral Prednisolone with Placebo in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(5):698–703.
- [2] Ställberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekström T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. Respir Res. 2009;10(1):11.
- [3] Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. Eur Respir J. 2007;29:660–667.
- [4] Ucar EY, Araz O, Meral M, Sonkaya E, Saglam L, Kaynar H ve ark. Two different dosages of nebulized steroid versus parenteral steroid in the management of COPD exacerbations: A randomized control trial. Med Sci Monit. 2014;20:513-520.

6.6. Diğer Tedaviler

Metilksantinler

Metilksantinler, yani teofilin ya da aminofilinin KOAH alevlenmelerinde kullanılmaları önerilmemektedir. İntravenöz aminofilinin randomize kontrollü çalışmalarında etkinliği saptanmamıştır. Bununla birlikte metilksantinlerin; disritmi, bulantı, kusma, çarpıntı ve titreme gibi yan etkileri bilinmektedir, bu nedenlerle alevlenmelerin yönetiminde yer almamaktadırlar.^{13,14}

Magnezyum

Magnezyum, havayollarındaki düz kaslarda kalsiyum kaynaklı kasılmayı inhibe ederek, kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin ve mast hücrelerinden histamin salınımını azaltarak bronkodilatör etki gösterir. Uzun zamandır astımda ağır ataklarda bu etkisinden dolayı rehberlerde yer almış olmasına rağmen, KOAH'ta sınırlı sayıda çalışma vardır. KOAH alevlenmede, alevlenme tedavisine kısa etkili ipratropium ve salbutamole ek olarak nebulize magnezyum sülfatın kullanıldığı bir çalışmada; magnezyum ilave edilmesinin FEV1 üzerinde anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir.¹⁵ KOAH alevlenmede, intravenöz magnezyumun tedavide verildiği üç çalışmada; semptomlarda iyileşme, hastanede kalış süresinde azalma, zirve akım hızında ve FEV1'de iyileşmeler bildirilmiştir.^{16,17} Ancak genel olarak, kısıtlı kanıt nedeniyle KOAH alevlenmelerinde rutin tedavide yer almamaktadır.¹⁸

14

PANEL ÖNERİLERİ

- KOAH alevlenmelerinde ilk seçenek olarak inhale bronkodilatör olarak kısa etkili inhale β_2 -agonistler ve/veya inhale antikolinerjikler kullanılabilir.
- Acil serviste uygulanacak inhale tedaviler ÖDİ veya nebulizatörler yardımıyla gerçekleştirilebilir.
- Nebül uygulaması oksijen kaynağı yardımıyla gerçekleştirilmemelidir.
- KOAH alevlenmelerinde metilksantin türevleri (aminofilin, teofilin) kullanılmamalıdır.

REFERANSLAR

[1] Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilators. N Engl J Med. 1995;333(8):499-506.

- [2] Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Mar;153(3):967-75.
- [3] Bilgiç H, Karadağ M, Umut S, Erdinç E. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. - Bursa: Galenos Yayıncılık, Toraks Kitapları, 2008.
- [4] McCrory DC, Brown CD. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002984.
- [5] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). Web sitesi: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf. (Erişim tarihi: 06.12.2020)
- [6] Nair S, Thomas E, Pearson SB, Henry MT. A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2005;128(1):48-54.
- [7] Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, Shirtcliffe P, Berry J, Fingleton J ve ark. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):157.
- [8] Edwards L, Perrin K, Williams M, Weatherall M, Beasley R. Randomised controlled crossover trial of the effect on PtCO₂ of oxygen-driven versus air-driven nebulisers in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med J*. 2012 Nov;29(11):894-8.
- [9] Costello RW, Jacoby DB, Fryer AD. Pulmonary neuronal M2 muscarinic receptor function in asthma and animal models of hyperreactivity. *Thorax*. 1998;53:613-6.
- [10] McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD003900.
- [11] Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995;50(8):834-7.
- [12] van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD011826.
- [13] Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60(9):713-7.
- [14] Köktürk N, Gürgün A, Şen E, Kocabaş A, Polatlı M, Naycı SA, Çöplü L, Telliöğlu E, Elmas F, Erdinç E. The View of the Turkish Thoracic Society on the Report of the GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. *Türk Thorac J*. 2017;18(2):57-64.
- [15] Edwards L, Shirtcliffe P, Wadsworth K, Healy B, Jefferies S, Weatherall M ve ark.; Magnesium COPD Study Team. Use of nebulised magnesium sulphate as an adjuvant in the treatment of acute exacerbations of COPD in adults: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68(4):338-43.
- [16] Hogg J, Mulrennan S, Everett C ve ark. A single centre double-blind placebo-controlled pilot study into the use of intravenous magnesium sulphate for the treatment of acute exacerbation of COPD (abstract). *Eur Respir J*. 2004;24(Suppl 48):343s.
- [17] Skorodin MS, Tenholder MF, Yetter B, Owen KA, Waller RF, Khandelwahi S ve ark. Magnesium sulfate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1995;155(5):496-500.
- [18] Dobler CC, Morrow AS, Farah MH, Beuschel B, Majzoub AM, Wilson ME ve ark. Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies in Adult Patients With Exacerbation of COPD: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 Oct. Report No.: 19(20)-EHC024-EF. PMID: 31657888.

6.7. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Non-İnvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), invaziv bir arayüz (endotrakeal tüp, trakeostomi) yerine noninvaziv bir arayüz aracılığıyla iletilen pozitif basınçlı ventilasyon desteğidir.¹⁻⁴ NIMV, özellikle KOAH alevlenmesi başta olmak üzere; akut kardiyojenik pulmoner ödem ve immün sistemi baskılanmış kritik hastalarda gelişen akut solunum yetmezliğini tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır.

KOAH alevlenmesinde yaklaşık olarak hastaların %20'sinde hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmektedir.⁵ KOAH alevlenme nedeni ile akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmiş olan ve kontrendikasyonu bulunmayan tüm hastalarda NIMV uygulaması öncelikli olarak denenmelidir (**Tablo 6.7.1**). Bu grup hastada üç klinik tabloda NIMV uygulaması yapılabilir:^{1,6} Akut respiratuvar asidozun gelişiminin engellenmesi, endotrakeal entübasyonu engelleme ve ağır hastalarda invaziv ventilasyona alternatif olarak.

NIMV'nin KOAH alevlenmede endotrakeal entübasyon ve invaziv ventilasyon ihtiyacı, invaziv mekanik ventilasyon ilişkili komplikasyonları, hastane ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kalış süreleri ve mortalite üzerine belirgin olumlu etkileri birçok çalışma ile gösterilmiştir. En son yayımlanan ERS/ATS klinik uygulama kılavuzunda, akut solunum yetmezliğinde KOAH alevlenmesi nedeniyle akut solunumsal asidozlu hastalar için bilevel NIMV önerilmektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).⁷ KOAH alevlenme ile değerlendirilen hastalarda medikal tedaviye rağmen $pH \leq 7,35$, $PaCO_2 > 45$ mmHg ve solunum sayısı $> 20-24$ olan hastalarda NIMV tedavisi düşünülmelidir. NIMV uygulaması için pH'nın alt limit değeri için önceki yıllarda belirli değerler bildirilmiş olsa da, günümüzde kanıta dayalı olarak belirlenmiş bir alt pH limiti yoktur, ancak pH ne kadar düşük ise NIV başarısızlığı riski o kadar artacağı akılda tutulmalı, bu nedenle derin asidozu olan hastalarda yakın monitörizasyon yapılmalı ve endotrakeal entübasyon için hazırlıklı olunmalıdır.⁸ NIMV başarısı, fayda görebilecek uygun aday hastaların belirlenmesi, desteğin erken dönemde başlanması ve tecrübeli bir ekip tarafından uygulanması gibi faktörlerden doğrudan etkilenmektedir.

Tablo 6.7.1.

NIMV Kontrendikasyonları

- Solunum ve dolaşımın durması (solunum arresti ve kardiyak arrest)
- Şiddetli hemodinamik instabilite (sıvı replasmanı ve vazopressöre yanıtız hipotansiyon, sistolik kan basıncı < 90 mmHg)
- Hayatı tehdit edici disritmiler
- Bol ve yönetilemez solunum sekresyonu varlığı
- Havayolunun korunamaması
- Hastanın tedaviyi tolere edememesi
- Yüz yanıkları / travma / yakın zamanda yüz veya üst havayolu ameliyatı gibi NIMV arayüzünün rahat şekilde kullanılamayacağı durumlar

Hiperkapnik Solunum Yetmezliğinde NIMV

NIMV'de inspiryum esnasında (inspiratuvar pozitif havayolu basıncı *-inspiratory positive airway pressure-IPAP*) ile tidal volüm artırılarak diyafram kası başta olmak üzere inspiratuvar kas işyükü azaltılır.⁹ Ekspiryum esnasında pozitif havayolu basıncı (*expiratory positive airway pressure-EPAP*) uygulanarak atelektatik akciğer alanları azaltılır, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) arttırılır, alveolar ventilasyon artar ve gaz alışverişine katkı sağlanır. Ayrıca EPAP solunum işyükünde hiperinflasyonunun oluşturduğu ek yükü (intrinsik pozitif ekspiryum sonu basıncı *-positive end-expiratory pressure [PEEP]*) yenmeyi kolaylaştırarak solunum kaslarının dinlenmesini sağlar. Solunum sisteminin karbondioksit yanıtını artırır, solunum merkezi duyarlılığı artar.

NIMV Uygulaması

Arayüz ve Maske Seçimi: Maske NIMV başarısının en önemli etkenidir. Maske hastanın burun/yüz şekline uygun olmalıdır. Nazal, oro-nazal, tam yüz ve helmet-miğfer maskeler kullanılabilir. Seçimde hastanın tercihi, nazal veya ağız solunum paterni, kusma riski, solunum yetmezliği derecesi, hasta uyumu, klostrofobi dikkate alınmalıdır. Seçimde hava kaçağı açısından en uygun olan maske ile hasta ventilatör uyumunun artacağı ve asenkroni olaylarının azalacağı akılda tutulmalıdır.¹⁰

NIMV Ventilatörleri: NIMV, özel tasarlanmış taşınabilir NIMV ventilatörleri ya da yoğun bakım ventilatörleri ile uygulanır. NIMV için tasarlanmış taşınabilir ventilatörler sıkıştırılmış gaz kaynağı olmaksızın çevredeki havayla ventile etme imkanı sunan ve batarya kullanımına izin veren ev tipi ventilatörlerdir. Yoğun bakım ventilatörlerinde NIMV modülü ile rahatlıkla NIMV uygulanabilir, alarm

ve monitörizasyon olanakları daha fazladır, hava kaçağının kompanse edilebilmesi bakımından bilevel cihazlarla benzer özellikleri sunar. Özellikle yüksek FiO_2 gerekliliği olan derin hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda yakın monitörizasyon amaçlı bu tip ventilatörler ile NIMV uygulanması tercih edilmektedir.

Ventilatör Devreleri: Tek hortumlu ventilatörler genellikle portabl NIMV ventilatörlerde kullanılır, ekspirasyon genellikle bir ekspiratuvar porttan (*intentional leak*) ya da aktif valv ile sağlanır. Çift hortumlu devreler genellikle hayat desteği olan NIMV ventilatör grubunda ya da yoğun bakım ventilatörlerinde kullanılır. İnspirasyon ve ekspirasyon için ayrı hortum kullanır, ölü boşluk az, geri soluma yoktur.

NIMV Modları: Hiperkapnik solunum yetmezliğinde portable cihazlarda NIMV için temel ventilasyon modu BiPAP'tır (*Bilevel positive airway pressure*- bilevel pozitif havayolu basıncı) İnspirasyon ve ekspirasyon sırasında farklı düzeylerde pozitif hava yolu basıncı (sırası ile IPAP ve EPAP) sağlar. Bir çok yoğun bakım ventilatöründe ise NIMV PSV (*Pressure support ventilation*- basınç destekli ventilasyon) ile uygulanır. BiPAP'a benzer biçimde inspirasyon ve ekspirasyon sırasında farklı düzeylerde pozitif hava yolu basıncı sağlanır. İnspirasyon esnasında uygulanan basınç basınç destek (*pressure support*) olarak adlandırılır ve inspiryum esnasında EPAP üzerine eklenen mutlak basınç farklıdır.

Başlangıç ayarları için EPAP: 4-5 cmH₂O, IPAP: 8-12 cmH₂O olacak şekilde düşük basınçlar ile başlanarak oksijene saturasyonuna göre gerekirse EPAP, tidal volüme (ideal vücut ağırlığına göre yaklaşık 8 ml/kg olacak şekilde) ve PaCO₂ değerine göre de IPAP arttırılır. Bilevel cihazlardaki IPAP ve EPAP arasındaki fark yoğun bakım ventilatörlerinde basınç desteği (*pressure support*- PS) olarak ayarlanır. KOAH alevlenmelerinde yükselme zamanı (*rise time*) kısa tutulmalı, inspiryum zamanı < 1,0 sn olarak başlanmalıdır.¹⁰ Uyum problemi yaşayan hastalarda cihazda expiratuvar flow trigger ayarı gereklilik halinde hasta özelinde titre edilmelidir. Ev tipi ventilatörler ile uygulamada rampa ayarı sıfırlanmalıdır.

Akut NIMV Sırasında Hastanın Monitörizasyonu:

İlk 1-2 saat NIMV yanıt değerlendirmesi için en önemli dönemdir, değerlendirme hastanın klinik durumu ve arter kan gazı ile yapılmalıdır. Hastanın bilincinde toparlama, solunum sayısında gerileme, aksesuar solunum kaslarının kullanımında azalma, solunum işi eforunda azalma gözlenmesi NIMV tedavisine yanıtın klinik bulgularıdır. İlk iki saatte arter kan gazı incelemesi ile pH, PaCO₂, PaO₂ değerlendirilmelidir. Asidoz ve hiprekapnide düzelme sağlanması tedavi başarısı olarak değerlendirilir.

KOAH alevlenmesi nedeni ile (1) Akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmiş olan ($pH \leq 7,35$, $PaCO_2 > 45$ mmHg) hastalarda, (2) Standart oksijenizasyon yöntemlerine dirençli, solunum sıkıntısının devam ettiği ve solunum kas güçsüzlüğü gelişmesine aday olan hipoksemik hastalarda; kontrendikasyon bulunmaması halinde NIMV uygulaması öncelikli olarak düşünülmelidir.

REFERANSLAR

- [1] Noninvasive artificial ventilation: How, when, why? editors: Nava S, Fanfulla F. Springer 2014.
- [2] Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet. 2009 Jul 18;374(9685):250-9.
- [3] Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A ve ark.; BTS Standards of Care Committee Member, British Thoracic Society/Intensive Care Society Acute Hypercapnic Respiratory Failure Guideline Development Group, On behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax. 2016;71 Suppl 2:ii1-35.
- [4] Bello G, De Pascale G, Antonelli M. Noninvasive ventilation: practical advice. Curr Opin Crit Care. 2013;19(1):1-8.
- [5] Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. Thorax. 2011;66(1):43-8.
- [6] Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. Intensive Care Med. 2006;32:361-370.
- [7] Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S ve ark. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. European Respiratory Journal. 2017;50(2):1602426.
- [8] Ergon B, Nasilowski J, Winck JC. How should we monitor patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation? Eur Respir Rev 2018;27(148):170101.
- [9] Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA ve ark. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. N Engl J Med. 1990;323(22):1523-30.
- [10] Carlucci A, Pisani L, Ceriana P, Malovini A, Nava S. Patient-ventilator asynchronies: may the respiratory mechanics play a role? Crit Care. 2013;17(2):R54.

6.8. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

KOAH alevlenmesine bağlı akut solunum yetmezliğinde invaziv mekanik ventilasyon kararı diğer solunum yetmezliği yapan nedenlerle benzerdir. Ağır solunum yetmezliği tablosunda başvuran ve solunum arrestine gidebilecek hastalarda ilk seçenek hayati risk nedeni ile entübasyon ve invaziv ventilasyondur. Daha hafif olgularda öncelikli olarak NIMV denenmeli, 1-2 saat içerisinde klinik bulgular ve gaz alışverişinde (kan gazı değerlendirmesi) düzelme olmadı ise entübasyon ve invaziv

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

mekanik ventilasyon düşünülmelidir. NIMV tedavisinin hangi hastalarda başarısız olabileceğini öngörebilmek için çeşitli kriterler öne sürülmüştür;¹ ancak klinik pratikte iki saatlik NIMV denemesi sonrası solunum işyükünün halen hafiflememesi (solunum hızında azalma sağlanamaması, aksesuar solunum kaslarını kullanmaya devam etme, abdominal solunum, terleme, hasta ventilatör asenkronisi, bilinç durumunda kötüleşme gibi) ve solunumsal asidozda kısmen de olsa düzelme sağlanmaması durumunda çok geciktirmeden endotrekeal entübasyon düşünülmelidir.

REFERANSLAR

[1] Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. BMC Pulm Med. 2014 Feb 13;14:19.

6.9. Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi

Yüksek akımlı nazal oksijen (YANO), kritik durumdaki hastalara oksijen ve solunum desteği verilmesi için daha az invaziv bir başka uygulamadır. Tipik olarak bir cihaz aktif akış üretici, aktif ısıtmalı nemlendirici, tek kollu ısıtmalı devre ve nazal kanülden oluşur.¹ İlk cihazlar 30-60 L/dk akış hızında çalışabilirken, günümüzde daha yüksek akış hızı üreten cihazlar bulunmaktadır. Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda yüz maskesiyle yüksek akışlı oksijen tedavisine göre gaz değişimi ve solunum eforunda düzelme, solunum sayısında azalma, akciğer hacminde artış gibi fizyolojik avantajlar sağlar.² Ayrıca YANO uygulaması sırasında hastanın konuşabilmesi, yemek yiyebilmesi ve daha konforlu olması NIMV'e göre hasta uyumunun daha iyi olmasını sağlar. NIMV'in solunum fizyolojisinde YANO'ya göre daha iyi düzelme sağladığı gösterilse de,³ solunum çabası yüksek hastalarda transpulmoner basınç artışı önemli bir sorundur ve bazı hastalarda akciğer hasarını kötüleştirebilir.⁴ Hiperkapnisi olmayan solunum yetmezlikli hastalarda konvansiyonel oksijen tedavilerinin karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada entübasyon oranlarında fark olmadığı ancak 90 günlük mortalitede NIMV'e göre daha iyi sonuç görüldüğü (HR: 2,50 [%95 GA: 1,31 - 4,78]) bildirilmiştir.⁵ Altı randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda entübasyon oranının YANO ile konvansiyonel oksijenden daha iyi, NIMV ile benzer olduğu saptanmıştır.⁶

Genel olarak YANO hiperkapnisi olmayan akut solunum yetmezliği olan hastalarda rezervuar maske tedavisine bir alternatif olarak önerilmektedir.⁷ Hiperkapnisi olan hastalarda ise NIMV öncelikli olarak önerilmektedir. Ancak son yıllarda hiperkapni riski olan hastalarda kullanımına dair çalışmaların sonuçları umut vermektedir. Stabil hiperkapnik hastalarda YANO ile NIMV benzer fizyolojik değişikliklere neden olmaktadır,⁸ ayrıca gözlemsel çalışmalarda hiperkapnik hastalarda PaCO₂'de kısmi düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir.⁹⁻¹¹ İki randomize kontrollü çalışma ve altı gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede, hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda kan gazı analizleri ve solunum hızında değişim açısından YANO ile NIMV arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Buna karşılık (istatistiksel fark olmasa da) mortaliteyi azaltmada NIMV daha etkili bulunmuştur (OR: 1,33, %95 GA: 0,68-2,60).¹² İki yöntem arasındaki farkın nedeni hastaya ait özellikler olabileceği gibi, yanında cihazın kullanımındaki farklılıklar olabileceği de düşünülmelidir. YANO'da yüksek akış oranları ekspiryumda uzama ile hiperkapnide düzelmeye daha olumlu etki gösterebilir ve yüksek oksijen fraksiyonları hiperkapnide bozulmaya neden olabilir. Yakın zamanlı bir çalışmada YANO ile verilen oksijen fraksiyonu artırılırken akış hızının sabit kalmasının PaCO₂'de bozulmaya neden olduğu

bildirilmiştir.¹³ Alevlenmelerde YANO kullanımının standart oksijen tedavisi ve NIMV ile karşılaştırıldığı bir klinik soru **Bölüm 6.9.1**'de değerlendirilmiş ve önerilerde bulunulmuştur.

REFERANSLAR

- [1] Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices. *Respir Care*. 2019;64(6):735-742.
- [2] Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G ve ark. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1207-1215.
- [3] Thille AW, Yoshida T. High Pressure versus High Flow: What Should We Target in Acute Respiratory Failure? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(3):265-266.
- [4] Grieco DL, Menga LS, Raggi V, Bongiovanni F, Anzellotti GM, Tanzarella ES ve ark. Physiological Comparison of High-Flow Nasal Cannula and Helmet Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(3):303-312.
- [5] Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S ve ark. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185-96.
- [6] Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2017;189(7):E260-E267.
- [7] O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V; British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017 Jun;72(Suppl 1):ii1-ii90.
- [8] Pisani L, Fasano L, Corcione N, Comellini V, Musti MA, Brandao M ve ark. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. *Thorax*. 2017;72(4):373-375.
- [9] Pisani L, Betti S, Biglia C, Fasano L, Catalanotti V, Prediletto I ve ark. Effects of high-flow nasal cannula in patients with persistent hypercapnia after an acute COPD exacerbation: a prospective pilot study. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):12.
- [10] Şancı E, Ercan Coşkun F, Bayram B. Impact of High-Flow Nasal Cannula on Arterial Blood Gas Parameters in the Emergency Department. *Cureus*. 2020;12(9):e10516.
- [11] Kim ES, Lee H, Kim SJ, Park J, Lee YJ, Park JS ve ark. Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia. *J Thorac Dis*. 2018;10(2):882-888.
- [12] Huang Y, Lei W, Zhang W, Huang JA. High-Flow Nasal Cannula in Hypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2020;2020:7406457.
- [13] Attaway AH, Faress J, Jacono F, Dasarathy S. Acute Responses to Oxygen Delivery via High Flow Nasal Cannula in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease-HFNC and Severe COPD. *J Clin Med*. 2021;10(9):1814.

6.9.1. Alevlenmelerde Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi

Klinik soru;

P: Hastaneye KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalar,

I: Yüksek akım nazal oksijen (YANO) kullanımı,

C1: Standart O₂ tedavisi, **C2:** Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi

O: Kompozit sonlanım (mortalite, tekrar başvuru sayısı, yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı); şeklinde belirlenerek buna uygun anahtar sözcüklerle literatür taraması yapılmıştır.

Yapılan literatür taramasında KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda YANO ile standart oksijen tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı ve klinik sorunun tam olarak karşılandığı herhangi bir randomize klinik çalışma ya da gözlemsel çalışma tespit edilmemiştir. Bununla birlikte klinik soru ile doğrudan olmasa da dolaylı olarak ilgili bir randomize çalışma gözden geçirilmiştir. Pilcher ve ark., randomize kontrollü çalışmalarında YANO ile standart oksijen tedavilerinin PaCO₂ üzerine etkilerini 24 hastanın verileri üzerinden karşılaştırmışlardır. Bu çalışmaya göre hastalar ilk 15 dakika aynı miktarda standart oksijen tedavisi almışlar ve 15. dakika sonunda YANO ve standart oksijen grubu olacak şekilde randomize edilmişlerdir. Hastaların başvuru esnasındaki ve 30. dakika PaCO₂ ve SpO₂ değerlerine bakılmış, ölçümler kan testleriyle değil kulak cildinden oksimetre kullanılarak yapılmıştır. YANO grubunda standart oksijen tedavi grubuna kıyasla 30 dakikalık tedavi süresi sonunda PaCO₂ düzeylerinde istatistiksel anlamlı düzeyde azalma tespit edilirken (-1,4 mmHg (%95 GA -2,2 ile -0,6), p=0,001), solunum sayısında ve SpO₂ düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,099 ve p=0,96).¹

Klinik sorunun ikinci kısmı ile ilgili yapılan literatür taramasında YANO ile NIMV'i karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışma, bir prospektif ve bir de retrospektif kohort çalışması değerlendirmeye dahil edilmiştir.²⁻⁴ RoB2 ve ROBINS-I değerlendirmelerinde makalelerin orta-yüksek yanlılık riskine sahip oldukları görülmüştür. Yine bazı çalışmalardaki sonlanımlar, klinik sorumuzdaki sonlanımla doğrudan değil, ancak dolaylı olarak ilişkili olduğundan elde edilen verilerin kanıt düzeyinin yeterli olmadığı görülmüştür.

Doshi ve ark.'nın çok merkezli randomize kontrollü çalışmasında YANO ile NIMV uygulamalarının etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, klinik sorumuza yanıt verebilecek tek randomize kontrollü çalışma olmakla beraber, gerek hasta popülasyonunun gerekse de sonlanımların klinik sorumuzla tam örtüşmemesi sebebiyle sorumuza sınırlı bir kanıt düzeyiyle yanıt vermektedir. Çalışmada direkt olarak KOAH alevlenme ile başvuran hastalar değil, acil servise başvuran KOAH dahil tüm solunum yetmezliği olan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların %38,7'sini KOAH hastaları oluşturmaktadır (79/204 hasta). Çalışmada birincil sonlanım olarak tedavi başarısızlığı alınmış ve bu da 72 saat içerisinde entübasyon ihtiyacı olması, tedavi kolunda başarısızlık olup diğer kola geçme ihtiyacı olması olarak tanımlanmıştır. İkincil sonlanımlar olarak PaCO₂'deki ve pH'daki değişim ile diğer solunumsal zorluk semptomlarının

varlığı olarak belirlenmiştir. Buna göre araştırmanın klinik soruyu direkt olarak karşılayan bir sonlanımı olmamakla beraber, tedavi başarısızlığı sonlanımı üzerinden çıkarım yapılmaya çalışılmıştır. Çalışmada 104'ü YANO grubunda, 100'ü NIMV grubunda olmak üzere toplam 204 hasta randomizasyona dahil edilmiştir. Entübasyon oranı YANO grubunda %6,7 iken NIMV grubunda %13,0 bulunmuştur (risklerin farkı -0,06, %95 GA: -0,14 ile 0,02). Tedavi başarısızlığı oranı ise sırasıyla %26'ya karşı %17 olarak tespit edilmiştir (risklerin farkı 0,09, %95 GA: -0,02 ile 0,20). Doğrudan olmasa da KOAH hastaları hakkında dolaylı bilgi verebilmesi açısından pCO_2 değişimleri değerlendirilecek olursa, her iki grupta da $PaCO_2$ başlangıç değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark olmayacak şekilde tedavi süresince azaldığı görülmüştür. 4 saat sonunda YANO grubunda bazal $PaCO_2$ değerinin 53,4 mmHg'den 46,3 mmHg'ye gerilediği görülürken, NIMV grubunda 58,7 mmHg'den 66,2 mmHg'ye yükseldiği görülmüştür (4 saat sonundaki gruplar arası $PaCO_2$ farkı -6,2 mm Hg (farkın %95 GA: -33,0 ile 39,0). Sonuç olarak tüm sonlanımlar açısından YANO ve NIMV grupları arasında anlamlı farklar tespit edilmemiş ve YANO'nun NIMV'e göre non-inferior olduğu sonucuna ulaşılmıştır.²

Lee ve ark.'nın prospektif gözlemsel çalışmaları ise; gerek hasta popülasyonu, gerekse de sonlanımları açısından klinik soruya uygun bir çalışmadır. Çalışmada KOAH alevlenme ile başvuran ve orta düzeyde hiperkapnisi olan 92 hastada YANO ile NIMV tedavi etkinlikleri entübasyon oranı ve 30 günlük mortalite açısından karşılaştırılmıştır. YANO grubunda entübasyon oranı %25 iken, NIMV grubunda %27,1 olarak tespit edilmiştir ($p=0,857$). Bu hastalarda 30 günlük mortalite ise sırasıyla %15,9 ve %18,2 olarak gerçekleşmiştir ($p=0,845$). Hastaların pH, pO_2 ve pCO_2 düzeyleri açısından; gerek 6 saat sonraki, gerekse de 24 saat sonraki ölçümlere göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sonuç olarak hem entübasyon oranları, hem de 30 günlük mortalite oranları açısından her iki tedavi seçeneğinin benzer etkinliğe sahip oldukları sonucuna ulaşılmıştır.³

Retrospektif olarak tasarlanan bir diğer çalışmada da orta düzey hiperkapnisi olan 82 KOAH hastasında YANO ve NIMV tedavi etkinlikleri 28 günlük mortalite açısından karşılaştırılmıştır. 28 günlük mortalite YANO grubunda %15,4 iken, NIMV grubunda %14 olarak saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,824$). Yine tedavi başarısızlığının gruplar arasında benzer olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla %28,2 ve %39,5, $p=0,268$).⁴

KLİNİK SORUNUN KANITA DAYALI ÖNERİLERİ

- Mevcut çalışmaların orta-yüksek yanlışlık riski içermesi ve kanıtların zayıf olması da göz önünde bulundurularak, KOAH alevlenme ile hastaneye başvuran hipoksemik veya hiperkapnik hastaların yönetiminde öncelikli olarak NIMV uygulanması önerilir. Non-invaziv mekanik ventilasyonu tolere edemeyen hastalarda YANO tedavisi uygulanabilir.

REFERANSLAR

- [1] Pilcher J, Eastlake L, Richards M, Power S, Cripps T, Bibby S ve ark. Physiological effects of titrated oxygen via nasal high-flow cannulae in COPD exacerbations: A randomized controlled cross-over trial. *Respirology*. 2017;22(6):1149–55.
- [2] Doshi P, Whittle JS, Bublewicz M, Kearney J, Ashe T, Graham R ve ark. High-Velocity Nasal Insufflation in the Treatment of Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. 2018;72(1):73-83.e5.
- [3] Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim S-H ve ark. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J*. 2018;12(6):2046–56.
- [4] Sun J, Li Y, Ling B, Zhu Q, Hu Y, Tan D ve ark. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: an observational cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1229–37.

7. KOAH Alevlenmelerinde Taburculuk ve Yatış

7.1. Hastane ve Yoğun Bakıma Yatış Kriterleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenmelerinin ardından taburculuk veya yatış kararının verilmesi birden çok değişkene bağlıdır. Hastane ve acil serviste uygulanan tedaviler ile normal kan pH düzeyi hedeflenerek yeterli oksijenasyon sağlanmaya, havayolu obstrüksiyonu ve bronkospazm azaltılmaya çalışılır. Bunlar için oksijen tedavisi, bronkodilatörler, kortikosteroidler, antibiyotikler ve mekanik ventilasyon desteği sağlanır.

Acil serviste evde tedavi veya hastaneye yatış (servis ve yoğun bakım ünitesi) kararı için alevlenme şiddetini değerlendirmede yararlanılabilecek klinik özellikler **Tablo 7.1** ve **Tablo 7.2**'de verilmiştir. Hasta farklı parametrelerin değerlendirilmesinde farklı kategorilere giriyorsa kararı izleyen hekim bireysel olarak vermelidir. Bu klinik kriterleri karşılamasa bile, evde uygun tedavisini sürdürmesini sağlayacak yeterli desteği olmayan hastalar yatış açısından değerlendirilmeli; bunula birlikte yerel kaynaklar da göz önüne alınmalıdır. Hastalarda akut solunum yetmezliği bulgularının bulunması, solunumsal zorluk, yüksek akım oksijen tedavisine gereksinim, bilinç durumunda bozukluk, kor pulmonale, sürekli hemşire gözetimi gerekmesi, başka nedenle hastaneye yatış gerekliliği (örneğin kardiyovasküler komorbidite), sosyal desteğin yetersiz olması (barınma veya beslenme açısından sorunlu hastalar, madde bağımlılığı gibi) evde tedavinin uygunsuz olduğunun göstergeleridir.¹

Tablo 7.1. Hastaneye Yatış İçin Olan Değerlendirmede Potansiyel Endikasyonlar (2)

- İstirahat dispnesinde ani kötüleşme, yüksek solunum hızı, azalmış oksijen satürasyonu, konfüzyon, uykuya meyilli olma.
- Akut solunum yetmezliği.
- Yeni fizik bulguların ortaya çıkması (örn. siyanoz, periferik ödem).
- Alevlenmenin başlangıçta uygulanan medikal tedaviye cevap vermemesi.
- Ciddi komorbiditelerin bulunması (örn. kalp yetersizliği, yeni gelişen disritmiler, vb).
- Yetersiz ev desteği.

Alevlenmelerde hastaneye yatış endikasyonunun değerlendirilmesinde; aşağıda yer alan kriterlerin hastalarda farklı tedavi alanlarına işaret edebileceği, her hastada tüm kriterlerin bulunmayabileceği,

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

bu nedenle kararın hastayı değerlendiren klinisyen tarafından verilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Bununla birlikte ara yoğun bakım veya gözlem ünitesi bulunmayan hastanelerde, ara yoğun bakım yatışları hastanın yakın takip edilme gerekliliği göz önüne alınarak servis veya yoğun bakım alanlarında sağlanabilir.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

Tablo 7.2.

Alevlenme Şiddetini ve Hastaneye Yatış Endikasyonunu Değerlendirme Kriterleri (1-6)

Kriterler	Evde Tedavi	Hastane yatış (servis)	Hastaneye yatış (Ara/2. basamak YBÜ)	YBÜ yatış
Solunum yetmezliğinin ciddiyeti	Yok / Stabil	Stabil değil	Stabil değil ± NIMV ihtiyacı	Stabil değil ± NIMV ihtiyacı ± IMV ihtiyacı
pH	>7,35	7,30-7,35	7,20-7,30	<7,20
Solunum sayısı	<25	<25	25-35	>35
GKS	15	15	10-14	<10
Yardımcı solunum kası kullanımı	Yok	Yok/hafif	Hafif	Belirgin
Oksijenasyon	Oda havasında PaO ₂ >60 mmHg veya SpO ₂ >%90	O ₂ desteğiyle PaO ₂ >60 mmHg veya SpO ₂ >%90	PaO ₂ > 60 mmHg veya SpO ₂ >%90 için NIMV ihtiyacı	PaO ₂ > 60 mmHg veya SpO ₂ >%90 için NIMV/IMV ihtiyacı
Ek hastalıklar	Eşlik etmiyor	Eşlik etmiyor/ediyor	Eşlik ediyor	Eşlik ediyor
Sağ kalp yetersizliği	Yok	Yok/var	Yok/var	Var
Yeni gelişen disritmi	Yok	Yok/var	Yok/var	Var/yok
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Yok	Yok/var	Yok/var	Var/yok
Hemodinami	Stabil	Stabil	Stabil/stabil değil	Stabil değil
Klinik Takip				
İlk tedaviden sonra semptomlar	Düzelme var	Geçici düzelme var	Geçici düzelme var/yok	Düzelme ok
Satürasyon	Takip gereksinimi yok	2-4 saat arayla takip gereksinimi	Sürekli takip gereksinimi	Sürekli takip gereksinimi
Kan gazı ölçümü	Takip gereksinimi yok	8 saat arayla takip gereksinimi	2-4 saat arayla takip gereksinimi	Sürekli monitörizasyon
Sosyal Destek	Yeterli	Yeterli	Yeterli/yetersiz	Yeterli

7.2. Acil Servisten Eve Taburculuk ve Takip

Taburculuk öncesinde hastaların klinik ve laboratuvar verileri stabil olmalı, ortaya konulan anormallikler tanımlanmış olmalı, tütün kullanımı ve diğer risk faktörlerinin önlenmesi konusunda gerekli planlamalar yapılmalı, taburculuktaki idame tedavisi (inhalasyon tekniği, tedaviye uyum, komorbiditeler için tedavi ve takip planı, oksijen tedavisi devamının gerekliliği) yanında kortikosteroidler ve/veya antibiyotik gibi akut dönemde kullanılan ilaçların kesilmesinin anlaşıldığından emin olunmalıdır. Hasta beslenme, aşılama, yaşam biçimi, fiziksel aktivite ve/veya pulmoner rehabilitasyon konusunda bilgilendirilerek mümkünse bir pulmoner rehabilitasyon programına yönlendirilmelidir. Tanısında kuşku olan ve/veya uygulanan tedavilerle semptom ve/veya alevlenmelerde yeterli klinik yanıt alınamamış olgularda, pulmoner rehabilitasyon, akciğer volüm azaltıcı yaklaşım, akciğer transplantasyonu açısından aday hastalar 3. basamak hastanelere sevk edilmelidir.

Taburculuktan sonra **1 - 4 hafta** içinde hastanın poliklinik kontrolü planlanmalıdır. Poliklinik kontrolünde tütün kullanımı, ilaçları, hastanın yaşam biçimi, aşılama, pulmoner rehabilitasyon, oksijen tedavisi gerekliliği değerlendirilmelidir.

16

PANEL ÖNERİLERİ

Hastaların hastaneye yatış ve taburculukları; birçok fizyolojik ve solunumsal parametre kadar; hastanın taburculuk sonrası sahip olduğu sosyal destek ve lokal koşullara göre değişkenlik göstermektedir. Bunun için Şekil 7.2'de geçen kriterler kullanılabilir. Bu kriterlerin çok keskin şekilde birbirinden ayrılmadığı, hastaların ve klinik durumların kriterler içinde geçiş gösterebildiği ve kriterlerin geçerliliğinin kanıta dayalı olarak valide edilmediği bilindiğinden; panel bu konuda hekimlerin bilimsel verileri kullanarak hasta özelinde karar vermelerini önermektedir.

REFERANSLAR

- [1] Wedzicha JA, Miravitlles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A ve ark. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2017;49(3):1600791.
- [2] Web sitesi: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021 Report. <http://goldcopd.org> (Erişim Tarihi: 25.05.2021)
- [3] Ergan B, Nasiłowski J, Winck JC. How should we monitor patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation? Eur Respir Rev. 2018;27(148):170101.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

- [4] Garcia-Gutierrez S, Quintana JM, Barrio I, Bare M, Fernandez N, Vidal S ve ark.; IRYSS-COPD Appropriateness Study (IRYSS-CAS) group. Application of appropriateness criteria for hospitalization in COPD exacerbation. Intern Emerg Med. 2013;8(4):349-57.
- [5] Garcia-Gutierrez S, Quintana JM, Bilbao A, Unzurrunzaga A, Esteban C, Baré M ve ark.; IRYSS-COPD Appropriateness Study (IRYSS-COPD) Group. Validity of criteria for hospital admission in exacerbations of COPD. Int J Clin Pract. 2014;68(7):820-9.
- [6] Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F. Predictive Model of Hospital Admission for COPD Exacerbation. Respir Care. 2015 Sep;60(9):1288-94.

8. Öneri Özetleri

Öneri Düzeyi	Konu	Öneri
Panel önerisi	KOAH alevlenmeleri tanımı	KOAH alevlenmeleri, hastaların solunumsal bulgularında (nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam) günlük değişimlerin ötesinde fark edilebilir, kalıcı bir kötüleşme hissetmeleridir. Alevlenmelerin ortak bir araç ile standardize edilmeleri önemlidir. Bununla birlikte panel, alevlenmelerin tanısında semptom temelli tanının kullanılmasını önermektedir.
Panel önerisi	Hastane öncesi tıbbi bakım	- Hastane öncesinde KOAH alevlenmesi düşünülen tüm hastalar öncelikle havayolu, solunum ve dolaşımın stabilize edilmesi (ABC) prensibine göre değerlendirilmelidir. Hastaların havayolu güvenliği sağlanmalı ve solunum sıkıntısının ciddiyeti değerlendirilmelidir. - Hastane öncesinde akut solunum sıkıntısı olan hastaların ilk değerlendirilmesinde hasta güvenlik çemberine alınmalıdır. Bunun için intravenöz damar yolu açılmalı, devamlı kardiyak monitörizasyon sağlanmalı ve 12 derivasyonlu EKG değerlendirilmelidir. - Hastane öncesinde akut solunum sıkıntısı olan hastaların müdahalesinde stabilizasyon ve birçok ayırıcı tanının arasından olası tanıların daraltılmasına odaklanılması doğru yaklaşımdır. - KOAH alevlenmesi düşünülen, olay yerinde tedavi başlatılan hastalar kesin tedavi için hastaneye transfer edilmelidir.
Klinik soruların kanıt dayalı önerileri	Hastane öncesi titre edilen oksijen tedavisi	- KOAH alevlenme ile hastane öncesinde değerlendirilen hastaların hastaneye nakli sırasında kontrolsüz oksijen tedavisi başlanmamalı, hiperkapniye yol açacağı ya da hiperkapniyi artırabileceği için serbest ve kontrolsüz oksijen kullanımından kaçınılmalıdır. - Hastaların oksijen saturasyonu devamlı izlenmeli, SpO₂'yi %88-92 tutacak şekilde oksijen tedavisi uygulanmalıdır. - Oksijen tedavisi için nazal kanül ya da venturi maskesi kullanılmalıdır. - Konvansiyonel oksijenle hedef SpO₂'ye ulaşamayan ya da solunum sıkıntısı devam eden hastalara hastane öncesinde non-invaziv mekanik ventilasyon (CPAP veya BiPAP) tedavisi başlanması düşünülebilir.
Panel önerisi	Hastane öncesinde diğer tedaviler	- KOAH alevlenmesi şüphesi olan hastalarda kısa etkili bronkodilatör tedaviye hastane öncesinde başlanabilir. - Hiperkapniye yol açma riski nedeniyle, nebulizatör maskesinin oksijen kaynağına bağlanması ve bu yolla nebul uygulanması önerilmez.
Panel önerisi	Alevlenmelerde acil serviste ilk değerlendirme	- KOAH alevlenme ön tanılı hastalar acil serviste yüksek öncelik triyaj kategorisine alınmalı ve monitörize yataklarda izlenmelidir. - Hastalar KOAH alevlenmeleri için yüksek riskli öykü özellikleri açısından sorgulanmalıdır (Tablo 5.1.1). - Acil serviste KOAH alevlenme ön tanılı hastaların değerlendirme basamaklarına dikkat edilmelidir (Tablo 5.1.3). - KOAH alevlenme ön tanılı hastalarda acil serviste kalp yetersizliği, pnömoni, pulmoner tromboembolizm, disritmiler, akut koroner sendrom gibi ayırıcı tanılar açısından dikkatli olunmalıdır (Tablo 5.1.4).

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi – 2021

		- KOAH alevlenme ön tanılı hastalarda mortalite artışı ile ilişkili faktörler sorgulanmalıdır (Tablo 5.1.5 ve Tablo 5.1.6). - KOAH alevlenmeli hastalarda, “alevlenme ağırlık derecesi” değerlendirilmeli ve tedavi, hastaneler arası transfer, taburculuk, yatış kararlarında göz önüne alınmalıdır (Tablo 5.1.7).
Panel önerisi	Arteriyel kan gazı (AKG) analizi	- Aşağıdaki hastalar için AKG analizi yapılması önerilir: - Acil servis başvurusunda oda havasında SpO₂ < %92 olan hastalar - Akut gelişen bilinç durum değişikliği olan hastalar - Hemodinamik bozulma belirtileri gösteren (hipotansiyon, periferik hipoperfüzyon bulguları gibi) hastalar - Orta – ağır KOAH alevlenme bulguları olan hastalar (Tablo 5.1.7) - Arteriyel kan gazı, hastanın acil serviste ilk stabilizasyonu sağlandıktan sonra alınmalıdır. - Venöz kan gazı analizi ve ETCO₂ ölçümü hiperkapni ve metabolik durumun ortaya konulmasında güvenilir alternatif yöntemler değildir. - Başvurusu sırasında hiperkapni ve solunumsal asidozu bulunmayan, hafif KOAH alevlenme kriterlerine sahip olan hastalar, izlem sırasında kötüleşmeyen ve metabolik bozulma göstermeyen hastalar periferik oksijen saturasyonu ve solunum sayısı takibi ile izlenebilir.
Panel önerisi	Biyokimyasal testler (tam kan sayımı)	- KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda, tam kan sayımı istenmelidir. - KOAH alevlenmesinde istenen lökosit sayımı, hastalığın veya alevlenmenin şiddetinin bir belirteci olarak kullanılmamalıdır.
Panel önerisi	Biyokimyasal testler (CRP)	KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran ayakta hastalarda antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için bir biyobelirteç olarak CRP'nin kullanılması, antibiyotik tedavisinde önemli bir azalmaya yol açabilir.
Panel önerisi	Biyokimyasal testler (kardiyak biyobelirteçler)	- Nefes darlığı ile acil servise başvuran hastalarda; KOAH alevlenmesi ile KKY ayırıcı tanısında BNP / NTproBNP testi tanıya yardımcı olabilir. - KOAH alevlenmelerinde anormal bir EKG bulgusu varlığında ve/veya hastanın altta yatan hastalık ağırlığı ile alevlenme şiddetinin uyuşmadığı durumlarda, troponin testi istenebilir.
Panel önerisi	Biyokimyasal testler (d-dimer)	KOAH alevlenmesinde ilk tedaviye rağmen düzelmeyen ve pulmoner tromboemboliden şüpheli edilen hastalarda, doğrudan d-dimer düzey ölçümü yerine Wells veya Cenevre gibi tanımlanmış tanı algoritmaları kullanılmalıdır.
Panel önerisi	Biyokimyasal testler	KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda, özellikle hastane veya yoğun bakım yatışı düşünülen ağır alevlenmelerde, böbrek fonksiyon testleri ile serum elektrolitleri değerlendirilmelidir.
Panel önerisi	EKG değerlendirmesi	KOAH alevlenmesi düşünülen hastalarda stabilizasyon sağlandıktan sonra mümkünse en kısa sürede 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

		- KOAH hastalarında disritmi gelişme sıklığı, normal popülasyona göre daha fazladır. Bu nedenle yeni gelişen disritmilere karşı dikkatli olunmalıdır. - Başvuru sırasında KOAH alevlenme kliniğini taklit edebilecek akut pulmoner tromboemboli ve akut koroner sendroma ait EKG bulgularının varlığı değerlendirilmelidir.
Panel önerisi	Görüntüleme	- KOAH alevlenmesi ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde akciğer grafisi rutin olarak çekilmelidir. - Bu hastalarda kontrastsız toraks BT belirtilen endikasyonlarla çekilebilir: (1) Direkt grafide KOAH'a özgü radyolojik bulgular ile açıklanamayacak şüpheli bulgular görülüyorsa (örneğin net yorumlanamayan infiltrasyonlar, interstisyel hastalık, pnömotoraks vb.), (2) Yeni ortaya çıkmış ağır solunum yetmezliği bulguları varsa, (3) KOAH alevlenmeyi taklit edebilen diğer ayırıcı tanılar ön planda düşünülüyorsa. - Pulmoner tromboemboli açısından ileri inceleme yapılması düşünülen hastalar için böbrek fonksiyon testleri göz önüne alınarak toraks BT anjiyografi veya ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi çekilebilir.
Panel önerisi	Prognostik belirteçler	KOAH alevlenmelerinde herhangi bir biyobelirtecin alevlenme yönetiminde prognostik amaçla tek başına kullanılması uygun değildir. Eldeki kanıtlar ışığında, prokalsitonin ve CRP düzeylerinin alevlenme etyolojisinin saptanması ve hastaneye yeniden başvuru ihtimalinin değerlendirilmesi açısından diğer klinik işaretlerle birlikte kullanılması düşünülebilir.
Klinik soruların kanıta dayalı önerileri	Alevlenmede prokalsitonin aracı bakım	KOAH alevlenmesi ile hastaneye başvuran hastalarda prokalsitonin aracı antibiyotik kullanımı, standart bakıma göre mortaliteyi azaltmadığından, rutin olarak düzey ölçülmesi önerilmemektedir. Bununla birlikte prokalsitonin aracı bakım antibiyotik kullanım süresini kısaltabilir ve yeniden başvuru oranlarını azaltabilir, bu nedenlerle hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilir.
Klinik soruların kanıta dayalı önerileri	Alevlenmede antibiyotik seçimi	Panel, KOAH alevlenme nedeniyle acil servise başvuran ve antibiyotik başlanması planlanan hastalar için hangi antibiyotik grubunun seçiminin mortaliteyi azaltacağı ve hastane tekrar başvurusunu engelleyeceği sorusu ile ilgili yeterli kanıt olmadığından öneride bulunmamıştır. Hastanenin ve bulunulan merkezin antibiyotik duyarlılık paternine göre, akılcı antibiyotik kullanımı ilkeleri gözetilerek antibiyotik tercihi yapılabilir.
Klinik soruların kanıta dayalı önerileri	Alevlenmede antibiyotik uygulama süresi	Konuyla ilgili mevcut çalışmalarda değerlendirilen hasta gruplarına benzer profildeki KOAH alevlenmelerinde (ayaktan tedavi gerektiren, pnömoni ve ağır ek hastalığı olmayan, immun yetmezliği bulunmayan, solunum yetmezliği olmayan ve son 7 günde antibiyotik kullanımı olmayan) kısa süreli antibiyotik kullanımı (5-7 gün) önerilir. Öte yandan kısa süreli tedavinin klinik olarak daha ağır hastalar ve alevlenmelerdeki klinik ve bakteriyolojik iyileşme üzerine etkisi üzerine öneride bulunmak için yeterli çalışma bulunmamaktadır.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

		Uygulanacak antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin de dikkate alınması gerekir.
Klinik soruların kanıta dayalı önerileri	Alevlenmelerde kortikosteroidlerin uygulanma yolu	- KOAH alevlenme nedeniyle acil servise başvuran hastalarda mortalite, yoğun bakım yatışı, tekrar başvuru ve maliyet sonlanım noktaları açısından kortikosteroid tedavinin sistemik ya da inhaler uygulanması gerektiği konusunda yeterli kanıt olmadığından herhangi bir öneride bulunulmamıştır. - Acil servise başvuran KOAH alevlenme hastalarında öncelikle sistemik kortikosteroid kullanımı önerilmekle birlikte; mevcut kanıtlar, hastane yeniden başvurusu açısından sistemik tedavinin nebül tedavisine üstünlüğü olmadığını göstermektedir. - Glisemik kontrolde zorluk yaşanan seçilmiş hastalarda, alevlenme yönetiminde yüksek doz nebülize kortikosteroid kullanımı sistemik kortikosteroidlere alternatif olarak düşünülebilir.
Panel önerisi	Diğer tedaviler	- KOAH alevlenmelerinde ilk seçenek olarak inhale bronkodilatör olarak kısa etkili inhaler β2-agonistler ve/veya inhaler antikolinergikler kullanılabilir. - Acil serviste uygulanacak inhaler tedaviler ÖDİ veya nebülizatörler yardımıyla gerçekleştirilebilir. - Nebül uygulaması oksijen kaynağı yardımıyla gerçekleştirilmemelidir. - KOAH alevlenmelerinde metilksantin türevleri (aminofilin, teofilin) kullanılmamalıdır.
Panel önerisi	Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi	KOAH alevlenmesi nedeni ile (1) Akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmiş olan ($pH \leq 7,35$, $PaCO_2 > 45$ mmHg) hastalarda, (2) Standart oksijenizasyon yöntemlerine dirençli, solunum sıkıntısının devam ettiği ve solunum kas güçsüzlüğü gelişmesine aday olan hipoksemik hastalarda; kontrendikasyon bulunmaması halinde NIMV uygulaması öncelikli olarak düşünülmelidir.
Klinik soruların kanıta dayalı önerileri	Yüksek akımlı nazal oksijen (YANO) tedavisi	Mevcut çalışmaların orta-yüksek yanlılık riski içermesi ve kanıtların zayıf olması da göz önünde bulundurularak, KOAH alevlenme ile hastaneye başvuran hipoksemik veya hiperkapnik hastaların yönetiminde öncelikli olarak NIMV uygulanması önerilir. Non-invaziv mekanik ventilasyonu tolere edemeyen hastalarda YANO tedavisi uygulanabilir.
Panel önerisi	Hastaneye yatış ve taburculuk	Hastaların hastaneye yatış ve taburculukları; birçok fizyolojik ve solunumsal parametre kadar; hastanın taburculuk sonrası sahip olduğu sosyal destek ve lokal koşullara göre değişkenlik göstermektedir. Bunun için Şekil 7.2'de geçen kriterler kullanılabilir. Bu kriterlerin çok keskin şekilde birbirinden ayrılmadığı, hastaların ve klinik durumların kriterler içinde geçiş gösterebildiği ve kriterlerin geçerliliğinin kanıta dayalı olarak valide edilmediği bilindiğinden; panel bu konuda hekimlerin bilimsel verileri kullanarak hasta özelinde karar vermelerini önermektedir.

9. İleriye Dönük Araştırma Önerileri

Panel üyelerinin yapmış oldukları literatür taraması sonrasında yanıt bulamadıkları ve klinik öneme sahip olabilecek araştırmaya açık konular aşağıda listelenmiştir:

- KOAH alevlenme ile başvuran hastaların acil servis tedavileri esnasında oksijen tedavisinin standart ve titre edilerek verilmesini karşılaştıracak, özellikle her iki uygulamanın klinik sonlanıma katkısını da araştıracak randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Biyobelirteçler konusunda KOAH alevlenmesi ile ilgili, uygun örneklem büyüklüğü ile yapılandırılmış, hastaların yeterli süre takibini içeren kohort ve prognostik değerlilik çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu özellikle alevlenme döneminde stabil döneme göre arttığı izlenen biyobelirteçlerin alevlenme dönemindeki değişimlerinin anlaşılabilmesi gereklidir. Alevlenme için değerlendirilecek biyobelirtecin; diğer sistemik durumlardan etkilenmemesi, alevlenmenin kısa dönem tekrarlama ve hastaneye yatış gereksinimi gibi önemli sonlanımları içermesi önemlidir.
- KOAH alevlenmelerinde prokalsitonin ilişkili bakım ile ilgili tasarlanacak; mortalite, hastaneye yeniden başvuru, antibiyotik kullanım süresi ve tedavi başarısızlığını değerlendiren, yeterli örneklem büyüklüğüne sahip randomize klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
- KOAH alevlenme ile acile başvuran ve ayaktan tedavisi planlanan hastalarda iki farklı antibiyotik grubunun kullanımının tekrar hastane başvurusu ve mortalite üzerine etkisinin araştırılmasını planlayan yeterli örneklem büyüklüğüne sahip randomize klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
- KOAH alevlenmelerinde kortikosteroid uygulanma yöntemi ile mortalite, yoğun bakım ihtiyacı, hastaneye yeniden başvuru, maliyet ve yan etki profilinin ilişkisinin değerlendirildiği yeterli örneklem büyüklüğüne sahip randomize klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.
- KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda özellikle mortalite ve tedavi başarısızlığı açısından YANO ile NIMV tedavilerinin etkinliklerini karşılaştıran yeterli örneklem büyüklüğüne randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca YANO tedavisinin NIMV'e alternatif mi, yoksa destek tedavi olarak mı uygulanması gerektiğine yönelik veriler yetersizdir. YANO tedavisinin uygulama süresi ile ilgili de bilgi eksikliği söz konusudur.

10. Ekler

Ek-1. Yazarların Çıkar Çatışması Beyanları

(Son 3 yıla ait, soyadı sıralamasıyla)*

Panelist	Destek alınan şirket	Destek türü
Haldun AKOĞLU	Pfizer Onkoloji	Medikal müdürlük (2008-2011)
Ersin AKSAY	Astra-Zeneca, Sanofi	Honorarium, kuruma ödeme
Aylin Özgen ALPAYDIN	Abdi İbrahim	Eğitim sunumları için yapılan ödemeler
Nurettin Özgür DOĞAN	Roche Diagnostics	Honorarium, kuruma ödeme
Begüm ERGAN	Breas, Abdi İbrahim, Vem ilaç	Honorarium, eğitim sunumları için yapılan ödemeler, kuruma ödeme
Nurdan KÖKTÜRK	Chiesi, Astra-Zeneca, Abdi İbrahim, Deva, Glaxo-Smith-Kline	Honorarium, danışmanlık, kuruma ödeme
Elif ŞEN	Glaxo-Smith-Kline, Astra-Zeneca, Chiesi	Honorarium, kuruma ödeme
Mehmet POLATLI	Astra-Zeneca, Deva	Honorarium, kuruma ödeme
Yelda VAROL	Abdi İbrahim	Honorarium, kuruma ödeme

*Diğer yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

Ek-2. Türkiye Acil Tıp Derneği ve Türk Toraks Derneği Ortak Toplantıları

Dernekler arası ilk ortak çerçeve toplantısı 21 Aralık 2019 tarihinde Türkiye Acil Tıp Derneği Genel Merkezi'nde; TATD temsilcileri (N.Ö.D., E.A., E.G., H.A., S.T., S.Y., Ş.K.Ç.) ve TTD temsilcileri (A.Ö.A., B.E., E.Ş., N.K., Y.V.) ile gerçekleştirildi. Bu toplantıda;

- Projenin başlığının “KOAH Alevlenmeleri Yönetimi: TATD/TTD Klinik Uygulama Rehberi” “Management of COPD Exacerbations: EMAT/TTS Clinical Practice Guideline” olmasına,
- Rehberin PICO soruları üzerinden yapılandırılmasına ve PICO sorularının önem sırasına göre sıralanmasına,
- Yazılacak rehberle ilgili olarak GRADE sistematigi kullanılmasına,
- Makale taramasının PubMed ve Web of Science indeksleri üzerinden; tarih sınırlaması olmaksızın İngilizce ve Türkçe dillerinde yapılmasına,
- Rehber son şekli verildikten sonra, İngilizce geniş özetin Turkish Journal of Emergency Medicine ve Turkish Thoracic Journal'da yayınlanmak üzere eşzamanlı gönderilmesine,
- 1-15 Ocak 2020 tarihleri arasında ise mailing listeleri, mail grupları, sosyal medya ve ulaşılabilecek diğer kanallar yoluyla KOAH alevlenmeleriyle ilgili klinik soru toplanmasına karar verildi.

Dernekler arası ikinci fiili toplantı 7 Şubat 2020 tarihinde Türkiye Acil Tıp Derneği Genel Merkezi'nde TATD temsilcileri (B.B., E.A., E.G., N.Ö.D., S.T., S.Y., Ş.K.Ç.), TTD temsilcileri (A.B., A.Ö.A., B.E., E.Ş., M.P., N.K., Y.V.) ve metodoloji uzmanı olarak Dr. Kaan Sözmen'in katılımıyla gerçekleştirildi. Bu toplantıda;

- Proje ekibi olarak aşağıda ismi geçen kişiler belirlendi: Elif ŞEN, Nurdan KÖKTÜRK, Aylin ALPAYDIN, Yelda VAROL, Begüm ERGAN, Mehmet POLATLI, Ayşe BAHA, Alev GÜRGÜN, Nurettin Özgür DOĞAN, Ersin AKSAY, Süleyman TÜREDİ, Şeref Kerem ÇORBACIOĞLU, Erkan GÖKSU, Serkan YILMAZ, Başak BAYRAM, Haldun AKOĞLU, Gökhan AKSEL, Kaan SÖZMEN, Seval KUL
- Çıkar çatışması beyanı ile ilgili olarak 3 yıl geriye dönük olarak hazırlanan matbu form toplantı katılımcıları tarafından imzalandı. Formların elektronik ortamda da arşivlenmesine karar verildi.
- Rehberdeki PICO sorularına karar verilmesi için grup üçe bölünerek çalıştı. Tanı ve tedavi ile ilgili olarak PICO'ya uygun sorular belirlendi. Bu soruların tüm panel üyeleri tarafından çevrimiçi form üzerinden oylanmasına karar verildi.

COVID-19 pandemisi sırasındaki ilk toplantı çevrimiçi Zoom platformu üzerinden 12 Haziran 2020 tarihinde gerçekleştirildi. Sorular için 7 kişiden oluşan bir literatür tarama komitesi kurulmasına karar verildi. İkişer soru için N.Ö.D.-Y.V., Ş.K.Ç.-A.B., G.A.-E.G. şeklinde gruplar oluşturuldu. Bu grupların

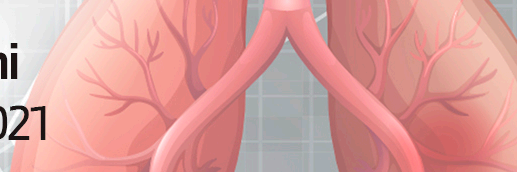
KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

yaptıkları literatür tarama sonuçlarını *Rayyan QCRI* programına yüklemeleri, çıkan sonuçlarda uyumsuzluk olması durumunda H.A. tarafından nihai karar verilmesine karar verildi.

Bir sonra düzenlenen 23 Eylül 2020 tarihli toplantıda tüm PICO sorularının *PubMed* ve *Web of Science* aracılığıyla, Haziran-Eylül 2020 tarihleri arasında tarandığı görüldü. Tarama sonucunda, dahil edilmesi planlanan ve tam halinin okunması gerektiği düşünülen makaleler *Zotero* yazılımına aktarıldı. Bu toplantıda tüm sonlanımların 1-9 arasında puan verilerek oylanmasına, oylama için *Google Sheets* kullanılmasına karar verildi. Kılavuzun 'açık derleme' kısmının iskeletinin çıkarılması için E.A. ve A.Ö.A.'nın görevlendirilmesine karar verildi.

17 Aralık 2020 tarihinde düzenlenen çevrimiçi toplantıda, literatür taramasının sonuçlanmış olduğu, fakat dahil edilecek makalelerin *Cochrane*'in *ROB-2* ve *ROBINS-I* kılavuzlarına göre hazırlanmasına karar verildi. 12 Nisan 2021 tarihli toplantıda ise PICO sorularından sadece iki sorunun meta-analitik yöntemlerle incelenmesine karar verildi. Diğer derleme kısımlarının yazılmasına devam edildi.



Ek-3. Panel Oylamasının Ardından En Yüksek Puanı Alan Sonlanımlar (İngilizce tarama için)

Ek-3.1. Prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyotik tedavisi - mortalite sonlanımı

P: Patients presenting to the hospital with COPD exacerbation

I: Antibiotic use with procalcitonin guidance

C: Usual care

OUTCOME: MORTALITY

Ek-3.2. Antibiyotik seçimi - mortalite sonlanımı

P: Patients presenting with COPD exacerbation and planned to be administrated antibiotics

I1: Beta-lactam antibiotics vs C1: Fluoroquinolon antibiotics

I2: Beta-lactam antibiotics vs C2: Macrolide antibiotics

I3: Fluoroquinolon antibiotics vs C3: Macrolide antibiotics

OUTCOME: MORTALITY

Ek-3.3. Antibiyotik seçimi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

P: Patients presenting with COPD exacerbation and planned to be administrated antibiotics

I1: Beta-lactam antibiotics vs C1: Fluoroquinolon antibiotics

I2: Beta-lactam antibiotics vs C2: Macrolide antibiotics

I3: Fluoroquinolon antibiotics vs C3: Macrolide antibiotics

OUTCOME: REVISIT RATE

Ek-3.4. Antibiyotik seçimi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

P: Patients presenting with COPD exacerbation and planned to be administrated antibiotics

I1: Beta-lactam antibiotics vs C1: Fluoroquinolon antibiotics

I2: Beta-lactam antibiotics vs C2: Macrolide antibiotics

I3: Fluoroquinolon antibiotics vs C3: Macrolide antibiotics

OUTCOME: ADMISSION TO ICU

Ek-3.5. Sistemik ve inhale kortikosteroidlerin seçimi - mortalite sonlanımı

P: Patients presenting to the hospital with COPD exacerbation

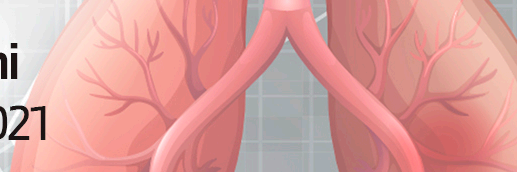
I: Systemic corticosteroids

C: Inhaled corticosteroids



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



OUTCOME: MORTALITY

Ek-3.6. Sistemik ve inhale kortikosteroidlerin seçimi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

P: Patients presenting to the hospital with COPD exacerbation

I: Systemic corticosteroids

C: Inhaled corticosteroids

OUTCOME: REVISIT RATE

Ek-3.7. Sistemik ve inhale kortikosteroidlerin seçimi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

P: Patients presenting to the hospital with COPD exacerbation

I: Systemic corticosteroids

C: Inhaled corticosteroids

OUTCOME: ADMISSION TO ICU

Ek-3.8. Yüksek akımlı oksijen tedavisi / NIMV / standart oksijen tedavisi - mortalite sonlanımı

P: Patients presenting to the hospital with COPD exacerbation

I: High-flow nasal oxygen therapy

C1: Noninvasive mechanical ventilation C2: Standardized oxygen therapy

OUTCOME: MORTALITY

Ek-3.9. Yüksek akımlı oksijen tedavisi / NIMV / standart oksijen tedavisi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

P: Patients presenting to the hospital with COPD exacerbation

I: High-flow nasal oxygen therapy

C1: Noninvasive mechanical ventilation C2: Standardized oxygen therapy

OUTCOME: REVISIT RATE

Ek-3.10. Yüksek akımlı oksijen tedavisi / NIMV / standart oksijen tedavisi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

P: Patients presenting to the hospital with COPD exacerbation

I: High-flow nasal oxygen therapy

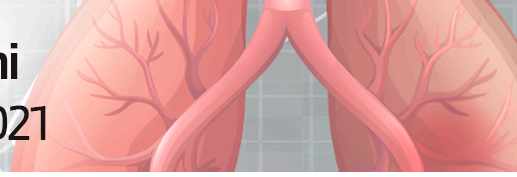
C1: Noninvasive mechanical ventilation C2: Standardized oxygen therapy

OUTCOME: ADMISSION TO ICU



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



Ek-3.11. Hastane öncesi titre edilen oksijen ile standart oksijen tedavisi - mortalite sonlanımı

P: Patients with suspected COPD exacerbation in prehospital period

I: Titrated oxygen therapy (for saturation goal of 88-92%)

C: Usual care (liberal use)

OUTCOME: MORTALITY

Ek-3.12. Hastane öncesi titre edilen oksijen ile standart oksijen tedavisi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

P: Patients with suspected COPD exacerbation in prehospital period

I: Titrated oxygen therapy (for saturation goal of 88-92%)

C: Usual care (liberal use)

OUTCOME: ADMISSION TO ICU

Ek-3.13. Antibiyotik tedavisi uygulanması planlanan hastalarda tedavinin süresi - mortalite sonlanımı

P: Patients presenting with COPD exacerbation and planned to be administrated antibiotics

I: Duration for antibiotic administration (5-7 days)

C: Duration for antibiotic administration (14 days)

OUTCOME: MORTALITY

Ek-3.14. Antibiyotik tedavisi planlanan hastalarda tedavinin süresi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

P: Patients presenting with COPD exacerbation and planned to be administrated antibiotics

I: Duration for antibiotic administration (5-7 days)

C: Duration for antibiotic administration (14 days)

OUTCOME: REVISIT RATE

Ek-3.15. Antibiyotik tedavisi uygulanması planlanan hastalarda tedavinin süresi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

P: Patients presenting with COPD exacerbation and planned to be administrated antibiotics

I: Duration for antibiotic administration (5-7 days)

C: Duration for antibiotic administration (14 days)

OUTCOME: ADMISSION TO ICU

P: (((((((((((((((((((((((("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR (((("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields])) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields]) OR "copd"[All Fields]) OR (((("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR (((("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields])) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields]) OR (((("chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) AND "pulmonary"[All Fields]) AND "disease"[All Fields]))) OR (((("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR (((("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields])) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields]) OR "coad"[All Fields])) OR (((("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR (((("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields])) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields]) OR (((("chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) AND "airway"[All Fields]) AND "disease"[All Fields])) OR "chronic obstructive airway disease"[All Fields])) OR (((("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR (((("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields])) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields]) OR (((("chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) AND "lung"[All Fields]) AND "disease"[All Fields])) OR "chronic obstructive lung disease"[All Fields])) OR (((("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR (((("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields])) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields]) OR (("airflow"[All Fields] AND "obstruction"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields])) OR "airflow obstruction chronic"[All Fields])) OR (((("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR (((("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields])) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields]) OR ((("airflow"[All Fields] AND "obstructions"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields])) OR "airflow obstructions chronic"[All Fields])) OR (((("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR (((("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields])) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields]) OR ((("chronic"[All Fields] AND "airflow"[All Fields]) AND "obstructions"[All Fields])) OR "chronic airflow obstructions"[All Fields])) OR (((("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR (((("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



"chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields])) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields]) OR (("chronic"[All Fields] AND "airflow"[All Fields]) AND "obstruction"[All Fields])) OR "chronic airflow obstruction"[All Fields])) OR (((("asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome"[MeSH Terms] OR (((("asthma chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) AND "pulmonary"[All Fields]) AND "disease"[All Fields]) AND "overlap"[All Fields]) AND "syndrome"[All Fields])) OR "asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome"[All Fields]) OR (((((((("asthma"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields]) AND "pulmonary"[All Fields]) AND "disease"[All Fields]) AND "overlap"[All Fields]) AND "syndrome"[All Fields])) OR "asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome"[All Fields])) OR (((("asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome"[MeSH Terms] OR (((("asthma chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) AND "pulmonary"[All Fields]) AND "disease"[All Fields]) AND "overlap"[All Fields]) AND "syndrome"[All Fields])) OR "asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome"[All Fields]) OR (((("asthma"[All Fields] AND "copd"[All Fields]) AND "overlap"[All Fields]) AND "syndrome"[All Fields])) OR "asthma copd overlap syndrome"[All Fields])) OR (((("asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome"[MeSH Terms] OR (((("asthma chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) AND "pulmonary"[All Fields]) AND "disease"[All Fields]) AND "overlap"[All Fields]) AND "syndrome"[All Fields])) OR "asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome"[All Fields]) OR (((("asthma"[All Fields] AND "copd"[All Fields]) AND "overlap"[All Fields]) AND "syndromes"[All Fields])) OR (((("asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome"[MeSH Terms] OR (((("asthma chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) AND "pulmonary"[All Fields]) AND "disease"[All Fields]) AND "overlap"[All Fields]) AND "syndrome"[All Fields])) OR "asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome"[All Fields]) OR (((("overlap"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) AND "asthma"[All Fields]) AND "copd"[All Fields])) OR (((("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR (((("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields])) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields]) OR (((("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) AND "chronic"[All Fields]) AND "obstructive"[All Fields])) OR "pulmonary disease chronic obstructive"[All Fields])) OR (((("bronchitis, chronic"[MeSH Terms] OR ("bronchitis"[All Fields] AND "chronic"[All



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



Fields))) OR "chronic bronchitis"[All Fields]) OR ("chronic"[All Fields] AND "bronchitis"[All Fields])) OR
(((("pulmonary emphysema"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "emphysema"[All Fields]))
OR "pulmonary emphysema"[All Fields]) OR ("emphysemas"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]))
OR (((("pulmonary emphysema"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "emphysema"[All
Fields])) OR "pulmonary emphysema"[All Fields]) OR ("pulmonary"[All Fields] AND "emphysemas"[All
Fields])) OR "pulmonary emphysemas"[All Fields])) OR (((("pulmonary emphysema"[MeSH Terms] OR
("pulmonary"[All Fields] AND "emphysema"[All Fields])) OR "pulmonary emphysema"[All Fields]) OR
("emphysema"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields])) OR "emphysema pulmonary"[All Fields])) OR
((((("disease progression"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "progression"[All Fields])) OR
"disease progression"[All Fields]) OR ("disease"[All Fields] AND "exacerbation"[All Fields])) OR "disease
exacerbation"[All Fields])) OR (((((((("exacerbate"[All Fields] OR "exacerbated"[All Fields]) OR
"exacerbates"[All Fields]) OR "exacerbating"[All Fields]) OR "exacerbation"[All Fields]) OR
"exacerbations"[All Fields]) OR "exacerbator"[All Fields]) OR "exacerbators"[All Fields])) OR
((((((((("exacerbate"[All Fields] OR "exacerbated"[All Fields]) OR "exacerbates"[All Fields]) OR
"exacerbating"[All Fields]) OR "exacerbation"[All Fields]) OR "exacerbations"[All Fields]) OR
"exacerbator"[All Fields]) OR "exacerbators"[All Fields])) OR (((("worsen"[All Fields] OR "worsened"[All
Fields]) OR "worsening"[All Fields]) OR "worsenings"[All Fields]) OR "worsens"[All Fields])) OR
("flare"[All Fields] OR "flares"[All Fields])) OR "flare-up"[All Fields]) OR (("flare"[All Fields] OR
"flares"[All Fields]) AND "up"[All Fields])) OR (((((((("attack"[All Fields] OR "attacked"[All Fields]) OR
"attacker"[All Fields]) OR "attacker s"[All Fields]) OR "attackers"[All Fields]) OR "attacking"[All Fields])
OR "attacks"[All Fields])) OR (((("acute"[All Fields] OR "acutely"[All Fields]) OR "acutes"[All Fields]) AND
((((("attack"[All Fields] OR "attacked"[All Fields]) OR "attacker"[All Fields]) OR "attacker s"[All Fields])
OR "attackers"[All Fields]) OR "attacking"[All Fields]) OR "attacks"[All Fields]))

Ek-4.1. Prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyotik tedavisi - mortalite sonlanımı

I: "Procalcitonin"[Mesh] OR (((((((((((Calcitonin Precursor Polypeptide) OR (Calcitonin-1)) OR
(Calcitonin 1)) OR (Calcitonin Related Polypeptide Alpha)) OR (Pro-Calcitonin)) OR (Procalcitonin)) OR
(procalcitonin guided)) OR (procalcitonin-guided)) OR (procalcitonin monitoring)) OR (PCT) OR
(calcitonin gene related peptide)) OR (calcitonin-gene related peptide)) OR (CGRP))

C: ("Standard of Care"[MeSH Terms] OR "Comparative Study"[Publication Type]) OR
((((((((("comparison"[All Fields] OR "comparisons"[All Fields]) OR (((((((("comparabilities"[All Fields]



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



OR "comparability"[All Fields]) OR "comparable"[All Fields]) OR "comparables"[All Fields]) OR "comparably"[All Fields]) OR "comparative"[All Fields]) OR "comparatively"[All Fields]) OR "comparatives"[All Fields]) OR "comparator"[All Fields]) OR "comparators"[All Fields]) OR "compared"[All Fields]) OR "compares"[All Fields]) OR "comparing"[All Fields]) OR (((((((((((("comparabilities"[All Fields] OR "comparability"[All Fields]) OR "comparable"[All Fields]) OR "comparables"[All Fields]) OR "comparably"[All Fields]) OR "comparative"[All Fields]) OR "comparatively"[All Fields]) OR "comparatives"[All Fields]) OR "comparator"[All Fields]) OR "comparators"[All Fields]) OR "compared"[All Fields]) OR "compares"[All Fields]) OR "comparing"[All Fields])) OR (((((((((((((((("reference standards"[MeSH Terms] OR ("reference"[All Fields] AND "standards"[All Fields])) OR "reference standards"[All Fields]) OR "standardization"[All Fields]) OR "standard"[All Fields]) OR "standard s"[All Fields]) OR "standardisation"[All Fields]) OR "standardisations"[All Fields]) OR "standardise"[All Fields]) OR "standardised"[All Fields]) OR "standardises"[All Fields]) OR "standardising"[All Fields]) OR "standardization s"[All Fields]) OR "standardizations"[All Fields]) OR "standardize"[All Fields]) OR "standardized"[All Fields]) OR "standardizes"[All Fields]) OR "standardizing"[All Fields]) OR "standards"[MeSH Subheading]) OR "standards"[All Fields]) AND "care"[All Fields])) OR (((((((((((((((("reference standards"[MeSH Terms] OR ("reference"[All Fields] AND "standards"[All Fields])) OR "reference standards"[All Fields]) OR "standardization"[All Fields]) OR "standard"[All Fields]) OR "standard s"[All Fields]) OR "standardisation"[All Fields]) OR "standardisations"[All Fields]) OR "standardise"[All Fields]) OR "standardised"[All Fields]) OR "standardises"[All Fields]) OR "standardising"[All Fields]) OR "standardization s"[All Fields]) OR "standardizations"[All Fields]) OR "standardize"[All Fields]) OR "standardized"[All Fields]) OR "standardizes"[All Fields]) OR "standardizing"[All Fields]) OR "standards"[MeSH Subheading]) OR "standards"[All Fields]) AND "care"[All Fields])) OR ("usual"[All Fields] AND "care"[All Fields])) OR (((("match"[All Fields] OR "matched"[All Fields]) OR "matches"[All Fields]) OR "matching"[All Fields]) OR "matchings"[All Fields])) OR (((("match"[All Fields] OR "matched"[All Fields]) OR "matches"[All Fields]) OR "matching"[All Fields]) OR "matchings"[All Fields])) OR "usual"[All Fields])

O: ("Mortality"[MeSH Terms] AND "Hospital Mortality"[MeSH Terms]) OR (((((((((((("Mortality"[MeSH Terms] OR "Mortality"[All Fields]) OR "mortalities"[All Fields]) OR "Mortality"[MeSH Subheading]) OR ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields]) OR "deaths"[All Fields])) OR (((("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields]) OR "deceased"[All Fields]) OR "deceased s"[All Fields])) OR (((("mortal"[All Fields] OR "mortally"[All Fields]) OR "mortals"[All Fields])) OR

Ek-4.2. Antibiyotik seçimi - mortalite sonlanımı



TÜRK TORAKS DERNEĞİ



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



"cefazoline"[All Fields]) OR "cephazolin"[All Fields]) OR "cephazoline"[All Fields])) OR ("cefdinir"[MeSH Terms] OR "cefdinir"[All Fields])) OR (("cefepime"[MeSH Terms] OR "cefepime"[All Fields]) OR "cefepim"[All Fields])) OR ("cefonicid"[MeSH Terms] OR "cefonicid"[All Fields])) OR ("cefsulodin"[MeSH Terms] OR "cefsulodin"[All Fields])) OR ("ceftibuten"[MeSH Terms] OR "ceftibuten"[All Fields])) OR (("cefuroxime"[MeSH Terms] OR "cefuroxime"[All Fields]) OR "cefuroxim"[All Fields])) OR (("cephacetril"[All Fields] OR "cephacetrile"[MeSH Terms]) OR "cephacetrile"[All Fields])) OR (("cefotaxime"[MeSH Terms] OR "cefotaxime"[All Fields]) OR "cefotaxim"[All Fields])) OR ("cephalothin"[MeSH Terms] OR "cephalothin"[All Fields])) OR ("cephapirin"[MeSH Terms] OR "cephapirin"[All Fields])) OR (((("cefalexine"[All Fields] OR "cephalexin"[MeSH Terms]) OR "cephalexin"[All Fields]) OR "cefalexin"[All Fields]) OR "cephalexine"[All Fields])) OR ("cefaclor"[MeSH Terms] OR "cefaclor"[All Fields])) OR ("cefadroxil"[MeSH Terms] OR "cefadroxil"[All Fields])) OR ("cephaloglycin"[MeSH Terms] OR "cephaloglycin"[All Fields])) OR (((("cefradin"[All Fields] OR "cephradine"[MeSH Terms]) OR "cephradine"[All Fields]) OR "cefradine"[All Fields]) OR "cephradin"[All Fields])) OR (((("cephaloridine"[MeSH Terms] OR "cephaloridine"[All Fields]) OR "cephaloridin"[All Fields])) OR ("ceftazidime"[MeSH Terms] OR "ceftazidime"[All Fields]) OR "ceftazidim"[All Fields])) OR (((("cephamycins"[MeSH Terms] OR "cephamycins"[All Fields]) OR "cephamycin"[All Fields])) OR ("cefmetazole"[MeSH Terms] OR "cefmetazole"[All Fields])) OR ("cefotetan"[MeSH Terms] OR "cefotetan"[All Fields])) OR (("cefoxitin"[MeSH Terms] OR "cefoxitin"[All Fields]) OR "cefoxitine"[All Fields])) OR ((((((("fluoroquinolon"[All Fields] OR "fluoroquinolones"[MeSH Terms]) OR "fluoroquinolones"[All Fields]) OR "fluoroquinolone"[All Fields]) OR "fluoroquinolonic"[All Fields]) OR "fluoroquinolons"[All Fields])) OR (((("ciprofloxacin"[MeSH Terms] OR "ciprofloxacin"[All Fields]) OR "ciprofloxacin s"[All Fields]) OR "ciprofloxacin s"[All Fields])) OR ("enoxacin"[MeSH Terms] OR "enoxacin"[All Fields])) OR (("enrofloxacin"[MeSH Terms] OR "enrofloxacin"[All Fields]) OR "enrofloxacin"[All Fields])) OR ("gatifloxacin"[MeSH Terms] OR "gatifloxacin"[All Fields])) OR ("gemifloxacin"[MeSH Terms] OR "gemifloxacin"[All Fields])) OR (("moxifloxacin"[MeSH Terms] OR "moxifloxacin"[All Fields]) OR "moxifloxacin"[All Fields])) OR (("norfloxacin"[MeSH Terms] OR "norfloxacin"[All Fields]) OR "norfloxacin"[All Fields])) OR (((("ofloxacin"[MeSH Terms] OR "ofloxacin"[All Fields]) OR "levofloxacin"[MeSH Terms]) OR "levofloxacin"[All Fields]) OR "ofloxacin s"[All Fields])) OR (("levofloxacin"[MeSH Terms] OR "levofloxacin"[All Fields]) OR "levofloxacin"[All Fields])) OR (("pefloxacin"[MeSH Terms] OR "pefloxacin"[All Fields]) OR "pefloxacin"[All Fields])) OR (((("quinolin"[All Fields] OR



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



"quinoline"[Supplementary Concept]) OR "quinoline"[All Fields]) OR "quinolines"[MeSH Terms]) OR "quinolines"[All Fields])) OR (((("quinolones"[MeSH Terms] OR "quinolones"[All Fields]) OR "quinolone"[All Fields]) OR "quinolonic"[All Fields]) OR "quinolons"[All Fields])) OR (((("macrolid"[All Fields] OR "macrolides"[MeSH Terms]) OR "macrolides"[All Fields]) OR "macrolide"[All Fields]) OR "macrolids"[All Fields])) OR (((("erythromycin"[MeSH Terms] OR "erythromycin"[All Fields]) OR "erythromycins"[All Fields]) OR "erythromycine"[All Fields])) OR (((("azithromycin"[MeSH Terms] OR "azithromycin"[All Fields]) OR "azithromycin s"[All Fields])) OR (((("clarithromycin"[MeSH Terms] OR "clarithromycin"[All Fields]) OR "clarithromycine"[All Fields])) OR (((("erythromycin estolate"[MeSH Terms] OR ("erythromycin"[All Fields] AND "estolate"[All Fields])) OR "erythromycin estolate"[All Fields])) OR (((("erythromycin ethylsuccinate"[MeSH Terms] OR ("erythromycin"[All Fields] AND "ethylsuccinate"[All Fields])) OR "erythromycin ethylsuccinate"[All Fields])) OR (((("ketolides"[MeSH Terms] OR "ketolides"[All Fields]) OR "ketolide"[All Fields])) OR ("roxithromycin"[MeSH Terms] OR "roxithromycin"[All Fields])) OR (((("beta-lactams"[MeSH Terms] OR "beta-lactams"[All Fields]) OR ("beta"[All Fields] AND "lactams"[All Fields])) OR "beta-lactams"[All Fields])) OR (((((((("quinolones"[MeSH Terms] OR "quinolones"[All Fields]) OR "quinolone"[All Fields]) OR "quinolonic"[All Fields]) OR "quinolons"[All Fields]) OR (((("quinolones"[MeSH Terms] OR "quinolones"[All Fields]) OR "quinolone"[All Fields]) OR "quinolonic"[All Fields]) OR "quinolons"[All Fields])) OR (((("beta-lactams"[MeSH Terms] OR "beta-lactams"[All Fields]) OR ("beta"[All Fields] AND "lactam"[All Fields])) OR "beta lactam"[All Fields])) OR (((("beta-lactams"[MeSH Terms] OR "beta-lactams"[All Fields]) OR ("beta"[All Fields] AND "lactam"[All Fields])) OR "beta lactam"[All Fields])) OR (((("beta-lactams"[MeSH Terms] OR "beta-lactams"[All Fields]) OR ("beta"[All Fields] AND "lactams"[All Fields])) OR "beta-lactams"[All Fields])) OR (((("beta-lactams"[MeSH Terms] OR "beta-lactams"[All Fields]) OR ("beta"[All Fields] AND "lactams"[All Fields])) OR "beta-lactams"[All Fields])) OR (((("benzylpenicillins"[All Fields] OR "penicillin g"[MeSH Terms]) OR "penicillin g"[All Fields]) OR "benzylpenicillin"[All Fields]) OR "penicilline"[All Fields]) OR "penicillines"[All Fields]) OR "penicillins"[MeSH Terms]) OR "penicillins"[All Fields]) OR "penicillin"[All Fields]) OR (((((((("benzylpenicillins"[All Fields] OR "penicillin g"[MeSH Terms]) OR "penicillin g"[All Fields]) OR "benzylpenicillin"[All Fields]) OR "penicilline"[All Fields]) OR "penicillines"[All Fields]) OR "penicillins"[MeSH Terms]) OR "penicillins"[All Fields]) OR "penicillin"[All Fields])) OR (((("penicillin g benzathine"[MeSH Terms] OR "penicillin g benzathine"[All Fields]) OR ("benzathine"[All Fields] AND "benzylpenicillin"[All Fields])) OR "benzathine benzylpenicillin"[All Fields])) OR (((("penicillin g procaine"[MeSH Terms] OR "penicillin g procaine"[All Fields]) OR ("procaine"[All Fields] AND "benzylpenicillin"[All Fields])) OR "procaine benzylpenicillin"[All Fields])) OR (((("penicillin v"[MeSH



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



Terms] OR "penicillin v"[All Fields]) OR "phenoxymethylpenicillin"[All Fields])) OR ("propicillin"[Supplementary Concept] OR "propicillin"[All Fields])) OR "Pheneticillin"[All Fields]) OR ("azidocillin"[Supplementary Concept] OR "azidocillin"[All Fields])) OR "Clometocillin"[All Fields]) OR ("penamecillin"[Supplementary Concept] OR "penamecillin"[All Fields])) OR ("cloxacillin"[MeSH Terms] OR "cloxacillin"[All Fields])) OR ("dicloxacillin"[MeSH Terms] OR "dicloxacillin"[All Fields])) OR ("floxacillin"[MeSH Terms] OR "floxacillin"[All Fields]) OR "flucloxacillin"[All Fields])) OR ("oxacillin"[MeSH Terms] OR "oxacillin"[All Fields])) OR ("nafcillin"[MeSH Terms] OR "nafcillin"[All Fields])) OR ("methicillin"[MeSH Terms] OR "methicillin"[All Fields]) OR "methicilline"[All Fields])) OR ("aminopenicillin"[All Fields] OR "aminopenicillines"[All Fields]) OR "aminopenicillins"[All Fields])) OR ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields]) OR "amoxicilline"[All Fields]) OR "amoxicillins"[All Fields])) OR ("ampicillin"[MeSH Terms] OR "ampicillin"[All Fields]) OR "ampicilline"[All Fields]) OR "ampicillins"[All Fields])) OR ("pivampicillin"[MeSH Terms] OR "pivampicillin"[All Fields])) OR ("hetacillin"[Supplementary Concept] OR "hetacillin"[All Fields])) OR ("bacampicillin"[Supplementary Concept] OR "bacampicillin"[All Fields])) OR ("methampicillin"[Supplementary Concept] OR "methampicillin"[All Fields]) OR "metampicillin"[All Fields])) OR ("talampicillin"[MeSH Terms] OR "talampicillin"[All Fields])) OR ("epicillin"[Supplementary Concept] OR "epicillin"[All Fields])) OR ("carboxypenicillin"[All Fields] OR "carboxypenicillins"[All Fields])) OR ("ticarcillin"[MeSH Terms] OR "ticarcillin"[All Fields]) OR "ticarcilline"[All Fields])) OR ("carbenicillin"[MeSH Terms] OR "carbenicillin"[All Fields]) OR "carbenicilline"[All Fields])) OR ("carbenicillin indanyl"[Supplementary Concept] OR "carbenicillin indanyl"[All Fields]) OR "carindacillin"[All Fields])) OR ("temocillin"[Supplementary Concept] OR "temocillin"[All Fields])) OR ("ureidopenicillin"[All Fields] OR "ureidopenicillins"[All Fields])) OR ("piperacillin"[MeSH Terms] OR "piperacillin"[All Fields]) OR "piperacilline"[All Fields])) OR ("azlocillin"[MeSH Terms] OR "azlocillin"[All Fields])) OR ("mezlocillin"[MeSH Terms] OR "mezlocillin"[All Fields])) OR ("amdinocillin"[MeSH Terms] OR "amdinocillin"[All Fields]) OR "mecillinam"[All Fields])) OR ("amdinocillin pivoxil"[MeSH Terms] OR "amdinocillin pivoxil"[All Fields]) OR "amdinocillin pivoxil"[All Fields]) OR "pivmecillinam"[All Fields])) OR ("sulbenicillin"[MeSH Terms] OR "sulbenicillin"[All Fields])) OR ("clavulanic acid"[MeSH Terms] OR ("clavulanic"[All Fields] AND "acid"[All Fields])) OR "clavulanic acid"[All Fields])) OR ("floxacillin"[MeSH Terms] OR "floxacillin"[All Fields]) OR "flucloxacillin"[All Fields])) OR ("sulbactam"[MeSH Terms] OR "sulbactam"[All Fields])) OR ("avibactam"[Supplementary Concept] OR "avibactam"[All Fields])) OR ("tazobactam"[MeSH Terms] OR "tazobactam"[All Fields])) OR ("vaborbactam"[Supplementary Concept] OR "vaborbactam"[All Fields]))



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



O: ("Mortality"[MeSH Terms] AND "Hospital Mortality"[MeSH Terms]) OR (((((((((((("Mortality"[MeSH Terms] OR "Mortality"[All Fields]) OR "mortalities"[All Fields]) OR "Mortality"[MeSH Subheading]) OR (("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields]) OR "deaths"[All Fields])) OR (((("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields]) OR "deceased"[All Fields]) OR "deceased s"[All Fields])) OR ((("mortal"[All Fields] OR "mortally"[All Fields]) OR "mortals"[All Fields])) OR "exitus"[All Fields]) OR (((("fatal"[All Fields] OR "fatalities"[All Fields]) OR "fatality"[All Fields]) OR "fatally"[All Fields])) OR (((("fatal"[All Fields] OR "fatalities"[All Fields]) OR "fatality"[All Fields]) OR "fatally"[All Fields])) OR (((("Mortality"[MeSH Terms] OR "Mortality"[All Fields]) OR "mortalities"[All Fields]) OR "Mortality"[MeSH Subheading]) OR (((("Mortality"[MeSH Terms] OR "Mortality"[All Fields]) OR ("Mortality"[All Fields] AND "rate"[All Fields])) OR "mortality rate"[All Fields])) OR (((("Mortality"[MeSH Terms] OR "Mortality"[All Fields]) OR ("Mortality"[All Fields] AND "rates"[All Fields])) OR "mortality rates"[All Fields])) OR (((("fatal"[All Fields] OR "fatalities"[All Fields]) OR "fatality"[All Fields]) OR "fatally"[All Fields]) AND ("j rehabil assist technol eng"[Journal] OR "rate"[All Fields])) OR (((("fatal"[All Fields] OR "fatalities"[All Fields]) OR "fatality"[All Fields]) OR "fatally"[All Fields]) AND "rates"[All Fields])) OR ((("decease"[All Fields] OR "deceases"[All Fields]) OR "deceasing"[All Fields]))

Ek-4.3. Antibiyotik seçimi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

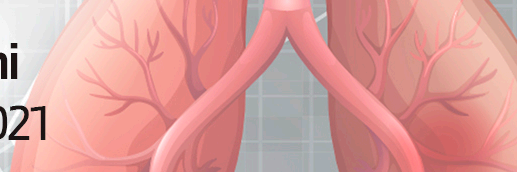
(I-C Ek 3.2 ile aynı)

O: "Patient Readmission"[MeSH Terms] OR (((((((((((("readmission"[All Fields] OR "readmissions"[All Fields]) OR "re-admission"[All Fields]) OR (((("revisit"[All Fields] OR "revisitation"[All Fields]) OR "revisited"[All Fields]) OR "revisiting"[All Fields]) OR "revisits"[All Fields])) OR "re-visit"[All Fields]) OR (((("reapplications"[All Fields] OR "retreatment"[MeSH Terms]) OR "retreatment"[All Fields]) OR "reapplication"[All Fields])) OR "re-application"[All Fields]) OR (((("Patient Readmission"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "readmission"[All Fields])) OR "Patient Readmission"[All Fields]) OR ("hospital"[All Fields] AND "readmission"[All Fields])) OR "hospital readmission"[All Fields])) OR (((("Patient Readmission"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "readmission"[All Fields])) OR "Patient Readmission"[All Fields]) OR ((("hospital"[All Fields] AND "re"[All Fields]) AND "admission"[All Fields])) OR "hospital re admission"[All Fields])) OR ((("rehospitalization"[All Fields] OR "rehospitalizations"[All Fields]) OR "rehospitalized"[All Fields])) OR ("re hospitalisation"[All Fields] OR "re hospitalization"[All Fields])) OR ((("rehospitalisation"[All Fields] OR "rehospitalisations"[All Fields]) OR "rehospitalised"[All Fields])) OR ("re hospitalisation"[All Fields] OR "re hospitalization"[All Fields]))



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



Ek-4.4. Antibiyotik seçimi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

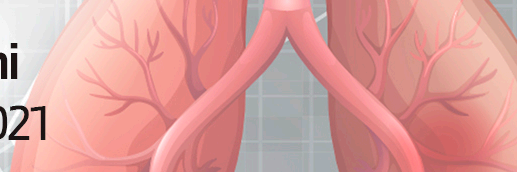
(I-C Ek 3.2 ile aynı)

O: ("Intensive Care Units"[MeSH Terms] OR (((((((("Intensive Care Units"[MeSH Terms] OR ("intensive"[All Fields] AND "care"[All Fields]) AND "units"[All Fields])) OR "Intensive Care Units"[All Fields]) OR ("intensive"[All Fields] AND "care"[All Fields]) AND "unit"[All Fields])) OR "intensive care unit"[All Fields]) OR (((("Intensive Care Units"[MeSH Terms] OR ("intensive"[All Fields] AND "care"[All Fields]) AND "units"[All Fields])) OR "Intensive Care Units"[All Fields]) OR "icu"[All Fields])) OR (((("critical care"[MeSH Terms] OR ("critical"[All Fields] AND "care"[All Fields])) OR "critical care"[All Fields]) OR ("intensive"[All Fields] AND "care"[All Fields])) OR "intensive care"[All Fields])) OR ("critical care"[MeSH Terms] OR ("critical"[All Fields] AND "care"[All Fields])) OR "critical care"[All Fields])) OR (((("intense"[All Fields] OR "intensely"[All Fields]) OR "intensities"[All Fields]) OR "intensity"[All Fields]) OR "intensively"[All Fields]) AND "care"[All Fields])) AND ("Hospitalization"[MeSH Terms] OR (((((((((((((((("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields]) OR "Hospitalization"[MeSH Terms]) OR "Hospitalization"[All Fields]) OR "hospitalised"[All Fields]) OR "hospitalising"[All Fields]) OR "hospitality"[All Fields]) OR "hospitalisations"[All Fields]) OR "hospitalizations"[All Fields]) OR "hospitalize"[All Fields]) OR "hospitalized"[All Fields]) OR "hospitalizing"[All Fields]) OR "hospitals"[MeSH Terms]) OR "hospitals"[All Fields]) OR "hospital"[All Fields]) OR (((((((((((((((("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields]) OR "Hospitalization"[MeSH Terms]) OR "Hospitalization"[All Fields]) OR "hospitalised"[All Fields]) OR "hospitalising"[All Fields]) OR "hospitality"[All Fields]) OR "hospitalisations"[All Fields]) OR "hospitalizations"[All Fields]) OR "hospitalize"[All Fields]) OR "hospitalized"[All Fields]) OR "hospitalizing"[All Fields]) OR "hospitals"[MeSH Terms]) OR "hospitals"[All Fields]) OR "hospital"[All Fields]) AND "care"[All Fields])) OR ("admission"[All Fields] OR "admissions"[All Fields])) OR (((((((((((((((("hospital s"[All Fields] OR "hospitalisation"[All Fields]) OR "Hospitalization"[MeSH Terms]) OR "Hospitalization"[All Fields]) OR "hospitalised"[All Fields]) OR "hospitalising"[All Fields]) OR "hospitality"[All Fields]) OR "hospitalisations"[All Fields]) OR "hospitalizations"[All Fields]) OR "hospitalize"[All Fields]) OR "hospitalized"[All Fields]) OR "hospitalizing"[All Fields]) OR "hospitals"[MeSH Terms]) OR "hospitals"[All Fields]) OR "hospital"[All Fields]) AND "care"[All Fields]))



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



Ek-4.5. Sistemik ve inhale kortikosteroidlerin seçimi - mortalite sonlanımı

Ek-4.6. Sistemik ve inhale kortikosteroidlerin seçimi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

Ek-4.7. Sistemik ve inhale kortikosteroidlerin seçimi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

I: (((((((((((inhaler steroid) OR (inhaled steroid)) OR (inhaled glucocorticoid)) OR (inhaled corticosteroid)) OR (inhaler glucocorticoid)) OR (inhaled corticosteroid)) OR (budesonid)) OR (fluticasone)) OR (beclometasone)) OR (inhaled budesonid)) OR (inhaled fluticasone)) OR (inhaled beclometasone)

C: (((((((((((prednisone) OR (corticosteroid)) OR (glucocorticoid)) OR (steroid)) OR (oral steroid)) OR (oral corticosteroid)) OR (oral glucocorticoid)) OR (systemic steroid)) OR (systemic corticosteroid)) OR (systemic glucocorticoid)) OR (prednisolone)) OR (metilprednisolone)) OR (dexametasone)) OR (hydrocortisone)

Ek-4.8. Yüksek akımlı oksijen tedavisi / NIMV / standart oksijen tedavisi - mortalite sonlanımı

Ek-4.9. Yüksek akımlı oksijen tedavisi / NIMV / standart oksijen tedavisi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

Ek-4.10. Yüksek akımlı oksijen tedavisi / NIMV / standart oksijen tedavisi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

I: (((((((((((("high flow"[Title/Abstract] OR "high flow"[Title/Abstract]) OR "HFNC"[Title/Abstract]) OR "HFNO"[Title/Abstract]) OR "high flow nasal cannula"[Title/Abstract]) OR "high flow nasal cannula"[Title/Abstract]) OR "high flow nasal oxygen"[Title/Abstract]) OR "high flow nasal oxygen"[Title/Abstract]) OR "high flow oxygen"[Title/Abstract]) OR "high flow oxygen"[Title/Abstract]) OR "heated humidified high flow"[Title/Abstract]) OR "heated humidified high flow"[Title/Abstract]) OR ("Heated"[Title/Abstract] AND "Humidified"[Title/Abstract])) OR "HHHF"[Title/Abstract]) OR "high flow nasal cannula oxygen"[Title/Abstract]) OR "high flow nasal cannula oxygen"[Title/Abstract]) OR "nasal high flow"[Title/Abstract]) OR ("heat"[Title/Abstract] AND "humidified high flow nasal cannula"[Title/Abstract])) OR ("heat"[Title/Abstract] AND "humidified high flow nasal cannula"[Title/Abstract])) OR "Vapotherm"[Title/Abstract]) OR "Airvo"[Title/Abstract]) OR "Optiflow"[Title/Abstract]) OR "HIFLOW"[Title/Abstract]



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



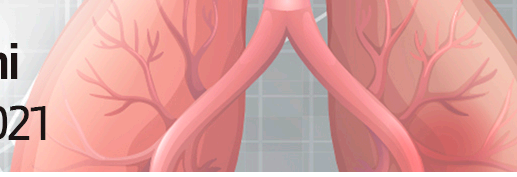
C1: Non-invaziv mekanik ventilasyon

(((((("noninvasive ventilations"[Title/Abstract] OR "ventilation noninvasive"[Title/Abstract]) OR (((("ventilated"[All Fields] OR "ventilates"[All Fields]) OR "ventilating"[All Fields]) OR "Ventilation"[MeSH Terms]) OR "Ventilation"[All Fields]) OR "ventilate"[All Fields]) OR "Ventilations"[All Fields]) OR "ventilator s"[All Fields]) OR "ventilators, mechanical"[MeSH Terms]) OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields])) OR "mechanical ventilators"[All Fields]) OR "ventilator"[All Fields]) OR "ventilators"[All Fields]) OR "ventillation"[All Fields]) AND "Noninvasive"[Title/Abstract])) OR "non invasive ventilation"[Title/Abstract]) OR "non invasive ventilations"[Title/Abstract]) OR "ventilation non invasive"[Title/Abstract]) OR (((("ventilated"[All Fields] OR "ventilates"[All Fields]) OR "ventilating"[All Fields]) OR "Ventilation"[MeSH Terms]) OR "Ventilation"[All Fields]) OR "ventilate"[All Fields]) OR "Ventilations"[All Fields]) OR "ventilator s"[All Fields]) OR "ventilators, mechanical"[MeSH Terms]) OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields])) OR "mechanical ventilators"[All Fields]) OR "ventilator"[All Fields]) OR "ventilators"[All Fields]) OR "ventillation"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract])) OR "non invasive ventilation"[Title/Abstract]) OR "non invasive ventilations"[Title/Abstract]) OR "ventilation non invasive"[Title/Abstract]) OR (((("ventilated"[All Fields] OR "ventilates"[All Fields]) OR "ventilating"[All Fields]) OR "Ventilation"[MeSH Terms]) OR "Ventilation"[All Fields]) OR "ventilate"[All Fields]) OR "Ventilations"[All Fields]) OR "ventilator s"[All Fields]) OR "ventilators, mechanical"[MeSH Terms]) OR ("ventilators"[All Fields] AND "mechanical"[All Fields])) OR "mechanical ventilators"[All Fields]) OR "ventilator"[All Fields]) OR "ventilators"[All Fields]) OR "ventillation"[All Fields]) AND "non invasive"[Title/Abstract])) OR "noninvasive ventilations"[Title/Abstract]) OR "non invasive mechanical ventilation"[Title/Abstract]) OR "noninvasive mechanical ventilation"[Title/Abstract]) OR (((("mechanical"[All Fields] OR "mechanically"[All Fields]) OR "mechanicals"[All Fields]) OR "mechanics"[MeSH Terms]) OR "mechanics"[All Fields]) OR "mechanic"[All Fields]) AND "ventilation non invasive"[Title/Abstract])) OR (((("mechanical"[All Fields] OR "mechanically"[All Fields]) OR "mechanicals"[All Fields]) OR "mechanics"[MeSH Terms]) OR "mechanics"[All Fields]) OR "mechanic"[All Fields]) AND "ventilation noninvasive"[Title/Abstract])) OR "noninvasive positive pressure ventilation"[Title/Abstract]) OR "non invasive positive pressure ventilation"[Title/Abstract]) OR "non invasive positive pressure ventilation"[Title/Abstract]) OR "CPAP"[Title/Abstract]) OR "continuous positive airway



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



pressure"[Title/Abstract]) OR "bipap"[Title/Abstract]) OR "bipap"[Title/Abstract]) OR "bilevel positive airway pressure"[Title/Abstract]) OR "NPPV"[Title/Abstract]) OR "NIPPV"[Title/Abstract]) OR "NIV"[Title/Abstract]) OR (((("Noninvasive"[All Fields] OR "noninvasively"[All Fields]) OR "noninvasiveness"[All Fields]) AND "bilevel ventilation"[Title/Abstract])) OR (("Non"[All Fields] AND (((((((("invasibility"[All Fields] OR "invasive"[All Fields]) OR "invasion"[All Fields]) OR "invasions"[All Fields]) OR "Invasive"[All Fields]) OR "invasively"[All Fields]) OR "invasiveness"[All Fields]) OR "invasives"[All Fields]) OR "invasivity"[All Fields])) AND "bilevel ventilation"[Title/Abstract])) OR ("non invasive"[All Fields] AND "bilevel ventilation"[Title/Abstract])

C2: Standart nazal oksijen

((((((((((("inhalation therapy oxygen"[Title/Abstract] OR (((((((((((((((((((((((("administration, inhalation"[MeSH Terms] OR ("administration"[All Fields] AND "Inhalation"[All Fields])) OR "inhalation administration"[All Fields]) OR "inhalant"[All Fields]) OR "inhalability"[All Fields]) OR "inhalable"[All Fields]) OR "inhalants"[All Fields]) OR "inhalated"[All Fields]) OR "Inhalation"[MeSH Terms]) OR "Inhalation"[All Fields]) OR "inhal"[All Fields]) OR "inhalations"[All Fields]) OR "inhale"[All Fields]) OR "inhaled"[All Fields]) OR "inhaling"[All Fields]) OR "inhalational"[All Fields]) OR "inhalative"[All Fields]) OR "inhalatively"[All Fields]) OR "inhalent"[All Fields]) OR "inhaler s"[All Fields]) OR "inhales"[All Fields]) OR "nebulizers and vaporizers"[MeSH Terms]) OR ("nebulizers"[All Fields] AND "vaporizers"[All Fields])) OR "nebulizers and vaporizers"[All Fields]) OR "inhalator"[All Fields]) OR "inhalators"[All Fields]) OR "inhaler"[All Fields]) OR "inhalers"[All Fields]) AND "therapies oxygen"[Title/Abstract])) OR "oxygen inhalation therapies"[Title/Abstract]) OR (((((((("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR "Therapies"[All Fields]) OR "Therapy"[MeSH Subheading]) OR "Therapy"[All Fields]) OR "therapy s"[All Fields]) OR "therapys"[All Fields]) AND "oxygen inhalation"[Title/Abstract])) OR "therapy oxygen inhalation"[Title/Abstract]) OR "nasal cannula"[Title/Abstract]) OR "cannula nasal"[Title/Abstract]) OR "nasal cannulae"[Title/Abstract]) OR "cannulae nasal"[Title/Abstract]) OR "nasal oxygen"[Title/Abstract]) OR "oxygen nasal"[Title/Abstract]) OR "oxygen therapy"[Title/Abstract]) OR "therapy oxygen"[Title/Abstract]

Ek-4.11. Hastane öncesi titre edilen oksijen ile standart oksijen tedavisi - mortalite sonlanımı

Ek-4.12. Hastane öncesi titre edilen oksijen ile standart oksijen tedavisi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

I: (((Titrated oxygen[Title/Abstract]) OR (Oxygen, titrated[Title/Abstract])) OR (Controlled oxygen[Title/Abstract])) OR (Oxygen, controlled[Title/Abstract])



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



C: (((((((("inhalation therapy oxygen"[Title/Abstract] OR (((((((((((((((((((((((("administration, inhalation"[MeSH Terms] OR ("administration"[All Fields] AND "Inhalation"[All Fields])) OR "inhalation administration"[All Fields]) OR "inhalant"[All Fields]) OR "inhalability"[All Fields]) OR "inhalable"[All Fields]) OR "inhalants"[All Fields]) OR "inhalated"[All Fields]) OR "Inhalation"[MeSH Terms]) OR "Inhalation"[All Fields]) OR "inhal"[All Fields]) OR "inhalations"[All Fields]) OR "inhale"[All Fields]) OR "inhaled"[All Fields]) OR "inhaling"[All Fields]) OR "inhalational"[All Fields]) OR "inhalative"[All Fields]) OR "inhalatively"[All Fields]) OR "inhalent"[All Fields]) OR "inhaler s"[All Fields]) OR "inhales"[All Fields]) OR "nebulizers and vaporizers"[MeSH Terms]) OR ("nebulizers"[All Fields] AND "vaporizers"[All Fields])) OR "nebulizers and vaporizers"[All Fields]) OR "inhalator"[All Fields]) OR "inhalators"[All Fields]) OR "inhaler"[All Fields]) OR "inhalers"[All Fields]) AND "therapies oxygen"[Title/Abstract])) OR "oxygen inhalation therapies"[Title/Abstract]) OR (((((((("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR "Therapies"[All Fields]) OR "Therapy"[MeSH Subheading]) OR "Therapy"[All Fields]) OR "therapy s"[All Fields]) OR "therapys"[All Fields]) AND "oxygen inhalation"[Title/Abstract])) OR "therapy oxygen inhalation"[Title/Abstract]) OR "nasal cannula"[Title/Abstract]) OR "cannula nasal"[Title/Abstract]) OR "nasal cannulae"[Title/Abstract]) OR "cannulae nasal"[Title/Abstract]) OR "nasal oxygen"[Title/Abstract]) OR "oxygen nasal"[Title/Abstract]) OR "oxygen therapy"[Title/Abstract]) OR "therapy oxygen"[Title/Abstract]

Ek-4.13. Antibiyotik tedavisi uygulanması planlanan hastalarda tedavinin süresi - mortalite sonlanımı

Ek-4.14. Antibiyotik tedavisi uygulanması planlanan hastalarda tedavinin süresi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

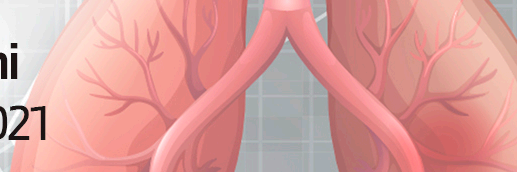
Ek-4.15. Antibiyotik tedavisi uygulanması planlanan hastalarda tedavinin süresi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

I-C: (((((((("duration of therapy"[MeSH Terms] OR ("duration"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])) OR "duration of therapy"[All Fields]) OR (((("duration of therapy"[MeSH Terms] OR ("duration"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])) OR "duration of therapy"[All Fields]) OR ("duration"[All Fields] AND "treatment"[All Fields])) OR "duration of treatment"[All Fields])) OR (((((((("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms]) OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields])) OR "anti bacterial agents"[All Fields]) OR "antibiotic"[All Fields]) OR "antibiotics"[All Fields]) OR "antibiotic s"[All Fields]) OR "antibiotical"[All Fields]) AND (((("duration of therapy"[MeSH Terms] OR ("duration"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])) OR "duration of therapy"[All Fields]) OR ("treatment"[All Fields] AND "duration"[All Fields])) OR "treatment



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

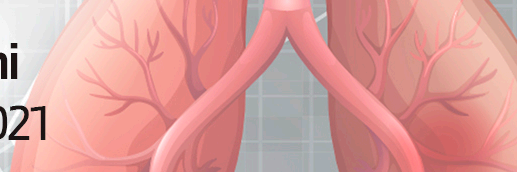


duration"[All Fields])) OR (((((((("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms]) OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields])) OR "anti bacterial agents"[All Fields]) OR "antibiotic"[All Fields]) OR "antibiotics"[All Fields]) OR "antibiotic s"[All Fields]) OR "antibiotical"[All Fields]) AND ("duration"[All Fields] OR "durations"[All Fields])) OR "short-course"[All Fields]) OR "long-course"[All Fields]) OR (((((((("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms]) OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields])) OR "anti bacterial agents"[All Fields]) OR "antibiotic"[All Fields]) OR "antibiotics"[All Fields]) OR "antibiotic s"[All Fields]) OR "antibiotical"[All Fields]) AND "days"[All Fields])) OR ("days"[All Fields] AND (((((((("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms]) OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields])) OR "anti bacterial agents"[All Fields]) OR "antibiotic"[All Fields]) OR "antibiotics"[All Fields]) OR "antibiotic s"[All Fields]) OR "antibiotical"[All Fields])) AND (((((((("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms]) OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields])) OR "anti bacterial agents"[All Fields]) OR ("anti"[All Fields] AND "bacterial"[All Fields]) AND "agents"[All Fields])) OR "anti bacterial agents"[All Fields]) OR (((((((("anti bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms]) OR ("anti bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields])) OR "anti bacterial agents"[All Fields]) OR "antibiotic"[All Fields]) OR "antibiotics"[All Fields]) OR "antibiotic s"[All Fields]) OR "antibiotical"[All Fields]))



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



Ek 5 - Web of Science Literatür Tarama Kodları

Not: Tüm sorular için P (patient & population) kodu aynıdır.

P1: TS=COPD OR TS=Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR TS=COAD OR TS=Chronic Obstructive Airway Disease OR TS=Chronic Obstructive Lung Disease OR TS=Airflow Obstruction, Chronic OR TS=Airflow Obstructions, Chronic OR TS=Chronic Airflow Obstructions OR TS=Chronic Airflow Obstruction OR TS=Pulmonary Disease, Chronic Obstructive OR TS=Chronic Bronchitis OR TS=Emphysemas, Pulmonary OR TS=Pulmonary Emphysemas OR TS=Emphysema, Pulmonary
P2: TS=Disease Exacerbation OR TS=exacerbation OR TS=exacerbations OR TS=worsening OR TS=flare OR TS=flare-up OR TS=flare up OR TS=attack OR TS=acute attack

Ek-5.1. Prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyotik tedavisinin - mortalite sonlanımı

I: TS=Procalcitonin OR TS=Calcitonin Precursor Polyprotein OR TS=Calcitonin-1 OR TS=Calcitonin 1 OR TS=Calcitonin Related Polypeptide Alpha OR TS=Pro-Calcitonin OR TS=procalcitonin guided OR TS=procalcitonin-guided OR TS=procalcitonin monitoring OR TS=PCT OR TS=calcitonin gene related peptide OR TS=calcitonin-gene related peptide OR TS=CGRP
C: TS=Standard of Care OR TS=Comparative Study OR TS=comparison OR TS=comparisons OR TS=COMPARABLE OR TS=COMPARABLES OR TS= COMPARATIVE OR TS=STANDARD CARE OR TS=STANDARDIZED CARE OR TS=USUAL CARE OR TS=REFERENCE STANDARD OR TS=STANDARDIZED OR TS=MATCHING OR TS=MATCHED OR TS=CONTROLS OR TS=CONTROLLED OR TS=USUAL
O: TS=MORTALITY OR TS=FATALITY OR TS=MORTAL OR TS=FATAL OR TS=MORTALITIES OR TS=DEATH OR TS=DECEASED OR TS=MORTALLY OR TS=EXITUS OR TS=FATALLY OR TS=MORTALITY RATE OR TS=DECEASES OR TS=DECEASING

Ek-5.2. Antibiyotik seçimi - mortalite sonlanımı

I-C: TS=MONOBACTAM OR TS=MONOBACTAMS OR TS=BETA LACTAM OR TS=BETA-LACTAM OR TS=BETA LACTAMS OR TS=BETA-LACTAMS OR TS=CEPHALOSPORIN OR TS=CEPHALOSPORINS OR TS=CEPHALO-SPORIN OR TS=CEPHALO-SPORINS OR TS=CEPHALOSPORANIC OR TS=CEFOMANDOLE OR TS=CEFAMANDOL OR TS=CEFOPERAZONE OR TS=CEFAPERAZON OR TS=CEFAZOLIN OR TS=CEPHAZOLINE OR TS=CEFDINIR OR TS=CEFEPIME OR TS=CEFEPIM OR TS=CEFONICID OR TS=CEFSULODIN OR TS=CEFTIBUTEN OR TS=CEFUROXIME OR TS=CEFUROXIM OR TS=CEFOTAXIME OR



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021

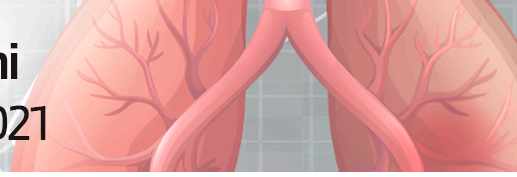


TS=CEFOTAXIM OR TS=CEPHALOTIN OR TS=CEPHACETRIL OR TS=CEPHACETRILE OR TS=CEPHALOTIN OR TS=CEPHALOTINE OR TS=CEPHALEXIN OR TS=CEPHALEXINE OR TS=CEFALEXIN OR TS=CEFALEXINE OR TS=CEFACLOR OR TS=CEFADROXIL OR TS=CEFADROXILE OR TS=CEPHALOGLYCIN OR TS=CEPHALOGLYCINE OR TS=CEFRADIN OR TS=CEFRADINE OR TS=CEPHALORIDINE OR TS=CEPHRADIN OR TS=CEPHRADINE OR TS=CEPHALORIDINE OR TS=CEPHALORIDIN OR TS=CEFTAZIDIME OR TS=CEFTAZIDIM OR TS=CEPHAMYCINS OR TS=CEPHAMYCIN OR TS=CEFOXITINE OR TS=CEFOXITIN OR TS=CEFOTETAN OR TS=CEFOTETANE OR TS=QUINOLON OR TS=QUINOLONE OR TS=QUINOLONS OR TS=FLUOROQUINOLON OR TS=FLUORO-QUINOLON OR TS=FLUOROQUINOLONS OR TS=FLUORO-QUINOLONES OR TS=FLUORO-QUINOLONE OR TS=CIPROFLOXACIN OR TS=CIPROFLOXACINE OR TS=CIPROFLOXACINS OR TS=FLEROXACIN OR TS=FLEROXACINE OR TS=ENOXACIN OR TS=ENOXACINS OR TS=ENOXACINE OR TS=ENROFLOXACIN OR TS=ENROFLOXACINS OR TS=ENROFLOXACINE OR TS=FLEROXACIN OR TS=FLEROXACINE OR TS=FLEROXACINS OR TS=GATIFLOXACIN OR TS=GATIFLOXACINE OR TS=GATIFLOXACINS OR TS=GEMIFLOXACIN OR TS=GEMIFLOXACINE OR TS=GEMIFLOXACINS OR TS=MOXIFLOXACIN OR TS=MOXIFLOXACINE OR TS=MOXIFLOXACINS OR TS=NORFLOXACIN OR TS=NORFLOXACINE OR TS=NORFLOXACINS OR TS=OFLOXACIN OR TS=OFLOXACINS OR TS=OFLOXACINE OR TS=LEVOFLOXACIN OR TS=LEVOFLOXACINE OR TS=LEVOFLOXACINS OR TS=PEFLOXACIN OR TS=PEFLOXACINS OR TS=PEFLOXACINE OR TS=QUINOLIN OR TS=QUINOLINE OR TS=QUINOLINES OR TS=MACROLIDE OR TS=MACROLIDES OR TS=ERYTHROMYCIN OR TS=ERYTHROMYCINE OR TS=ERYTHROMYCINS OR TS=AZITHROMYCIN OR TS=AZITHROMYCINE OR TS=AZITHROMYCINES OR TS=CLARITHROMYCIN OR TS=CLARITHROMYCINS OR TS=CLARITHROMYCINE OR TS=ESTOLAT OR TS=ESTOLATE OR TS=ETHYLSUCCINATE OR TS=KETOLIDES OR TS=KETOLIDE OR TS=ROXITHROMYCIN OR TS=ROXITHROMYCINE OR TS=ROXITHROMYCINE OR TS=penicillin OR TS=Benzylopenicillin OR TS=Benzathine benzylopenicillin OR TS=Procaine benzylopenicillin OR TS=Phenoxymethylpenicillin OR TS=Propicillin OR TS=Pheneticillin OR TS=Azidocillin OR TS=Clometocillin OR TS=Penamecillin OR TS=Cloxacillin OR TS=Dicloxacillin OR TS=Flucloxacillin OR TS=Oxacillin OR TS=Nafcillin OR TS=Methicillin OR TS=Aminopenicillin OR TS=Amoxicillin OR TS=Ampicillin OR TS=Pivampicillin OR TS=Hetacillin OR TS=Bacampicillin OR TS=Metampicillin OR TS=Talampicillin OR TS=Epicillin OR TS=Carboxypenicillin OR TS=Ticarcillin OR TS=Carbenicillin OR TS=Carindacillin OR TS=Temocillin OR TS=Ureidopenicillin OR TS=Piperacillin OR TS=Azlocillin OR TS=Mezlocillin OR TS=Mecillinam OR TS=Pivmecillinam OR TS=Sulbenicillin OR TS=clavulanic acid OR TS=flucloxacillin OR TS=sulbactam OR TS=avibactam OR TS=tazobactam OR TS=vaborbactam



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



O: TS=MORTALITY OR TS=FATALITY OR TS=MORTAL OR TS=FATAL OR TS=MORTALITIES OR TS=DEATH OR TS=DECEASED OR TS=MORTALLY OR TS=EXITUS OR TS=FATALLY OR TS=MORTALITY RATE OR TS=DECEASES OR TS=DECEASING

Ek-5.3. Antibiyotik seçimi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

(I ve C, Ek-2.2. ile aynı)

O: TS=PATIENT READMISSION OR TS=READMISSION OR TS=RE-ADMISSION OR TS=READMISSIONS OR TS=RE-ADMISSIONS OR TS=REVISIT OR TS=RE-VISIT OR TS=REVISITS OR TS=RE-VISITS OR TS=REVISITING OR TS=RE-VISITING OR TS=REVISITATION OR TS=REAPPLICATION OR TS=RE-APPLICATION OR TS=RETREATMENT OR TS=RE-TREATMENT OR TS=REHOSPITALIZATION OR TS=RE-HOSPITALIZATION OR TS=REHOSPITALISATION OR TS=RE-HOSPITALISATION OR TS=RE HOSPITALISATION OR TS=RE HOSPITALIZATION OR TS=REHOSPITALIZED OR TS=RE-HOSPITALIZED OR TS=REHOSPITALISED OR TS=RE-HOSPITALISED OR TS=REHOSPITALIZATIONS OR TS=RE-HOSPITALIZATIONS

Ek-5.4. Antibiyotik seçimi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

(I ve C, Ek-2.2. ile aynı)

O: TS=INTENSIVE CARE UNIT OR TS=ICU OR TS=INTENSIVE CARE OR TS=INTENSE CARE OR TS=CRITICAL CARE OR TS=INTENSIVELY CARE OR TS=INTENSIVE CARING OR TS= CRITICAL CARING

Ek-5.5. Sistemik ve inhale kortikosteroidlerin seçimi - mortalite sonlanımı

Ek-5.6. Sistemik ve inhale kortikosteroidlerin seçimi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

Ek-5.7. Sistemik ve inhale kortikosteroidlerin seçimi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

I: TS=inhaler steroid OR TS=inhaled steroid OR TS=inhaled glucocorticoid OR TS=inhaled corticosteroid OR TS=inhaler glucocorticoid OR TS=inhaled corticosteroid OR TS=budesonid OR TS=fluticasone OR TS=beclametasone OR TS=inhaled budesonid OR TS=inhaled fluticasone OR TS=inhaled beclametasone

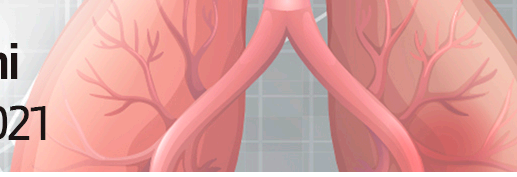
C: TS=prednisone OR TS=corticosteroid OR TS=glucocorticoid OR TS=steroid OR TS=oral steroid OR TS=oral corticosteroid OR TS=oral glucocorticoid OR TS=systemic steroid OR TS=systemic corticosteroid OR TS=systemic glucocorticoid OR TS=prednisolone OR TS=metilprednisolone OR TS=dexametasone OR TS=hydrocortisone

Ek-5.8. Yüksek akımlı oksijen tedavisi / NIMV / standart oksijen tedavisi - mortalite sonlanımı



KOAH Alevlenmesi Yönetimi

Klinik Uygulama Rehberi - 2021



Ek-5.9. Yüksek akımlı oksijen tedavisi / NIMV / standart oksijen tedavisi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

Ek-5.10. Yüksek akımlı oksijen tedavisi / NIMV / standart oksijen tedavisi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

I: TS=high-flow oxygen OR TS=high-flow nasal oxygen OR TS=HFNO OR TS=high flow nasal oxygen OR TS=high flow oxygen OR TS=heated humidified high flow OR TS=HHHF OR TS=Vapotherm OR TS=Optiflow OR TS=HIFLOW OR TS=nasal high flow OR TS=Airvo

C1: TS=noninvasive mechanical ventilation OR TS=non-invasive mechanical ventilation OR TS=NIMV OR TS=non invasive ventilation OR TS=non-invasive ventilation OR TS=non invasive positive pressure ventilation OR TS=non-invasive positive pressure ventilation OR TS=BIPAP OR TS=bilevel positive airway pressure OR TS=NIPPV OR TS=bilevel ventilation OR TS=CPAP OR TS=continuous positive airway pressure

C2: TS=oxygen OR TS=oxygenation OR TS=oxygen-therapy OR TS=oxygenization

Ek-5.11. Hastane öncesi titre edilen oksijen ile standart oksijen tedavisi - mortalite sonlanımı

Ek-5.12. Hastane öncesi titre edilen oksijen ile standart oksijen tedavisi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

I: TS=titrated oxygen OR TS=titrated oxygenation OR TS=controlled oxygen OR TS=titrated oxygenation

C: TS=oxygen OR TS=oxygenation OR TS=oxygen-therapy OR TS=oxygenization

Ek-5.13. Antibiyotik tedavisi uygulanması planlanan hastalarda tedavinin süresi - mortalite sonlanımı

Ek-5.14. Antibiyotik tedavisi uygulanması planlanan hastalarda tedavinin süresi - hastaneye yeniden başvuru sonlanımı

Ek-5.15. Antibiyotik tedavisi uygulanması planlanan hastalarda tedavinin süresi - yoğun bakıma yatış sonlanımı

I: TS=Duration of Therapy OR TS=duration of treatment OR TS=antibiotic treatment duration OR TS=antibiotic duration OR TS=short-course OR TS=long-course OR TS=antibiotic days OR TS=days of antibiotic

C: TS=Anti-Bacterial Agents OR TS=antibiotic