

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**KOAH AKUT ATAĞINDA FARKLI STEROİD DOZLARININ
SOLUNUM FONKSİYONLARI, ARTER KAN GAZI, DİSPNE
SKALASI, EFOR KAPASİTESİ VE YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nurcan ÖZAYDIN

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Münire GÖKIRMAK**

ISPARTA-2006

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek, gösterdiği yakın ilgi ve katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Münire Gökırmak'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bizlere büyük emekleri geçen başta Prof. Dr. Ahmet Akkaya olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma, değerli bilgileriyle bizleri aydınlatan Yard. Doç. Dr. Ahmet Bircan, Uzm. Dr. Önder Öztürk'e, beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, manevi desteklerinden dolayı aileme sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOAH Tanımı	3
2.2. KOAH Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	3
2.3. KOAH'da Patoloji ve Patofizyoloji	4
2.4. KOAH Tanısı ve Ayırıcı Tanı	4
2.5. KOAH'ta Spirometrik Bulgular ve Evreleme	6
2.6. KOAH Atağının Tanımı ve Sınıflandırılması	8
2.7. KOAH'ta Atakların Önemi	10
2.8. KOAH Atağının Sebepleri	11
2.9. KOAH Atağında Tanısal Testler	12
2.9.1. Akciğer Grafisi	13
2.9.2. Arter Kan Gazı Analizi	14
2.9.3. Spirometrik Testler	14
2.10. KOAH Atağında Tedavi Yaklaşımları	15
2.10.1. Oksijen	17
2.10.2. Bronkodilatör Ajanlar	18
2.10.3. Steroidler	19
2.10.4. Antibiyotikler	22
2.10.5. Mukolitik Ajanlar	25
2.10.6. Göğüs Fizyoterapisi	25
2.10.7. İnvazif Olmayan Pozitif Basıncılı Ventilasyon (NİMV)	25
2.10.8. Helioks	26
2.11. KOAH Atağında Hastaneye Yatırma Endikasyonları	26
2.12. KOAH Atağında Taburcu Edilme Kriterleri	27
2.13. KOAH'lı Hastalarda Dispnenin Değerlendirilmesi	28
2.13.1. Borg Ölçeği (Ek 1)	28
2.13.2. Yaşam Kalitesi Anketleri ve Saint George Solunum Anketi (SGRQ)	29
2.13.3. Altı Dakika Yürüyüş Testi	30
2.13.3.1. Altı Dakika Yürüyüş Mesafesini Değiştiren Durumlar	31
3. MATERYAL VE METOD	33
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	51
7. ÖZET	52
10. EKLER	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
FEV₁	: 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
PEFR	: Tepe ekspiratuar akım hızı
FEF_{%25-75}	: Zorlu ekspiratuar volümün %25-75'indeki akım hızı
FEF₅₀	: Zorlu ekspiratuar volümün %50'sindeki akım hızı
FEF₇₅	: Zorlu ekspiratuar volümün %75'indeki akım hızı
TAK	: Total akciğer kapasitesi
RV	: Rezidüel volüm
BMI	: Vücut kitle indeksi
SaO₂	: Oksijen saturasyonu
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
HCO₃	: Bikarbonat
V/Q	: Ventilasyon perfüzyon oranı
BNP	: Beyin natriüretik peptit
SO₂	: Sülfür dioksit
NO₂	: Nitrojen dioksit
FiO₂	: Fraksiyone inspiratuar oksijen
PaO₂/FiO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı/ fraksiyone inspiratuar oksijen
PEEPi	: İntrinsik pozitif ekspirum sonu basıncı
NİMV	: İnvazif olmayan mekanik ventilasyon
MRC	: Medical Research Council
BDİ	: Bazal dispne indeksi (Baseline dyspnea index)
TDİ	: Geçiş dispne indeksi (Transition dyspnea index)
VAS	: Vizüel Analog Skala
HRQL	: Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi
SGRQ	: St. George's Respiratory Questionnaire
ÖDİ	: Ölçülü doz inhaler
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) sıklıkla hastaneye yatışı gerektirecek kadar şiddetli ataklar gelişir. Atak sırasında bronkodilatör ve antibiyotik tedavisine ilave olarak sistemik steroidler sık kullanılmakla birlikte verilecek steroid dozu konusunda görüş birliği yoktur. Çalışmamızda KOAH akut atağıyla servise yatan hastalarda 1 mg/kg/gün ve 2 mg/kg/gün dozunda başlanan metilprednizolon tedavisinin pulmoner fonksiyonlara, arter kan gazlarına, yaşam kalitesine, atak sıklığına ve efor kapasitesine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Birçok uzlaşma raporunda KOAH akut alevlenmesinde kortikosteroidlerin kullanılması önerilmektedir (1, 2, 3, 4). KOAH akut atağı ile servise yatırılan hastalarda sistemik steroidin etkisini araştıran çalışmalardan genel olarak çıkarılan sonuç, KOAH atağında steroid tedavisinin spirometrik değerleri düzelttiği, semptomları ve nüks oranlarını azalttığıdır. Ancak atak sırasında kullanılan steroidin optimal dozu ve tedavi süresi belli değildir (5).

Astımda steroidlerin terapötik etkisi, antiinflamatuvar etkilerine ve adrenerejik sistem aracılıklı bronkodilatasyonu artırmalarına bağlıdır. KOAH patogenezinde de inflamasyon ve bronkokonstriksiyon yer aldığından, steroidlerin bu hastalıkta da etkili olmaları muhtemeldir (6).

KOAH akut atağında steroidin etkisi randomize, plasebo kontrollü 7 çalışmada araştırılmıştır (7-11, 13, 14). Yedi çalışmanın altısında steroidlerin faydalı olduğu görülmüş, sadece 1 çalışmada plasebo steroide üstün bulunmuştur (14). Sözü edilen çalışmalarda steroid tedavisinde farklı başlangıç dozları (hidrokortizon 600 mg/gün, prednizon 30 mg/gün, metilprednizolon 500 mg/gün, metilprednizolon 2 g/gün, prednizon 60 mg/gün, prednizon 40 mg/gün, metilprednizolon 100 mg) ve süreleri (3 gün - 56 gün) kullanılmıştır (7-11, 13, 14).

KOAH akut atağında steroidlerin faydalı olduğu ve tedavi süresinin 10-14 gün olması gerektiği bilinmesine rağmen optimal steroid dozu konusunda görüş birliği yoktur. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) çalışma grubu akut atak sırasında 10 gün boyunca 30-40 mg/gün prednizolon kullanmayı önermektedir; ancak bu önerinin dayanağı kanıt D düzeyindedir (1).

Akut atakta verilen sistemik steroidin uzun dönemdeki etkisinin yorumlandığı Seemungal ve Miravetles'in yaptığı iki çalışmada (15-16), oral steroidin etkisinin değerlendirilmesi çalışmalarda esas amaç olmamakla birlikte, oral steroidlerin uzun dönemdeki etkileri çelişkili bulunmuştur. Bu nedenle, bu çalışmada sistemik steroidin uzun dönemdeki etkisinin araştırılmasına karar verilmiştir. Ayrıca, farklı steroid dozlarının atak sırasında arter kan gazlarına etkisini gösteren çalışma bulunmadığından, atak döneminde sık analiz yapılarak, steroidin arter kan gazları üzerine etkisinin de araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH Tanımı

KOAH tam geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlılığı ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlılığı genellikle ilerleyici olup, özellikle sigaranın neden olduğu tehlikeli gaz ve partiküllerin akciğerde oluşturduğu anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. KOAH akciğeri etkilemesine rağmen, aynı zamanda önemli sistemik sonuçlara yol açar. Öksürük, balgam üretimi, dispne veya hastalığa ait risk faktörlerine maruziyeti olan herhangi bir hastada KOAH düşünülmelidir. Tanı spirometri ile doğrulanır. $FEV_1/FVC < 0.7$ ile beraber bronkodilatör sonrası beklenen FEV_1 'in ≤ 80 olması hava akımı kısıtlılığını doğrular. Eğer spirometri yapılamıyorsa, KOAH tanısı elde olan tanı araçlarıyla yapılır. Nefes darlığı ve uzamış zorlu ekspiryum gibi klinik semptom ve bulgular tanı koymaya yardımcı olabilir (1).

2.2. KOAH Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

KOAH tüm dünyada morbidite ve mortaliteye yol açan, ekonomik ve sosyal yükü sonuçlanan, önemli ve giderek artan bir hastalıktır. KOAH prevalansı ve morbiditesi verileri, bilinen değerlerin çok üstündedir, çünkü tanı genellikle, klinik bulgular görülene ve hatta orta derecede artana kadar konamaz.

A.B.D'de 25-75 yaşındaki vakalarda tahmin edilen prevalansı Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Birliği Anketine (NHANES) göre hafif KOAH için ($FEV_1/FVC < 0.7$ ve $FEV_1 \geq 80$ beklenen) % 6.9 ve orta KOAH için ise ($FEV_1/FVC < 0.7$ ve $FEV_1 \leq 80$) % 6.6 dır. KOAH A.B.D ve Avrupa'da ölüme yol açan 4. nedendir ve KOAH mortalitesi kadınlarda 20 yıl sonra iki kat daha fazla olacaktır (17). Günümüzde KOAH, astımdan daha maliyetli bir hastalıktır, ülkeye göre masrafların %50-75'i ataklara bağlıdır. Sigara içimi dünyada KOAH için en önemli risk faktörüdür. Diğer önemli risk faktörleri; mesleki maruziyet, sosyoekonomik durum ve genetik yatkınlıktır. KOAH değişik öyküler sonucunda oluşan bir hastalıktır ve her bir bireyde aynı neden rol almaz (18). Klinik olarak önemli KOAH gelişimi sigara içenlerin sadece %15-20'sinde olur. KOAH sıklıkla semptomlar başlamadan önceki dekatlarda oluşmaya başlar (19). Çocukluk ve adölesan

döneminde sigara içme ve tekrarlayan infeksiyonlar akciğer fonksiyonlarının gelişimini bozarak, erken erişkinlikte akciğer fonksiyonlarının daha düşük olmasına yol açabilir (20, 21). Bu anormal gelişim, genç sigara içicilerde sıklıkla kısalmış plato fazı ve KOAH riskinde artış ile ilişkilidir.

KOAH için risk faktörleri Tablo 1’de görülmektedir. Risk faktörleri insana ait faktörler ve maruziyetler olarak ayrılmıştır.

Tablo 1. KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri.

İnsana ait faktörler	Maruziyetler
Genetik faktörler	Sigara
Cinsiyet	Sosyoekonomik durum
Havayolu hiperreaktivitesi, Ig E ve astım	Mesleksel hava kirleticiler
	Çevresel hava kirleticiler
	Perinatal olaylar ve çocukluk çağı hastalıkları
	Tekrarlayan bronkopulmoner infeksiyonlar
	Diyet

2.3. KOAH’da Patoloji ve Patofizyoloji

KOAH, dört farklı kompartmanda patolojik değişiklikler içerir (santral hava yolları, periferel hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner vaskülarite). Bunlar her bir bireyde farklılıklar gösterir (22-26). Solunan zehirli partikül ve gazlar etken olmakla beraber, sigara KOAH için ana risk faktörüdür. İnflamasyona ek olarak akciğerde proteinaz ve antiproteinaz dengesizliği, oksidatif stres de KOAH patogenezinde önemlidir (27). Bu farklı patojenik mekanizmalar patolojik değişikliklere yol açar, bunlar da birbirini takip eden fizyolojik değişikliklere yol açar. Oluşan patolojik ve fizyolojik değişiklikler; mukus hipersekresyonu ve siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlılığı ve inflamasyon artışı, gaz değişim anormallığı, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler olarak sıralanabilir (28, 29).

2.4. KOAH Tanısı ve Ayırıcı Tanı

Öksürük, balgam üretimi, dispne veya hastalık için risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan bir hastada KOAH düşünülmelidir.

KOAH sinsi bir şekilde hızla ilerler, sıklıkla tanı konulamayan başlangıç fazından yıllar sonra tanı konulur. Klinik değerlendirmeden sonra varlığından şüphelenilir ve ardından yapılan basit spirometri ile doğrulanabilir. Akciğer grafisi ayırıcı tanıda yardımcıdır (Tablo 2).

Tablo 2. KOAH'ın Ayırıcı Tanısı (1).

Tanı	Özellikler
<ul style="list-style-type: none"> • KOAH 	<ul style="list-style-type: none"> • Orta yaşta başlangıç • Semptomların yavaş progresyonu • Uzun süreli sigara anamnezi
<ul style="list-style-type: none"> • Astım 	<ul style="list-style-type: none"> • Erken başlangıç • Semptomlarda değişiklik • Gece veya sabahın erken saatlerinde olan semptomlar • Alerji, rinit ve/veya ekzema • Aile öyküsü • Çoğunlukla geri dönüşlü olan hava akımı kısıtlılığı
<ul style="list-style-type: none"> • Konjestif kalp yetmezliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Oskültasyonda bazallerde ince raller • Göğüs filminde kardiyotorasik indeksin artışı • Pulmoner ödem • Pulmoner fonksiyon testlerinde hava akımı kısıtlılığı olmayan hacim kısıtlanması
<ul style="list-style-type: none"> • Bronşektazi 	<ul style="list-style-type: none"> • Çok miktarda pürülan balgam • Çoğunlukla bakteriyel infeksiyonla ilişkili • Oskültasyonda kaba raller • Akciğer grafisi/BT'de bronşlarda dilatasyon ve bronş duvarında kalınlaşma
<ul style="list-style-type: none"> • Tüberküloz 	<ul style="list-style-type: none"> • Tüm yaşlarda başlangıç • Göğüs filminde akciğer infiltrasyonu • Mikrobiyolojik doğrulama • Tüberkülozun yüksek lokal prevalansı
<ul style="list-style-type: none"> • Bronşiolitis obliterans 	<ul style="list-style-type: none"> • Sigara içmeyenlerde ve en erken yaşta başlangıç • Romatoid artrit anamnezi veya iritan gaz maruziyeti • Bronşiolitisi gösteren BT'de ekspiryumda hipodens alanlar
<ul style="list-style-type: none"> • Diffüz panbronşiolit 	<ul style="list-style-type: none"> • En fazla sigara içmeyen erkeklerde • Hemen hemen hepsinde sinüzit varlığı • BT ve akciğer grafisinde yaygın sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

Tam reversibl olmayan hava akımı kısıtlılığı bronşektazi, kistik fibroz ve tüberküloza bağlı fibrozla ilişkili olabilir. Ayırıcı tanıda bu hastalıklar düşünülmelidir. Erken yaşlarda (4. veya 5. dekat) hava akımı kısıtlılığı gösteren hastalarda, özellikle aile anamnezinde KOAH varsa α_1 -antitripsin yetmezliği araştırılmalıdır (1).

Tıbbi öykü

Anamnez birbirini takip eden sorularla değerlendirilmelidir: Öksürük, balgam çıkarma, dispne gibi semptomlar, daha önce astım tanısı alıp almadığı, alerji öyküsü ve diğer solunum hastalıkları, KOAH ve diğer solunum hastalıkları için aile anamnezi, ek hastalıklar, açıklanamayan kilo kaybı, sigara, mesleki ve çevresel maruziyet hikayesi sorgulanmalıdır.

Fizik muayene bulguları

Erken dönem KOAH'da fizik muayene bulguları sıklıkla normaldir (17). Hastalık ilerlediğinde bazı bulgular görülür hale gelmeye başlar, ileri evrelerde çoğu hemen hemen patognomoniktir. Muayene amacı KOAH'ın solunumsal ve sistemik etkilerinin varlığını ortaya koymak olmalıdır. Tüm hastaların solunum hızı, ağırlığı, boyu ve vücut kitle indeksi (BMİ) ölçülmelidir (1).

2.5. KOAH'ta Spirometrik Bulgular ve Evreleme

KOAH'daki en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuar akım hızlarında meydana gelen azalmadır (30). Ekspiratuar akım hızlarında meydana gelen bu azalma spirometrik incelemelerle ayrıntılı olarak gösterilebilir. Bu kısıtlanmanın ortaya konması için zorlu vital kapasite (FVC) manevrası kullanılır. Bu manevra, total akciğer kapasitesi (TAK) düzeyine kadar derin bir inspiriyum yapıldıktan sonra rezidüel volüm (RV) düzeyine kadar hızlı ve zor ekspirasyondan oluşur. Zorlu ekspirasyon sırasında oluşan ekspiratuar akım çeşitli faktörlerden etkilenir. Zorlu ekspirasyonda plevral ve alveolar basınçlar ağız basıncından yüksektir. Ekspirasyonun erken dönemi (zirve akım hızı- PEFR) efora bağımlıdır. Daha sonra alveollerden ağıza doğru basınç azalması meydana geldiğinden, intratorasik hava yollarındaki basınç, plevral basınca göre azalır. Bunun sonucunda hava yolları dinamik olarak kompresyona uğrar. Bu bölümdeki zorlu ekspiratuar akımlar efordan bağımsız olup akciğerin elastik geri çekilme (recoil) gücü, hava akımına karşı oluşan direnç ve kompresyona uğrayan hava yollarının elastik özellikleri ile belirlenir (31). Yüksek akciğer volümleri düzeyinde elde edilen maksimal akımlar (FEV₁, PEFR, FEF₂₅); trakea ve ana bronşlar gibi büyük hava yollarının akım özelliklerini yansıtır. Bunun yanında düşük akciğer volümleri düzeyinde elde edilen maksimal akımlar (FEF₂₅₋₇₅, FEF₅₀, FEF₇₅) periferik hava yolları hakkında bilgi verir. Obstrüktif hava

yolu hastalıklarından örneğin astımda hava akımının kısıtlandığı primer alan büyük ve orta çaplı hava yolları iken KOAH'da ilk etkilenen alan periferik hava yollarıdır.

Zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan birinci saniye ekspirasyon volümü (FEV_1) ölçümünün kolaylığı ve değişkenliğinin az olması nedeniyle hava yolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir (31). FEV_1 'in azalması hava yolları obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir (31). Bu nedenle hafif şiddette KOAH'da FEV_1/FVC oranı duyarlı bir indeks olarak kabul edilirken, orta-ileri dereceli KOAH'da FEV_1 değerinin hava yolundaki kısıtlanmayı daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. Dolayısıyla GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) KOAH'da hava akımının şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV_1 'in mutlak değeri ve FEV_1/FVC oranının birlikte değerlendirilme zorunluluğunu getirmiştir (Tablo 3). Hava akımı kısıtlılığı varlığını bronkodilatör sonrası $FEV_1/FVC \leq 0.7$ olması doğrular; hava akımı kısıtlılığı tam geri dönüşlü değildir.

KOAH, FEV_1 değeri göz önüne alınarak "hafif", "orta" ve "ağır" şeklinde sınıflandırılabilir. Son yıllarda yayınlanan ulusal ve uluslararası tanı ve tedavi rehberlerinde derecelendirme konusunda değişik öneriler sunulmuştur (Tablo 3). Örneğin ATS (American Thoracic Society) ve ERS (European Respiratory Society) KOAH'ı sınıflamak için FEV_1 'i dikkate almıştır (3, 32). BTS (British Thoracic Society) ise öksürük, balgam çıkarma ve fizik muayene bulgularını göz önüne alır (33).

Tablo 3. Stabil KOAH'da evreleme (35).

Evreleme sistemi		Hafif	Orta	Ağır	
ERS ⁽³²⁾ ¶ FEV ₁ ATS ⁽³⁾ FEV ₁ BTS ⁽³³⁾ FEV ₁ Öksürük Dispne Akciğer FM Diğer FM		< %70 > %50 beklenenin % 60-79 Sigara öksürüğü Minimal N N	% 50-69 % 35-49 beklenenin % 40-59 Öksürük ± balgam Egzersizde Hışıltılı solunum N	<%50 <%35 < beklenenin %40 Belirgin Egzersiz ± istirahat Egzersiz ± istirahat Hışıltılı solunum ± hiperinflasyon Siyanoz, ödem	
GOLD ⁽³⁴⁾	Evre 0: riskli* Spirometri normal	Evre I: Hafif FEV ₁ /FVC: <%70 FEV ₁ >%80 beklenen	Evre II A: Orta FEV ₁ /FVC: <%70 %50 < FEV ₁ <%80 beklenen	Evre II B: Orta FEV ₁ /FVC: <%70 %30 < FEV ₁ <%50 beklenen	Evre III: Ağır FEV ₁ /FVC: <%70 FEV ₁ <%30 beklenen

¶ Bronkodilatör sonrası FEV₁ değeri ölçümleri geçerlidir. FEV₁: 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm; FVC: zorlu vital kapasite. *öksürük, balgam veya dispnesi olan, sigara içen veya diğer hava kirleticilere maruz kalan hastalar.

Türk Toraks Derneği'ne göre ise FEV₁ > %70 ise hafif, %50-70 orta, %35-50 ileri, < %35 çok ileri KOAH olarak sınıflandırılmıştır (4).

Spirometri anamnezde sigara ve/veya çevresel veya mesleki hava kirlenme maruziyeti; ve/veya öksürük, balgam çıkarma veya dispne şikayeti olan tüm hastalara yapılmalıdır. Spirometrik sınıflandırma hastanın sağlık durumunu belirlemeyi sağlar (36); atakların gelişimini (37, 38) ve mortaliteyi (39) tahmin etmede yardımcıdır. KOAH'lı hastalarda, hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde solunum fonksiyon testleri diğer tüm laboratuvar yöntemlerinden üstündür ve geniş hasta popülasyonlarına uygulanacak şekilde tasarlanmıştır (40).

FEV₁'in tek bir ölçümünün, KOAH'ın kompleks klinik sonuçlarını tam olarak yansıtmadığı kabul edilmektedir. Hastalığın ağırlığını tam olarak gösteren bir evreleme sisteminin kullanılması istenmektedir, ancak henüz böyle bir yöntem bulunmamıştır.

FEV₁'e ek olarak BMİ (41, 42) ve dispne (43) sağ-kalım gibi sonuçları tahmin etmede fayda sağlamaktadır, bu ölçümler tüm hastaların değerlendirilmesi için tavsiye edilir. BMİ, kolay olarak ağırlığın (kg), boyun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilir. Değerin < 21 kg/m² olması ağır mortalite ile ilişkilidir.

2.6. KOAH Atağının Tanımı ve Sınıflandırılması

“Exacerbate”, Latince ‘exacerbare’ kelimesinden köken alır, anlamı “zor”dur, genellikle “kötü, çok kötüye ilerleme” anlamında kullanılır. Alevlenme

“Exacerbation”, hastalığın şiddetinde veya hastalığa bağlı semptomlardan birinde artış anlamına gelir.

KOAH atağında hastalığın normal seyrinde değişiklik, dispne, balgam ve/veya öksürük şikayetlerinde artış olup tedavide yeterli değişiklik yapılmasını gerektirir. Atakların sınıflandırmasında bir görüş birliği yoktur. Atağın ağırlığının ve sonuçlarının değerlendirildiği bir sınıflama şöyledir:

- Evre I: evde tedavi
- Evre II: hospitalizasyon gereksinimi
- Evre III: solunum yetmezliği oluşması

Atak hastaları değerlendirileceği zaman birkaç özellik dikkate alınmalıdır. Bunlar; KOAH ağırlığı, eşlik eden hastalıkların varlığı ve önceki ataklara ilişkin öyküdür. Fizik muayenede hemodinamiye ve solunum sistemine atağın etkisi değerlendirilmelidir (44, 45).

KOAH akut atağı, medikal literatürde çok çeşitli şekillerde tanımlanmıştır, kesin tanı hala tartışılan bir sorundur. 1999 yılında Aspen Akciğer Konferansı’nda, A.B.D ve Avrupa’da çalışan göğüs hekimleri akut KOAH atağı tanımı oluşturmuşlardır. KOAH’lı hastanın stabil durumunda ve normal günlük aktivitede ani bir bozulma, düzenli tıbbi tedavide değişiklik gereksinimi ve akut başlangıç olarak tanımlanmış ve ataklar şöyle sınıflandırılmıştır (46):

- Hafif: medikasyon ihtiyacında artma, kendi kendilerine idare etme.
- Orta: medikasyon ihtiyacı arttığı zaman ek medikal yardım istemeleri.
- Ağır: hastanın durumunda ani ve/veya hızlı kötüleşme, hospitalizasyon gerektirme.

Bununla birlikte, geçtiğimiz 10 yılda medikal literatürde yayımlanan çalışmaların çoğunda Anthonisen ve ark.nın tanımladığı kriterler kullanılmıştır. Anthonisen’in tanımlamasına göre aşağıdaki bulgulardan birisinin veya daha fazlasının bulunması gerekir: balgam pürülansında artış, balgam volümünde artış ve dispne kötüleşme (47). Atağın ağırlığı ise şu şekilde değerlendirilir:

- Tip I (ağır) üç semptomun hepsini,
- Tip II (orta) üç semptomun ikisini,

- Tip III (hafif) semptomlardan sadece birini ve aşağıdakilerden en az birini içerir: Son 5 gün içinde üst solunum yolu infeksiyonu, başka bir nedeni olmayan ateş, hışıltıda artış, artmış öksürük, solunum hızında veya kalp hızında bazale göre %20 artış.

2.7. KOAH'ta Atakların Önemi

KOAH'da mortalite ve morbiditenin çoğu ataklara bağlanabilir. Ataklara bağlı mortalite giderek artmaktadır (48). İngiltere'de tüm akut medikal başvuruların %10'unu oluşturur (49). Hastane mortalitesi %10'dur ve atağın ağırlığıyla ilişkilidir; özellikle, dirençli hipoksi, ileri yaş, malnütrisyon ve eşlik eden hastalıklarla ilişkilidir. Ek olarak yaşam kalitesinin kötü olduğu bilinen sık atak geçiren hastalarda mortalite önemlidir (50). Atak sıklığı son zamanlarda akciğer fonksiyonlarında hızlı azalmayla ilişkili bulunmuştur (51, 52). Sonuç olarak, ataklar ve çok ağır altta yatan hastalığı olan hastaların hastanede yatışları KOAH'ın doğrudan medikal maliyetinin %70'ini oluşturur (53). Bu yüzden KOAH atakları morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetinin önemli bir sebebidir.

KOAH'lı hastalarda akut atak yılda 1-3 kez görülür (15, 54). Bununla birlikte, atakların %50'si doktora bildirilir (54, 55). Bildirilen atakların %3-16'sı hastane başvurusu gerektirir (55, 56). Ağır KOAH'lı hastaların bu başvurulardaki hastane mortalitesi %3-10'dur (57, 58). Yüz seksen gün, 1 yıl ve 2 yıllık mortalite hastane başvurusundan sonra sırasıyla %13.4, %22 ve %35.6'dır (59). Yoğun bakım başvurusu olduktan sonra 65 yaşın üzerindeki hastalarda mortalite hızı %15 ile %30 arasında değişmektedir (60, 61). Ataktan sonra fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde geçici bir bozulma beklenmektedir (50). Bir çalışmada ataktan 35 gün sonra hastaların sadece %75'inde tepe akım hızının normal düzeye döndüğü, ataktan 91 gün sonra hastaların %7'sinde tepe akım hızının bazal değerine hala dönmediği bildirilmiştir (15). Altı aylık takipte hastaların yarısı hastaneye en az bir kez daha başvurmuştur (58).

KOAH'lı hastalarda atak riski, aktif sigara içiciler arasında en yüksektir. Sigarayı bırakma atak sıklığını neredeyse 1/3 oranında azaltır (62). Sık atak geçiren hastalar FEV₁'de çok daha hızlı düşüş gösterirler (52). Donalson ve ark. orta-ağır KOAH'lı (ortalama FEV₁ yaklaşık 1.0 L) 109 hastayı 4 yıl boyunca izlemiş ve 757

KOAH atağı gözlemişlerdir. Çok sık atak geçiren ($\geq 2.9/y$) hastaların, atak sıklığı $< 2.9/yıl$ olan hastalara göre hem FEV₁ (40-32 ml/y) hem de PEF'de (2.9-0.7 L/dk/y) çok daha hızlı düşüşler gösterdiği saptanmıştır (52).

Sık atak geçiren hastaların ($> 3/y$) yaşam kaliteleri de kötüdür (49).

Hızla geri dönebilen astım ataklarının aksine KOAH atağının iyileşme süresi ortalama 7 gündür (15). Ağır ataklı hastaların iyileşme süresi daha uzundur ve ağır atak akut solunum yetmezliğine neden olabilir. KOAH atağı hospitalizasyonu ile ilgili mortalite yüksektir. 1996'da A.B.D'de ülke çapında yatan hastaların ele alındığı kesitsel çalışmada, 40 yaşın üzerindeki 71130 hasta KOAH atağı tanısıyla taburcu olmuş ve hastane mortalitesi %2.5 bulunmuştur (63). Hastane mortalitesi yoğun bakım gerektiren hastalar arasında %20'dir (64, 65). Yüksek mortalite riski ile ilişkili faktörler: ileri yaş, yüksek APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skoru, başvuru öncesi düşük fonksiyonel durum, düşük PaO₂/FiO₂, hiperkapni, düşük serum albümin düzeyi, düşük BMİ ve kor pulmonale varlığıdır (66, 67).

Yoğun bakım ünitesine başvurma uzun süreli mortalitenin kötü olacağına işaret eder; 1 yıllık mortalite %48, 3 yıllık mortalite %64 olarak bildirilmiştir (68). KOAH atağı ile başvuran hastaların yaklaşık yarısı 6 ay içinde tekrar başvurur, %70'i ise taburcu olduktan sonra 1 yıl içinde tekrar başvurur (67, 69). KOAH atağı ile başvuran hastalar bazı değiştirilebilen risk faktörlerine sahiptir (örn. influenza için aşı, pulmoner rehabilitasyon, kronik hipokseminin yetersiz tedavisi, sigara içimine devam etme veya pasif sigara maruziyeti gibi) (64).

2.8. KOAH Atağının Sebepleri

KOAH ataklarının en az %80'i infeksiyonlardan köken alır. Bu infeksiyonların %40-50'si bakteriler, %30'u virüsler, %10'u atipik bakterilere bağlıdır (Tablo 4).

Hastaların %10-20'sinde birkaç infeksiyöz ajanın birlikteliği görülür (70).

Tablo 4. Akut KOAH ataklarının infeksiyöz nedenleri.

Bakteri	Virüs	Atipik bakteri
Tiplendirilemeyen <i>Haemophilus influenza</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobacteriaceae <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Rhinovirus Influenza Coronavirus Adenovirus Respiratory syncytial virus	<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (nadir) Legionella

İnfeksiyonlardan sonra KOAH atağını başlatan en sık 2. nedenin çevresel faktörler ve hava kirliliği olduğu düşünülmektedir. A.B.D ve Avrupa’da yapılan çalışmalarda solunabilen partiküllerin (<10µm) sayısı ve havadaki "ozon" miktarı arttığı zaman KOAH atağı için hastaneye başvuru oranının arttığı gösterilmiştir (71, 72). Yine sülfür dioksit ve nitrojen dioksit gibi kirleticiler de KOAH atağına katkıda bulunmaktadır (73). Artmış hava kirliliğinin KOAH atağı ve hastane başvurusunun hafif artışı ile ilişkili olması epidemiyolojik verilerde gösterilmesine rağmen, mekanizması pek bilinmemektedir. Avrupa yapılan bir çalışmada hava kirleticilerin günlük düzeyinin 50µg/m³ artması halinde SO₂ (RR 1.02), NO₂ (RR 1.02) ve ozonun (RR 1.04) KOAH’ın hastane başvurusu rölatif riskini artırdığı görülmüştür (72).

KOAH ataklarının yaklaşık 1/3’ünde tanımlanabilen başlatıcı neden bulunmaz. KOAH atağı sırasında akut solunum yetmezliği kardiak iskemi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, pnömoni, pnömotoraksa bağlı olabilir (78).

2.9. KOAH Atağında Tanısal Testler

KOAH atağının tanısı klinik bir tanıdır, atağın varlığını gösteren tanısal test yoktur. Olası ataklı hastanın değerlendirilmesi, epizodun ağırlığının değerlendirilmesine ve semptomlardaki kötüleşmenin diğer nedenlerinin dışlanmasına dayanır. Öykü ve fizik muayene şarttır. Özellikle solunumun değerlendirilmesi önemlidir; solunum hızı, yardımcı kasların kullanımı ve siyanoz, flepping tremor, konfüzyon gibi solunum yetmezliğini gösteren bulgular araştırılmalıdır.

Anamnez, muayene, akciğer grafisi, EKG gibi basit testlerle çoğu ayırıcı tanı elenebilir. Çoğu rehberlere göre hastalarda tam kan sayımı, elektrolit düzeyleri, EKG, akciğer grafisi ve arter kan gazı analizi tavsiye edilir (70-73). Teofilin

seviyeleri bu ilacı kullanan hastalarda istenebilir, balgam pürülansı olanlarda ise balgam kültürü ve antibiyotik duyarlılık testleri faydalıdır. Spirometri ve tepe akımı, akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde genellikle yardımcı değildir (77).

Ağır KOAH atağını gösteren fizik bulgular şunlardır:

- Torakoabdominal solunum
- Yardımcı solunum kaslarının kullanımı
- Mental durumda bozulma
- Hipotansiyon
- Sağ kalp yetmezliği bulguları

Ağır atak sıklıkla FEV₁'in <1 L (veya PEF <100 L/dk) oluşu ile ilişkilidir. Ama bu değerler stabil ağır KOAH'da da görülebilir. Bu yüzden KOAH değerlendirilmesinde FEV₁ ve PEF (başvuru anında ve tedaviye cevapta) ölçümleri astım değerlendirilmesinden daha az kullanılmaktadır (78).

Yine de, bir çalışmada FEV₁'in beklenen değerlerin %40'ından düşük oluşunun, hastaneye yatış ve nüks yönünden yüksek risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur (79). FEV₁, pH ile korele, PaCO₂ ile ters yönde koreledir, FEV₁ değeri beklenenin %35'inden büyük olduğunda hiperkapni olası değildir (80). Ayrıca FEV₁ değerinin ölçümü, yoğun bakım ihtiyacının tahmin edilmesinde yardımcı olabilir (81).

Başlangıç tedavi stratejisine karar vermede ve hastaneye yatış gerekip gerekmediği kararında, ağırlığın değerlendirilmesi faydalıdır. Evde yapılamayacak tedavi, eşlik eden hastalıklar ve uygun sosyal desteğin olmadığı durumlarda hastaneye yatırmak gerekir. Arter kan gazında CO₂'den ziyade pH, alveoler ventilasyondaki değişikliği yansıtan önemli bir belirteçtir. GOLD verilerine göre pH < 7.30 olması, yaşamı tehdit eden atağı gösterir. Hastaneye başvuru gereksinimi ile ilgili benzer tavsiyeler rehberlerde de bulunmaktadır (77-79).

2.9.1. Akciğer Grafisi

Rutin akciğer grafisi akut KOAH atağı olan hastaların başlangıç değerlendirmesinde yardımcı olmaktadır. Gözlemsel çalışmalar akut KOAH atağı olan hastaların göğüs filmlerinin %16-21'inde tedavi ile önemli değişiklikler

olduğunu göstermektedir (44, 82, 83). Akciğer grafisi, KOAH atağı semptomları gösteren hastaların yaklaşık 1/5'inde önemli anormallikleri açığa çıkarır. Bir çalışmada 685 acil servis başvurusunda, KOAH atağı hastalarının %16'sında radyografik anormallikler saptanmıştır (82). KOAH atağı olan 107 hastanın olduğu diğer bir çalışmada, hastaların %16'sında radyografik anormallik saptanmış ve bu anormalliklerin yaklaşık yarısının klinik olarak önemli olduğu düşünülmüştür (örn. konjestif kalp yetmezliği veya pulmoner infiltratlar) (82).

2.9.2. Arter Kan Gazı Analizi

Atağın ağırlığının değerlendirilmesinde yardımcıdır. Hipoksemi ve hiperkapninin derecesini değerlendirmede uygundur. Puls oksimetreyle ölçülen oksijen saturasyonuna kıyasla hipoksemi ve hiperkapni derecesini belirleme fırsatı sağladığından atak hastalarının değerlendirilmesinde arter kan gazı analizi tercih edilmelidir. Bu analiz, ek mekanik ventilasyon desteği gerekip gerekmiyeceğini gösteren değerli bilgiler de sağlar (36). KOAH atağındaki hastaların %20-47'si hiperkapni ile başvurur (84, 85). Örneğin, pH <7.30-7.35 veya PaO₂ <50 mmHg olması yoğun bakım gerektirir ve invazif olmayan veya invazif ventilatör desteği gerekebilir (86). Aksine, pH >7.35 olduğu zaman noninvazif mekanik ventilasyon (NİMV), hafif ataklı hastalarda prognozun iyi olması nedeniyle ek düzelleme yapmaz (87). Diğer yandan çok ağır solunumsal asidozu olan hastalar, NİMV'den fayda görmezler ve invazif ventilasyon gerektirirler (88).

2.9.3. Spirometrik Testler

Akut atak hastalarında, spirometrinin tedavi yaklaşımını etkilemediğinin gösterilmesinden bu yana, bu hastalarda akciğer fonksiyonlarının (ya spirometri ya da tepe akım hızı) rutin ölçümleri önerilmemektedir (35).

Tablo 5'te atağın ağırlığına göre yapılacak klinik değerlendirme ve tanısal işlemler görülmektedir (2).

Tablo 5. KOAH atağı hastalarında klinik anamnez, fiziksel bulgular ve tanısal işlemler.

	Evre I	Evre II	Evre III
<ul style="list-style-type: none"> Klinik anamnez 			
Eşlik eden hastalıklar*	+	+++	+++
Sık atak hikayesi	+	+++	+++
KOAH ağırlığı	hafif/orta	orta/ağır	ağır
<ul style="list-style-type: none"> Fiziksel bulgular 			
Hemodinamik değerlendirme	stabil	stabil	stabil/unstabil
Yardımcı solunum kasları kullanımı, takipne	yok	++	+++
Tedaviye başladıktan sonra semptomların devamı	yok	++	+++
<ul style="list-style-type: none"> Tanı prosedürleri 			
Oksijen saturasyonu	evet	evet	evet
Arter kan gazı	hayır	evet	evet
Göğüs filmi	hayır	evet	evet
Kan testleri	hayır	evet	evet
Serum ilaç konsantrasyonları [±]	uygulanabilirse	uygulanabilirse	uygulanabilirse
Balgam gram boyama ve kültürü	hayır [§]	evet	evet
Elektrokardiogram	hayır	evet	evet

+ olması olası değil, ++ olması olası, +++ olması çok olası. *atakta kötü prognoz ile ilişkili en yaygın komorbid durumlar; konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, diabetes mellitus, karaciğer ve böbrek yetmezliğidir. ·kan testleri kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını içerir. ±serum ilaç konsantrasyonlarına, eğer hasta teofilin, warfarin, karbamazepin, digoksin kullanmaktaysa dikkat edilir. §eğer hasta son zamanlarda antibiyotik kullanmışsa dikkat edilir.

2.10. KOAH Atağında Tedavi Yaklaşımları

Atak hastasının farmakolojik tedavisi stabil hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlara benzer, ancak sistemik kortikosteroidlerle desteklenir (7-14).

Atak tedavisi, Tablo 6, 7 ve 8'de görüldüğü gibi hastaların klinik prezentasyonuna göre değişir (2).

Orta ve ağır KOAH atağı ile yatırılan hastalarda PaO₂, PaCO₂ ve pH'yı ölçmek için ve solunum yetmezliğini değerlendirmek için arter kan gazı analizi yapılmalıdır. Hastaların takibi sırasında, oksijen düzeyini ayarlamak için SaO₂ izlemi yapılmalıdır. Yatan hastalarda doku hipoksisini önlemek ve hücre oksijenasyonunu korumak amacıyla PaO₂ >60 mmHg veya SaO₂ >%90 değerleri sağlanmalıdır. Oksihemoglobin disosiyasyon eğrisine bağlı olarak, PaO₂'de 60 mmHg'dan daha yüksek düzeyi sağlamak için verilen ek 1-2 lt/dk oksijen CO₂ retansiyon riskinde artışa ve respiratuar asidoza neden olabilir (89). CO₂ retansiyonu meydana gelirse hasta asidemi yönünden takip edilmelidir. Asidemi meydana gelirse invazif veya noninvazif mekanik ventilasyon düşünülmelidir.

Tablo 6. Evre I - Ayakta Tedavi.

Hasta eğitimi	Inhalasyon tekniğinin kontrolü Hava haznesinin kullanımını gözden geçirmek
Bronkodilatörler	Kısa etkili β_2 -agonist [‡] ve/veya ipratropium ölçülü doz inhalerin hazne veya nebulizer ile verilmesi Eğer hasta birini kullanamıyorsa uzun etkili bronkodilatör eklenmesi
Kortikosteroidler (doz farklı olabilir)	Prednizon 30-40 mg/gün, oral olarak, 10-14 gün İnhale kortikosteroid kullanımı
Antibiyotikler	Balgam özellikleri* değişmiş hastalarda başlanabilir Antibiyotik seçimi lokal bakteriyel direnç paternlerine göre olmalıdır Amoksisilin/ampisilin [¶] , sefalosporinler Doksisiklin Makrolidler [§] Önceki antibiyotik tedavisi başarısız olmuşsa: Amoksisilin/ klavulanat Solunumsal florokinolonlar ^f

[‡]salbutamol (albuterol); [¶]pürülans ve/veya volüm; [¶]bakteriyel β -laktamazın lokal prevalansına göre; [§]azitromisin, klaritromisin, diritromisin, roksitromisin; ^fgatifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin

Tablo 7. Evre II - Hastanede Yatan Hastalar İçin Tedavi.

Bronkodilatörler	Kısa etkili β_2 -agonist ve/veya ipratropiyum ölçülü doz inhalerin hazne veya nebulizer ile verilmesi Destek O ₂ (eğer SaO ₂ <%90 ise)
Kortikosteroidler	Eğer hasta oral alımı tolere ederse, prednizon 30-40 mg/gün, 10-14 gün Eğer oral alımı tolere edemezse, aynı dozda, İ.V., 14 gün İnhale kortikosteroidin ölçülü doz inhaler veya nebulizer ile verilmesi
Antibiyotikler (lokal bakteri direnç paternlerine göre)	Balgam özellikleri değişmiş* hastalarda başlanabilir Antibiyotik seçimi lokal bakteri direnç paternlerine göre olmalıdır Amoksisilin/klavulanat Solunumsal florokinolonlar (gatifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) Eğer psödomonas türleri ve/veya enterobakter türlerinden şüpheleniliyorsa kombinasyon tedavisi

*pürülans ve/veya volüm

Tablo 8. Özel veya Yoğun Bakım Ünitesi Gerektiren Hastalarda Tedavi.

O ₂ desteği	Ventilatuar destek
Bronkodilatörler	Kısa etkili β_2 -agonist ve/veya ipratropiyum ölçülü doz inhalerin hazne veya nebulizer ile verilmesi, her 2-4 saatte bir 2 puf Ventilatör takibinde ise, ölçülü doz inhaler Uzun etkili β_2 -agonist
Kortikosteroidler	Eğer hasta oral alımı tolere ederse, prednizon 30-40 mg/gün, 10-14 gün Eğer oral alımı tolere edemezse, aynı dozda, İ.V., 14 gün İnhale kortikosteroidin ölçülü doz inhaler veya nebulizer ile verilmesi
Antibiyotikler (lokal bakteri direnç paternlerine göre)	Antibiyotik seçimi lokal bakteri direnç paternlerine göre olmalıdır. Amoksisilin/klavulanat Solunumsal florokinolonlar (gatifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) Eğer psödomonas türleri ve/veya enterobakter türlerinden şüpheleniliyorsa kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.

2.10.1. Oksijen

KOAH atağı ile hastanede yatan hastaların çoğunda ağır hipoksemi vardır. Ventilasyon/perfüzyon dengesizliği bunun başlıca sebebidir. Bu durum tipik olarak düşük akımda uygulanan O₂ (≤ 4 L/dk nazal kanül ile) tedavisine yanıt verir. Pulmoner tromboembolizm, pnömoni veya kardiyojenik pulmoner ödem gibi alternatif tanılar yüksek akımda oksijen tedavisi gerektirir (78).

Akut atak sırasında solunum yetmezliğinin kötüleşmesinin en önemli riski eş zamanlı hiperkapni ve hipoksemi gelişmesidir (82). Bütün hastalarda oksijen verilmesinin potansiyel terapötik faydaları vardır. Bunlar; pulmoner vazokonstriksiyonun tedavisi, sağ kalp yükünün azaltılması, eğer varsa miyokardiyal iskeminin azaltılmasıdır. Oksijen verilmesi, akut atakta standart tedavinin bir parçası haline gelmiştir. Ancak bazı klinisyenler bu grup hastalara oksijen verildiği zaman hiperkapni ve respiratuar yetmezliğin kötüleşmesinden endişe duyarlar. Birkaç gözlemsel çalışmada, akut ataklı hastalara O₂ verilmesi sırasında PaCO₂'de artış gösterilmiştir. Bununla birlikte, iki güncel küçük çalışmada (n=34 ve n=18) oksijen verilmesinin güvenliliği hakkında endişeleri gideren sonuçlar elde edilmiştir. İlk çalışmada PaO₂'yi 60 veya 70 mmHg üzerinde tutmak için verilen oksijen tedavisi ile, hastalarda önemli hiperkapniye sekonder majör komplikasyonlar (ağır semptomatik asidoz, hipotansiyon, semptomatik kardiyak aritmi) görülmemiştir (90). İkinci çalışmada, iki grup karşılaştırılmış, SaO₂ >%90 tutacak şekilde 24 saatte Venturi maskesi veya nazal yolla oksijen verilen iki grup karşılaştırılmıştır (91). Her iki yolla verilen oksijende, arteriyel CO₂ veya pH'da önemli değişiklik yapmaksızın, PaO₂'de benzer düzeyde iyileşme sağlamıştır. Bu verilere ve önceki literatürlere göre, atak sırasında eş zamanlı hiperkapni ve hipoksemisi bulunan hastalarda, respiratuar asidoz ve hiperkapninin artma riskinden dolayı kontrollü oksijen tedavisinin kullanımından vazgeçilmemelidir (92).

Ancak hastalarda yüksek akım arteriyel oksijen taşıma kapasitesi şart olduğu zaman (örn. nonpulmoner organ yetmezliği varlığında) veya düşük akım oksijene rağmen ağır hiperkapni devam ediyorsa NIMV düşünülmelidir (78).

2.10.2. Bronkodilatör Ajanlar

Akut atakta inhaler β_2 agonist kullanımıyla ilgili yakın zamanda yayınlanmış birçok literatür vardır, ancak hiçbirinde plasebo ile bu ajanlar karşılaştırılmamıştır (35, 93). Kısa etkili β_2 agonistler antikolinerjiklerle karşılaştırıldığında her iki tür tedavide de atak sırasında FEV₁'de önemli düzelmeler olduğu görülmüştür. Her iki ajan da tüm parenteral yolla verilen bronkodilatörlerden (parenteral metilksantin ve sempatomimetikler) daha iyidir. Antikolinerjik ajanlar güvenli ilaçlar olup kolay tolere edilebilen yan etki profiline (tremor, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu) sahiptirler. Kısa etkili β_2 agonistlerin yan etkileri ise tremor, baş ağrısı, bulantı, kusma, çarpıntı, kalp hızında ve kan basıncında değişikliklerdir. Bu yan etkiler, atak sırasında bronkodilatör ajanların seçiminde önemli bir nokta olabilir.

Güncel bir makalede başlangıç ajanın dozu maksimuma ulaşır ulaşmaz ikinci inhaler bronkodilatör ajan (örn. antikolinerjik veya kısa etkili β_2 agonist) eklenmesinin faydalı olduğu belirtilmiştir (94). Bununla birlikte, sistematik derlemelerde bu tavsiyeyi doğrulayan güçlü bir kanıt yoktur (93). Yapılan bir çalışmada, aminofilin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hospitalizasyon hızında düşme görülmüş, ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (95). Güncel derlemelerde atak hastalarında metilksantin rutin kullanımının desteklediği hiçbir kanıt yoktur (96). Metilksantinler atak sırasında FEV₁'de fark edilebilir bir iyileşme yapmamakta buna karşılık önemli yan etkiler oluşturmaktadır (bulantı, kusma, baş ağrısı, aritmi, felç gibi).

Akut KOAH atağında uzun etkili β agonistlerin (salmeterol ve formoterol) kullanımıyla ilgili çok sınırlı veri mevcuttur. İki güncel küçük çalışmada, hafif KOAH atağı sırasında kısa ve uzun etkili ajanlar karşılaştırıldığında, FEV₁ ölçümlerinde uzun etkili ajanlarla kısa etkililerin benzer etkiler yaptığı gösterilmiştir (97, 98). Ataklarda birinci basamak tedavi olarak bu ajanların tavsiye edilmesinden önce ek kanıtlara ihtiyaç vardır.

Güncel bir meta analizde, hava akımı obstrüksiyonlu hastaların tedavisinde ölçülü doz inhaler (ÖDİ) ve nebulizer aracılığıyla verilen bronkodilatör dağıtımının eşit olduğu bulunmuştur (99). Çoğu çalışmada, ÖDİ ile bronkodilatör uygulaması

için hazneler kullanılmıştır ve akut hava akımı obstrüksiyonunun tedavisinde haznelerin kullanımı tavsiye edilmektedir.

2.10.3. Steroidler

Ataklar hava yolu enflamasyonunda artış ile ilişkilidir, bu yüzden antiinflamatuvar kortikosteroid tedavisinin kullanımı mantıklıdır (100, 101). KOAH atağı hastalarında nötrofil, tümör nekrozis faktör-alfa ve IL-8 yükselir (102, 103). Sistemik steroidlerin, diğer faydaları yanında KOAH atağının inflamatuvar komponentini azalttığı düşünülmektedir. Örneğin, metilprednizolon (0.8 mg/kg) infüzyonundan 90 dakika sonra, inspiratuvar direnç ve intrinsik pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEPi) ventile KOAH hastalarında önemli oranda düşmektedir (104). KOAH atağında steroid tedavisinin uygulandığı 7 randomize, plasebo kontrollü çalışma Tablo 9’da gösterilmiştir (7-11,13-14).

Tablo 9. KOAH atağında kortikosteroidlerle yapılan randomize kontrollü çalışmalar (78).

İlk yazar (yıl)	n	Yer	Steroid Rejimi	Steroidin Faydası
Albert ¹⁰ (1980)	44	Yatan hastalarda	Metilprednizolon 0.5 mg/kg her 6 saatte bir, 3 gün	FEV ₁ 'de daha fazla düzelme
Emerman ¹⁴ (1989)	96	Acil servis	Metilprednizolon 100 mg İV, bir kez	Fayda saptanmamış
Bullard ⁷ (1996)	113	Acil servis	1- Hidrokortizon 100 mg İV her 4 saatte bir, 4 gün 2- Eğer 4 günden önce taburcu edilirse, 4 günlük total tedavi için prednizon 40 mg	FEV ₁ 'de daha fazla düzelme
Thompson ¹¹ (1996)	27	Ayakta tedavi edilen hastalarda	Prednizon dozları şöyle azaltılarak; 60 mg X 3gün, sonra 40 mg X 3gün, sonra 20 mg X 3 gün	FEV ₁ 'de daha fazla düzelme PaO ₂ 'da daha fazla düzelme
Niewoehner ⁹ (1999)	271	Yatan hastalarda	Metilprednizolon 125 mg her 6 saatte bir 3 gün, sonra prednizon 2 veya 8 haftada azaltılmış	FEV ₁ 'de daha fazla düzelme Daha kısa hastanede kalış Daha az tedavi başarısızlığı Uzun sürede steroidin azaltılmasının ek faydası olmadı
Davies ⁸ (1999)	56	Yatan hastalarda	Prednizon 30 mg X 14 gün	FEV ₁ 'de daha fazla düzelme Daha kısa hastanede kalış
Aaron ¹³ (2003)	147	Acil servis/ ayakta tedavi edilen hastalar	Prednizon 40 mg X 10 gün	FEV ₁ 'de daha fazla düzelme Daha kısa hastanede kalış Daha düşük nüks hızı Dispne skorlarında düzelme

Bu çalışmalarda farklı steroid dozları ve tedavi süreleri uygulanmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte, bazı genel sonuçlar çıkarılması mümkündür. Yedi çalışmanın 6'sında steroidler faydalı bulunmuştur. Sadece 1 çalışmada plasebo steroide üstün bulunmuştur (14). Bununla birlikte, bu çalışmada acil serviste intravenöz steroidin sadece tek dozu kullanılmıştır. Steroidlerin daha uzun süre kullanıldığı diğer tüm çalışmalarda ise tedavinin fayda sağladığı görülmüştür.

Bir derlemede, oral veya parenteral kortikosteroidin atağın ilk 72 saatine kadar akciğer fonksiyonlarında düzelme hızında artışa yol açtığı, ancak bu faydanın 72 saatten sonra devam etmediği bildirilmiştir (105). Geniş bir çalışma olan SCCOPE (Systemic Corticosteroids in COPD Exacerbations) çalışmasında, plasebo ve steroid verilen 2 grup hasta (toplam 271 hasta) karşılaştırılmıştır (9). Steroid alan hastaların tümüne ilk 3 gün 125 mg İV. metilprednizolon her 6 saatte bir verilmiş, daha sonra tedavi prednizon 60 mg/gün'e değiştirilmiş ve giderek azalan dozlarda uygulanıp 2 veya 8 haftada sonlandırılmıştır. Steroid grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında 30 günde ilk tedavi başarısızlığı hızında önemli bir azalma (%23, %33, p=0.04) ve 90 günde (%37, %48, p=0.04) tedavi başarısızlığı oranında düşme saptanmıştır. Tedavi başarısızlığı oranları 6 ayda önemli bir farklılık göstermemiştir. Steroid alan grupta FEV₁'de önemli düzelme, hastanede kalış süresinde kısalma ve daha düşük oranda tedavi başarısızlığı gözlenmiştir. Uzun sürede azaltılarak kesilen steroidin ek fayda sağlamadığı gözlenmiş olup bu grupta enfeksiyon hızındaki artışa olan eğilim de önemli bulunmamıştır. Steroidler göreceli olarak iyi tolere edilmiş ve en sık yan etki hiperglisemi olarak bildirilmiştir.

Acil serviste steroid tedavisi başlanıp, ayakta devam edilen hastalarda yapılan bir çalışmada 10 gün süreli ve 40 mg/gün dozunda prednizon tedavisinin plaseboya kıyasla etkili olduğu gösterilmiştir (13).

Steroid sürelerinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise, 3 gün (İV MP (metilprednizolon) 0.5 mg/kg 4X1) ve 10 gün (ilk 3 gün aynı MP dozu ve doz protokole göre 7 günde giderek azaltılır) kortikosteroid alan akut KOAH atağındaki 2 grup hastada, FEV₁ ve PaO₂ üzerine etkiler araştırılmıştır. Her iki grupta sonuçlarda

iyileşme olmuştur, ama 10 günlük rejim grubunda FEV₁, PaO₂, FVC'de daha yüksek seviyede düzelme, dispnede daha fazla azalma görülmüştür (12).

Atak sırasında steroidlerin kullanıldığı çoğu çalışma hospitalizasyon gerektiren hastalarda yapılmıştır, sadece birkaç çalışma ayakta tedavide steroidlerin rolünü araştırmıştır. Randomize kontrollü bir çalışma, hospitalizasyon gerektirmeyen akut KOAH atağındaki 27 hastada yapılmıştır (11). Hastalar 9 gün oral prednizon veya plaseboyu azalan dozlarda almışlardır (diğer tedavilerin kullanımına devam edilmiş, β_2 agonist kullanımları artırılmıştır). Prednizon grubunda FEV₁, PaO₂ ve PEF'de daha hızlı düzelme görülmüş, tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında daha az tedavi başarısızlığı (p=0.002) ve dispne skorlarında daha hızlı düzelme eğilimi göstermiştir.

Akut KOAH atağında sistemik steroidlerle inhaler steroidlerin etkisini karşılaştıran, Maltais ve ark.nın yaptığı randomize çalışmada ise, ağır olmayan KOAH atağındaki 199 hastanın 72 saatlik tedavisinde ya oral prednizon (30 mg, günde 2 kez) ya nebulize budesonid (2 mg, günde 4 kez) veya plasebo verilmiştir (106). Mekanik ventilasyon veya yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar, pH <7.3, PaCO₂ >70 mmHg veya destek O₂ tedavisine rağmen PaO₂ <50 mmHg olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hem prednisolon hem de budesonid tedavisiyle hava akımındaki düzelmelerin plasebodan daha iyi olduğu, oral ve inhaler tedavi arasında ise fark olmadığı saptanmıştır.

Farklı steroid preparatlarının etkisini araştıran Li ve ark.nın yaptığı randomize çalışmada, KOAH atağı geçiren 142 hastaya ya metilprednizolon ya da deksametazon verilmiştir (107). Bu tedavi, doz azaltılarak 7-14 gün verildikten sonra, 2-3 hafta prednizon ile devam edilmiştir. Tüm hastalara steroide ek olarak O₂, bronkodilatör ve antibiyotik tedavisinin uygulandığı bu çalışmada, en büyük yarar metilprednizolon grubunda görülmüştür. Beklenen FEV₁ yüzdesi %47'den %68'e yükselmiştir.

Sistemik steroidler ataklarda tedavinin köşe taşıdır ancak hafif atakta tek başına bronkodilatör tedaviyle cevap alınabilmektedir. İki sistematik derlemede çok sayıda randomize çalışma özetlenmiş, steroidlerin FEV₁'de erken dönemde belirgin düzelme sağladığı sonucuna varılmıştır (108, 105). Bununla birlikte,

oksijenasyondaki düzelme ve hastanedeki kalış süresi üzerindeki etkiler çok çeşitli olup ve mortaliteye faydasını destekleyen kanıt yoktur. Yine de, steroidlerin kullanımını takip eden atakla aradaki süreyi uzatabilirler (109, 15). GOLD rehberi 10-14 gün süresince 30-40 mg prednizon dozunun sürekli verilmesini tavsiye eder (1). Azaltılarak verilen dozların astımda ek faydası olmazken KOAH'da bununla ilgili çalışma yapılmamıştır (110).

Sistemik kortikosteroidlerin yüksek dozları KOAH atağıyla yatan hastalarda ve ayakta tedavi edilen hastalarda standart bir tedavi haline gelmiştir ve düşük dozlar bazı steroid bağımlı hastalarda uzun bir dönem verilebilmektedir.

Kortikosteroid tedavisinin adrenal yetmezlik, osteoporoz, peptik ülser hastalığı, katarakt, ciltte incelme, hipertansiyon, diabet, infeksiyon, psikoz ve hiperadrenokortikosizme neden olduğuna inanılmaktadır. Bu komplikasyonların hepsi kesin olarak kortikosteroid tedavisine bağlı değildir, ancak güçlü ilişkisi olduğu ispatlanmıştır, komplikasyonların insidansı ve ağırlığı genellikle bilinmemektedir. Farklı hastalıklar kortikosteroid komplikasyon riskinin daha az veya daha fazla olmasında rol oynayabilir. KOAH'ın önemli özellikleri şunlardır: 1) hastalar yaşlı olma eğilimindedir; 2) hemen hemen hepsi önemli miktarda sigara içicisidirler; 3) çok ağır hastalığı olanların yaşam beklentisi kısadır; 4) çoğu düşük kümülatif dozda kortikosteroid almışlardır. Dolayısıyla kortikosteroidlere bağlı yan etkiler KOAH hastalarında görülebilmektedir (111).

2.10.4. Antibiyotikler

Akut KOAH ataklarının yaklaşık %80'ini infeksiyöz etyolojiler oluşturur, atakların antibiyotik tedavisiyle iyileşeceği umulmuştur. Anthonisen ve ark. akut atakta antibiyotik tedavisinin önemli bir faydası olduğunu göstermişlerdir; antibiyotik grubunda başarı oranı %68, plasebo grubunda ise %55 bulunmuştur (112). Yapılan bu çalışmada, atağın ağırlığını saptamada klinik kriterlerin önemi saptanmış, semptom veya bulgulardan var olanların sayısına göre atağın ağırlığı sınıflandırılmıştır (örn; artmış dispne, balgam volümü ve pürülansı). Atak sırasında 3 bulgunun da olduğu hastalar, klinik bulgulardan sadece bir veya ikisine sahip olan hastalara göre antibiyotikten daha fazla fayda görürler. Art arda yayınlanan meta analiz ve literatürlerde atak tedavisinde antibiyotiklerin faydası konusuna çok önem

verilmiştir (35, 115). Çok ağır ataktaki hastalar daha hafif ataklara göre antibiyotik tedavisinden daha fazla fayda görmektedir. Randomize kontrollü çalışmaların analizinde, antibiyotik ile tedavi edilen hastalar PEF değeri yönünden plasebo verilene kıyasla ortalama 10.75 L/dk daha fazla düzelme göstermişlerdir (113).

Psödomonas ve tiplendirilmeyen *H. influenzae* gibi organizmalar özellikle altta yatan ağır akciğer hastalığı olan ve $FEV_1 < \%50$ olan hastalarda saptanmaktadır (114). Aktif sigara içimi de *H. Influenzae* izolasyonunun yüksek riski ile ilişkilidir (114). Pürülan balgam hastalar tarafından subjektif olarak tanımlanır (objektif doğrulama standart renk grafiği aracılığıyla araştırmacı tarafından ayrılarak yapılır). Yapılan bir çalışmada, pürülan balgamın aktif infeksiyon varlığının çok yüksek bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır (115). Bu çalışmada, balgamın pürülan olduğu hastaların balgamlarında %84 oranında pozitif bakteri kültürü elde edilirken, mukoid balgam örneklerinin sadece %38'inde üreme olmuştur, $p < 0.0001$). Bu farklılık akut atak sırasında yükselmiş CRP seviyeleri ile koreledir. Stabil klinikte, her iki grupta da balgamda pozitif bakteri kültürü insidansı benzerdir. Pürülan (yeşil) balgam varlığı, yüksek bakteri yükü için %94.4 duyarlı ve %77 oranında özgülüdür.

İki güncel çalışmada ise, antibiyotik ile tedavi edilen hastalarda daha düşük başarısızlık oranları bulunmuştur (116, 117). Antibiyotik tipinin başarısızlık oranında farklılık oluşturduğu sonucuna varılmıştır. İlk çalışmada hastaların %50'sinde önemli miktarda bakteri bulunmuştur (116). En yaygın bakteri izolasyonu, 362 hasta vizitinde, hemofilus türleri, *Moraxella catarrhalis* ve *S. pneumoniae* idi. Relaps olan ve olmayan hastalarda atak tedavisi için verilen diğer ilaçlar (örn. bronkodilatör ve kortikosteroid) yönünden önemli farklılık yoktu. İlginç olarak, amoksisilin ile tedavi edilen hastalar hiç antibiyotik verilmeyen hastalara göre daha yüksek oranda nüks gösterdiler ($p=0.006$).

İkinci çalışmada akut KOAH atağının 224 epizodu araştırılmıştır (117). Birinci basamak ajan alan (amoksisilin, kotrimoksazol, tetrasiklin, eritromisin) hastalarda 3. basamak ajan alanlara göre (koamoksilav, azitromisin, siprofloksasin) daha fazla başarısızlık (sırasıyla %19 ve %7) görülmüştür ($p < 0.05$). Ayrıca 1. basamak ajan verilen hastalar ayakta tedavinin 2. haftasında, 3. basamak ajan verilenlere göre daha sık hospitalize edilmiştir (% 18 ve % 5.3, $p < 0.02$).

Bu bulguların aksine, yapılan güncel bir çalışmada, 2 yıllık bir periyotta 232 atağın kötü tedavi sonuçlarıyla ilişkili faktörlerinin tanımlanmasına çalışılmış; bu çalışmada, evde oksijen kullanımı ve atak sıklığının hastaların % 83.8'inde başarısızlıkla korele olduğu bulunurken, antibiyotik seçiminin tedavi sonucunu etkilemediği görülmüştür (118). Günde 1 kez 3-5 günlük tedavi, 7-10 günlük (BID veya TID) tedaviyle karşılaştırıldığında daha yüksek hasta uyumu gözlenmiştir.

Kronik bronşitli hastada akut alevlenmede atağın şiddetine göre antibiyotik seçimi aşağıdaki Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10. Kronik bronşitli hastada akut alevlenmenin şiddeti ve antibiyotik seçimi.

	Etkenler	İlk seçenek	Diğer seçenek
I. Akut trakeobronşit	Çoğunlukla viral	Antibiyotik	Semptomlar sürerse: makrolid veya tetrasiklin
II. Basit kronik bronşit atağı Dispne: hafif-orta FEV ₁ > %50 Balgamın miktar ve/veya pürülansında artma Alevlenme sayısı ≤ 4/yıl	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoksisilin Ampisilin Tetrasiklin Trimetoprim-Sülfametoksazol	β-laktam + beta-laktamaz inhibitörü Yeni makrolidler
III. Komplike kronik bronşit atağı Balgamın miktar ve/veya pürülansında artma + aşağıdakilerden herhangi biri: 1- ciddi dispne FEV ₁ < %50 Yaş > 55 2- altta yatan başka hastalık varlığı 3- atak sayısı <4/yıl	Aynı etkenler Beta laktamaz sorunu yüksek	Balgam kültür ve antibiyogramı	β-laktam + beta laktamaz inhibitörü 2-3. kuşak sefalosporin Yeni makrolidler Parenteral tedavi gerekebilir.
IV. Kronik bronşiyal enfeksiyon Bir yıl boyu sürekli pürülan balgam çıkarma	Yukarıdakiler + enterik bakteriler <i>P. aeruginosa</i>	Florokinolonlar Kinolonlar (siprofloksasin, yeni kinolonlar) II. grup için kullanılan diğer antibiyotikler Balgam ve antibiyogramı Parenteral tedavi gereklidir.	

2.10.5. Mukolitik Ajanlar

Akut KOAH atağında farklı mukolitik ajanların ele alındığı beş randomize kontrollü çalışma mevcuttur (35). Çalışmaların sonucunda, FEV₁'de düzelme veya atak süresinin kısalmasına etkileri olmadığı saptanmıştır. Mukolitikler kontroller ile karşılaştırıldığında semptomlarda hafif düzelme olduğu görülmektedir (119, 120). Sistemik derlemelerde, akut atak dışında KOAH'da, mukolitiklerin rutin kullanıldıklarında akut atak sayısında azalma ve hastalık gün sayısında azalma yaptıkları bulunmuştur (121, 122).

2.10.6. Göğüs Fizyoterapisi

KOAH atağı sırasında fizyoterapist/solunum terapistlerinin uyguladığı göğüs üzerine mekanik perküsyon, akciğer fonksiyonlarının ve semptomların düzelmesinde etkili değildir. Ayrıca, göğüs perküsyonundan sonra FEV₁'de geçici bir düşüklüğün bile olabileceği bildirilmiştir (35).

2.10.7. İnvazif Olmayan Pozitif Basıncılı Ventilasyon (NİMV)

Endotrakeal tüp aracılığıyla yapılan mekanik ventilasyon akut KOAH atağı hastalarında morbidite ve mortalite riskini artırır. Atak halindeki KOAH hastalarının ventilatör desteği için invazif olmayan mekanik ventilasyon makul bir fikir haline gelmiştir. Birkaç çalışmada NİMV'nin invazif MV (İMV) gereksinimini azalttığı ve muhtemelen sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (123-125).

Bir meta analizde randomize NİMV alan hastalarda İMV ihtiyacı önemli oranda azalmış, ölüm riski düşmüştür (126). Bir başka çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (127). Hastaneye yatan, hızlı klinik kötüleşme ile giden KOAH atağı hastaları, güncel uluslar arası yoğun bakım uzlaşısı raporuna göre NİMV için adaydırlar (128).

İnvazif olmayan mekanik ventilasyon uygulama ölçütleri aşağıda belirtilmiştir (132). Bu ölçütlerden en az ikisi bulunmalıdır:

- Orta veya şiddetli nefes darlığı ile seyreden solunum sıkıntısı
- pH < 7.35 veya PaCO₂ > 45 mm Hg olması
- Solunum sayısının dakikada 25'ten fazla olması

NİMV kullanımı, solunum yükünü ve endotrakeal entübasyon ihtiyacını azaltır. Bununla birlikte, bu tedaviden hangi hastaların fayda göreceğini ya da hangi hastaların daha da kötüleşeceğini tahmin etmemizi sağlayan standardize kriterler yoktur. Aşağıdaki tabloda NİMV için kontrendikasyonlar gösterilmiştir (92).

Tablo 11. NİMV için kontrendikasyonlar.

SOLUNUMSAL	SOLUNUMSAL OLMAYAN
Solunum arresti Üst hava yolu obstrüksiyonu Havayolunun korunamaması Solunum sekresyonlarının temizlenememesi Aspirasyon için yüksek risk bulunması	Kardiyak arrest Mental durum değişiklikleri Aktif üst gastrointestinal kanama Yüz cerrahisi ve travması Yüz deformitesi Maşonsuz maske (yani, önemli hava kaçakları)

2.10.8. Helioks

Helyum inert bir gazdır. Oksijen ile kombinasyonu (helioks) üst hava yolu obstrüksiyonu ve respiratuar yetmezliğin diğer sebeplerinin ek tedavisinde kullanılmaktadır. Solunumsal eforu, tepe hava yolu basıncı ve PEEP'i azaltmada kullanılır. Yeni bir meta analizde akut KOAH atağında (ventile edilen veya edilmeyen hastalar) helioksun kullanımıyla ilgili sınırlı sayıda literatür değerlendirilmiş, kullanımını destekleyen verilerin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (130).

2.11. KOAH Atağında Hastaneye Yatırma Endikasyonları

2004 ATS rehberine göre KOAH atağı olan hastanın hastaneye yatış endikasyonları Tablo 12'de gösterilmektedir. Altta yatan solunum bozukluğunun ağırlığı, semptomların progresyonu, ayakta tedaviye verdiği cevap, komorbid durumların varlığı, yeterli ev bakımının yapılabilirliği göğüs hekimleri tarafından göz önünde tutulmalıdır.

Tablo 12. 2004 ATS'ye göre KOAH atağı olan hastanın hospitalizasyon endikasyonları (2).

- Yüksek riskli eşlik eden hastalıkların varlığı: pnömoni, kardiyak aritmi, konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, karaciğer ve böbrek yetmezliği
- Ayakta yapılan tedaviye semptomların yetersiz cevabı
- Dispne belirgin artış
- Semptomlardan dolayı uykuda ve yemede bozukluk

- Hipokseminin kötüleşmesi
- Hiperkapninin kötüleşmesi
- Mental durumda değişiklikler
- Hastaya bakan kişinin olmaması (ev desteğinin olmaması)
- Tanının kesin olmaması
- Yetersiz ev bakımı

Hastadaki solunumsal bozukluğun ağırlığı yoğun bakıma yatışı gerektirir. İnvazif mekanik ventilasyon endikasyonları ise şunlardır (129):

- Yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı şiddetli nefes darlığının olması
- Solunum sayısının dakikada 35'in üzerinde olması
- Yaşamı tehdit eden hipoksemi ($PaO_2 < 40$ mmHg veya $PaO_2/FiO_2 < 200$)
- Ciddi asidoz ($pH < 7.25$) ve hiperkapni ($PaCO_2 > 60$ mmHg)
- Solunum durması
- Somnolans, mental durumda bozulma
- Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetersizliği)
- Diğer komplikasyonlar (metabolik bozukluklar, sepsis, pnömoni, pulmoner emboli, barotravma, masif plevral efüzyon)
- İnvazif olmayan mekanik ventilasyonda başarısızlık

2.12. KOAH Atağında Taburcu Edilme Kriterleri

KOAH akut ataklarında hastanede gerekli olan en kısa kalış süresi konusunda henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Atak sırasında hipoksemi gelişen olgularda, taburcu edilmeden önce mutlaka arteriyel kan gazı kontrolü yapılmalıdır. Tedaviye rağmen hipoksisi devam ediyorsa, uzun süreli oksijen tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Hastaneden taburcu edildikten sonra ilk kontrolün 4-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir. KOAH akut atak tedavisiyle hastaneye yatırılan olgularda taburcu edilme ölçütleri şunlardır (131):

- Her 4 saatte bir defadan daha sık inhale β -2 agonist tedavisine ihtiyaç duyulmaması
- Atak öncesi yürüyebilen hastanın oda içinde yürüyebilir hale gelmesi
- Yemek yiyebilmesi ve sık sık nefes darlığı ile uyanmaması

- Reaktif hava yolu hastalığı varsa, stabil şekilde kontrol altında olması
- Parenteral tedavi kesildikten sonra 12-24 saat içinde klinik durumun stabil olması
- Arter kan gazlarının son 12-24 saat içinde stabil olması
- Hastanın veya evde hastaya bakacak kişinin, ilaçların hatasız olarak nasıl kullanılacağını öğrenmiş olması
- İzleme ve evde bakım olanaklarının sağlanmış olması
- Hastanın, ailesinin ve doktorun evde tedavinin başarı ile sürdürüleceğinden emin olması

2.13. KOAH'lı Hastalarda Dispnenin Değerlendirilmesi

Dispne semptomu özellikle solunum hastalıklarının erken döneminde ortaya çıkan semptomlardan biridir (132). İlk sıralar sadece efor anında karşılaşılan dispne zamanla hastanın herhangi bir eforu yapma cesaretini azaltarak, aktivitelerden korkmasına ve kaçınmasına neden olur. KOAH olan olgularda da egzersizi kısıtlayan semptom sıklıkla dispne olarak tanımlanmıştır (133, 134).

Dispne semptomunun doğru olarak tanımlanması hastalığın tanısında, medikal ve pulmoner rehabilitasyon olmak üzere tüm tedavi uygulamalarının planlanmasında önemli rol oynamaktadır. Dispne semptomunun istirahat sırasında yapılan basit spirometrik ölçümler ve kan gazı analizleri ile yeterince değerlendirilemediği kabul edilmiştir. Bu nedenlerle dispne şiddeti sıklıkla, kısmen objektif olduğu kabul edilen özel skalalar yardımıyla değerlendirilmektedir (136). Bu skalalarla tanımlanan dispne şiddeti değeri hastanın günlük yaşam aktiviteleri sırasında solunum güçlüğü nedeniyle ne kadar kısıtlı olduğu konusunda bilgi vermektedir (134, 136). Bu skalalardan bazıları, Medical Research Council (MRC), Oksijen Tüketim Diyagramı (OTD), "Baseline" dispne indeksi (BDİ), "Transition" dispne indeksi (TDİ), Visual Analog Scale (VAS) ve Borg dispne skalası olarak sıralanabilir.

2.13.1. Borg Ölçeği (Ek 1)

Başlangıçta dispne algılama düzeyini gösteren, 0-21 arasında değişen bir ölçek şeklinde geliştirilmiştir. Yirmi bire kadar olmasının nedeni bu sayının

egzersizde maksimum hıza karşılık gelen 210 nabızı gösteren düzey olmasındandır. Ancak bunun klinik olarak mümkün olmaması nedeniyle 0-10 arasında değişen bir ölçek geliştirilmiştir. Bu yeni ölçek, Borg CR-10 ölçeği (Borg Clinical Rating for Dyspnea) olarak adlandırılmıştır. Borg CR-10 ölçeği kapalı uçlu testlerdendir (137). Borg CR-10 ölçeği özellikle KOAH olgularında günlük, haftalık dispne değişimlerini belirlemede kullanılabilir. Borg ölçeğinde çeşitli tanımların yapıyor olması hastalar açısından daha kolay uygulanmasını sağlamaktadır. Borg CR-10 ölçeği uzun dönemde tekrarlanabilirlik açısından da diğer skalalara göre üstün bulunmuştur (138).

2.13.2. Yaşam Kalitesi Anketleri ve Saint George Solunum Anketi (SGRQ)

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQL), klinik çalışmalarda işe yararlılık ve üretkenliğin bozulmasını gösteren yaygın olarak kullanılan bir testtir. KOAH'ın klinik çalışmalarında semptomatolojinin primer hedef olması gerektiği ifade edilmiş, ve hastalık spesifik yaşam kalitesi anketinin kullanılması tavsiye edilmiştir (139). Son yıllarda birkaç hastalık spesifik ve genel anket solunumsal alanlarda kullanılmak için uygun hale getirilmiştir. SGRQ hastalığa spesifik sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi anketidir (140). Bu anket, solunumsal hastalığı olan hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için çok yaygın kullanılan tekniklerden biri haline gelmiş ve birkaç dile çevrilmiştir (141).

SGRQ, solunumsal hastalığı tanımlama ile ilgili çalışmalarda ve bronkodilatör ajanlar, oksijen tedavisi, psikoterapi ve pulmoner rehabilitasyon gibi tedavi alanlarıyla ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır (142). Bununla birlikte, bu yaygın kullanım araştırma alanlarında sınırlanmıştır. Yaşam kalitesi ölçümlerinin klinik pratikte kullanımında çok sayıda engel vardır. Aslında, yaşam kalitesi sonuçlarının yorumlanması, klinik alanlarda kullanımındaki ana engellerden biridir.

SGRQ, hastanın kendisinin yaptığı standardize edilmiş hava yolu hastalığına spesifik bir anket olup, semptom (8 soru), aktivite (16 soru) ve etkilenme (26 soru) olmak üzere 3 bölümden oluşur (140). SGRQ skorları, skor hesaplama algoritması kullanılarak hesaplanır ve anketi geliştirenin (P.W. Jones, St. George's Hospital

Medical School, London, UK, personal communication.) tavsiye ettiği gibi cevaplanmayan sorular eğer 10 taneden azsa, bunlar toplam skora katılmaz. Her bir subskala skorları ve toplam skor 0'dan (kötüleşme yok) 100'e (en fazla kötüleşme) kadar değişebilir (140).

2.13.3. Altı Dakika Yürüyüş Testi

Fonksiyonel egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi için birkaç model vardır. Bazen yüksek teknikle yapılan egzersiz performansında tüm sistemlerin tam değerlendirilmesi sağlanırken, düşük teknikle yapılan testler daha kolay ve daha basit bilgiler sağlar. Çoğu popüler klinik egzersiz testleri artan komplekslik bakımından aşağıdaki gibidir: merdiven tırmanma, 6 dakika yürüme testi, shuttle walk test, egzersiz tanımı için yapılan test, kardiyak stres test (örn. Bruce protokol) ve kardiyopulmoner egzersiz testi (143, 144).

1960'dan önce, Balke tanımlanan bir zaman periyodunda yürüyüş mesafesini ölçerek fonksiyonel kapasiteyi basit bir testle değerlendirmiştir (145). On iki dakika olan performans testi daha sonra geliştirilerek sağlıklı kişilerde fiziksel zindeliğin seviyesinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (146). Yürüyüş testi kronik bronşitli hastalarda yetersizliği değerlendirmede de kullanılmak üzere adapte edilmiştir (147). Respiratuvar hastalığı olan hastalarda denenen 12 dakikalık yürüyüş testi hastalar için çok zahmetlidir (148).

Fonksiyonel yürüme testleri ile ilgili olarak yayınlanan bir derlemede 6 dakikalık yürüyüş testinin kolay uygulanır, daha iyi tolere edilen, diğer yürüyüş testlerinden daha fazla günlük yaşam aktivitelerini yansıtan bir test olduğu sonucuna varılmıştır (149).

Altı dakika yürüyüş testi pratik bir testtir, 30 metrelik bir koridor gerektiren, egzersiz ekipmanı veya teknisyenler için ileri eğitimin gerekmediği bir testtir. Yürüme günlük aktivite yapabilen hastalarda yapılmaktadır ancak çok ağır hastalarda yapılamamaktadır. Bu test, 6 dakikalık bir periyotta sert bir zemin ve düz bir alanda, hastanın yürüyebileceği hızda yürüyerek tamamladığı mesafenin ölçülmesine dayanır.

Altı dakika yürüyüş testinin en güçlü endikasyonu, orta ağır akciğer veya kalp hastalıklı hastalarda medikal araştırmalara cevabı ölçmektir. Altı dk yürüyüş testi mortalite ve morbiditenin bir belirleyicisi olduğu kadar, hastaların fonksiyonel durumunun bir kez ölçümünde de kullanılmaktadır.

Test kapalı ortamda, düz yerde ve sert bir yüzeyde yapılmalıdır. Hava uygunsa test açık havada da yapılabilir. Yürüyüş alanı 30 m. uzunluğunda olmalı, koridorun uzunluğu her 3 m.de işaretlenmelidir. Başlangıç çizgisi, her 60 m.lik turun sonunda parlayan boyalı bantlar kullanılarak zemin üzerine işaretlenmelidir (150). Çok kısa koridorda hastalar daha fazla zıt yönlerde yürüyerek yol alır, 6 dk yürüyüş mesafesi azalır. Çoğu çalışmalarda 30 m.lik bir koridor kullanılmıştır, ama bazen 20 veya 50 m.lik koridorlar da tercih edilmiştir (151-153). Son zamanlarda yapılan çok merkezli bir çalışmada düz alanın uzunluğunun (50-164 feet) önemli bir etkisi bulunmamış ancak hastaların oval hatta daha fazla yürüdükleri saptanmıştır (ortalama 92 feet daha fazla) (152).

2.13.3.1. Altı Dakika Yürüyüş Mesafesini Değiştiren Durumlar

Aşağıda 6 dk yürüyüş mesafesini değiştiren çoğu neden gösterilmektedir. Bu nedenlerden en önemlisi test işleminin kendisi olduğundan test standart bir yöntemle yapılmalıdır.(152)

Altı Dakika Yürüyüş Mesafesini Azaltan Faktörler:

- daha kısa boy
- ileri yaş
- fazla kilo
- kadın cinsiyet
- daha kısa koridor (daha fazla dönme)
- pulmoner hastalık (KOAİ, astım, kistik fibroz, interstisyel akciğer hastalıkları)
- kardiyovasküler hastalık (anjina, miyokart infarktüsü, inme, geçici iskemik atak, pulmoner damar hastalıkları)
- iskelet kas hastalıkları (artrit, diz, ayak bileği ve kalça hasarları, kas erimesi)

Altı Dakika Yürüyüş Mesafesini Artıran Faktörler:

- daha uzun boy
- uzun bacak
- erkek cinsiyet
- yüksek motivasyon
- testi daha önce yapmışsa
- testten hemen önce hastalığı için ilaç almışsa
- egzersize bağlı hipoksemisi olan hastaya oksijen desteği

3. MATERYAL VE METOD

Hasta Popülasyonu

Araştırma Aralık 2005 – Mart 2006 tarihleri arasında KOAH akut atağı tanısıyla Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları AD kliniğine yatan hastalarda tek kör ve randomize olarak gerçekleştirildi. Çoğu yayınlarda belirtildiği şekilde, akut atak şöyle tanımlandı; 1) nefes darlığında artma 2) balgam miktarında artma 3) balgam pürülansında artma. Bu kriterler göz önünde bulundurularak, KOAH akut atağı olan hastalardan, hastaneye yatırma endikasyonlarını taşıyanlar hastaneye yatırıldı (3). Hastalar Türk Toraks Derneği KOAH Tanı ve Tedavi Rehberine göre evrelendirilerek ağır ($FEV_1 < \%50$) veya çok ağır KOAH'lı ($FEV_1 < \%35$) olgular çalışmaya alındı (4). Hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara öyküleri, son yıl içinde geçirdikleri atak sayıları kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalar atağın şiddeti açısından Anthonisen kriterleri kullanılarak değerlendirildi (47). Buna göre ağır, orta, hafif atak olmak üzere atak şiddetleri belirlendi.

Toraks Derneği evrelemesine göre ağır veya çok ağır KOAH tanımına uymayan hastalar (SFT sonuçlarına göre FEV_1 %50'den fazla, FEV_1/FVC %70'den az, reverzibilitesi olmayan hastalar), astım hastaları (bronkodilatör sonrası FEV_1 değeri %12'den fazla artış gösterenler), bir ay içinde İV veya oral steroid kullananlar, atopisi olan hastalar, alerjik hastalığı olanlar, eozinofilisi olanlar, dekompanze KKY, kontrol edilemeyen DM olguları, invazif mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. NİMV endikasyonu konulan hastalara NİVM uygulanması ve bu hastaların çalışmaya alınması planlandı (12). Hastane etik kurulu, çalışmayı onayladı.

Çalışma Protokolü

Hastalar kliniğe yattıklarında tedavi başlanmadan önce arter kan gazı (en az yarım saat oda havası solurken alınan), revezibilite ile beraber solunum fonksiyon testleri, St George Solunum Anketi ve dispne düzeyi ölçümleri yapıldı.

Daha sonra, tüm hastalara standart olarak, kombine kısa etkili β_2 agonist-ipratropiyum bromür nebül tedavisi, teofilin, mukolitik, antibiyotik ve oksijen

tedavisi verilmesi planlandı. Hastaların başlangıçta alacakları steroid dozları 1 mg/kg/gün ve 2 mg/kg/gün olarak belirlendi. Hastalardan onay formu alındıktan sonra, kendilerine rastgele 1 mg/kg/gün (Grup 1) veya 2 mg/kg/gün (Grup 2) metilprednizolon başlandı ve doz her iki grupta kademeli olarak azaltılarak 10 günde kesildi (Grup 1: ilk 3 gün 1 mg/ kg/ gün , sonraki 3 gün 0.5 mg/ kg/ gün, sonraki 4 gün 0.25 mg/ kg/ gün, Grup 2: ilk 3 gün 2 mg/ kg/ gün , sonraki 3 gün 1mg/ kg/ gün, sonraki 4 gün 0.5 mg/ kg/gün).

Günlük Ölçümler

Akut alevlenme döneminde verilen steroid tedavisinin arter kan gazlarına etkisinin değerlendirilmesi için, hastanın almakta olduğu oksijen düzeyi (FiO₂) %21 iken (oda havasında en az 30 dakika solurken) radial arterden analiz için ilk 2 gün 12 saatte bir, daha sonra gün aşırı arter kan gazı alındı. Portabl bir spirometre (Schiller, Spirovit SP-10, İsviçre) ile başvuru anında solunum fonksiyon testleri yapıldıktan sonra 3. ve 10. günde hastalar bronkodilatör tedavilerini aldıktan sonra da test tekrarlandı. Solunum fonksiyon testleri, ATS klavuzuna uygun olarak gerçekleştirildi (154). İlk gün SGRQ anketi (Ek 2) yapıldı. Onuncu günde ise ATS klavuzuna uygun olarak altı dakika yürüme testi yapıldı (Ek 3) (150). Hastaların yatış anında ağır KOAH'lı ve atak halinde olmaları nedeniyle testin yapılması kontrendike olduğundan, yalnızca onuncu günde yapılmasına karar verildi.

Ayrıca yatış anında, 3. ve 10. günlerde Borg skalası (Ek 1) kullanılarak aldıkları steroid tedavisinin dispne üzerine etkisinin araştırılmasına ve steroidlerin yan etkisi açısından da günlük takip (kan basıncı, glikoz ölçümü, semptomatik sorgulama) yapılmasına karar verildi. Kan şekeri takibi, açlık ve tokluk ölçümü olmak üzere günde 2 kez yapıldı. Hipertansiyon saptanması durumunda antihipertansiflerin verilmesi, hiperglisemi durumunda diyet ve/veya kristalize insülinle müdahale edilmesi planlandı.

Steroidin su-tuz tutulumunu artırmasından dolayı tuzsuz diyet ve beraberinde tüm hastalara İV veya oral proton pompa inhibitörü (omeprazol) verildi. Steroidin kesilmesini gerektiren bir komplikasyon geliştiğinde (majör GİS kanaması, psikoz, ağır infeksiyon ya da sepsis) hastanın çalışma dışında bırakılması düşünüldü.

Takip

Hastalara taburcu olduktan sonraki dönemde oral yavaş salımlı teofilin, inhaler uzun etkili beta agonist (formeterol), inhaler steroid (budesonide), gereğinde kullanmak üzere kısa etkili beta agonist verilmesi kararlaştırıldı.

Uzun dönem takip açısından hastalar taburcu olduktan sonraki 3. ayda değerlendirildi. Yapılan bu kontrolde, ayakta aldıkları standart teofilin, uzun etkili β -agonist, inhaler steroid tedavileri ve dozları gözden geçirildi, atak geçirip geçirmediikleri sorgulandı.

Hastalara solunum fonksiyon testleri, ayrıca almış oldukları steroid tedavisinin uzun dönemde yaşam kalitesine ve efor kapasitesine olan etkisinin değerlendirilmesi için SGRQ (Ek 2) ve altı dakika yürüme testi (Ek 3) yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Tedavi gruplarının başlangıç solunum fonksiyon testleri, dispne skorları, SGRQ yaşam kalitesi skorları karşılaştırılırken istatistiksel analiz olarak Mann-Whitney testi kullanıldı. Tedavi gruplarının son 1 yıl içinde geçirdikleri atak sayısı yönünden karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı.

Grupların tedavileri sırasında ve takipte ölçülen akciğer fonksiyonları, dispne skoru, SGRQ skorları karşılaştırılırken istatistiksel analiz olarak Mann-Whitney testi kullanıldı. Yine gruplar arasında 0, 12, 24, 36, 48. saat ile 3, 5, 10. günlerde pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃, SaO₂ değeri ortalamaları karşılaştırılırken istatistiksel analiz olarak Mann-Whitney testi kullanıldı. Grupların başlangıç SGRQ skorları ile 3. aydaki SGRQ skorlarının farkı alındı, ortalamalar Mann-Whitney testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Elde edilen veriler SPSS programında değerlendirildi. Çalışmamızda p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta Popülasyonu

Çalışmaya ağır KOAH'ı olup atak geçiren 32 hasta alındı. DM hastalığı olan 4 hasta, geçirilmiş tüberkülozu olan 3 hasta çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alındıktan sonra geç reverzibilitesi olup astım bronşiale tanısı konulan 2 hasta ile invazif mekanik ventilasyon gereksinimi olan 2 hasta ise değerlendirme dışı bırakıldı. Bu hastalara rastgele başlanan steroid dozu bir sonraki hastaya uygulandı. İki hastaya NİMV uygulandı ve bunlar grup 2 hastalarıydı.

Araştırmada düşük doz steroid alan grubun yaş ortalaması 69.93 ± 7.01 idi. Yüksek doz steroid alan grubun yaş ortalaması ise 67.06 ± 9.97 idi. Düşük doz steroid alan grupta yüksek doz steroid alan grubun yaş ortalaması arasında fark vardı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Son yıl içinde geçirilen atak sayısı düşük doz steroid alan grupta ortalama 2.50 ± 1.54 , yüksek doz steroid alan grupta ise ortalama 2.81 ± 1.42 idi.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri aşağıda gösterilmektedir (Tablo 13). Demografik özellikler bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 13. Grupların demografik özellikleri.

	Grup 1 (n=16)	Grup 2 (n=16)	p
Yaş	69.93 ± 7.01	67.06 ± 9.97	>0.05
Cinsiyet			
Kadın	2 (%12.5)	1 (%6.3)	>0.05
Erkek	14 (%87.5)	15 (%93.8)	>0.05
Geçirilen atak sayısı	2.50 ± 1.54	2.81 ± 1.42	>0.05
Sigara içme durumu			
Hiç içmemiş	2 (%12.5)	2 (%12.5)	>0.05
Bırakmış	13 (%81.3)	11 (%68.8)	>0.05
İçici	1 (6.3)	3 (%18.8)	>0.05
KOAH evresi			
Ağır	6 (%37.5)	6 (37.5)	>0.05
Çok ağır	10 (%62.5)	10 (%62.5)	>0.05
Alevlenme ağırlığı			
Ağır	3 (%18.8)	8 (%50)	>0.05
Orta	5 (%31.3)	3 (%18.8)	>0.05
Hafif	8 (%50)	5 (%31.3)	>0.05

Başlangıç değerleri

Tedavi gruplarının başlangıçtaki solunum fonksiyonları aşağıda karşılaştırılmaktadır (Tablo 14). Gruplar arasında solunum fonksiyonları başlangıç değerleri göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 14. Yatış anında grupların SFT ortalama değerleri.

SFT parametresi	Grup 1 (n=16)	Grup 2 (n=16)	p
FVC (ml)	1814.37 ± 601.20	1740.62 ± 569.41	>0.05
FEV ₁ (ml)	850.62 ± 230.17	890.62 ± 248.42	>0.05
FEV ₁ /FVC %	48.68 ± 11.30	50.43 ± 7.97	>0.05
FEF _{%25-75}	19.53 ± 8.23	16.60 ± 6.73	>0.05
FEV ₁ (%)	31.12 ± 9.71	30.25 ± 8.10	>0.05
FVC (%)	51.12 ± 16.35	46.62 ± 11.50	>0.05

Grupların başlangıç dispne skorları, SGRQ skorları aşağıda Tablo 15'te görülmektedir. Gruplar arasında dispne skorları, SGRQ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 15. Yatış anında grupların ortalama dispne skoru ve SGRQ skorları.

	Grup 1 (n=16)	Grup 2 (n=16)	p
Borg dispne skoru	8.20 ± 2.30	8.07 ± 2.26	>0.05
SGRQ semptom	75.2 ± 14.7	76.62 ± 14.33	>0.05
SGRQ aktivite	79.57 ± 16.92	87.63 ± 12.64	>0.05
SGRQ etkilenme	67.26 ± 15.03	76.07 ± 14.40	>0.05
SGRQ total	72.00 ± 12.51	79.31 ± 11.08	>0.05

Grupların başlangıç PaO₂, PaCO₂, pH, HCO₃, SaO₂ değerleri aşağıda Tablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16. Grupların başlangıç arter kan gazı değerleri ortalamaları.

	Grup 1	Grup 2	p
pH	7.41 ± 0,07	7.39 ± 0,06	>0.05
PaCO ₂	41.18 ± 8,47	43.93 ± 9,65	>0.05
PaO ₂	49.40 ± 11,95	44.87 ± 10,81	>0.05
HCO ₃	26.4 ± 4.8	27.10 ± 2.89	>0.05
SaO ₂	82.47 ± 10.39	77.00 ± 14.86	>0.05

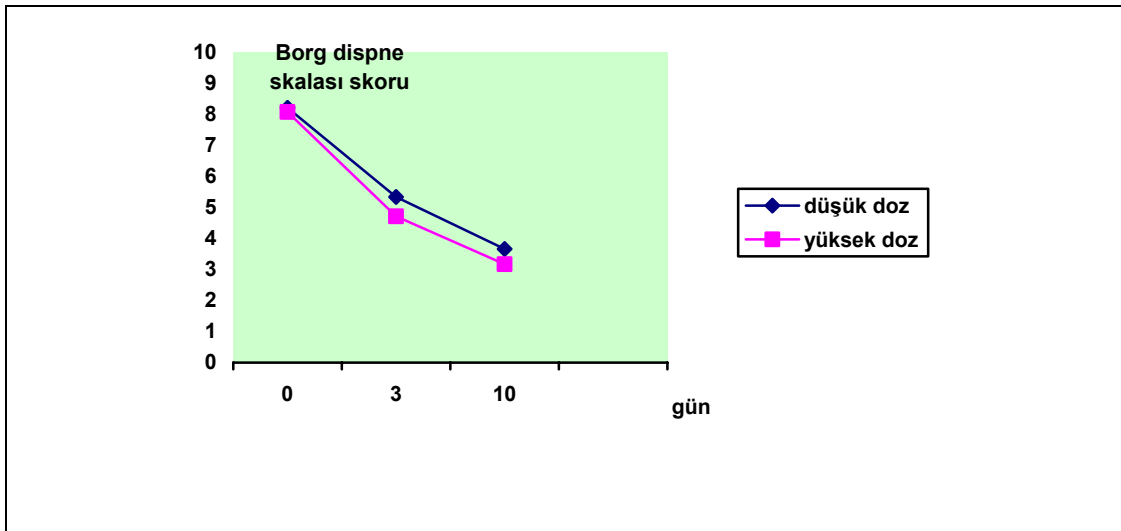
Arter kan gazları, hastalar servise kabul edildikten sonra oda havası solurken radial arterden alınmış olup, gruplar arasında başlangıç PaO₂, PaCO₂, pH, HCO₃, SaO₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki grupta beşer hasta hiperkapni ile başvurmuştu. Hasta sayısı yeterli olmadığından steroidin hiperkapni üzerine olan etkisi değerlendirilemedi.

Tedavi ve Takip Sırasında Yapılan Ölçümler

Düşük doz steroid alan grupta yatış sırasındaki Borg skoru 4-10 (ort: 8.20 ± 2.30), 3. günde 3- 8 (ort: 5.33 ± 1.87), taburcu anında 1-7 (ort: 3.66 ± 1.91) idi.

Yüksek doz steroid alan grupta yatış sırasındaki Borg skoru 3-10 (ort: 8.07 ± 2.26), 3. günde 0-7 (ort: 4.71 ± 2.36), taburcu anında 0-7 (ort: 3.17 ± 2.36) idi.

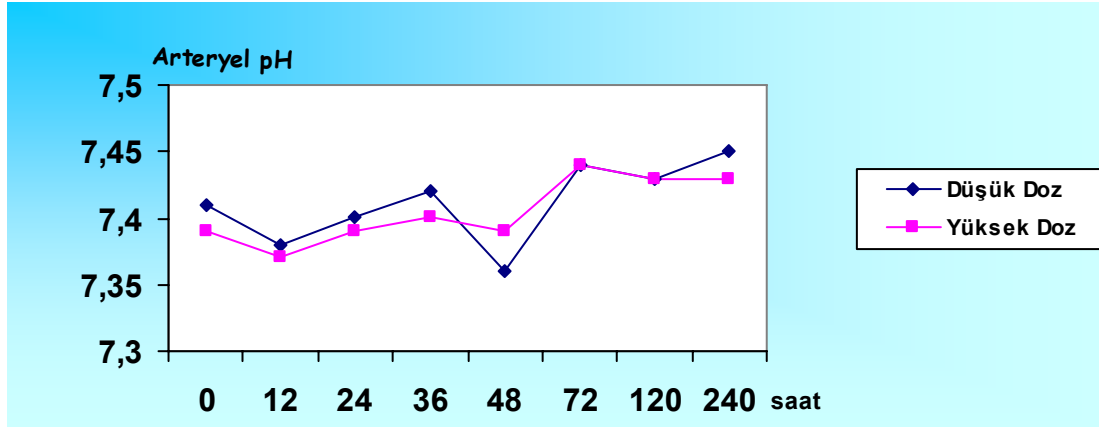
Grupların Borg dispne skorları aşağıda Şekil 1’de görülmektedir.



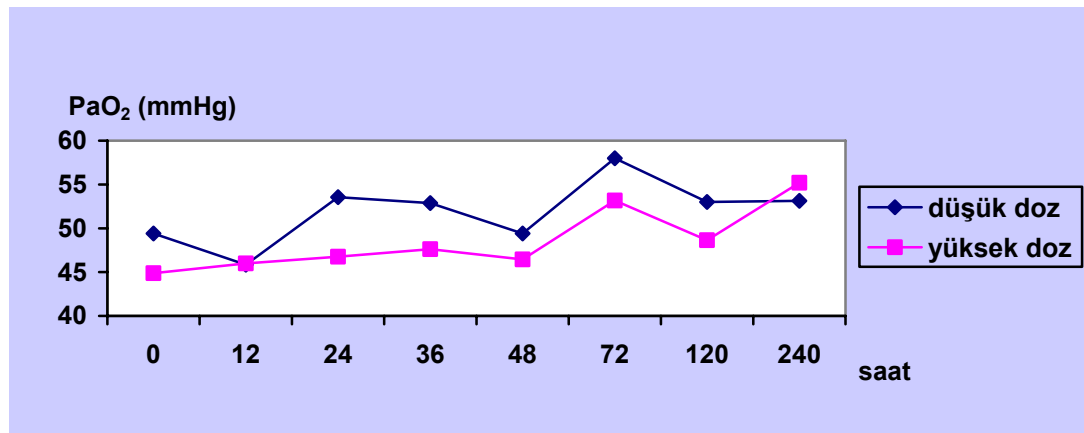
Şekil 1. Tedavi gruplarının Borg skorları yönünden karşılaştırılması.

Araştırmada düşük ve yüksek doz steroid alan gruplar Borg dispne skorları açısından karşılaştırıldığında, grup 2'de dispne açısından göreceli olarak daha iyi cevap alındığı izlendi. Ancak 3. ve 10. günde ölçülen ortalama Borg dispne skorları yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Benzer şekilde, yatış skoru ile 3. gün skoru arası farklar; yatış skoru ile taburcu skoru arası farklar yönünden de her iki grup benzerlik gösteriyordu.

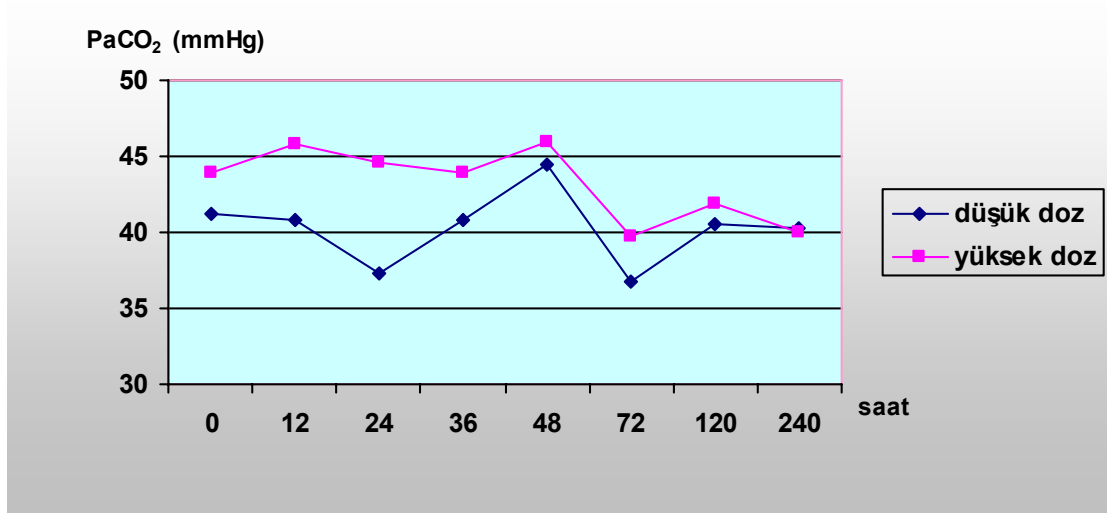
Düşük ve yüksek doz steroid alan gruplar arasında 0, 12, 24, 36, 48. saatler ile 3, 5 ve 10. günlerde alınan kan gazındaki pH, PaCO₂, PaO₂ değerleri aşağıda karşılaştırılmıştır (Şekil 2, 3 ve 4). Gruplar arasında bu değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.



Şekil 2. Grupların ortalama pH değerleri yönünden karşılaştırılması.



Şekil 3. Grupların ortalama PaO₂ düzeyleri yönünden karşılaştırılması.



Şekil 4. Grupların ortalama PaCO₂ düzeyleri yönünden karşılaştırılması.

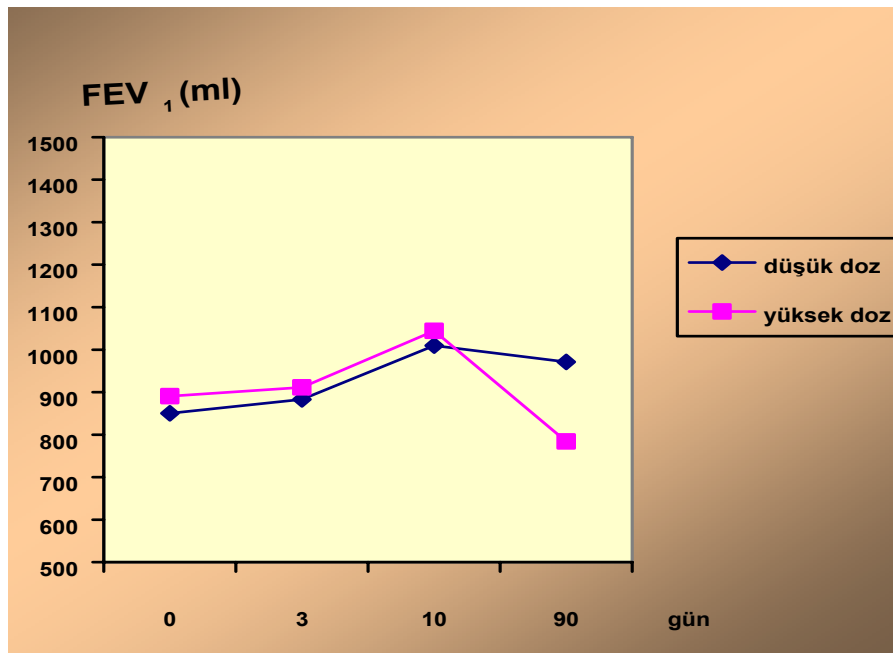
Steroid tedavisi sırasında hiçbir hastada çalışma dışında bırakılmasına neden olacak komplikasyon gelişmedi; yalnızca yüksek doz steroid alan grupta iki hastanın açlık kan şekeri >140, 1 hastanın ise tokluk kan şekeri >200 olarak saptandı. Bu hastaların kan şekeri takip edildi, diğer ölçümler normal düzeyde olduğundan müdahale edilmedi. Düşük doz steroid alan grupta ise 3 hastada kolay çürüme gözlemlendi.

Grupların tedavi ve takip sırasında elde edilen SFT değerleri, dispne skorları ve SGRQ skorları aşağıda Tablo 17’de görülmektedir. Gruplar arasında 3. gün, 10. gün ve 3. aydaki FEV₁, FVC yüzde ve mutlak değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Gruplar arasında 10. günde yapılan altı dakika yürüyüş testi ortalama değerleri arasında da fark bulunmamıştır.

Tablo 17. Grupların tedavi ve takip sırasında ölçülen ortalama SFT değerleri, dispne ve SGRQ skorları ile 6 dk yürüyüş testi ortalamaları.

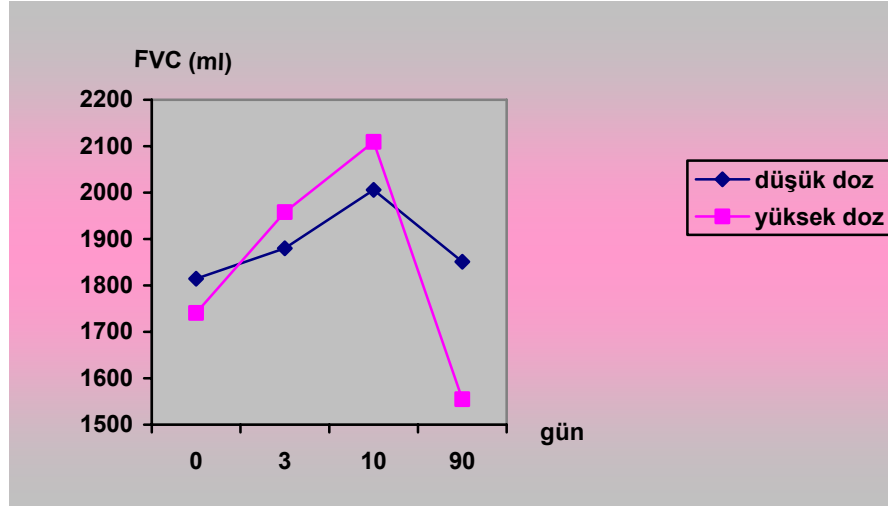
	Grup 1 (n=16)	Grup 2 (n=16)	p
FEV₁ (ml)			
3. günde	883.07 ± 218.11	911.33 ± 222.28	>0.05
10. günde	1009.28 ± 232.72	1044.28 ± 207.72	>0.05
3. ayda	971.11 ± 318.84	784.00 ± 240.47	>0.05
FVC (ml)			
3. günde	1735.38 ± 702.88	1564.00 ± 477.02	>0.05
10. günde	1952.00 ± 590.75	2030.00 ± 496.99	>0.05
3. ayda	1851.11 ± 490.24	1555.00 ± 465.79	>0.05
FEV₁ (%)			
3. günde	31.30 ± 9.1	32.20 ± 8.05	>0.05
10. günde	35.07 ± 10.05	33.64 ± 4.9	>0.05
3. ayda	33.22 ± 10.87	24.0 ± 6.81	>0.05
FVC (%)			
3. ayda	51.11 ± 14.53	35.60 ± 12.54	>0.05
Tedavi sonu 6MWT (m)	229.35 ± 96.53	265.35 ± 104.89	>0.05
Borg dispne skalası			
3. günde	5.33 ± 1.87	4.71 ± 2.36	>0.05
10. günde	3.66 ± 1.91	3.17 ± 2.36	>0.05
3. aydaki			
SGRQ semptom	72.14 ± 23.82	77.96 ± 18.89	>0.05
SGRQ aktivite	85.31 ± 17.36	74.46 ± 28.30	>0.05
SGRQ etkilenme	62.56 ± 19.07	58.10 ± 23.91	>0.05
SGRQ total	70.51 ± 18.99	64.93 ± 22.68	>0.05

Grupların tedavi ve takip sırasında ölçülen FEV₁ değeri ortalamaları aşağıda Şekil 5’de karşılaştırılmıştır.



Şekil 5. Grupların FEV₁ değeri ortalamaları.

Grupların tedavi ve takip sırasında ölçülen FVC değeri ortalamaları aşağıda Şekil 6’da karşılaştırılmıştır.



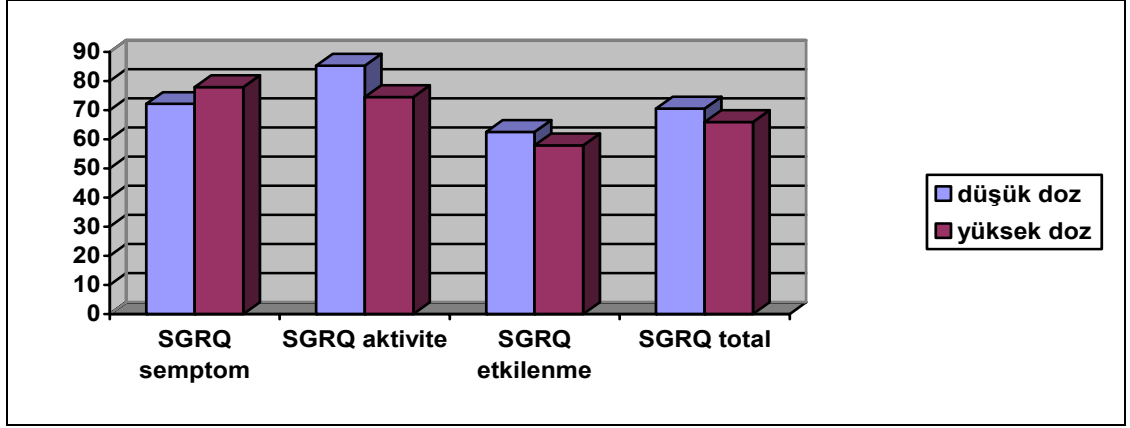
Şekil 6. Grupların FVC değeri ortalamaları.

Gruplar, başlangıç SGRQ skorları ile 3. aydaki SGRQ skorlarının farkı ortalaması alınarak karşılaştırılmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. SGRQ skorlarının başlangıç ile 3. aydaki değerleri arasındaki farkın ortalaması.

SGRQ skorları	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=6)	p
SGRQ semptom	0.5	0.7	1.0
SGRQ aktivite	-4.5	8.6	0.14
SGRQ etkilenme	2.9	12.8	0.52
SGRQ total	0.4	9.8	0.14

Grupların 3. aydaki SGRQ skorları aşağıda Şekil 7’de karşılaştırılmıştır. Üçüncü ayda ölçülen SGRQ yaşam kalitesi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.



Şekil 7. Grupların 3. aydaki SGRQ skorlarının karşılaştırılması.

Steroid dozunun efor kapasitesine uzun dönemde etkisini değerlendirmek için 3. ayda 6 dakika yürüyüş testinin tekrarlanması planlanmıştır. Ancak, hem kontrole gelen hasta sayısı az olduğundan (Grup 1, n=9 ve Grup 2, n=6) hem de kontrolde çoğu hastanın testin yapılmasını kabul etmemesinden dolayı 3. ayda 6 dakika yürüyüş mesafelerinin karşılaştırması yapılamamıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, ağır ve çok ağır KOAH'lı 32 hastaya 1 mg/kg/gün veya 2 mg/kg/gün dozunda başlanan metilprednizolon tedavisi, 10 gün süresince kademeli olarak azaltılıp sonlandırıldı. Tedavi grupları karşılaştırıldığında tedavi sırasında ve 3. ayda yapılan takiplerinde akciğer fonksiyonlarından FEV₁ yüzde ve mutlak değeri, Borg dispne skoru, SGRQ skorları ve arter kan gazı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Yüksek doz steroid alan grup, düşük doz steroid alan grup ile karşılaştırıldığında başlangıçta SGRQ skorları daha yüksek (daha kötü) olmasına rağmen, 3. ayda SGRQ aktivite, etkilenme ve total skorlarının daha düşük (daha iyi) olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Çalışmaya alınan hasta sayısı az olduğu ve 3. ayda kontrole gelen hasta sayısı yetersiz (grup 1 n=9, grup 2 n=6) olduğundan, daha fazla hastanın dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. İlave olarak yüksek doz steroid alan grup 2 hastalarında, hiperglisemi yan etkisi daha fazla görülmüştür.

KOAH akut atağında, steroidin etkisi randomize, plasebo kontrollü 7 çalışmada araştırılmış, tedavide farklı doz ve süreler kullanılmıştır (7-14). Yedi çalışmanın altısında steroidlerin faydalı olduğu görülmüştür. Sadece 1 çalışmada plasebo steroide üstün bulunmuştur (14).

Çalışmamızda düşük ve yüksek doz steroid alan grupların her ikisinde de 3. ve 10. günde ölçülen FEV₁ düzeyleri beklendiği şekilde giderek yükselmiştir, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Üçüncü ayda ölçülen FEV₁ düzeyleri, 10. gün ölçülen değere göre daha düşük bulunmuştur. Çünkü 3 ay içinde düşük doz steroid alanlardan 5 hasta (%55.5), yüksek doz steroid alanlardan 4 hasta (% 66.6) atak geçirmiştir.

Çalışmamızda yatış değerine göre 10. günde FVC değeri artmıştır. Üçüncü ayda ise 10. gün ve yatış değerine göre grupların her ikisinde de FVC düşmüştür. Ancak gruplar arasında yatış sırasında, 3. günde, 10. günde ve 3. ayda ölçülen ortalama FEV₁ ve FVC düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Davies ve ark.nın yaptığı ve akut atakla hastaneye başvuran hastalarda oral kortikosteroidlerin etkisini araştıran bir çalışmada, 29 KOAH'lı hastaya 14 gün 30 mg oral prednizolon verilirken, 27 hastaya plasebo verilmiştir. Hastaların spirometrik değerleri; beklenene göre FEV₁ <% 70, FEV₁/FVC <%75 idi. Bronkodilatasyon sonrası ölçülen FEV₁'de steroid alan grupta hızlı ve büyük bir artış saptanmıştır; plasebo grubunda beklenen FEV₁ yüzdesi %25.7'den %32.2'ye yükselirken (p<0.0001), kortikosteroid grubunda %28.2'den %41.5'a yükselmiştir (p<0.001). Tedavinin 5. gününde bronkodilatör sonrası FEV₁ artışı plaseboda 30ml/gün (10.4-49.6), steroid grubunda 90 ml/gün (50.8-129.2) olarak saptanmıştır (p=0.039). Hastanede kalış süresi steroid grubunda daha kısa bulunmuş, 6 hafta sonrasında her iki grup arasında ortalama FEV₁ değerleri ve St. George sorgu skalası farklı bulunmamıştır (8). Davies ve ark.nın yaptığı bu çalışmada spirometrik ölçümlerde ilk beş gün içinde düzelmeye ortaya çıktığı, semptomların azaldığı, uyku kalitesinin arttığı, ancak steroidlerin etkisinin hastaneden çıktıktan sonra uzun süre devam etmediği saptanmıştır. Biz de yaptığımız çalışmada grup 1 hastalarında tedavi öncesi ile 3. gün arasında FEV₁ düzeyinde ortalama 33 ml (% 3.81'lik bir artış), tedavi öncesi ile 10. gün arasında ise 159 ml, % 31.12'den % 35.07'ye % 18.65'lik bir artış saptadık. Grup 2 hastalarında ise tedavi öncesi ile 3. gün arasında FEV₁ düzeyinde ortalama 21 ml (% 2.3'lük bir artış), tedavi öncesi ile 10. gün arasında ise 154 ml, % 30.25'den % 33.64'e % 17.25'lik bir artış saptadık. Davies ve ark.nın çalışmasında 30 mg steroid dozu ile elde edilen cevap çalışmamızda verilen düşük ve yüksek doz steroid gruplarıyla karşılaştırılmak istenmiş, ancak çalışmamızda ölçümlerin 3. günde, sözü edilen çalışmada ise 5. günde yapılması nedeniyle FEV₁'deki artışın karşılaştırılması mümkün olmamıştır. Ancak, 14 günlük tedavi sonrasında steroid verilen grupta FEV₁'in %28.2'den %41.5'e yükselmesi, çalışmamızda hem düşük hem de yüksek doz steroid uygulanan hastalara göre daha belirgin bir fark olarak değerlendirilmiştir. Steroidlerin uzun dönemdeki etkileri yönünden üçüncü ayda gruplar arasında yaşam kalitesi skorları karşılaştırıldığında ise, Davies ve ark.nın çalışmasında elde edilen sonuca benzer şekilde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Steroidin FEV₁ düzeyini artırdığını gösteren Albert ve ark.nın kronik bronşitli akut solunum yetmezlikli 44 hastada yaptığı çalışmalarında, intravenöz aminofilin, isoproterenol inhalasyonu ve antibiyotik tedavisine ilave olarak 22

hastaya 72 saat boyunca 6 saatte bir 0.5 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon tedavisi uygulanmıştır. Yirmi iki hastaya ise plasebo (İ.V) uygulanmıştır. Steroid alan grupta prebronkodilatör ve postbronkodilatör FEV₁'de daha fazla bir düzelme gözlenmiştir. Steroid alan grupta bronkodilatör öncesi ve bronkodilatör sonrası ölçülen akım hızlarında ise daha fazla düzelme (72. saatte \geq %40 artış) gözlenmiştir (10).

Yine steroidin FEV₁ düzeyini artırdığını gösteren Thompson ve ark.nın yaptığı çalışmada, KOAH atağı nedeniyle ayakta tedavi edilen hastalarda, atak öncesi tedavinin devamı ve kısa etkili beta agonist tedavisine ilave olarak 13 hastaya oral prednizon, 14 hastaya plasebo verilmiştir. Meteproterenol inhalasyonundan 15 dakika sonra beklenene göre FEV₁ oranı % 60'dan düşük ve FEV₁/FVC % 65'den düşük olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Üçer gün süreyle 60, 40 ve 20 mg/gün dozunda oral prednizon tedavisi uygulanmış; ilaç alan grupta 10. günde PaO₂ artışı % 26.2 oranında iken plasebo grubunda bir değişim saptanmamıştır. Çalışma sonunda 10. günde FEV₁ artışı ilaç grubunda % 36.9 iken plaseboda % 1.0 bulunmuştur. Oral steroid ile tedavi edilen grupta PaO₂'de, alveoloarteriyel gradiyente, PEF ve FEV₁ düzeyinde artış gözlenmiş, tedavi yetmezliğinde ve dispnede azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda grup 1 hastaları başlangıçta 1 mg/kg/gün steroid aldıkları ve doz giderek azaltıldığı için uygulanan steroid tedavisi bu çalışmaya benzerdi; ancak çalışmamızda FEV₁'de 10. günde % 18.65'lik bir artış, PaO₂'de ise % 7.2 artış saptanmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların FEV₁ < %50 olmasına karşın bu çalışmada FEV₁ < % 60 olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi, farklı sonuçlar elde edilmesinde etkili olabilir.

Çalışmamızda ilk 2 gün 12 saatte bir, daha sonra 3, 5, 7 ve 10. günlerde alınan arteriyel kan gazı analizinde her iki grupta da PaO₂ düzeyinde artış saptanmış, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. PaCO₂ düzeylerinde ise yüksek doz steroid alan grupta daha fazla düşüş izlenmesine karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Niewoehner ve ark.nın 271 hastada yaptığı SCCOPE çalışmasında, steroid alan iki grup hasta (tedavi süresi 2 veya 8 hafta) plasebo ile karşılaştırılmıştır. Seksen hasta 8 hafta, 80 hasta 2 hafta steroid tedavisi almış, 111 hasta ise plasebo almıştır.

Tüm hastalar ilk 3 gün, günde 4 kez 125 mg metilprednizolon almış, daha sonra 60 mg/gün dozunda başlanan oral prednizolon toplam tedavi süresi 2 veya 8 hafta olacak şekilde azaltılarak kesilmiştir. Randomize ve çift kör olarak yapılan çalışmada steroid gruplarında elde edilen sonuçlar plasebo alan 111 hastadan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Tedavi yetmezliği (entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı, herhangi bir nedenle ölüm, KOAH nedeniyle tekrar hastaneye başvurma, ilaç tedavi dozlarının artırılması olarak tanımlanmış) oranları plasebo grubunda steroid grubuna göre 30. günde (%33 ve %23, $p=0.04$) ve 90. günde (%48 ve %37, $p=0.04$) daha yüksek bulunmuş; sistemik steroid alanlar (hem 2 hem 8 de hafta alanlar) plasebo alanlara göre daha kısa süre hastanede kalmışlar ve bu hastaların hastaneye başvurularından sonraki 1. günde plasebo hastalarına göre FEV₁ değerlerinin yaklaşık 0.1 lt daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmanın sonucunda 8 haftalık rejimin 2 haftalık rejime üstün olmadığı, maksimum yararın tedavinin ilk 2 haftasında olduğu görülmüştür (9). Bu çalışma ile uzun süreli verilen steroidin daha kısa süreli verilen steroide göre üstün olmadığı saptanmıştır.

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) çalışma grubu akut atak tedavisinde 30-40 mg/gün prednizolonu 10 gün boyunca kullanmayı önermesine rağmen, bu bilgi kanıt D düzeyindedir (1). Bununla birlikte, tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği Sayiner ve ark. yaptıkları bir çalışmada da araştırılmıştır. Bu çalışmada akut atakla başvuran 36 hasta 2 gruba ayrılmış; grup 1'deki hastalar üç gün süreyle günde dört kez 0.5 mg/kg dozunda metilprednizolon alırken, grup 2 aynı doz steroidi giderek azalan dozlarda 10 gün süreyle almıştır. Her iki grupta PaO₂, FEV₁ düzeylerinde düzelme gözlenirken, grup 2'de bu düzelmenin daha belirgin olduğu görülmüştür. Sadece grup 2'de FVC artmış, dispne de belirgin düzelme olmuştur. Grup 1'de 6 hastada, grup 2'de ise 5 hastada 6 aylık takip süresi içinde yeni atak gelişmiştir (12).

Niewoehner ve Sayiner'in bu çalışmaları nedeniyle ve GOLD'un steroid tedavisini 10 gün uygulama önerisine dayanarak, çalışmamızda 10 günlük giderek azalan dozlarda steroid verilmesine karar verilmiştir.

Dispne semptomunun istirahat sırasında yapılan basit spirometrik ölçümler ve kan gazı analizleri ile yeterince değerlendirilemediği kabul edilmektedir. Bu

nedenle çalışmamızda, Borg dispne skalası kullanılarak dispne düzeyinde değişim olup olmadığının gösterilmesi de amaçlanmıştır. Her iki grupta dispne düzeyleri 3. ve 10. günde giderek azalmış ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sayiner'in çalışmasında, grup 2 hastalarının aldığı steroid dozu bizim çalışmamızdaki grup 2 hastalarıyla benzerdir. Bu çalışmada da semptom skorları (gündüz istirahatte veya gece veya egzersizde dispne semptomu; öksürük ve balgam volümü) 0., 3. ve 10. günde 7 puanlık (en yüksek skor=en iyi fonksiyon) bir skala yardımı ile değerlendirilmiştir. Grup 1 ve 2'de semptom skorlarında iyileşme varken, grup 2'de egzersizde dispne sorgusunda bu iyileşmenin çok daha belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (12).

Çalışmamızda düşük doz steroid alanlardan 5 kişi (%55.5) (4'ü 1 atak, 1'i ise 2 atak) 3 ay içinde atak geçirmiştir. Yüksek doz steroid alanlardan ise 4 kişi (% 66.6) 1 atak geçirmiştir. Gruplar arasında atak sayısı bakımından istatistiksel olarak fark saptanmamış; düşük doz steroid alan hastalardan atak geçirenler ortalama 50 gün sonra, yüksek doz steroid alanlardan ise ortalama 52 gün sonra yeni atak geçirmişlerdir. Gruplar arasında atağa kadar olan süre bakımından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2003 yılında yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü yeni bir çalışmada, KOAH akut atağının ayakta tedavisinde steroidin atak sıklığını azaltmadaki etkisi araştırılmıştır. KOAH atağıyla acil servisten taburcu edilip tedavisine ayakta devam edilen hastalara 40 mg/gün prednizon veya plasebo 10 gün boyunca verilmiştir. Steroid alan grupta 30 gün içinde yeniden atak gelişme oranı daha düşük (steroid grubunda %27, plasebo grubunda %43, $p=0.05$) ve atağa kadar olan süre daha uzun saptanmıştır ($p=0.05$). Taburcudan sonraki 10 gün boyunca steroid alan grupta FEV₁'de daha fazla artış olmuş ($p=0.007$); tranzisyonel dispne indeksine ($p=0.04$), Kronik Solunumsal Hastalık İndeks Anketine göre hesaplanan dispnede ($p=0.02$) azalma saptanmıştır, ancak sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde düzelme izlenmemiştir ($p=0.14$). Bu çalışmada, acil servisten taburcu edilen hastalarda oral prednizolon ile tedavide küçük bir avantaj bulunmuştur (13).

Emerman ve ark.nın yaptığı çalışmada ise, KOAH akut atağının erken tedavisinde metilprednizolonun hospitalizasyon ihtiyacını azaltıp azaltmadığı

araştırılmıştır. Doksan altı hastaya tek doz metilprednizolon (100 mg) veya fizyolojik salin solüsyonu acil servise başvurunun ilk 1.5 saatinde verilmiştir. Steroid grubunda plasebo grubuna göre FEV₁'de daha fazla bir düzelme olmamıştır. Hospitalizasyon oranlarında da bir fark yoktur (steroid alan grupta %33, kontrol grubunda %30). Çalışmada, KOAH akut atağının acil tedavisinde metilprednizolonun erken verilmesinin etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (14). Emerman'ın yaptığı bu çalışmadan esinlenilerek, servise yatmadan önce acil serviste tek doz steroid (60 mg prednizolon) uygulanan hastalarda çalışma protokolümüzün değiştirilmemesi kararlaştırılmıştır.

Seemungal ve ark.nın akut atağın iyileşmesini etkileyen faktörleri saptamak üzere yaptığı çalışmada, geçirilen akut alevlenmelerin bazılarında (daha ciddi alevlenmelerde) hastalara 2 hafta süreyle oral kortikosteroid verilmiş ve oral kortikosteroidlerle yapılan akut atak tedavisinde yeni atağa kadar olan sürenin uzadığı görülmüştür (15). Miravitles ve ark.nın ortalama FEV₁'i %33 olan 336 KOAH'lı hastada yaptıkları çalışmada, 6 aylık aralıklarla SFT, yaşam kalitesi anketleri ve atak sayıları araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda orta KOAH'lı hastalarda atak sayısının sık olmasının yaşam kalitesini önemli derecede bozduğu, atak sayısına mevsimlerin etkisinin önemli ve bağımsız bir etken olduğu bulunmuştur. Atakların yaşam kalitesine etkisini araştıran 2 yıllık bu çalışmada, takip süresince ataklar sırasında oral steroidle tedavi edilen hastalarda atakların oranının değişmediği, bu nedenle atakları azaltmada steroid tedavisinin etkili olmayacağı görüşü öne sürülmüştür (16). Akut atakta verilen sistemik steroidin uzun dönemdeki etkisinin yorumlandığı yukarıdaki iki çalışmada, oral steroidin etkisinin değerlendirilmesi çalışmalarda esas amaç olmamakla birlikte, oral steroidlerin uzun dönemdeki etkileri çelişkili bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamızda, sistemik steroidin uzun dönem etkisinin de araştırılması kararlaştırılmıştır. Bu amaçla St. George Solunum Anketi hem yatış sırasında hem de 3. ayda yapılmış; ancak iki grup arasında, hem üçüncü ayda ölçülen skorların ortalaması hem de yatış ile üçüncü ay ölçülen SGRQ skorları arasındaki değişim yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Kortikosteroid tedavisinin adrenal yetmezlik, osteoporoz, peptik ülser hastalığı, katarakt, ciltte incelme, hipertansiyon, diyabet, infeksiyon, psikoz ve

hiperadrenokortikosizm gibi yan etkileri olabilir. Çalışmamızda yüksek doz steroid alan 3 hastada kan şekeri yüksekliği, düşük doz steroid alan gruptaki üç hastada ise kolay çürüme saptanmıştır. Sayiner ve ark.nın çalışmasında da hiperglisemi, 10 gün süreyle steroid verilen grupta gözlenmiştir.

6. SONUÇ

KOAH akut atağıyla yatan hastaların tedavisinde steroidlerin etkili olduğu gösterilmiş ve çeşitli dozlarda ve sürelerde steroid tedavisi kullanılmıştır. Ancak doz açısından görüş birliği sağlanamamıştır.

Çalışmamızda farklı steroid dozlarının uygulandığı iki grup hastada, tedavinin sonunda solunum fonksiyonlarında düzelme ve dispne düzeylerinde azalma saptanmış, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yüksek doz steroid ile düşük doz steroidin arter kan gazlarına olan etkisi değerlendirildiğinde, PaO₂'de ve pH'da artış, PaCO₂'de düşüş görülmüş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hiperkapnik hastalarda, verilen steroid dozunun hiperkapniyi düzeltme hızına etkisi, çalışmamız sırasında araştırılmak istenmiş, ancak hasta sayısı yeterli olmadığından bu değerlendirme yapılamamıştır. Hiperkapni ile başvuran atak hastalarında steroid dozunun etkisinin değerlendirildiği ve ayrıca 30 mg/gün gibi daha düşük dozda steroid tedavisinin akut ataktaki etkisinin de araştırıldığı daha fazla hasta katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, düşük veya yüksek doz steroid verilmesinin uzun dönemde yaşam kalitesine olan etkisi de iki grup arasında farklı bulunmamıştır.

Tedaviye bağlı yan etkilerden biri olan hiperglisemi oranı ise yüksek doz steroid alan hastalarda daha fazla bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda, yüksek dozda uygulanan steroid tedavisinin kan gazlarına, yaşam kalitesine, solunum fonksiyon testlerine, dispne skoruna etkilerinin düşük dozda uygulanan steroid tedavisine göre üstün olmadığı gösterilmiştir.

7. ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut atağında 1 mg/kg/gün ve 2 mg/kg/gün prednizolon tedavilerinin arter kan gazına, solunum fonksiyonlarına, dispne skoruna ve uzun dönemde yaşam kalitesine olan etkileri karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem:

Ağır veya çok ağır KOAH atağı ile başvuran 32 hastaya, kombine kısa etkili β_2 agonist-ipratropiyum bromür nebül tedavisi, teofilin, mukolitik, antibiyotik ve oksijen tedavilerine ek olarak rastgele 1 mg/kg/gün, (n=16) veya 2 mg/kg/gün, n=(16) metilprednizolon tedavisi başlandı. Steroid dozları her iki grupta da kademeli olarak azaltılıp 10 günde kesildi.

Her iki tedavi grubunda 0, 12, 24, 36, 48. saatler, 3, 5 ve 10. günde arter kan gazları alındı. Başlangıçta, tedavi süresince 3. ve 10. günde ve 3. ayda solunum fonksiyon testleri yapıldı. Başlangıçta, tedavi süresince 3. ve 10. günde Borg dispne skorları kaydedildi. Başlangıçta ve 3. ayda SGRQ skorları kaydedildi; taburcu anında ve 3. ayda ise 6 dakika yürüyüş testi yapıldı.

Bulgular:

Her iki grupta 0, 12, 24, 36, 48. saatler, 3, 5 ve 10. günde alınan oksijensiz kan gazlarında tedavi süresi uzadıkça PaO₂'de ve pH'da artış, PaCO₂'de düşüş olduğu görüldü. Ancak, her iki grupta aynı saatte alınan kan gazı değerlerinin hiçbir parametresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Tedavi sonunda Borg dispne skoru iki grupta da azalmıştı, ancak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Yine tedavi sonunda her iki grupta da FEV₁ ve FVC düzeylerinde ml. ve yüzde olarak artış görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Üçüncü ayda yapılan SGRQ anketi ile yatış sırasında yapılan anketler karşılaştırıldığında semptom, aktivite, etkilenme ve total skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Taburcu anında 6 dakika yürüyüş mesafesi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Yüksek doz steroid alan 2 hastada açlık kan şekeri, 1 hastada da tokluk kan şekeri yüksek saptandı.

Sonuç:

Çalışmamızda akut KOAH atağının tedavisinde yüksek doz steroidin düşük düz steroide göre avantaj sağlamadığı ve yan etkisinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. 1 mg/kg/gün ve 2 mg/kg/gün dozunda uygulanan steroidin solunum fonksiyonları, dispne skoru, yaşam kalitesi ve arter kan gazları üzerine etki açısından farklı olmadığı gösterilmekle birlikte, GOLD rehberinin önerdiği 30-40 mg prednizon dozunun da değerlendirildiği daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SUMMARY

Aims:

In this study, effects of 1 mg/kg/day versus 2 mg/kg/day prednisolone on blood gas analysis respiratory functions, dyspnea score and long-term quality of life has been compared in patients with acute attack of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material- methods:

A total of 32 patients presenting with acute severe or very-severe COPD attack were included. Patients were randomized to receive 1 mg/kg/day (n=16) or 2 mg/kg/day (n=16) prednisolone, in addition to combined short acting β_2 -agonist, ipratropiumbromide nebulised therapy, theophylline, mucolytic, antibiotic and oxygen treatment. The dosage of steroid has been decreased gradually and weaned off at day 10.

Blood was drawn at the baseline, at 12-, 24-, 36-, 48-hour, at 3-, 5- and at 10-day of the treatment for blood gas analysis. Baseline, 3- and 10-day and 3-month respiratory functions were performed. Baseline, 3- and 10-day Borg dyspnea scores were recorded. Baseline and 3- month SGRQ scores were recorded. A 6-minute walk test was performed at discharge and at 3-month.

Results:

In the both groups, an increase in PaO₂ and pH, and a decrease in PaCO₂ was observed as the duration of the treatment increased. However, no statistical differences were found between the two-groups with regard to any parameters of the blood gas analysis in the blood drawn at the same time frame (all p>0.05)

At the end of the treatment, Borg dyspnea score were decreased in the both groups. However, no significant difference was observed between the groups (p>0.05).

When we compared the 3-month SGRQ with the baseline questionnaire, no statistically significant differences were observed with respect to symptom, activity,

impact or total scores (all $p > 0.05$). At the end of the treatment, FEV₁ and FVC were also increased compared to baseline, however no statistical difference was observed between the groups (both $p > 0.05$).

No difference was found between the groups with respect to 6-minute walk test performed at discharge ($p > 0.05$).

High-dose steroid increased fasting blood glucose in 2 patients and post-prandial 2-hour blood glucose in 1 patient.

Conclusion:

Our results indicate that, high dose steroid shows no advantage over low dose steroid and it might increase side effect rates. Although we have shown that 1 mg/kg/day versus 2 mg/kg/day steroid had no different effects on respiratory functions, dyspnea score, quality of life or blood gas analysis. However, large-scale studies evaluating also 30-40 mg prednisolone suggested by GOLD guide-line are required.

9. KAYNAKLAR

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, the GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Apr; 163(5): 1256-76.
2. Cell BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004 Jun; 23(6): 932-46.
3. ATS. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (suppl-5): S77-120.
4. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1(Ek 1): 1-25.
5. Süerdem M. KOAH akut atağı ve steroidler . *Solumum* 2004; 6(5): 239-244.
6. Eliasson O, Hoffman, Trueb D ve ark. Corticosteroids in COPD. A clinical trial and reassessment of the literature. *Chest* 1986; 89: 484-490.
7. Bullard MJ, Shiumn-Jen L, Ying- Huang T, et al. Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 139-143.
8. Davies L, Angus RM, Calverley PMA. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456-460.
9. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-1947.
10. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980; 92: 753-758.
11. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. Controlled trial of oral prednisolone in outpatients with acute COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407-412.
12. Sayiner A, Zeynep AA, Mehmet C, İpek Ü. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001; 119: 726-730.
13. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2618-2625.
14. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989; 95(3): 563-567.
15. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1608–1613.
16. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, Vereza H, Murio C, Ros F, Vidal R; IMPAC Study Group. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004 May; 59(5): 387-95.
17. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR* 2002; 51: 1–16.
18. Prescott E. Tobacco-related diseases: the role of gender. *Dan Med Bull* 2000; 47: 115-131.
19. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 982–994.
20. Fletcher CM, Tinker CM, Peto R, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford, Oxford University Press, 1976.
21. Gold DR, Wang X, Wipjy D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931–937.

22. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8 T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 822–826.
23. Rennard SI. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S12–S16.
24. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605–1611.
25. Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mono* 1998; 3: 107–126.
26. O’Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8 T lymphocytes with FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 852–857.
27. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–357.
28. Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *Eur Respir J* 1989; 2: 834–839.
29. O’Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770–777.
30. Pare PD, Wiggs BR, James A, et al. The comparative mechanics and morphology of airways in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1189–1193.
31. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl 16): 5–40.
32. Siafakas NM, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS Consensus Statement. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398–1420.
33. BTS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997; 52:1–26.
34. The GOLD Global strategy for the management and prevention of COPD. www.goldcopd.com
35. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119: 1190–1209.
36. Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health related quality of life. *Ann Int Med* 1997; 127: 1072–1079.
37. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297–1303.
38. Dewan N, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000; 117: 662–671.
39. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE, the IPPB Trial Group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14–20.
40. Celli B, Halbert R, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; 22: 268–273.
41. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791–1797.
42. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856–1861.
43. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434–1440.
44. Emerman CL, Cydulka RK. Evaluation of high-yield criteria for chest radiography in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1993; 22(4):680–684.
45. O’Brien C, Guest PF. Physiological and radiological characterization of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 631–632.
46. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000, 117:398S–401S.
47. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
48. Lung and Asthma Information Agency. Trends in emergency hospital admissions for lung disease. Fact sheet 2001/4. London: St George’s Hospital Medical School.

49. Ashton CM, Ferguson JA, Goldacre MJ. In-patient workload in medical specialities—2. Profiles of individual diagnoses from linked statistics. *Q J Med* 1995; 88: 661–72.
50. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1418–1422.
51. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, for the Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. Results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358–64.
52. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.
53. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117(suppl): 5S–9S.
54. Miravitles M, Mayordomo C, Artes M, et al: Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93: 173–179.
55. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al: Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608–1613.
56. Miravitles M, Murio C, Guerrero T, et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
57. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, et al. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991; 266: 80–83.
58. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes of acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959–967.
59. Almagro P, Calbo E, de Echaguen AO, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441–1448.
60. Afessa B, Morales IJ, Scanlon PD, et al. Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for respiratory failure. *Crit Care Med* 2002; 30: 1610–1615.
61. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274: 1852–1857.
62. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 346(13): 988–994.
63. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003; 163(10): 1180–1186.
64. Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Anto JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J* 2000; 16(6): 1037–1042.
65. Monso E, Garcia-Aymerich J, Soler N, Farrero E, Felez MA, Anto JM, Torres A; EFRAM Investigators. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect* 2003; 131(1): 799–804.
66. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; American College of Chest Physicians. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001; 134(7): 600–620.
67. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4 Pt 1): 959–967. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(1): 386.
68. Breen D, Churches T, Hawker F, Torzillo PJ. Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: a long term follow up study. *Thorax* 2002; 57(1): 29–33.
69. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998; 18(2): 125–133.

70. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380S–385S.
71. Desqueyroux H, Pujet JC, Prosper M, Le Moullec Y, Momas I. Effects of air pollution on adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Environ Health* 2002; 57(6): 554–560.
72. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10(5): 1064–1071.
73. Pauwels R. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD): time to act (editorial). *Eur Respir J* 2001; 18(6): 901–902.
74. Pauwels R, Anthonisen N, Bailey WC, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 2001.
75. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225–44.
76. National Institute for Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59(suppl): i1–i232.
77. Hurst JR, Wedzicha JA. Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation. *Postgrad Med J* 2004; 80: 497–505.
78. Schumaker GL and Epstein SK. Managing acute respiratory failure during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2004; 49(7):766–782.
79. Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 1991; 99(3): 595–599.
80. 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): 523–527.
81. Vitacca M, Clini E, Porta R, Foglio K, Ambrosino N. Acute exacerbations in patients with COPD: predictors of need for mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1996; 9(7): 1487–1493.
82. Sherman S, Skoney JA, Raviskrishnan KP. Routine chest radiographs in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic value. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2493–2496.
83. Tsai TW, Gallagher EJ, Lombardi G, et al. Guidelines for the selective ordering of admission chest radiography in adult obstructive airway disease. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1854–1858.
84. Gibson PG, Wlodarczyk JH, Wilson AJ, Sprogis A. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. *J Qual Clin Pract* 1998; 18(2): 125–133.
85. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000; 55(7): 550–554.
86. Emerman CL, Cydulka RK. Factors associated with relapse after emergency department treatment for acute asthma. *Ann Emerg Med* 1995; 26(1): 6–11.
87. Barbe F, Togores B, Rubi M, Pons S, Maimo A, Agusti AG. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9(6): 1240–1245.
88. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994; 22(8): 1253–1261.
89. Aubier M, Murciano D, Milie-Emili M, et al. Effects of the administration of oxygen therapy on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 747–754.
90. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, et al. Oxygen therapy for hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure: a randomized, controlled pilot study. *Crit Care Med* 2002; 30: 113–116.
91. Agusti AG, Carrera M, Barbe F, et al. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 934–939.
92. Soto FJ and Varkey B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 117–124.
93. 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.

94. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 595–599.
95. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann Intern Med* 1991; 115: 241–247.
96. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr: Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD002168.
97. Cazzola M, D'Amato M, Califano C, et al. Formoterol as dry powder oral inhalation compared with salbutamol metered-dose inhaler in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther* 2002; 24: 595–604.
98. Cazzola M, Califano C, Di Perna F, et al: Acute effects of higher than customary doses of salmeterol and salbutamol in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2002; 96: 790–795.
99. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1736–1744.
100. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646–52.
101. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–20.
102. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, Dales RE. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(2): 349–355.
103. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(1): 73–80.
104. Rubini F, Rampulla C, Nava S. Acute effect of corticosteroids on respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with chronic airflow obstruction and acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2 Pt 1): 306–310.
105. Wood-Baker R, Walters EH, Gibson P. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Systematic Review* 2001, (2): CD001288.
106. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. 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.
107. Li H, He G, Chu H, Zhao L, Yu H. A step-wise application of methylprednisolone versus dexamethasone in the treatment of acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2003; 8(2): 199–204.
108. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, et al. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2527–36.
109. Murata GH, Gorby MS, Chick TW, et al. Intravenous and oral corticosteroids for the prevention of relapse after treatment of decompensated COPD. Effect on patients with a history of multiple relapses. 1990; 98: 845–9.
110. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993; 341: 324–7.
111. McEvoy EC, Niewoehner ED. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. *Chest* 1997; 111: 732–43.
112. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
113. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957–960.
114. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, et al. Relation between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
115. Stockly RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relation of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–1645.
116. Adams SG, Melo J, Luther M, et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345–1352.

117. Destache CJ, Dewan N, O'Donohue WJ, et al. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(suppl A): 107–113.
118. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000; 117: 662–671.
119. Finiguerra M, Conti P, Figura I, et al. Clinical study on the effects of antibiotic and mucolytic association (amoxicillin and domiodol) in hypersecretory chronic bronchopulmonary diseases. *Curr Ther Res* 1982; 31: 895–905.
120. Peralta J, Poderoso JJ, Corazza C, et al. Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 969–971.
121. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001287.
122. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1271–1274.
123. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure because of chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555–1557.
124. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817–822.
125. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1799–1806.
126. Keenan SP, Kernerman PD, Cook DJ, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a metaanalysis. *Crit Care Med* 1997; 25: 1685–1692.
127. Thys F, Roeseler J, Reynaert M, et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a prospective randomised placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2002; 20: 545–555.
128. International consensus conferences in intensive care medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:283–291.
129. Mehta S, Hill NS. Non-invasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-77.
130. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, et al. Heliox for treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD003571.
131. Süerdem M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akut atak tedavisi. Umut S, Erdinç E (eds). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları Sayı 2. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş.; Ekim 2000: 188-97.
132. O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Chest* 1994; 106: 904-12.
133. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Whipp Bj. Pathophysiology of disorders limiting exercise. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Lea And Febiger; 1987; pp:51-6.
134. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1666-82.
135. Tjep BL. Disease management of COPD with pulmonary rehabilitation. *Chest* 1997; 112: 1630-56.
136. Weiser PC, Mahler DA, Ryan KP. Dyspnea: symptom assessment and management, Hodgkin JE, ed. *Pulmonary Rehabilitation*. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1999: 478-512.
137. Jones P W. Measurement of breathlessness. Hughes LMB, Pride NB (eds). *Lung function tests principales and clinical applications*. W B Saunders, London. 1999; 121-131.
138. Wilson RC, Jones PW. A comparison of a visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnea during exercise. *Clin Sci* 1989; 76: 277-82.
139. Stahl E, Jansson S A, Jonsson A C, Svensson K, Lundback B, Andersson F. Health-related quality of life, utility, and productivity outcomes instruments: ease of completion by subjects with COPD. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:18
140. Jones PW, Quirk FH and Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85: 25-31.
141. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996; 9: 1160–1166.

142. M. Ferrer, C. Villasante, J. Alonso, V. Sobradillo, R. Gabrielz, G. Vilagut, J.F. Masa, J.L. Viejo, C.A. Jimenez-Ruiz, M. Miravittles. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 2002; 19: 405–413
143. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
144. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994; 15: 421–445.
145. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. *CARI Report* 1963; 63: 18.
146. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake: correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 1968; 203: 201–204.
147. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *BMJ* 1976; 1: 822–823.
148. Butland RJA, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ* 1982; 284: 1607–1608.
149. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119: 256–270.
150. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 166. pp 111–117, 2002.
151. Lipkin DP, Scrivn AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ* 1986; 292: 653–655.
152. Weiss RA, et al. Six minute walk test in severe COPD: reliability and effect of walking course layout and length. Paper presented at ACCP Conference; September 2000; San Francisco.
153. Stevens D, Elpern E, Sharma K, Szidon P, Ankin M, Kesten S. Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1540–1543.
154. American Thoracic Society. Standardization of spirometry - 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3): 1107-1136.

10. EKLER

- 1) Borg dispne skalası ölçeği
- 2) St George Solunum Anketi
- 3) Altı dakika yürüyüş testi formu