

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KOAH ALEVLENME NEDENİ İLE HASTANEYE YATAN
HASTALARDA UZUN ETKİLİ VE KISA ETKİLİ
BRONKODİLATÖR TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Burcu SÖNMEZ EMİN

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Uğur GÖNÜLLÜ**

ANKARA
2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince gelişmemde bana yol gösteren değerli Anabilim dalı başkanı sayın *Prof. Dr. Gülseren Karabıyıkoglu* ve eski başkan sayın *Prof. Dr. Oya Kayacan* başta olmak üzere Ankara Üniversitesi mezunu olmanın gururunu taşımamıza sebep olan tüm hocalarıma,

Bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, tezimin her aşamasında yolumu açan, bana göstermiş olduğu tolerans ve anlayışı için ayrıca teşekkür ettiğim değerli tez danışmanı hocam sayın *Prof. Dr. Uğur Gönüllü*'ye,

Bir anne şevkati ile benimseyerek, her kelimesinde bir bilgi aktarmaya, bildiği herşeyi öğretmeye çalışan, çalışmaktan büyük onur duyduğum sevgili hocam sayın *Prof. Dr. Demet Karnak*'a

YBÜ eğitimimde katkıları ile bizleri farklı kılan hocam sayın *Prof. Dr. Akın Kaya*'ya,

Her tür sıkıntımızla yakından ilgilenen, her başımız sıkıştığında çalınan ilk kapı olan ve bilgilerini bizimle yürekten paylaşan abimiz sayın *Doç. Dr. Aydın Çiledağ*'a, diğer doçent ve uzmanlarımıza,

Beni benden çok düşünen, zor günlerimde hep yanımda olan, dosttan öte kardeşim sevgili *Uzm. Dr. Pınar Akın Kabalak*'a

Arkadaşlıktan öteye taşıdığımız ilişkilerimizle uyum içinde çalışmanın zevkini yaşatan asistan arkadaşlarıma,

Bana bir aile ortamı yaratıp hergün hastaneye ve nöbete hevesle gelmemi sağlayan tüm hemşire, personel ve memur, çalışma arkadaşlarıma,

Doktor olup onlara hayrım dokunmasa da desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, özellikle 4 yıl boyunca kızıma öz annelik yapan *annem Perihan Sönmez*'e, eşim *Muhammet Emin*'e,

Derslerini bitir ve benimle oyna artık psikolojik baskıları ile beni çalıştıran başıma gelen en güzel şey olan sevgili *Melek Zümra*'ma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu SÖNMEZ EMİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 KOAH TANIMI	4
2.2 KOAH EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.3. KOAH'DA PATOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ.....	8
2.4. KOAH TANISI VE AYIRICI TANISI	9
2.5. KOAH'TA SPİROMETRİK BULGULAR VE EVRELEME	10
2.6 KOAH TEDAVİSİ	15
2.6.1 KOAH Tedavisinde Farmakolojik Ajanlar	17
2.6.2. KOAH'da Evrelere Göre Tedavi Tercihleri(41)	27
2.6.3 KOAH'ın İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri.....	28
2.6.4. KOAH'da Cerrahi Tedavi.....	30
2.7. KOAH ATAĞININ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI	30
2.8. KOAH ATAĞINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	33
3. MATERYAL VE METOD.....	36
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	46
ÖZET.....	50
SUMMARY	53
6. KAYNAKLAR.....	55

KISALTMALAR DİZİNİ

KOAH	: kronik obstrüktif akciğer hastalığı
GOLD	: Global İnitiation for Chronic Obstructive Lung Disease
FEV1	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki volüm
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
FEV1/FVC	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyedeki volümün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
PO2	: Parsiyel oksijen basıncı
CAT	: COPD assesment test
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HIV/AIDS	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)/ Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu)
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
AAT	: alfa-1 antitripsin
IL 8	: İnterlökin 8
LTB4	: lökotrien B4
MRC	: Medical Research Council
MMFR	: Maksimum ekspiryum ortası akım hızı
ÖDİ	: ölçülü doz inhaler
KTİ	: kuru toz inhaler
HDAC	: histon deasetilaz enzimi
PDE-4	: fosfodiesteraz -4 enzimi
İKS	: inhale kortikosteroid
LABA	: Long acting beta agonist, uzun etkili beta agonist
SABA	: Kısa etkili beta agonist
SAMA	: Kısa etkili antikolinerjik
LAMA	: Uzun etkili antikolinerjik

PEF	: Pik Ekspiratuar Akım Hızı
CRP	: C Reaktif Protein
İMV	: invazif mekanik ventilasyon
NIMV	: noninvazif mekanik ventilasyon
EUROSCOP	: European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease
PaCO₂	: Arteriyel Karbondioksit Parsiyel Basıncı
PaO₂	: Arteriyel Oksijen Parsiyel Basıncı
SaO₂	: Oksijen Satürasyonu
OSAS	: obstrüktif sleep apnea
BPAP	: bilevel pozitif airway pressure
DM	: Diyabetes Mellitus
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
TDD	: Transtion Dyspnea İndex
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. ABD’de 1965 ile 1998 Arasında Yaşa Göre Düzeltilmiş Ölüm Oranlarındaki Değişiklik Yüzdeleri.....	5
Şekil 2. Sigara İçimi İle Akciğer Fonksiyonları Ve Yaş Arasındaki İlişki.....	7
Şekil 3. KOAH Patogenezi	9
Şekil 4. Spirometri de Zaman-Volüm Eğrisi	11
Şekil 5. Akım - Volüm Eğrisi Şekilleri	12
Şekil 6. Güncellenmiş KOAH Semptomatik Değerlendirilmesi	14
Şekil 7. COPD Assesment Test (CAT).....	16
Şekil 8. UPLİFT Çalışması Sonuçları.....	21
Şekil 9. PDE-4 İnhibitörlerinin İnflamatuvar ve Yapısal Hücreler Üzerine İnhibisyon Etkileri(27)	23
Şekil 10. KOAH alevlenmelerinin etkisi	32
Şekil 11. KOAH da tedavi şekline göre cinsiyetlerin dağılımları	39
Şekil 12. Sigara İçiminin Dağılımı	40
Şekil 13. Koah Hastalarının GOLD Evrelemesine Göre Dağılımları	40
Şekil 14. Yatış ve Çıkış Kan Gazlarının Karşılaştırmalı Grafiği	42
Şekil 15. Hastanede Yatış Süreleri	45

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. DSÖ Tarafından Bildirilen 2004 Yılına Ait Tüm Dünyada Ölüme Neden Olan İlk 10 Hastalık.....	4
Tablo 2. KOAH Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri	6
Tablo 3. KOAH Ayırıcı Tanısı.....	10
Tablo 4. KOAH Evrelemesi.....	12
Tablo 5. MRC Dispne Skalası.....	13
Tablo 6. KOAH Tedavisinde Kullanılan Bronkodilatör İlaçlar ve Kombinasyonları.....	18
Tablo 7. KOAH'da Tedavi Tercihleri	28
Tablo 8. KOAH Atakta Hastaneye Yatırma Kriterleri.....	33
Tablo 9. Tedavi Tercihlerine Göre Evrelerin Dağılımı	41
Tablo 10. Ek Hastalıklar.....	41
Tablo 11. İlave Tedaviler	42
Tablo 12. Tedavi Seçeneği ve CRP Yüksekliğine Göre Hastaların Dağılımı	43
Tablo 13. Başarı Kriterlerinin Parametreler İle Korelasyonu	44

1.GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı dünya çapında başlıca kronik morbidite ve mortalitenin nedenlerinden biridir. Önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Akciğerlerin başta sigara olmak üzere zararlı partikül veya gazlara karşı anormal inflamatuvar cevabı ile ortaya çıkan, ancak sistemik inflamasyonunda etkilerinin görüldüğü bir hastalık olarak tanımlanmıştır(1). Karakteristik özellikleri hava yollarında kronik inflamasyon ve remodeling sonucunda gelişen hava akım kısıtlanması, yaygın alveol harabiyeti, küçük hava yolu destek kaybı sonucu hava yolu kollapsı, hava hapsi, hiperinflasyon ve solunum işinde artıştır.(2)

KOAH nedeniyle dünyada her yıl yaklaşık 2.75 milyon kişi yaşamını yitirmektedir. Dünya genelinde ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer alan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının artış oranı % 163 gibi yüksek bir sayıdır. 2030 yılında 4. Sırada olacağı tahmin edilmektedir. KOAH'ın doğal seyri tekrarlayıcı semptom alevlenmeleri ile karakterizedir. Alevlenme “ hastalığın doğal seyri sırasında, günlük olağan değişimle ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar” olarak tanımlanır. Genellikle sonbahar kış aylarında görülür. Morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmaktadır (3).

KOAH atak nedenlerinin başında solunum yolları enfeksiyonları gelir. Bakteriyel olduğu gibi viral etkenlerde atak nedeni olabilmektedir. Çevresel faktörler de nedenler arasında her 10 hastadan 3 ünde mevcut bulunmaktadır. Yine de olguların 1/3ünde neden belirlenememiştir.

KOAH atak tedavisi hastalığın evresine göre değişiklikler gösterir. Örneğin hafif KOAH (evre 1 veya yeni

GOLD sınıflamasına göre grup A-B) ayaktan tedavi edilebilir iken, ağır KOAH (evre 3-4 yeni GOLD sınıflamasına göre C-D) olgularında atak akut solunum yetmezliğine neden olabilir ve mortalitesi %10 civarındadır (5).

KOAH tedavisinin başlıca temelini oluşturan bronkodilatör tedavide bronş düz kaslarının gevşetilmesi amaçlı β 2-agonist ve antimuskarinik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar bronş düz kaslarında gevşeme, hava akımında artış, hava hapsinde, hiperinflasyonda ve solunum işinde azalma, egzersiz kapasitesinde artış, nefes darlığı hissinde azalma, dispne skalalarında düzelme sağlamaktadır. En etkili bronkodilatör tedavi şekli ilaçların inhalasyon yoluyla alınmasıdır. İnhalasyon yolu ile kullanılan ilacın etkisi oral yolla kullanıma göre daha erken başlar. İlacın bronş mukozasındaki metabolizmaları yavaş olduğu için etkileri daha uzun sürer. Sistemik uygulamaya göre bronş düz kaslarına daha yüksek konsantrasyonda ilaç eriştiği için maksimal bronkodilatasyon sağlanır.

Nebulizer tedavinin ölçülü doz inhaler tedaviye üstünlüğü yoktur. KOAH akut ataklarının tedavisinde, tüm inhalerler tekniğine uygun kullanıldıklarında ya da spacer eklendiğinde en az nebulizatörler kadar etkilidirler (6,7,8).

Pratikte atak nedeni ile yatırılan hastalarda kısa etkili bronkodilatör tedavi kullanılması daha sık tercih edilmektedir. Ancak mevcut çalışmalarını incelediğimizde KOAH atakta uzun etkili bronkodilatör tedavinin tercih edildiği durumlarda tedavi etkinliğinde bir kayıp olmadığı görülmüştür. Literatürlerde hem uzun etkili hem de kısa etkili bronkodilatör tedavinin ayrı ayrı KOAH atakta etkin olduğunu gösteren çalışmalar dikkati çekmektedir (9,10,11).Ancak aynı çalışma içinde her iki ilaç grubunun değerlendirildiği çalışma sayısı azdır.

KOAH atakta, uzun etkili bronkodilatör olarak formoterol ve tiotropiumun, tek başına ve kombine olarak verildiği bir çalışmada, hastaların FEV₁, FVC ve inspirasyon kapasiteleri ölçüldüğünde bronkodilatasyon anlamlı derecede formoterol ve tiotropium kombinasyonu lehine yüksek bulunmuş(10).

KOAH alevlenmede formoterol ve salbutamolün kıyaslandığı 16 hastalık çalışmada turbohaler ile uygulanan formoterolün neden olduğu hızlı

bronkodilatasyonun doz bağımlı olduğu ve salbutamolün yarattığı bronkodilatasyondan anlamlı bir fark göstermediği bulunmuş. Ayrıca, formoterolün salbutamolden daha iyi tolere edilen bir ilaç olduğu gösterilmiştir (12).

KOAH atakta Formoterol ve formoterol ile budesonid kombinasyonunu, PO₂ de oluşan değişim açısından karşılaştıran bir çalışmada, formoterol kullananlarda PO₂ de az ama anlamlı bir azalma saptanmış. Formoterole budesonidin eklenmesi formoterolün neden olduğu PO₂'nin düşmesine olan etkisini azaltmış. Aynı zamanda FEV₁ değerlerinde de kombinasyon tedavisinin daha başarılı olduğu bulunmuş (13).

2011'de güncellenen GOLD rehberine göre tedavi hedefleri:

1.Semptomatik yarar

- Semptomları düzeltmek
- Egzersiz toleransını arttırmak
- Yaşam kalitesini arttırmak

2. Risk azaltma

- Komplikasyonları önlemek
- Alevlenmeleri azaltma
- Progresyonu azaltma
- Mortaliteyi azaltma şeklinde belirlenmiştir.

Bu bilgiler ışığında tezimizin amacı:

1. verilen tedavi tercihinin hastaların kan gazları ve CAT skorları üzerinde göstermiş olduğu değişimi göstermek,
2. hastanın iyileşme süreci üzerine olan etkisini anlamak,
3. yeni GOLD'a göre KOAH sınıflamasında hastalığın evresi ile verilebilecek tedavi seçeneği arasındaki ilişkinin değerlendirmek,
4. KOAH atağında tedavi tercihlerine yeni bir bakış açısı getirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KOAH TANIMI

KOAH önlenabilir ve tedavi edilebilir, genellikle progresif olan persistant akım kısıtlanması ile karakterizedir. Toksik gaz ve partiküllere bağlı olarak akciğerlerde ve hava yollarında gelişen artmış kronik inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın ağırlığını etkiler (4).

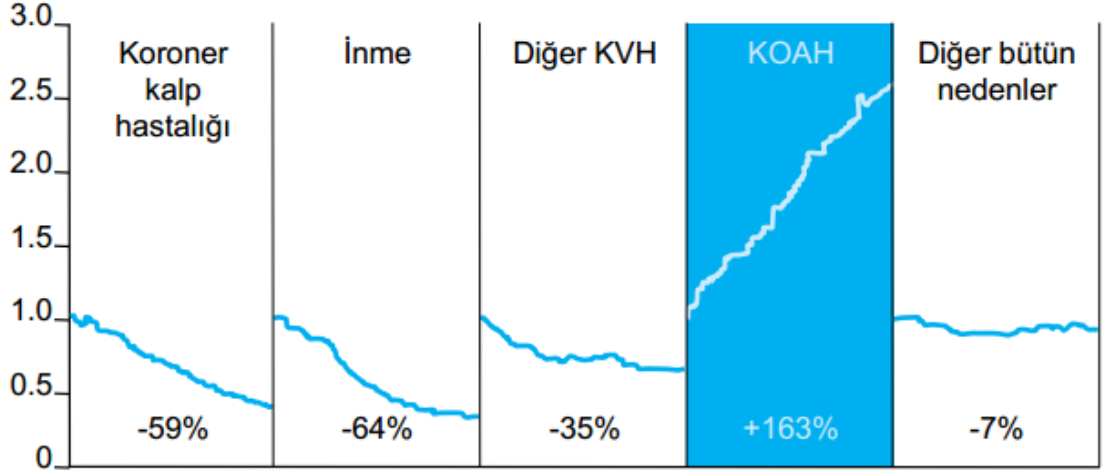
2.2 KOAH EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH'ın 40 yaş üzerinde görülme sıklığı %20'dir. DSÖ tahminlerine göre, dünya genelinde 65 milyon kişi ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı almış durumda. 2005 yılında KOAH nedeniyle ölen kişi sayısı 3 milyondan fazla ve bu sayı dünya genelinde tüm ölümlerin% 5'ine tekabül etmektedir. KOAH prevalansı, morbidite ve mortalitesi ile ilgili bilgilerin çoğu yüksek gelirli ülkelerden geliyor. Düşük ve orta gelirli ülkelerde KOAH ölümlerinin yaklaşık % 90'a çıktığı bilinmektedir (15).

Tablo 1. DSÖ Tarafından Bildirilen 2004 Yılına Ait Tüm Dünyada Ölümüne Neden Olan İlk 10 Hastalık(14).

Hastalık	Ölüm sıklığı (%)
1. İskemik kalp hastalıkları	12.2
2. Serebrovasküler hastalıklar	9.7
3. Alt solunum yolu enfeksiyonları	7.1
4. KOAH	5.1
5. Diyare ile ilişkili hastalıklar	3.7
6. HIV/AIDS	3.5
7. Tüberküloz	2.5
8. Trakea, bronş ve akciğer kanserleri	2.2
9. Trafik kazaları	2.2
10. Prematüre ve düşük doğum ağırlığı	2.0

KOAH'ın görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bu artışın nedenlerinden en önemli olanının toplumdaki sigara içme alışkanlığındaki ve yaşlı nüfus oranındaki artış olduğu düşünülmektedir. Geçmiş yıllarda cinsiyet açısından erkeklerde daha fazla görülmekte idi.



Şekil 1. ABD’de 1965 ile 1998 Arasında Yaşa Göre Düzeltilmiş Ölüm Oranlarındaki Değişiklik Yüzdeleri

Bunda, erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve KOAH için riskli olan mesleklere daha çok çalışmaları da rol oynamaktadır. Ancak günümüzde, kadınlar arasında sigara tiryakiliğinin giderek yaygınlaşmasıyla kadınlarda da çok görülen bir hastalık olma yolundadır.

KOAH prevalansı ile ilgili bilgilerin geldiği birçok gelişmiş dünya ülkesinde söz konusu olmayan yoğun “BİOMASS” maruziyeti (kömür, odun, tezek ve benzeri her türlü organik kökenli maddenin tam yalıtım olmaksızın ısınma ve yemek pişirme amacı ile kullanımı) göz önüne alınırsa, Türkiye’deki gerçek KOAH’lı hasta sayısının tahmin edilenin 3-4 katı olduğunu söylenebilir.

2.2.1. KOAH risk faktörleri:

Tablo 2. KOAH Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri (16)

Kişisel faktörler

- Alfa 1 antitripsin eksikliği
- Genetik faktörler
- Aile öyküsü
- Cinsiyet
- Yaş
- Havayolu hiperreaktivitesi
- Yüksek Ig E
- Düşük doğum ağırlığı

Çevresel maruziyetler

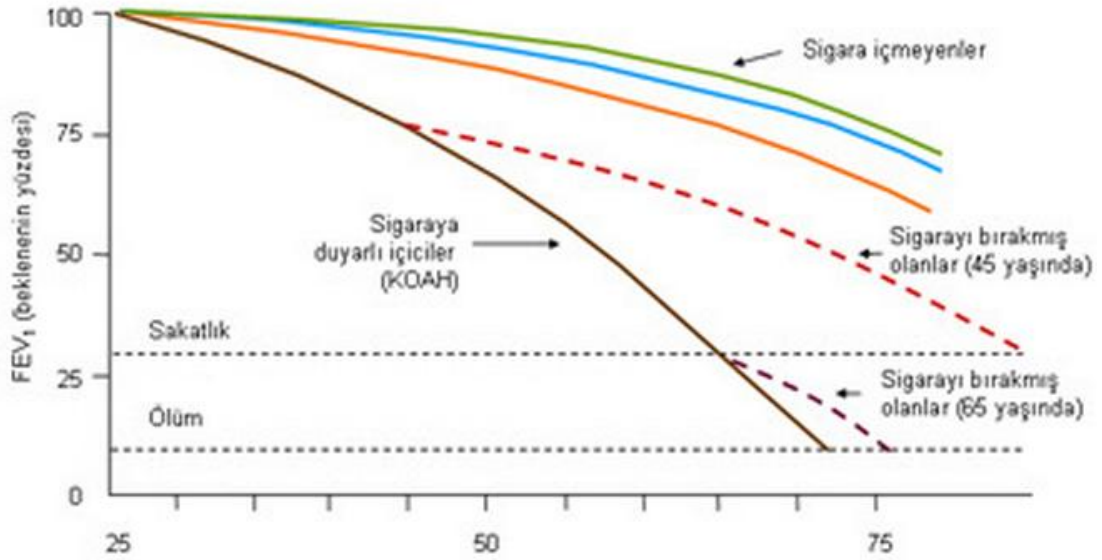
- Sigara (aktif içicilik, pasif maruziyet, annenin içmiş olması)
- Sosyoekonomik durum düşüklüğü
- Mesleki hava kirlenimler
- Çevresel hava kirlenimler
- Perinatal olaylar ve çocukluk çağı hastalıkları
- Tekrarlayan bronkopulmoner infeksiyonlar
- Diyet (yüksek tuz alımı, antioksidan ve doymamış yağ asitleri alım azlığı)

Genetik Faktörler: En iyi kanıtlanmış olan genetik defekt serin proteaz inhibitörü olan alfa 1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Kuzey Avrupa ırklarında daha sık görülür. Özellikle PiZZ fenotipinde KOAH erken yaşlarda başlamaktadır

Cinsiyet: Tütün kullanımının kadınlarda giderek yaygınlaşması ve kadınların tütünün etkilerine daha duyarlı olması nedeni ile günümüzde kadınlarda ve erkeklerde prevalansın birbirine eşitlenmeye başladığı gösterilmiştir.

Sigara: KOAH için en büyük risk faktörüdür. KOAH oluşumunda, sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı çok önemlidir. Puro, pipo, nargile içilmesi de KOAH için risk yaratır. KOAH oluşumunda sigara cinsinin bir önemi yoktur. Filtreli, filtresiz, light veya mentollü bütün sigaralar zararlıdır, ancak her sigara tiryakisinde KOAH gelişmez. İçicilerin %15-20 sinde KOAH gelişmesi bazı kişilerin duyarlı sigara içicileri olduğunu düşündürmektedir.

Sigara içmeyen kişide 35 yaşından sonra yıllık FEV₁ kaybı 30 ml/yıldır. Sigara içenlerde iki katına çıkan kayıp hızı duyarlı içici olarak tanımlanan kişilerde 120-150 ml/yıl gibi yüksek değerlere çıkmaktadır(şekil 2). Sigara dumanına pasif olarak maruz kalmak da KOAH için risklidir.



Şekil 2. Sigara İçimi İle Akciğer Fonksiyonları ve Yaş Arasındaki İlişki (17)

Hava Kirliliği: Kırsal alanda ev içinde bulunan ocaklar, özellikle de tandır ve tezek yakılması, ev içi hava kirliliğine neden olarak KOAH riskini artırmaktadır. Bu yakıtların yanma ürünü olarak ortama amonyum, aldehid, akrolein, nitrojen oksit gibi gazlar ve partikülleri verilir. Bu partikül ve gazların solunum sistemine zararlı etkileri vardır. Hayatında hiç sigara içmemiş kadınlardaki KOAH'ın nedeni bu ev içi hava kirliliğidir.

Mesleki Faktörler: KOAH açısından riskli olan meslekler, maden, metal, odun ve inşaat işçiliği, çimento ve pamuk işçiliği, çiftçilik ve şoförlüktür.

Alerjiler ve Enfeksiyonlar: KOAH'a, solunum yolları alerjileri ve kanlarında IgE düzeyleri yüksek olanlarda daha fazla rastlanmaktadır. Özellikle viral enfeksiyonlar inflamasyon zemini oluşturarak ilerleyen zamanlarda gelişecek solunum fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilirler. Bakteriyel enfeksiyonlarda

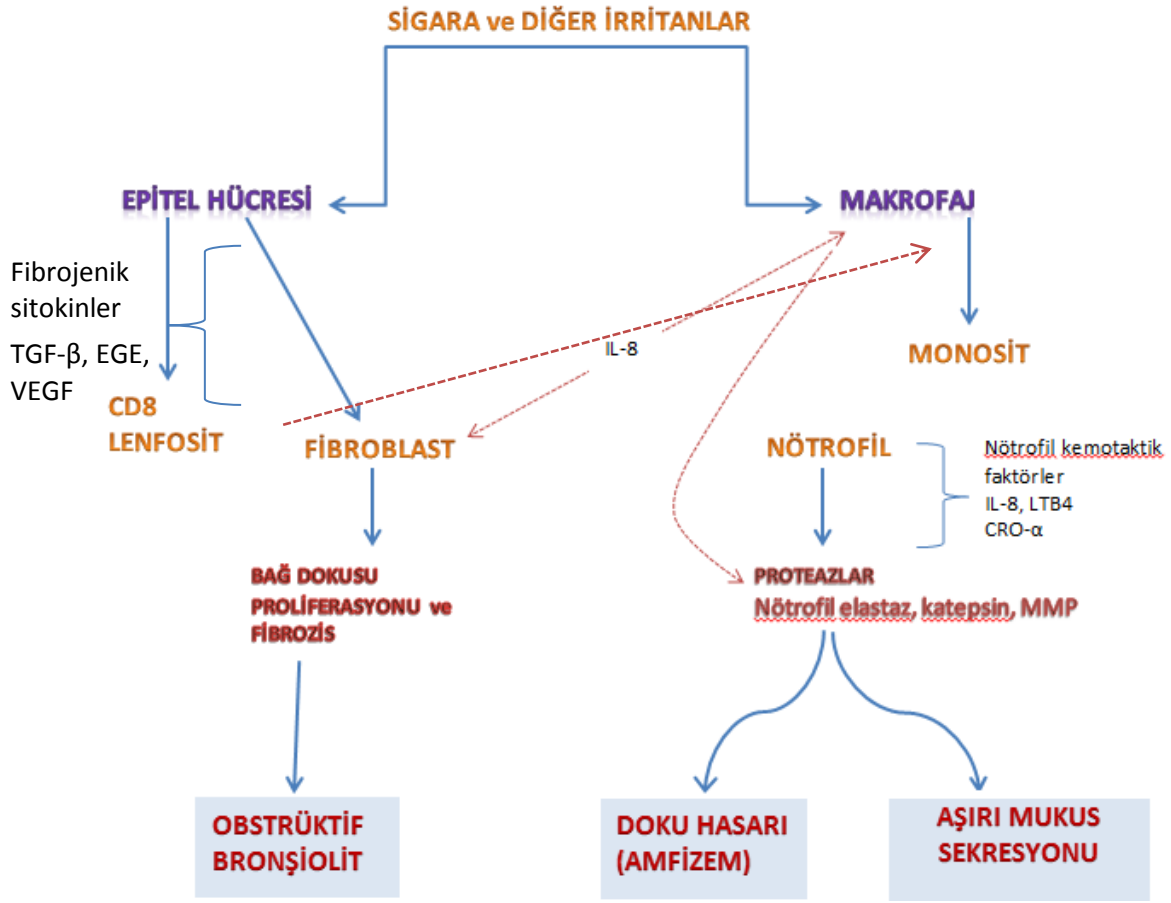
nötrofil birikimi ve dolayısı ile proteaz ve oksidan etki nedeni ile akciğer hasarının oluşması risk faktörü olarak görülmektedir.

2.3. KOAH'DA PATOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Patogenezde küçük hava yollarının etkilenmesi, hava yolu inflamasyonu ve fibrozisi, lümende daralma, artan hava yolu direnci, parankimal harabiyet, alveoler hacimde kayıp, elastik recoilde azalma rol almaktadır (4).

İnhale edilen irritanlar epitel hücreleri ve makrofajları aktive ederek birçok kemotaksik faktörün salınmasına neden olurlar. Sonuçta akciğerde toplanan inflamatuvar hücrelerden proteazlar salınır. Proteazlar elastin yıkımına neden olarak amfizem gelişimini başlatır. Nötrofil elastaz aynı zamanda mukus hipersekresyonuna neden olur. Epitel hücreleri ve makrofajlardan salınan büyüme faktörleri fibroblast çoğalmasına ve küçük hava yollarında fibrozise yol açar.

Oksidatif stresin de patogenezde rolü vardır. Oksidanlar, antiproteazları inaktive ederek akciğer matriks komponentinin direk olarak hasarlanmasına, elastin sentezini bozarak tamir edilememesine neden olurlar. Proteaz /antiproteaz dengesi bozulmuştur.



Şekil 3. KOAH Patogenezi

2.4. KOAH TANISI VE AYIRICI TANISI

Öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı şikayeti olan bireylerde risk faktörlerine maruziyet öyküsü de mevcut ise KOAH açısından değerlendirilmelidir. Akciğer fonksiyonlarında %50 kayıp olana kadar hastalar asemptomatik olabilirler. Dispne derecesini daha objektif değerlendirebilmek için dispne indeksleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan MRC dispne indeksidir (tablo 3).

Fizik muayenede erken dönemde göğüs muayenesinde ekspiryum uzunluğu saptanabilir ve zorlu ekspirasyonda hışırtılı solunum duyulabilir. Obstrüksiyon ilerledikçe istirahat solunumunda hışırtılı solunum alınabilir ve zorlu ekspirasyon zamanı uzar (>5 saniye). Aşırı havalanmaya bağlı olarak göğüs ön-arka çapı artar.

Sonorite artar. Solunum sesleri azalır, ronküsler ve kaba raller duyulabilir. Kalp sesleri, çoğu zaman derinden duyulur.

Tablo 3. KOAH Ayırıcı Tanısı(4)

Astım
Konjestif kalp yetmezliği
Bronşiaetazi
Tüberküloz
Bronşiolitis obliterans
Diffüz panbronşiolit

KOAH ayırıcı tanısında hava akım kısıtlılığı ile seyreden hastalıklar yer almaktadır. Bu hastalıkların başında astım gelir. Astımda reversibilite belirgindir. Atopi varlığı astım tanısını destekler. KOAH ayırıcı tanısında değerlendirilmesi gereken diğer hastalıklar ve özellikleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

2.5. KOAH’TA SPİROMETRİK BULGULAR VE EVRELEME

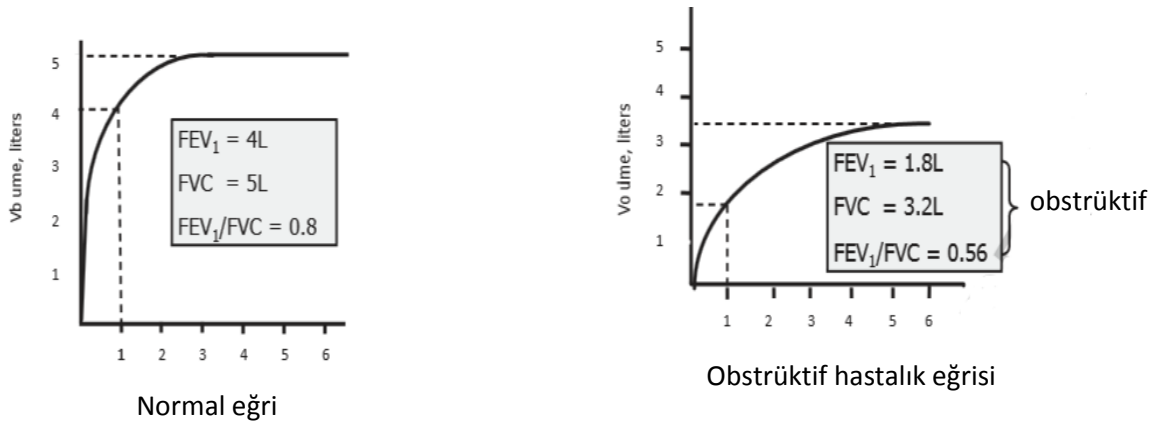
Tanı için spirometre kesinlikle gereklidir. Hastalığın tanısı, şiddetinin belirlenmesi, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi amacıyla kullanılır.

SFT de değerlendirilen önemli parametreler şunlardır; FVC, FEV₁, FEV₁/FVC oranı (Tiffeneau oranı), Maksimum ekspiryum ortası akım hızı (MMFR) veya FEF %25-75 olarak bilinen değer.

FEV₁ genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıttığı için KOAH erken dönemlerinde hassas değildir.FEV₁/FVC oranı (Tiffeneau oranı) havayolu

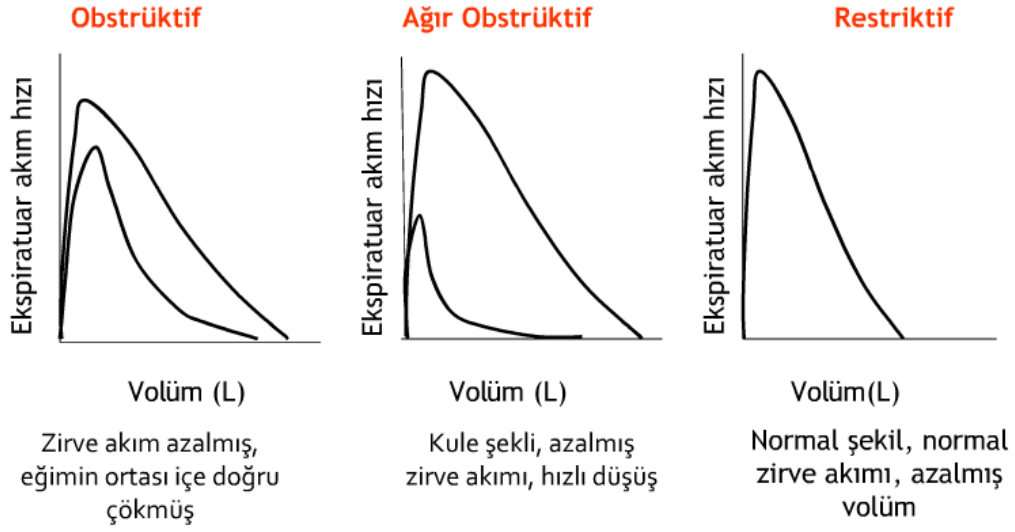
obstrüksiyonu varlığının saptanmasında anahtar rol oynar.(Şekil 4.) Persistan hava yolu obstrüksiyonunu ortaya koymak için postbronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$ olmalıdır (21). Maksimum ekspiryum ortası akım hızı (MMFR) veya FEF %25-75 olarak bilinen değer, orta ve küçük havayollarını yansıtır.

Sft değerlendirilmesinde iki eğri tipi kullanılır. Akım-volüm ve zaman-volüm eğrisidir (şekil 4, şekil 5). yorumlama sırasında şekillerin değişimlerinde patoloji hakkında fikir vermektedir (şekil 6). Sağlıklı kişide zorlu ekspirasyon manevrası yaklaşık 3 saniyede tamamlanır. Obstrüksiyonu olan kişide ise ekspirasyon yavaş ve daha uzundur. Bu nedenle volüm-zaman eğrisi daha basık ve uzun bir görünüm alır (şekil 4.).



Şekil 4. Spirometri de Zaman-Volüm Eğrisi (4)

KOAH da akım hızları, akciğer volümlerine kıyasla daha azalmış olduğundan maksimal akım noktasından sonra hızla azalma göstererek eğrinin iç bükey olmasına neden olur (şekil 5).



Şekil 5. Akım - Volüm Eğrisi Şekilleri

KOAH fonksiyonel evrelendirmesinde FEV₁ değerleri ve FEV₁/FVC oranları kullanılmaktadır.

KOAH 5 evrede değerlendirilir.

Evre 0: Risk Altında; Kronik öksürük ve balgam çıkarma ile karakterizedir. Spirometre ile ölçülen akciğer fonksiyonları normal sınırlardadır.

Tablo 4.KOAH Evrelemesi

GOLD'a göre	Hastalık şiddeti	FEV ₁	FEV ₁ /FVC
Evre 1	Hafif	%80 üzeri	%70 altında
Evre 2	Orta	%50-80	%70 altında
Evre 3	Ağır	%30-50	%70 altında
Evre 4	Çok ağır	%30 altında	%70 altında

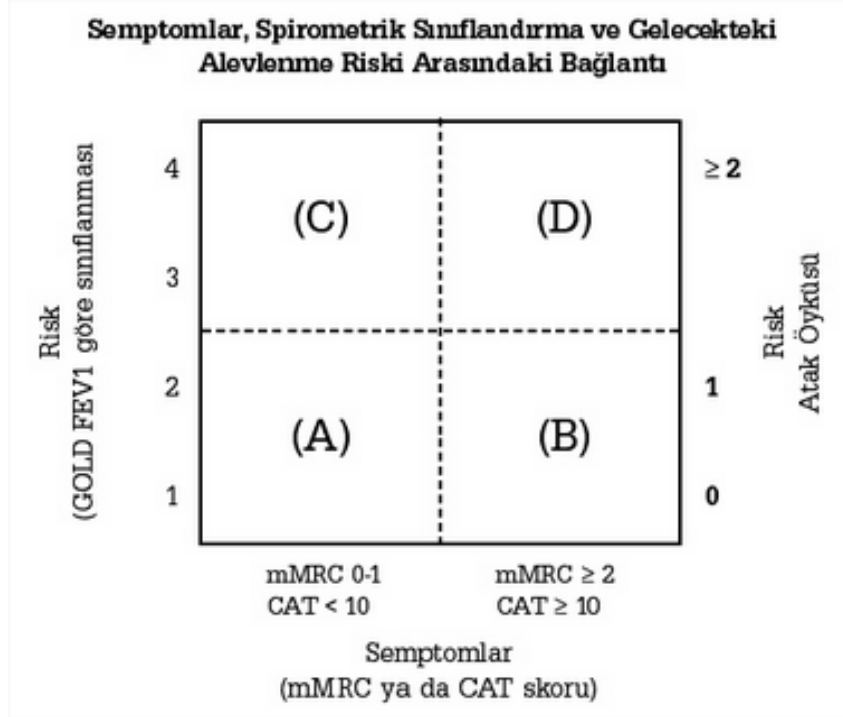
2011 GOLD güncellemesi yapılanaya kadar KOAH tanımı ve sınıflamasında tek başına FEV₁ değeri kullanılıyordu. Ancak sadece FEV₁'e göre yapılan

değerlendirme dispne ağırlığı, egzersiz kısıtlanması, ve sağlık durumu ile ilgili bilgi vermemektedir. Bu amaçla hastaları evrelerken, FEV₁ değerlerinin yanında yıllık alevlenme sayıları ve semptom durumları da dahil edilmiştir. Semptom skorlaması için GOLD, “Modified British Medical Research Council (mMRC)” anketi ve/veya KOAH değerlendirme testi CAT (COPD Assessment Test)’nin kullanımını önermekte ve hastalığın ağırlığının derecelendirilmesinde bu ölçeklerden birinin mutlaka kullanımı gerekmektedir. (bakınız Tablo 3. ve Şekil 6.)

Tablo 5. MRC Dispne Skalası

mMRC Grade 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor	
mMRC Grade 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor	
mMRC Grade 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarımaya göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum	
mMRC Grade 3	Düz yolda 100m ya da birkaç dakika yürüdüktan sonra nefesim daralıyor ve duruyorum	
mMRC Grade 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor	

MRC skorunun 2'nin üzerinde ve CAT skorunun 10'un üzerinde olması hastanın semptomatik olduğunu gösterir.



Şekil 6. Güncellenmiş KOAH Semptomatik Değerlendirilmesi (18)

Grup A hasta; düşük risk, az semptom içerir. Eski GOLD 1 veya 2 ye denk gelir. Hafif veya orta akım kısıtlaması ve/veya yılda 1'den az atak ve MRC skoru 2'nin altında veya CAT skoru 10'un altında olan hastalardır.

Grup B hasta; düşük risk, çok semptom olan hastalardır. Eski GOLD'a göre 1 veya 2. evreye denk gelir. Hafif veya orta akım kısıtlaması ve/veya atak sayısı yılda 1'in altında ve MRC skoru 2'nin CAT skoru 10'un üzerinde olmasıdır.

Grup C hasta; yüksek risk, az semptom olan hastalardır. Eski GOLD'a göre 3 veya 4. evreye denk gelir. Ağır veya çok ağır akım kısıtlaması ve/veya atak sayısı yılda 2'nin üzerinde ve MRC skoru 2'nin altında ve CAT skorunun 10'un altında olmasıdır.

Grup D hasta; yüksek risk, çok semptom olan hastalardır. Eski GOLD'a göre 3 veya 4. evreye denk gelir. Ağır veya çok ağır akım kısıtlaması ve/veya atak sayısı yılda 2'nin üzerinde ve MRC skoru 2 nin üzerinde ve CAT skorunun 10'un üzerinde olmasıdır.

CAT, KOAH'da sağlık durumunu olcen dunya genelinde pek cok dilde gezerlilik ve guvenilirliği sağlanarak kullanılan sekiz sorulu bir olcektir (şekil 4). Bu kısa olceğin cok iyi olcüm ozellikleri bulunmaktadır ve hastalıktaki durum değişikliklerine cok duyarlıdır. Tüm dunyada KOAH'da sağlık durumunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu olceğin semptomlarla, yaşam kalitesiyle yuksek korelasyon gosterdiği pek cok çalışmada saptanmıştır (18,19). CAT olceğinin turke olarak uygulanmasının gezerlilik ve guvenilirliğinin değerlendirildiği 321 hastayı kapsayan bir çalışmada CAT'ın diğer olceklelerle korelasyon katsayıları da orta-iyi duzeyde elde edilmiştir (20). CAT toplam skorunun farklı hastalık evreleri, şiddetleri ve duzeylerine göre ayırt ediciliğine bakıldığında, tüm kriter duzeylerini anlamlı olarak ayırt ettiği ve solunum fonksiyon testleriyle anlamlı korelasyon gosterdiği saptanmıştır.

Sonuç olarak CAT Turke formu gunlük klinik uygulamada guvenilir ve gezerli biçimde kullanılacak bir değerlendirme aracı olarak kabul edilmektedir (18).

2.6 KOAH TEDAVİSİ

KOAH Tedavisinin Amaçları; hastalığın ilerlemesini onlemek, semptomları iyileştirmek, egzersiz toleransını artırmak, akut atakları onlemek ve tedavi etmek, komplikasyonları onlemek ve tedavi etmek, yaşam suresini uzatmak ve yaşam kalitesini yukseltmektir.

KOAH'ın oluşması ve doğal seyrini belirleyen en onemli faktör sigara kullanmadır. KOAH'ta sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV1 kaybı hiç sigara içmeyenlerin duzeyine duşmektedir. KOAH'ta sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini onleyememektedir.

Örnek: Çok mutluyum

0 1 2 3 4 5

Çok kederliyim

		0 1 2 3 4 5						SKOR	
Hiç öksürmüyorum		0	1	2	3	4	5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam yok		0	1	2	3	4	5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu	
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum		0	1	2	3	4	5	Göğsümde çok daralma var	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor		0	1	2	3	4	5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum		0	1	2	3	4	5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum		0	1	2	3	4	5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum	
Rahat uyuyorum		0	1	2	3	4	5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum		0	1	2	3	4	5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum	

Şekil 7. COPD Assesment Test (CAT)

Sigara bırakırma ile ilgili kılavuzlarda 5A olarak önerilen yöntem türkçeye 5Ö olarak uyarlanmıştır.(21) Bu yöntemle göre izlenecek adımlar karşılıkları ile aşağıda gösterilmiştir.

ÖĞREN – ASK

ÖNER – ADVİSE

ÖLÇ – ASSESS

ÖNDERLİK ET – ASSİST

ÖRGÜTLE – ARRANGE

Sigarayı bıraktıktan 5-20 yıl sonra kronik obsr ktif akciğer hastalığı riski %50, 10 yıl sonra ağız, farinks kanseri riski hızla normale düşmekte, 15-20 yıl sonra akciğer kanseri riski ise %50-90 oranında azalmaktadır.

2.6.1 KOAH Tedavisinde Farmakolojik Ajanlar

Farmakolojik ajanlar semptomları azaltmak, alevlenmelerin sıklığını ve Őiddetini azaltmak, yaşam kalitesi ve egzersiz toleransını arttırmak için kullanılır. Bu amaçla β_2 agonistler, antikolinerjikler, fosfodiesteraz inhibitörleri, inhale steroidler ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. İlaçların inhaler yolla verilmesi tercih edilir. Tek bir ilacın dozunun arttırılması yerine farklı gruptan olanların kombinasyonu etkiyi artırır ve yan etkiyi azaltır. KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatör ilaçlar ve kombinasyonları tablo 6 da gösterilmiştir.

Genel kural olarak stabil hastalar için nebulizer tedavinin konvansiyonel dozda tedavilerden daha etkili olduğu gösterilmedikçe kullanılması uygun değildir. Tedaviden en fazla yararı sağlamak için aerosolin doğru formülasyonunun ve havayollarına etkin ulaŐtırabilecek uygun teknikle kullanılması Őarttır. KOAH'lıların önemli bir çoğunluğu basınçlı ölçülü doz inhalerleri ( Dİ) etkin olarak kullanamazlar.  Dİ kullanım baŐarısızlıęının temel nedeni el -solunum (inspirasyon) koordinasyon eksikliği ya da olmamasıdır. İleri yaşlarda özellikle kognitif bozuklukları olan, el kaslarında zayıflık olanlarda bu sorun çok daha fazladır. Özellikle inhaler tedaviye kooperasyonu olmayan yaşlı hastalarda ve ağır durumdaki hastane, acil servisler ve yoğun bakım hastalarında da nebulizer tedavi kullanılmaktadır. Volüm geniŐleticilerle (spacer chamber) el-solunum koordinasyonsuzluk sorununu aŐılabilir ya da kuru toz inhaler form (KTİ) inhalerler kullanılabilir. Spacerların önemli dezavantajları belli sıklıkta temizlenerek kullanımlarının gerekmesi ve hastanın yanında kolay taŐınamayacak boyutta olmasıdır.

Tablo 6. KOAH Tedavisinde Kullanılan Bronkodilatör İlaçlar ve Kombinasyonları

İlaç	inhaler(µg)	Nebul	Oral	İnjesiyon(mg)	Etki süresi(saat)
β₂ agonist					
*Kısa etkili					
Salbutamol	100, 200 (ÖDİ,KTİ) günde 4-6 kez	2.5 mg / 2.5 ml	2,4,8 mg tablet 2mg / 5 ml sirop	0.5 mg / ml ampul 1mg/ 5 ml ampul	4-6
Terbutalin	250, 500 (ÖDİ, KTİ) günde 4-6 kez	-	2.5-5 mg tablet, 0.3mg /ml sirop	-	4-6
*Uzun etkili					
Formoterol	4.5, 9, 12 (ÖDİ, KTİ) günde 2 kez				12+
Salmeterol	25, 50 (ÖDİ,KTİ) günde 2 kez				12+
Antikolinergik					
*Kısa etkili					
İpratropium bromid	20 ÖDİ günde 3- 4 kez	250, 500 µg / 2 ml			6-8
*Uzun etkili					
Tiotropium	18 KTİ günde 1 kez				24+
Metil Ksantin					
Aminofilin			100 mg tablet, 200, mg kapsül	240 mg intravenöz	Değişken, 24 saate kadar uzayabilir
Teofilin			100, 200, 300, 350 mg kapsül ve tablet	80, 200 mg intravenöz	Değişken, 24 saate kadar uzayabilir
Kombine inhaler uzun etkili β₂ agonist + glikokortikoid					
Formoterol+Budesonide	4.5/160, 9/320 KTİ				
Salmeterol+Flutikason	50/100, 250,500 KTİ, 25/59, 125, 250 (ÖDİ)				

β₂ agonistler: Hava yolu düz kasları, epitel hücreleri, mast hücreleri, endotel hücre membranında bulunan β₂ reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Düz kas hücrelerinde gevşemeye, mast hücrelerinde mediatör salınımının engellenmesine neden olur. Düz kas gevşemesi akciğer hiperinflasyonunda azalmaya neden olduğundan semptomlarda hızla azalma egzersiz toleransında artma görülür. Aynı zamanda mukosilier klerensde düzeme havayollarına bakterilerin yapışmasını azaltmak gibi etkileri de gözlenir.

Kısa etkili inhale β₂ agonistler (salbutamol, terbutalin) dakikalar içinde etki gösterirler. 15-30 dakika içinde maximum düzeye ulaşır ve etkileri 4-6 saat kadar sürer(22). Uzun etkili β₂ agonist ilaçların (salmeterol, formoterol) etki başlangıç zamanları lipofilik ve hidrofilik olmaları ile belirlenmektedir. Formoterolün kısmen

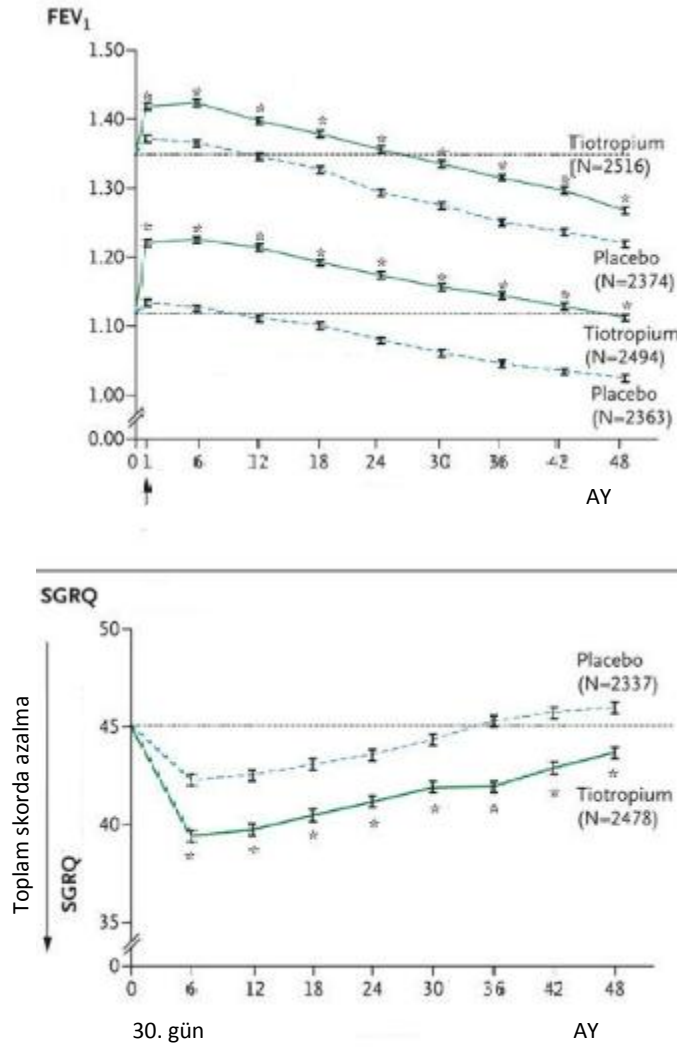
lipofilik olması nedeni ile etki başlangıç hızı salbutamole yakındır ancak Salmoterol lipofilik olması etki başlangıç süresinde uzamaya neden olmaktadır. (23) Formoterolün önerilen dozu ölçülü doz inhaler veya inhalasyon kapsülü ile günde iki kez 12 mcg dir. Formoterolün salmoterole göre üstünlükleri etkisinin daha hızlı başlaması ve artan dozlarda bronkodilatör etkilerinde artış gözlenebilmesidir.(24) salmaterolün önerilen dozu günde iki kez 50 mcg dir. Bu ilaçların yan etkilerinin başında β -reseptör aktivasyonu ile istirahatte sinüs taşikardisi gelir. Çok nadiren aritmilere neden olurlar. Bazı yaşlı hastalarda tremor gelişebilir. Tad bozuklukları, boğaz irritasyonu, baş ağrısı, QT uzaması, öksürük gibi yan etkiler de görülebilir.

Yeni bir molekül olan indacaterol, ülkemizde henüz piyasaya sürülmemiş olan, günde tek doz kullanım avantajı sağlayan, uzun etkili β_2 agonistler içinde öne çıkan bir moleküldür. Bu etken madde üzerinde yapılmış 12 büyük çalışma mevcuttur (25). İlk 5 çalışma daha ön plana çıkmakta. İndacaterol etkisinin başlangıç hızının, salbutamol ve salmoterol flutikazon kombinasyonu ile karşılaştırılmasında; salbutamol ile benzer ancak salmoterol flutikazondan daha hızlı olduğu görülmüş. Bir başka çalışmada tiotropium ile karşılaştırıldığında etki başlangıç hızının en az tiotropium kadar hızlı (5 dk içinde) olduğu gözlenmiş. Günde tek doz 150 mcg İndakaterol ile günde iki kez kullanılan 50 mcg salbutamolün akciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini kıyaslamak amacı ile hastaların 1. ve 14. günde inspirasyon kapasitesi ölçümleri ölçülmüş. İndakaterol salbutamole üstün bulunmuş.

Antikolinergikler: KOAH'ın ağır formlarında hava yolu obstrüksiyonundan kolinerjik mekanizma, artmış kolinerjik tonus sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle tedavide kullanılabilen diğer bir tedavi seçeneğidir. Antikolinergik ilaçlar atropinin yapısal benzeridir. Akciğerde muskarinik reseptörler 5 tiptir. Havayolu düzkaslarında ise M1, M2, M3 bulunur. M2 reseptörleri bloke edildirse bronkokonstrüksiyon ve hipersekresyona neden olur. M1 ve M3 reseptör blokajı ise bronkodilatasyon yapar. Antiokolinergik ilaçlardan Tiotropium'un M3 reseptörlerini selektif bloke eder. Bronkodilatasyon ve sekresyonlarda azalma sağlar. Kısa etkili antikolinergiklerin etki süresi kısa etkili β_2 -agonistlere göre daha uzundur.

İnhale antikolinergiklerin sistemik emilimleri az olduğundan yan etkileri de az görülür. Atropin benzeri olarak en sık görülen yan etkisi ağız kuruluğudur. Tiotropium yan etkileri çok azdır. Kalp hızını ve kan basıncını etkilemez. Bir diğer yan etkisi prostatik yakınmalardır. Uzun etkili tek antikolinergiktir. Antikolinergiklerin kümülatif dozları ancak yeterli bronkodilatasyonu sağlayabilmektedir. İpratropium bronkodilatör etkisini 30 dakikada gösterir. Bu nedenle kurtarma ilacı olarak yeri yoktur.

Tiotropiumun KOAH idame tedavisinde plasebo ile karşılaştırıldığı önemli bir çalışma olan UPLIFT çalışmasına yaklaşık 6000 kişi 4 yıl süre ile takip edilmiş (26). Hastalar 30. günden itibaren, bronkodilatör öncesi ve sonrasında ortalama FEV₁ de ki azalma oranı, yaşam kalitesi, mortalite, ataklar açısından değerlendirilmiş. 30. günden sonraki FEV₁-de azalma oranı iki grup arasında anlamlı bir fark yaratmamış (Şekil 8). Ancak tiotropium grubunda yaşam kalitesinde artış ve atak sayısında azalma gözlenmiş.



Şekil 8. UPLİFT Çalışması Sonuçları (www.nejm.org sitesinde literatüre ait orjinal formu kullanılmıştır.)

Metilksantinler: Bitkisel bir alkaloiddir. Kahve çay gibi gıdaların içinde bulunan kafein türevidir. Ucuz olması nedeni ile yıllardır sıklıkla kullanılmakta ancak yan etkilerinin fazlalığı ve terapotik aralığının dar olması nedeni ile kullanımı giderek azalmıştır. Etki mekanizmalarının başlıcası fosfodiesterazı nonspesifik inhibisyonu ile hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırarak düz kaslarda gevşemeye sebep olur. Günümüzde 11 farklı fosfodiesteraz izoenzimi olduğu bilinmektedir. Teofilin bu izoenzimlerden tip III ve IV inhibisyonu ile cAMP'yi tip V ile de cGMP'yi arttırarak etki gösterir. Maksimum relaksasyon için yüksek konsantrasyonlar gereklidir. Tedavi dozlarında bile enzimlerin sadece %5-10'u inhibe edilir. Aynı zamanda hava yolu epitel hücrelerinden su transportunu sağlar ve

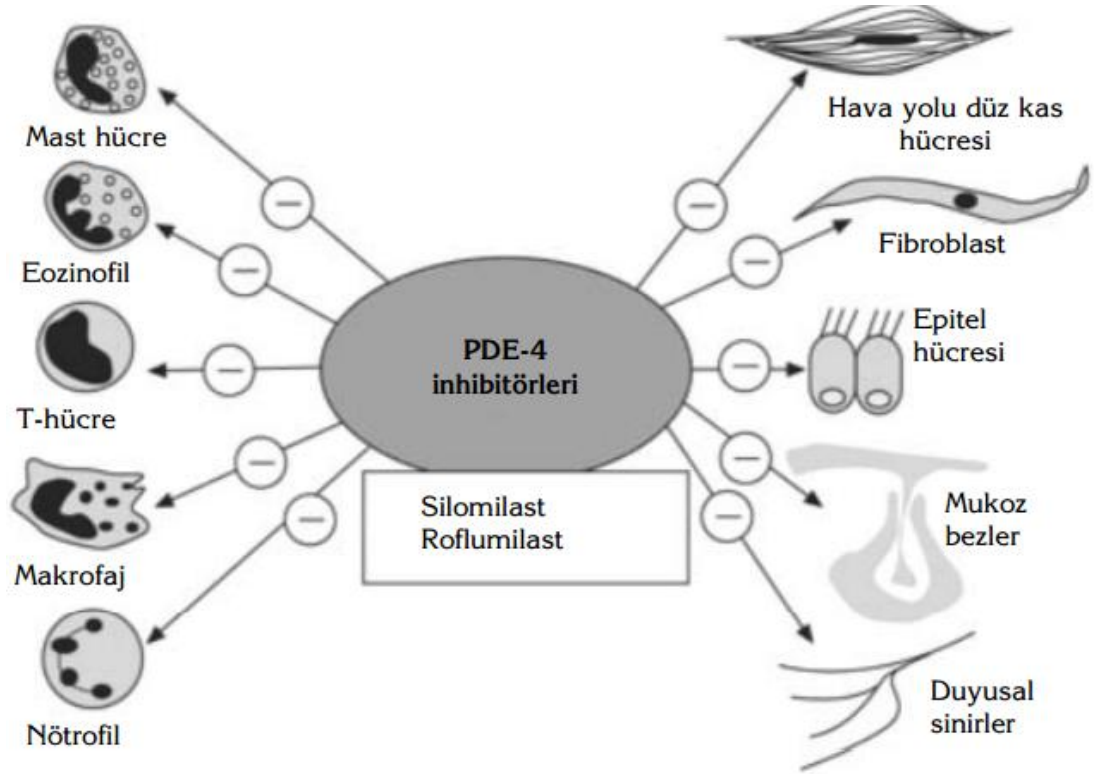
silier vuru sıklığını arttırır, böylece mukosilyer klerens mekanizmaları üzerine olumlu etkileri vardır.

Diğer bir etki mekanizması adenozin reseptör inhibisyonudur. Adenozin nörotransmitter salınımını inhibe eder.teofilinin daha çok extrapulmoner etkilerinin (taşikardi, tremor, anksiyete, gastrik iritasyon gibi) bu yolla olduğu ileri sürülür. Ayrıca teofilin katekolamin salınımını stimüle eder, prostaglandin ve TNF α salınımını inhibe eder, hücre içi kalsiyum salınımını inhibe eder, nükleer translokasyon inhibisyonu, histon deasetilaz aktivitesini arttırarak kortikosteroidlerin etkinliğinin arttırıcı etkilere de sahiptir.

Teofilinin kronik hava yolu inflamasyonunun kontrolünde rolü olan supressör T lenfositleri(CD8+) stimüle eder. Bu nedenle immunmodülatör ve anti inflamatuvar etkileri görülür. İnflamasyonda core histonlarının astilasyonu sonucu inflamatuvar hücrelerde genler aktive olur. Teofilin histon deasetilasyon enzimini (HDAC) aktive ederek inflamatuvar yanıtı engeller. Kortikosteroidlerin de HDAC aktivasyonu yaptığı bilinmektedir ve teofilin ile sinejistik etki gösterirler.

KOAH inflamasyonunda rol oynayan başlıca fosfodiesteraz izoenzimi ağırlıklı olarak inflamatuvar hücreler ve hava yolu düz kasında yer alan PDE-4 olup, çalışmalar PDE-4 tipine selektif inhibitörlere odaklanmıştır (şekil 9). Halen faz III klinik çalışmaları aşamasında iki selektif PDE-4 inhibitörü silomilast ve roflumilasttır. Çalışmalar silomilast ve roflumilastın önemli antiinflamatuvar etkileri ile KOAH'da akciğer fonksiyonları, atak sıklığı ve yaşam kalitesine olumlu etkide bulduklarını ortaya koymuştur.

Birinci kuşak PDE-4 inhibitörü rolipram'ın bulantı, kusma, asidite gibi ciddi yan etkileri olup kullanımı sınırlıdır. İkinci kuşak PDE-4 inhibitörleri, birinci kuşak inhibitörlere göre daha fazla etkili ve daha az yan etkilidir. İkinci kuşakta Silomilast ve roflumilast bulunmaktadır.



Şekil 9. PDE-4 İnhibitörlerinin İnflamatuvar Ve Yapısal Hücreler Üzerine İnhibisyon Etkileri (27)

Silomilast'ın emilimi hızlı ve tamdır. Gıdalarla etkileşmez. Yarılanma ömrü 7-8 saattir, 48 saatte kararlı duruma ulaşılır. İlaçlarla etkileşme olasılığı azdır. Günde 2 kez 15 mg kullanılır.

Roflumilast'ın biyoyararlanımı %79, yarılanma ömrü 14-15 saattir. Gıdalar, sigara ve salbutamol, budesonid ile etkileşmez. Günde bir kez 500 µg kullanılır. Roflumilastın antiinflamatuvar ve bronkodilatör etkilerinin silomilasttan daha potent olduğu görülmüştür (28).

Silomilast ve roflumilastın en sık görülen yan etkileri bulantı, ishal, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi ve daha az oranda karın ağrısı ve nefes darlığı gibi solunum bozukluklarıdır. Bu ilaçların en önemli dezavantajlarının yan etkileri olduğu görüşü vardır. Yan etki insidansı düşüktür, hafif orta dereceli oluşmaktadır ve tedavi sırasında giderek azalmaktadır (28).

Roflumilastın anti inflamatuvar etkisini araştıran plasebo kontrollü bir çalışma da postbronkodilatör FEV₁ beklenenin %35-75 olan toplam 38 KOAH hastasında indükte balgamda inflamasyon hücre sayısı ve yüzdesi ile balgam ve kanda inflamatuvar belirteçlere bakılmış, ayrıca FEV₁'e etki değerlendirilmiştir. Roflumilast tedavisi ile pre ve postbronkodilatör FEV₁'de plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı artış saptanmıştır. Roflumilast tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında total hücre sayısı, nötrofil, eozinofil, makrofaj ve lenfosit sayılarında azalma olduğu görülmüştür.(29) Total hücre sayısında plaseboya göre %34 kadar anlamlı azalma, özellikle nötrofil ve eozinofil sayılarında anlamlı azalmalar saptanmıştır. Roflumilast ile inflamatuvar mediatör düzeylerinde de plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı azalmalar olmuştur. Balgamda IL-8, nötrofil elastaz, eozinofilik katyonik protein, α 2-makroglobulin ile kanda TNF- α 'da plaseboya göre anlamlı azalma saptanmıştır.

Başlıca yan etki ishal ve baş ağrısı olup, tüm yan etkilerin geçici olduğu gözlenmiştir. Yan etki nedeniyle sadece üç hasta çalışmayı bırakmıştır. Bu çapraz plasebo kontrollü çalışma roflumilastın antiinflamatuvar etkisini araştıran ilk çalışmadır. Araştırmacılar bu sonuçların, KOAH'da roflumilastın inflamatuvar hücreleri ve aktivitelerini inhibisyon ile antiinflamatuvar etkide bulunduğu ve böylece akciğer fonksiyonlarını düzelttiği hipotezini doğruladığı kanısına varmışlardır.

İnhale steroidler: KOAH patogenezinde havayolları epiteli ve makrofajların salınan mediatörler sonucu mukus hipersekresyonu, elastin ve kollogen çatısının yıkımı, havayolu düz kaslarında fibrozisten oluşan reversibl ve irreversibl olaylar rol almaktadır. Glukokortikoidlerin sitokin ve protein sentezini azaltarak anti inflamatuvar ve immünsüpresif etki gösterdiği bilinir. Bu etkisini reseptöre bağlandıktan sonra hücre çekirdeğinden girerek gen transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek göstermektedir. Bu olaylar inflamatuvar sinyallerin oluşmasını önleyen histon deasetilaz enzimi tarafından hızlandırılır.

Stabil KOAH tedavisinde inhale steroidlerin uzun süre kullanımının etkisini göstermek amaçlı yapılan EUROSCOP çalışmasında, 800 mcg budesonid ve plasebo verilen hastaların 3 yıl içerisinde FEV₁ düşüşü, alevlenme sayısı ve yaşam kalitesi

karşılaştırılmıştır. 3 yıllık ortalama FEV₁ düşüşü plasebo alan grupta 180 ml, inhale steroid alan grupta 140 ml olarak saptanmıştır. Yaşam kalitesinde düzelme açısından budesonid alanlarda üstünlük saptanmış ancak atak sıklığı açısından iki grup açısından fark saptanmamıştır (30).

Ciclesonide, persistan astım tedavisi için ölçülü doz inhaler olarak kullanılabilmesi ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmış bir ilaçtır. Bir ön ilaç olması, düşük oral biyoyararlanım ve hızlı bir eliminasyon özelliği, aktif metabolitinin glukokortikoid reseptörü için 100 kat daha fazla afinite göstermesi, oral kortikosteroid ihtiyacını azaltması ve astımlı hastalarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksında baskılamaya daha az neden olması ile önemli bir ilaçtır (31).

İnhale kortikosteroidlerin hem etki hem güvenilirlik profilini belirleyen önemli faktörlerden birisi partikül boyutudur. İlacın oral kaviteye kıyasla alt solunum yollarında biriken kısmını gösterir. En küçük havayollarının iç çevresi $\leq 2\mu\text{m}$ 'dir.(32) $5\mu\text{m}$ den büyük bir partikül çoğunlukla ağızda ve boğazda birikecek, $5\mu\text{m}$ den küçük bir partikül büyük bir olasılıkla bronş ve bronşiyollerde birikecektir.(33) Orofarengeal kavitede birikme olasılıkları yüksek olan daha büyük partiküller ($>5\mu\text{m}$) oral kandida enfeksiyonları ve ses kısıklığı gibi lokal yan etkilere neden olabilirler (34).

İnhale kortikosteroidler arasında kuru toz inhaler ile verilen flutikazon propionat en büyük aerosol partikülü aerodinamik çapına sahiptir ($>6\mu\text{m}$), budesonid kuru toz inhaler partikülü $>2.5\mu\text{m}$ dir. Hidrofloroalkan (HFA) ölçülü doz inhaler ile verilen ciclesonide ve beklometazon dipropiyonat, solüsyon aerosol formülasyonları olarak en küçük partiküllere sahiptir ($<2\mu\text{m}$) (34).

Kombine tedaviler: İKS'lerin LABA'ları, LABA'ların da İKS'leri tamamlayıcı etkileri vardır. Bu etkilerini moleküler mekanizma yollarının birçok aşamasında gösterebilirler. Ayrıca, her iki molekülün eş zamanlı olarak birlikte verilmesi prensibinin aynı hücreleri hem kortikosteroid hem de LABA'nın etkilemesi yoluyla KOAH kontrolünde sinerjistik etkisinin olduğu düşünülmektedir (35). İKS'lerin beta-2 reseptörleri üzerine hem reseptör sayısında artışa yol açmaları hem de uzun süreli inhaler beta-2 agonist kullanımlarında görülen toleransı azaltmaları suretiyle de olumlu etkileri vardır.

Bronkodilatörlerin etkisi erken başlamakta ve hastalar tarafından hızla fark edilmektedir. İKS'ler için aynı şey söylenemez. Bu nedenle hastalar bronkodilatörleri kullanıp İKS'leri kullanmayabilir. Fiks kombinasyonlarda hasta her iki ilacı birlikte olarak kullanır. Uyumsuzluk sorununu en aza indirmek, gelecek riskleri (ataklar, fonksiyonel progresyon ve mortalite) azaltmak için fiks kombinasyon kullanımı akılcıdır. Günümüzde kabul gören uluslararası tüm KOAH rehberlerinde LABA'ların aksine İKS'lerin tek başına kullanımından kaçınılması önemle vurgulanmaktadır (4,36).

GOLD kılavuzunda KOAH'da İKS ile LABA'ların birlikte kullanımının tek tek kullanımlarına göre solunum fonksiyonlarının düzelmesi, atakların önlenmesi ve yaşam kalitesinin iyileşmesinde daha etkili olduğu bildirilmiştir. Yine GOLD kılavuzu büyük çalışmalarda kombinasyon tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı mortaliteyi azalttığına gösterilememesine karşın, FEV₁'i %60'ın altındaki olgularda yıllık FEV₁ kaybını önlediğini belirtmiştir (4). Birçok KOAH kılavuzunda olduğu gibi GOLD kılavuzu da sık atak geçiren ağır KOAH'lılarda İKS/LABA fiks kombinasyonunun kullanılmasını önermektedir.

Fiks kombinasyon tedavilerinin plaseboya göre atak riskini anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Yine kombinasyon tedavilerinin mortalite, yaşam kalitesi, semptomlar ve solunum fonksiyonları (FEV₁) üzerine anlamlı derecede etkili olduğu saptanmıştır (36).

İKS/LABA kombinasyon tedavisi, tek başına inhaler steroidlere göre ataklarda %9 azalma neden olduğu gösterilmiş. Yine mortalite, yaşam kalitesi ve solunum fonksiyonları üzerine kombinasyon tedavisi daha etkin bulunurken, yan etki açısından anlamlı fark saptanmamıştır (37).

Formoterol ve budesonid fiks kombinasyonunun KOAH'daki etkinliğinin incelendiği çalışmalarda FEV₁ < %50 beklenen olan KOAH'lı hastalarda bir yıl boyunca formoterol ve budesonide kombinasyonunun, tek başına budesonid, formoterol ya da plaseboya karşı etkinliği incelenmiştir (38,39). Çalışmanın birincil hedeflerinden ilk atağa kadar geçen süre formoterol budesonide kombinasyonu grubunda diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede uzamıştır. Atak geçirme

olasılıkları ise formoterol budesonide kombinasyonu grubunda budesonid, formoterol ve plaseboya göre azalmıştır. Bu durum klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (36).

Stabil dönemde kullanılan formoterol/budesonide kombinasyonu ile salmeterol/fluticasone kombinasyonunun alevlenmeyi önleme etkisine yönelik karşılaştırılması üzerine kurulmuş olan PATHOS çalışmasında; formoterol/budesonide kombinasyonunun daha etkili olduğu tesbit edilmiştir(40).

2.6.2. KOAH'da Evrelere Göre Tedavi Tercihleri(41)

Güncellenen GOLD klavuzuna göre yeni evrelemesine bölüm 2.5. de değinilmiştir.

Grup A hastalar az semptomla sahiptir ve alevlenme riskleri düşüktür. Bu hastalar için birinci sıra tercih edilecek ilaçlar kısa etkili bronkodilatörlerdir. Bazı hastalar için ikinci sırada, kısa etkili bronkodilatörlerin kombine edilebilmesi veya uzun etkili bronkodilatör ilaçlar tercih edilmeside önerilmektedir.

Grup B hastalar semptomatik ancak düşük alevlenme riskine sahip olan hastalardır. Bu hastaların tedavisinde uzun etkili bronkodilatör kullanımı kısa etkili bronkodilatör kullanımına göre daha üstün olduğu için önerilmektedir. Uzun etkili bronkodilatörler arasında özellikle önerilen bir grup yoktur. Bu noktada ilaç tercihi hastaya göre şekillenir. Nefes darlığını şiddetle yaşayan hastalar için ikinci sıra tedavi seçeneği, uzun etkili bronkodilatörlerin kombine kullanımınıdır.

Grup C hastalar semptomları az ancak yüksek atak riski taşımaktadır. Bu hastalarda ilk tercih inhale kortikosteroidler ile uzun etkili beta 2 agonist ilaçların fiks kombinasyonu veya uzun etkili antikolinergik ilacın tek başına kullanılmasıdır. İkinci tercih olarak iki uzun etkili bronkodilatörün kombinasyonu veya bu ilaçların fosfodiesteraz inhibitörleri ile kombine edilmesi önerilmektedir.

Grup D hastalar semptomları fazla olan ve yüksek alevlenme riskine sahip olan hastalardır. Bu grupta ilk tercih ilaç inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta 2

agonist kombinasyonu veya uzun etkili antikolinerjiktir. İkinci seçenek ise tüm grup ilaçların kombine edilmesi olabilir. PDE-4 inhibitörü diğer ilaçlara ilave olarak tercih edilebilir.

Tablo 7. KOAH’da Tedavi Tercihleri (41)

GRUP	İLK SEÇENEK	İKİNCİ SEÇENEK	ALTERNATİF SEÇENEK
A	SAMA veya SABA	LAMA Veya LABA Veya SABA+SAMA	TEOFİLİN
B	LAMA Veya LABA	LAMA+LABA	TEOFİLİN SABA ve/veya SAMA
C	İKS+LABA Veya LAMA	LAMA+LABA veya LAMA+PDE-4 inh veya LABA+ PDE-4 inh	SABA ve/veya SAMA TEOFİLİN
D	İKS+LABA ve/veya LAMA	İKS+LABA ve LAMA veya İKS+LABA ve PDE-4 inh veya LAMA ve LABA veya LAMA ve PDE-4 inh	KARBOSİSTEİN SABA ve/veya SAMA TEOFİLİN

SABA=Kısa etkili beta agonist

LABA = Uzun etkili beta agonist

SAMA=Kısa etkili antikolinerjik

LAMA=Uzun etkili antikolinerjik

İKS=Inhale kortikosteroid

PDE-4 İNH= Fosfodiesteraz 4 inhibitörü

2.6.3 KOAH’ın İlaç Dışı Tedavi Yöntemleri

KOAH tedavisinde fiziksel egzersizin hastalara önerilmesinin önemli yeri vardır. KOAH hastalarının semptomatik olan ve sıklıkla günlük yaşam aktiviteleri azalmış olanlarında pulmoner rehabilitasyonun yararı gösterilmiştir.

Pulmoner Rehabilitasyon; kas direncini ve dayanıklılığını, yaşam kalitesini, günlük yaşam fonksiyonlarındaki bağımsızlığı artırır, uzun süreli egzersiz sorumluluğu kazandırır, dispneyi ve hastaneye başvuruları/yatışları azaltır. Egzersiz programı sayesinde kasların kanlanması artar, oksidatif fonksiyonlarını arttırarak aerobik solunuma katılmaları sağlanır, böylece ventilasyon ihtiyacının azaldığı, kardiyak atımın arttığı ve dispne ile bacak yorgunluğunun azaldığı gözlenir.

Ağır KOAH olgularında ventilasyon perfüzyon dengesizliği, difüzyon kapasitesinde azalma ve alveoler hipoventilasyon sonucu hipoksemi gelişir. Hastalara uzun süreli (günde 15 saatten fazla) oksijen desteği verilmesinin doku oksijenizasyonunu sağlayarak yaşam süresini uzattığı bilinmektedir. Hastaların oksijen tedavisi açısından değerlendirilmeleri için stabil dönemde olmaları gereklidir.

Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları:

- $PaO_2 < 55$ mm Hg ve/veya $SaO_2 < \%88$ olması

Hiperkapni olsun yada olmasın 3 hafta aralıkla iki kez kanıtlanmış olmalı,

- PaO_2 55-60 mm Hg ve/veya $SaO_2 < \%88$ olması

Pulmoner hipertansiyon,

Periferik ödem,

Konjektif kalp yetmezliği,

Polisitemi (hematokritin $\%55$ üzerinde olması) durumlarından birinin varlığı(4)

Gündüz hiperkapni gelişen hastalarda oksijen tedavisine ilave olarak non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV)tedavisi uygulanabilir. Hastaların sağ kalımına olumlu katkı sağlamaktadır ancak hayat kalitesini arttırmaz.

2.6.4. KOAH'da Cerrahi Tedavi

KOAH hastalarının bazılarında direk grafide görünebilen büller olabilir. Bu büller sağlıklı akciğer dokusunu komprese eden, gaz alış verişine katkısı olmayan, çıkartılması diğer akciğer parankiminin rahatlamasına sebep olan alanlardır. Bu amaçla uygulanan yöntemler başta büllektomi olmak üzere volüm azaltıcı cerrahi girişimler ve akciğer transplantasyonudur.

2.7. KOAH ATAĞININ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

“Exacerbate”, Latince 'exacerbare' kelimesinden köken alır, anlamı "zor"dur, genellikle "kötü, çok kötüye ilerleme" anlamında kullanılır. “Exacerbation”, hastalığın şiddetinde veya hastalığa bağlı semptomlardan birinde artış anlamına gelir.

KOAH atağı, semptomlarda kötüleşme, solunum fonksiyonlarında kötüleşme, lokal ve sistemik inflamasyon artışının bir bütünü olarak tanımlanır (42). nefes darlığında artma, öksürük sıklık ve ciddiyetinde artma, balgam miktar ve karakterindeki değişikliklerden en az birinin olmasını bekleriz. Akut atakta klinik bulgular, hava yolu obstrüksiyonundaki ek artışa, KOAH'ın ağırlığına ve birlikte bulunabilecek diğer patolojilere bağlıdır. Atağın şiddeti taşipne, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, siyanoz ve solunum kaslarının disfonksiyonu veya yorgunluk belirtileri ile kabaca değerlendirilebilir.

Atak 3 tipe ayrılarak yönetilir.

Tip 1 atakta nefes darlığı öksürük balgam miktar ve pürilansında artma şikayetlerinin üçü de bulunmaktadır.

Tip 2 atakta şikayetlerden ikisi bulunur. Tip 3 atakta ise sadece birisi mevcuttur.

KOAH hastalarının yılda 3 civarında atak geçirdikleri ve her atağın yaklaşık 10 gün sürdüğünü ve her iki hastadan birinin hastaneye yatışının gerektiğini gösteren

çalışmalar mevcuttur (43-47). Ataktan sonra fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde geçici bir bozulma beklenmektedir (48). 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 (49). Sık atak geçiren hastalar FEV1'de çok daha hızlı düşüş gösterirler (50). 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 $< 2.9/y$ 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 (50). KOAH atağı ile başvuran hastaların yaklaşık yarısı 6 ay içinde tekrar başvurur, %70'i ise taburcu olduktan sonra 1 yıl içinde tekrar başvurmaktadır.

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). Atakların yaklaşık yarısı solunum yolları enfeksiyonlarına bağlı gelişir. Bakteriyel veya viral etkenler olabilir. Viral enfeksiyonlar kış aylarında daha çok görüldüğü için KOAH atakları da kış aylarında artış göstermektedir. Çevresel faktörler içinden en çok hava kirliliği suçlu bulunmaktadır. Kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, aspirasyon pnömonisi, pulmoner emboli, spontan pnömotoraks ve aritmiler KOAH atağının sekonder nedenleri arasındadır. Buna rağmen hastaların üçte birinde neden bilinmemektedir.

Atak sırasında lokal inflamasyon sonucu salgılanan mediatörler; inflamatuvar hücre göçü, mukozada ödem ve hipersekresyon yaparak atak semptomlarını başlatmaktadır. İnflamatuvar hücrelerden salınan proteazlar ve reaktif oksijen radikalleri parankim hasarına, alveoler harabiyete ve amfizeme hızlı bir gidişe neden olmaktadır.

Atak tanısında balgam önemlidir. Ancak hasta tarafından subjektif değerlendirilmesi güvenilir değildir. Pürilan veya sarı kahverengi olan balgamda patojenlerin ürediği gösterilmiştir. Rutin balgam incelemesinin yapılması tanıya katkısı olmaması nedeni ile önerilmemektedir.

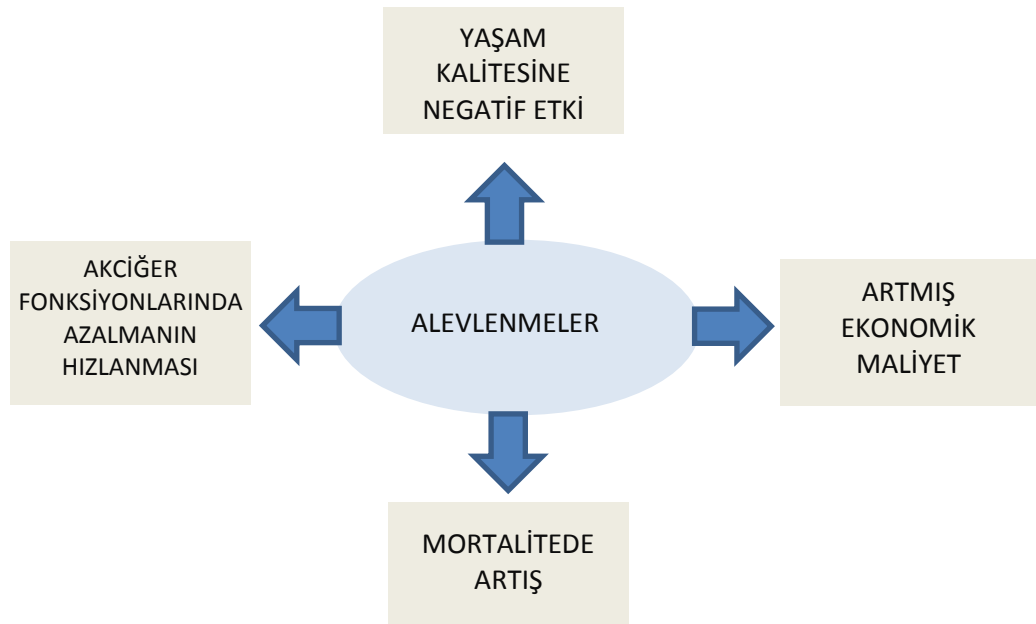
KOAH atak tanı ve moniterizasyonunda kullanılan biyokimyasal belirteçlerin başında CRP, prokalsitonin ve co-peptin gelmektedir. Her üçüde yükselme göstermektedir.

KOAH atağında en önemli bulgular kan gazı analizinden elde edilmektedir. Atağın ciddiyetinin belirleyen solunum yetmezliği düzeyini kan gazı gösterir. Solunumsal asidoz, hiperkapni, hipoksemi önemli bulgularındandır.

KOAH atağının ağırlığının belirlenmesinde semptomların ağırlığı, kan gazı değerleri, fizik muayene bulguları önemlidir. Ağır KOAH atağını gösteren fizik bulgular şunlardır:

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

Ağırlık derecesi tedavi yaklaşımını belirlemektedir.



Şekil 10. KOAH Alevlenmelerinin Etkisi

2.8. KOAH ATAĞINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Atak tedavisinde en önemli olan hastanın ayaktan mı yatarak mı tedavi edileceğinin değerlendirilmesidir. Altta yatan atak nedeninin belirlenmesi, hastanın mekanik ventilasyon desteği ihtiyacının değerlendirilmesi, uygun ve etkin antibiyoterapinin en kısa sürede başlanması önemlidir.

Tablo 8. KOAH Atakta Hastaneye Yatırma Kriterleri (41)

Semptomların şiddetinde artış

Altta yatan ciddi KOAH varlığı

Siyanoz, periferik ödem gibi yeni bulguların gelişmesi

Ayaktan verilen tedaviye yanıtızlık

Eşlik eden komorbiditeler

Sık alevlenme hikayesi

Yeni gelişen aritmi

İleri yaş

Evde bakımda yetersizlik

Tanıda belirsizlik

Atak tedavisinde 3 sınıf tedavi tercihi vardır. Bunlar bronkodilatör tedavi, steroid ve antibiyotik tedavisidir. Hayatı tehdit etmeyecek şiddette atak geçiren hastaların ev tedavisi düzenlenmelidir. Bu amaçla almakta olduğu beta 2 agonist dozunun artırılması, ilave antikolinergik eklenmesi, spacer veya nebulize tedavi yöntemlerinin kullanılması, enfeksiyon kliniği olanlar için antibiyotik tedavisinin düzenlenmesi, özellikle FEV₁ %50 altında olanlar için tedaviye sistemik steroid eklenmesinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Literatürde bir çalışmada 147 Acil servis ve ayakta tedavi edilen hastalara 10 gün süre ile prednizon 40 mg verildiğinde sonuç olarak FEV₁'de daha fazla düzelme, daha kısa hastanede kalış, daha düşük nüks hızı, dispne skorlarında düzelme saptanmıştır (51). Antikolinergikler, etkileri daha yavaş başlamasına karşın, b-2 agonistler kadar etkilidirler. Ayrıca antikolinergikler ile sağlanan bronkodilatasyonun b-2 agonistlere göre daha fazla ve uzun süreli olduğu bildirilmektedir (51). Antikolinergiklerin bir başka üstünlüğü, b-2

agonistlerde görülen ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna bağlı hipoksemi oluşturmamalarıdır. Bu nedenle akut ataklarda, hipoksisi belirgin olan olgularda antikolinergikler öncelikli olarak tercih edilir (53).

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 (54,55). Hava akımı obstrüksiyonlu hastaların tedavisinde ölçülü doz inhaler (ÖDİ) ve nebulizer aracılığıyla verilen bronkodilatör dağıtımının eşit olduğu bulunmuştur (56).

Hastanede verilen atak tedavisinde oksijenin önemli yeri vardır. Doku hipoksisini önlemek ve hücre oksijenasyonunu korumak amacıyla PaO₂ >60 mmHg veya SaO₂ >%90 değerleri sağlanmalıdır. Gerekirse intravenöz teofilin infüzyonu eklenebilir. Hastalar monitorize edilmeli ve komplikasyonlara karşı korunmalıdırlar.

Hastaneye yatan, hızlı klinik kötüleşme ile giden KOAH atağı hastaları, güncel uluslar arası yoğun bakım uzlaşı raporuna göre NİMV için adaydırlar (57). 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 alışmada NİMV'nin invazif MV (İMV) gereksinimini azalttığı ve muhtemelen sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (58-60).

İnvazif olmayan mekanik ventilasyon uygulama ölçütleri aşağıda belirtilmiştir (61). 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

İnvazif mekanik ventilasyon endikasyonları ise şunlardır (62):

- Yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı şiddetli nefes darlığının olması
- Solunum sayısının dakikada 35'in üzerinde olması
- Yaşamı tehdit eden hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ veya $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$)
- Ciddi asidoz ($\text{pH} < 7.25$) ve hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$)
- 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

KOAH hastalarını hastaneden taburcu etmek için belli kriterler mevcuttur. Hastanın beta agonist ilaç ihtiyacının 4 saatin altına düşmüş olması, hastanın bazalde var olan fiziksel fonksiyonlarına dönmüş olması son 12-24 saati stabil olarak geçirmesi ve kan gazının stabil olması, sosyal desteğinin hazır bulunması bu kriterlerdendir. Bu durumda hasta yaklaşık 4 hafta sonra kontrole gelmesi planlanarak taburcu edilebilir.

3. MATERYAL VE METOD

Araştırma Eylül 2012 – Şubat 2013 tarihleri arasında KOAH akut atağı tanısıyla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları ABD kliniğine yatan 92 hastada gerçekleştirildi. Hastaların KOAH tanı kriterlerini taşımalarına dikkat edildi. 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. Hastalar bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Hastalar 2011 GOLD klavuzuna göre evrelendirildi. Tüm evrelerden hastalar kabul edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara öyküleri, son yıl içinde geçirdikleri atak sayıları, yatış CAT skorları ve MRC skorları, ilave hastalıkları kaydedildi. Solunum yetmezliği nedeni ile NIMV desteği alan hastalar da çalışmaya dahil edildi.

Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, sol kalp yetmezliği, pnömotoraks, pulmoner emboli, OSAS gibi ikincil sebeplere bağlı olarak yatan hastalar, sadece konjestif kalp yetmezliğine bağlı yatan hastalar, yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalar, astma, alerjik rinit, atopi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan olguların ayrıntılı anamnezi alındı. Klinik semptom ve bulguları, hastalık ve tedavi süresi, eşlik eden hastalıkları, tütün ve tütün ürünleri kullanım öyküsü sorgulandı. Boy(m), kilo(kg),vücut kitle indeksi (kg/m²) kaydedildi.

Hastaneye yatışlarının ilk günü rutin laboratuvar testleri yapılan olguların; beyaz küre (referans aralığı 4.1-11 x10⁹/ul), hemoglobin(referans aralığı 2.9-16,6 g/dL), hematokrit (referans aralığı 38.6-48.0%),creatinin (referans aralığı 0.6-1.2 mg/dL)ve albümin(referans aralığı 2.5-5.3 mg/dL) CRP (referans aralığı 0-3 mg/L) düzeyleri kaydedildi.

Olgulara CAT skoru başlangıç dönemine göre olan değişiklikleri saptamak için akut ve stabil dönemde uygulandı. MRC skoru akut dönemde sorgulandı.

Olguların spirometrik incelemelerine başlarken yaş-boy ve ağırlıkları kaydedildi. Testten 24 saat öncesine kadar sigara, 12 saat öncesine kadar aminofilin, 4-6 saat öncesine kadar salbutamol almamasına dikkat edildi. Manevralar anlatıldıktan sonra en az 2-3 kez tekrar edildi ve karşılaştırma amacıyla aynı cihaz kullanılarak ve istirahatte, oturur pozisyonda burun kıskaç ile kapalıyken yapıldı. Olguların ekspiratuar akım hızları; zorlu ekspirasyon eğrisinden elde edildi. Bu manevra için derin inspirasyondan sonra hızlı ve zorlu ekspirasyon yaptırıldı. Ekspirasyon süresinin en az 6 saniye olmasına dikkat edildi. Zorlu ekspirasyon eğrisi ile FVC,FEV₁,FEV₁/FVC, PEF değerleri elde edildi değerler beklenenin %'si olarak belirtildi.

Arter Kan Gazları analizinde Brakial arterden heparinle yıkanmış enjektörle alınan kan COBAS B 221(USA) arter kan gazı analizatörü ile değerlendirildi; istirahatte oda havasında arter kanında pH, parsiyel oksijen basıncı (PaO₂), parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), oksijen saturasyonu (Sa O₂), bikarbonat (HCO₃) ve baz açığı (BE) ölçüldü.

Hastalar GOLD klavuzunda da belirtilen taburculuk kriterlerini sağladığında hastaneden çıkış kan gazları, ve CAT skorları yeniden değerlendirildi.

Hastalara yatak başı inhaler tedavi kullanımı ve nebulizatör tedavi kullanımı ile ilgili eğitim verildi. Hastanın hangi tedavi şekline daha iyi uyum sağlayacağı değerlendirilerek uzun etkili ya da kısa etkili bronkodilatör kullanacak gruba dahil edildi. kısa etkili bronkodilatör olarak salbutamol (günde 4 kez 2,5 mcg), ipratropium bromür(günde 4 kez 500 mcg) ve budesonide(günde 2 kez 0,5 mg) kullanıldı. Bu ilaçlar hastanemizde mevcut olan nebulizatör cihazları ile verildi. Uzun etkili bronkodilatör olarak LABA, LAMA ve İKS kombinasyonu hastalık evresi ve hasta uyumuna göre tercih edildi. Hastaların ek hastallıkları dolayısı ile kullanmakta oldukları tedaviler aynen devam edildi. İnfeksiyon semptomları ve crp yüksekliği olan hastalarda ampirik antibiyoterapi başlandı. Ancak kültür sonuçlarına göre tedavisi düzenlendi. Hastaların sistemik steroid ve İV teofilin ihtiyaçlarına göre

tedaviye ilave edildi. İleri solunum yetmezliği gelişen hastaların NIMV tedavisi düzenlendi. Hastanede yatış süreleri boyunca yapılan vizitlerde cihaz kullanımına uyumları değerlendirildi. Yanlış kullanımlar düzeltildi. Uygun kullanmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median(min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği mann whitney testi ile araştırılacaktır. Nominal değerşkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilecektir.

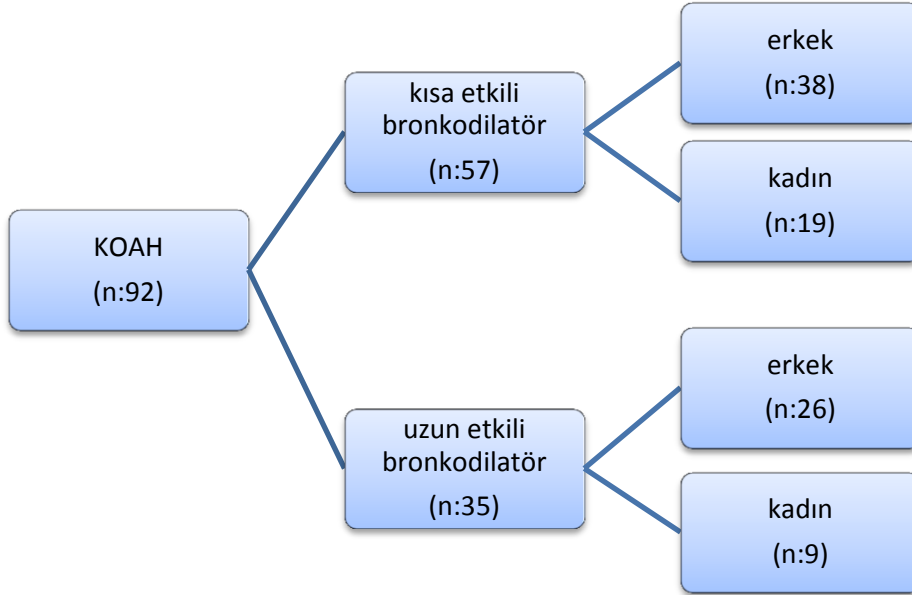
Zamana göre değerşim dağılım normal ise paired testi ile dağılım normal değerlse wilcoxon testi araştırıldı.

Sürekli değerşkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearman korelasyon testi ile normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

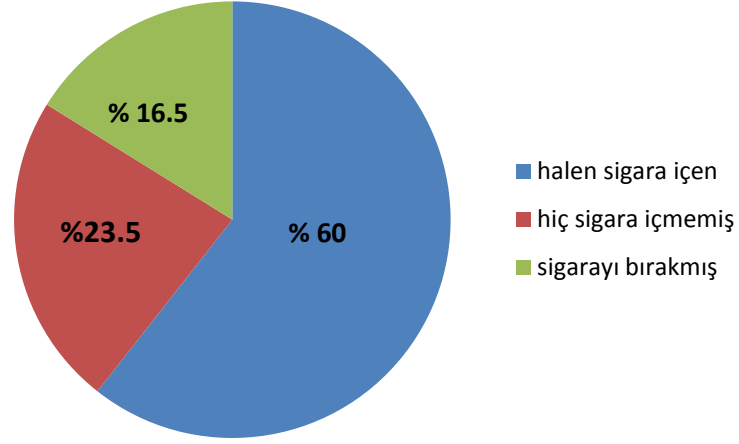
$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan KOAH akut ataklı 92 olgunun 57(%62)'i kısa etkili bronkodilatör, 35(%38)'i uzun etkili bronkodilatör tedavisi aldı. Bunların 64'ü (%69.6) erkek, 28'i (%30.4) kadındı. Tedavi şekline göre cinsiyet dağılımı şekil 11 de gösterilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık yoktur. Hastaların yaşları ortalama 68 (± 9.7) idi. Olguların %23.5'i hiç sigara içmemiş, %16.5'i ise halen sigara içmeye devam etmekte idi. Sigara içme oranları ortalama 35 paketyıl (0-180), sigara bırakma süreleri ortalama 3 paketyıl (0-37) idi.

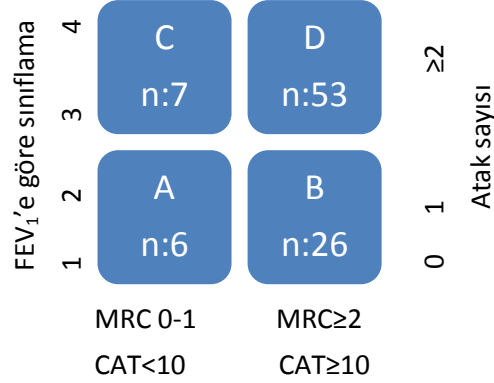


Şekil 11. KOAH'da Tedavi Şekline Göre Cinsiyetlerin Dağılımları



Şekil 12. Sigara İçiminin Dağılımı

Olguların KOAH tanı yılı ortalama $8.9(\pm 7.1)$ idi. Solunum fonksiyon testlerinde FEV₁ ortalama $47(\pm 18.8)$, FVC $59.5(\pm 22.1)$, MMF $32.8(\pm 20.7)$, FEV₁/FVC oranı $66.1 (\pm 15.2)$ olarak hesaplandı. Hastaların GOLD evreleme kriterlerine göre dağılımı şekilde gösterilmiştir.



Şekil 13. Koah Hastalarının GOLD Evrelemesine Göre Dağılımları

Hastaların evreleri ile tedavi şekline göre ayırmaları tablo 9'da gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır.

Tablo 9. Tedavi Tercihlerine Göre Evrelerin Dağılımı

Grup	Kısa etkili tedavi alanlar(n)	Uzun etkili tedavi alanlar(n)
Grup A	3	3
Grup B	17	9
Grup C	5	2
Grup D	32	21
Toplam	57	35

Olguların yıllık acil başvuruları ortalama 1(0-10) idi. MRC dispne skorları 1-2 olan hastalar 33 (%35.9), 3-4 olan hastalar 59 (%64.2) idi.

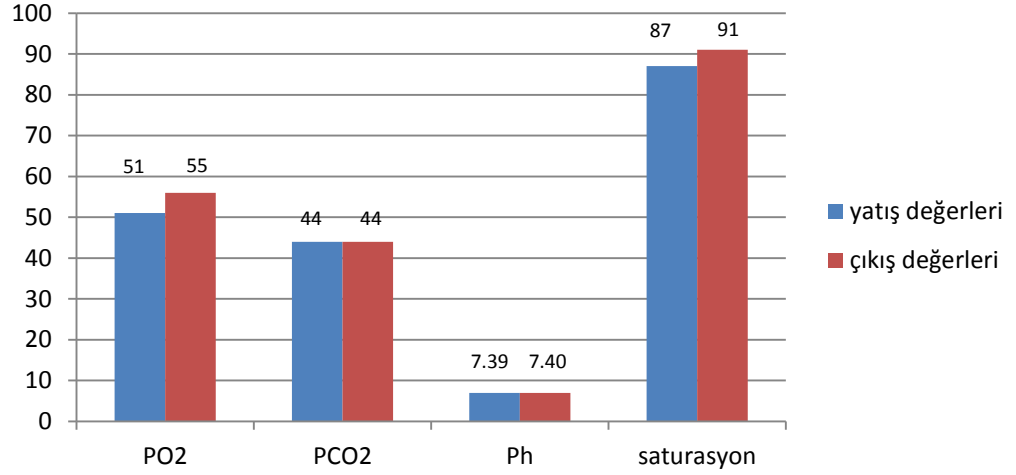
Hastaların yatış biyokimyasal testlerinde WBC seviyesi ortalama 9.9(\pm 3.6), Hb 16.4(17.7), CRP 42.5(\pm 57.7), creatin 0.9(\pm 0.8), albümin 3.5(\pm 2.4) olarak tesbit edildi. Hastaların 32(%34.8)'sinde pnömoni var iken 60(%65.2)'inde pnömoni yoktu.

Çalışmaya alınan hastaların 83(%90.2)'ünde tablo 10'da gösterilen ek hastalıklar mevcut iken, 9(%9.8)'unda ek hastalık yoktu. İki tedavi grubu arasında hastaların ek hastalıkları açısından farklılık yoktu.

Tablo 10. Ek Hastalıklar

EK HASTALIK	Sayı	Yüzde
Yok	9	9,8
Hipertansiyon	19	20,7
Diyabet	10	10,9
Hipertansiyon ve diyabet	9	9,8
Konjestif kalp yetmezliği	7	7,6
Kronik böbrek yetmezliği	4	4,3
Aterodklerotik kalp hastalığı	12	13,0
Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği birlikte	3	3,3
DİĞER	19	20,7
Total	92	100,0

Hastaların yatış ve çıkış kan gazlarının karşılaştırmalı analizi şekil 14’de gösterilmiştir.(rakamsal değerler istatistiksel olarak hesaplanan median değerlerdir.)



Şekil 14. Yatış ve Çıkış Kan Gazlarının Karşılaştırmalı Grafiği

Hastanede yatışları süresince hastaların 65(70.7)’i BPAP kullanmazken, 27(%29.3)’sinde BPAP kullanıldı.

Hastaların medikal tedavisinde ilave olarak kullanılan ilaçlar tablo 11’de belirtilmiştir.

Tablo 11. İlave Tedaviler

İLAVE TEDAVİLER		Sayı	yüzde
Antibiotik kullanımı	yok	12	13,0
	var	80	87,0
Teofilin kullanımı	yok	55	59,8
	var	37	40,2
Prednol kullanımı	yok	72	78,3
	var	20	21,7

Hastalar gruplara ayrıldığında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, KOAH evresi, pnömoni varlığı, ek hastalıklar, crp değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Tanı yılı açısından kısa etkili bronkodilatör kullanılan grubun ortalama tanı yılı 10(1-30), uzun etkili bronkodilatör kullanılan grupta tanı yılı ortalama 5.5(0-30) olup istatistiksel olarak farklıdır.

Tablo 12 de tedavi tercihinine göre ayrılan hastalarda crp, creatin, albümin, hemoglobin gibi tedavi başarısını etkileyebileceği düşünülen biyokimyasal parametrelerin dağılımı gösterilmiştir. Bu parametrelerin dağılımında her biri için istatistiksel bir fark görülmemiştir.

Tablo 12. Tedavi Seçeneği ve CRP Yüksekliğine Göre Hastaların Dağılımı

	Kısa etkili bronkodilatör kullanılan grup	Uzun etkili bronkodilatör kullanılan grup	toplam
CRP			
≤3	8	5	13
>3	48	30	78
CREATİN			
≤1.2	46	30	76
>1.2	5	4	9
ALBÜMİN			
≥2.5	42	29	71
<2.5	1	1	2
HEMOGLOBİN			
>13	36	19	55
≤13	20	16	36

Hastaların CAT skoru yatışta ortalama 28(±7.7), CAT skoru çıkışta ortalama 17(±9.3) olarak hesaplandı. Tedavi şekli ayrımı yapılmadan yatış ve çıkış CAT skorları ve kan gazı analizlerinde pH, PO₂, saturasyon açısından anlamlı fark saptandı (p<0.05). ancak verilen tedavi grubuna göre ayırım yapıldığında kan gazlarında değişim açısından fark saptanmadı. CAT skorunda uzun etkili bronkodilatör ve kısa etkili bronkodilatör ayrımı yapılarak kıyaslandığında anlamlı fark saptandı. Kısa

etkili bronkodilatör tedavi alan grubun yatış ve çıkış CAT skorlarında -47.5 (\pm 25) değişim gözlemlendi. Uzun etkili bronkodilatör kullanan grupta ise bu değişim -28.1(\pm 23) olarak hesaplandı. Bu iki grubun birbiri ile olan kıyaslamasında değişim kısa etkili bronkodilatör kullanan grup lehine bulundu. (p=0.00)

Kısa etkili veya uzun etkili bronkodilatör tedavinin etkinliğini göstermede, başarı ölçütü olarak kullanılan yatış süresi, cat skoru ve kangazları (pH, PCO₂, PO₂, saturasyon) parametrelerinin yatış ve çıkış değerleri arasındaki farkı kullanılmıştır. Bu parametrelerin pnömoni veya diğer ek hastalıkların varlığı, prednol, antibiyotik ve teofilin, BPAP kullanımı gibi ek tedavilerin verilmesi, crp, creatin, albümin, hemoglobin gibi biyokimyasal değerler ile yapılan korelasyonun sonuçları tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Başarı Kriterlerinin Parametreler İle Korelasyonu

Parametreler	Başarı kriterleri												
	pH		PCO ₂		PO ₂		Saturasyon		CAT skoru		Yatış süresi		
	Kısa	Uzun	Kısa	Uzun	Kısa	Uzun	Kısa	Uzun	Kısa	Uzun	Kısa	uzun	
Crp													
Creatin													
Albümin										X (p=0.03)			
Hemoglobin					X (p=0.014)					X (p=0.004)			
Ek hastalık													
Pnömoni										X (P=0.019)			
bpap			X (p=0.026)										
Prednol													
Antibiyotik													
Teofilin													

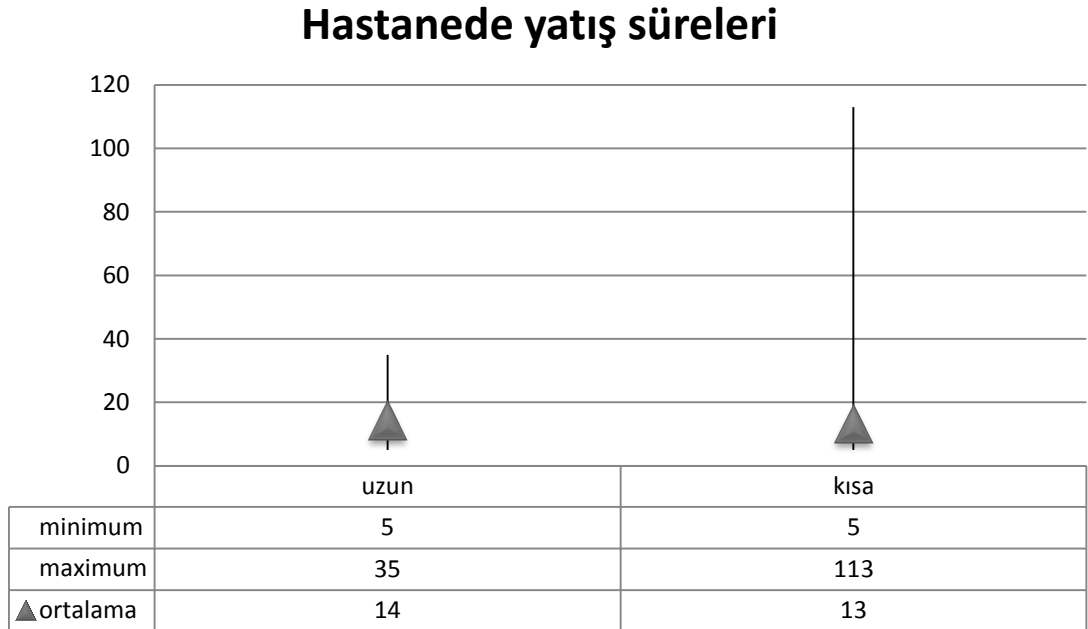
Albümin düşüklüğü mevcut olan hastalarda CAT skorunda değişiklik durumu değerlendirildiğinde; uzun etkili bronkodilatör kullanan hasta grubunda, kısa etkili bronkodilatör kullanan hasta grubuna göre anlamlı fark tesbit edilmiştir.

Hastalarda hemoglobin düşüklüğü eşlik ettiğinde PO₂ de değişim açısından kısa etkili tedavi grubu daha başarılı bulunurken aynı hasta grubu için CAT skorunda düzelme uzun etkili tedavi grubunda daha anlamlı bulunmuştur.

KOAH atak pnömoni ile birlikte olduğunda, uzun etkili bronkodilatör kullanan grupta CAT skorları açısından tedavi daha başarılı bulunmuştur.

Kısa etkili bronkodilatör tedavi alan hasta grubunda ilave BPAP tedavisi uygulanmış ise, yatış çıkış PCO₂ de anlamlı fark vardır. P değeri bonferroni düzeltmesi uygulanarak 0.05/2 yani 0.025 olarak alınmış olup PCO₂ için bu değer 0.026 gelmiştir. Bu farklılık uzun etkili bronkodiltör kullanan ve ilave BPAP kullanılan hastalarda görülmemiştir.

Hastaların hastanede yatış süreleri tüm gruplar için ortalama 14(5-113) gün olup, uzun ve kısa etkili bronkodilatör tedavi olarak ayrıldığında ise kısa etkili tedavi alanlarda ortalama 13.5(5-113) gün, uzun etkili tedavi alanlarda ise ortalama 14(5-35)gün olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0.731)



Şekil 15. Hastanede Yatış Süreleri

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı dünya çapında başlıca kronik morbidite ve mortalitenin nedenlerinden biridir. Önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Karakteristik özellikleri hava yollarında kronik inflamasyon ve remodeling sonucunda gelişen hava akım kısıtlanması, yaygın alveol harabiyeti, küçük hava yolu destek kaybı sonucu hava yolu kollapsı, hava hapsi, hiperinflasyon ve solunum işinde artıştır.(2) KOAH nedeniyle dünyada her yıl yaklaşık 2.75 milyon kişi yaşamını yitirmektedir. Dünya genelinde ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer almaktadır. KOAH'ın doğal seyri tekrarlayıcı semptom alevlenmeleri ile karakterizedir. Alevlenme “ hastalığın doğal seyri sırasında, günlük olağan değişimle ötesinde, nefes darlığı, öksürük, ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar” olarak tanımlanır. Genellikle sonbahar kış aylarında görülür. Morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmaktadır. (3)

KOAH tedavisinin başlıca temelini oluşturan bronkodilatör tedavide bronş düz kaslarının gevşetilmesi amaçlı β 2-agonist ve antimuskarinik ilaçlar kullanılmaktadır. En etkili bronkodilatör tedavi şekli ilaçların inhalasyon yoluyla alınmasıdır. İnhalasyon yolu ile kullanılan ilacın etkisi oral yolla kullanıma göre daha erken başlar. İlacın bronş mukozasındaki metabolizmaları yavaş olduğu için etkileri daha uzun sürer. Sistemik uygulamaya göre bronş düz kaslarına daha yüksek konsantrasyonda ilaç eriştiği için maksimal bronkodilatasyon sağlanır.

Klinik pratiğimizde KOAH atak hastalarında kısa etkili bronkodilatör kombinasyonlarının daha sık tercih edildiği gözlenmektedir. Biz çalışmamızda mevcut diğer çalışmalara dayanarak atak nedeni ile yatan hastalarda tedavinin uzun etkili bronkodilatör tedavi olarak düzenlenmesinin tedavi başarısına olan etkisini, kısa etkili tedaviye karşı avantaj veya dezavantajlarının olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Mevcut çalışmalara baktığımızda; akut alevlenmede spesifik bir ajanın diğerine üstünlüğünü gösteren çok kanıt yoktur. Alevlenme sırasında uzun etkili bronkodilatör kullanımının avantaj olarak olarak görülebilecek yanı bronkodilatasyon süresinin uzun olacağıdır. Alevlenme tedavisinde uzun etkili beta2 agonist olarak formoterol, salbutamol ile etki başlangıçlar benzer olduğu için önerilen bir tercihtir.(10)

Fabiano Di Marco ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada akut alevlenmede formoterol, tiotropium, ve kombinasyonlarının etkileri araştırılmış. 21 hasta üzerinden yapılan çalışmada 12mcg formoterol ve 18mcg tiotropium kuru toz inhaler yolla kullanılmış. Hastaların 12. ve 24. saat FEV₁, FVC, İC, SpO₂ ve kalp hızı ölçümleri yapılmış. FEV₁, FVC, İC açısından tedavinin 12. ve 24. saatinde bazal değerlere artış gözlenmesi ilaçların tek tek kullanılması durumunda anlamlı bir fark yaratmaz iken kombine kullanımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(10)

Bir başka çalışmada formoterol ve budesonide kombinasyonunun akut alevlenmede antiinflamatuvar etkisi araştırılmış. Bu çalışma evde tedavi şeklinde düzenlenmiş olup steroid kullanmayan 45 KOAH alevlenme hastası üzerinde yürütülmüş. Bu hastalar 3 ayrı gruba bölünmüş. Birinci gruba formoterol ve budesonid kombinasyonu verilmiş. İkinci gruba prednol tedavisi, üçüncü gruba ise placebo uygulanmış. Balgamda inflamatuvar hücreler 1. ve 14. Günde bakılmış. Hastalara klinik COPD Questionnaire (CCQ) anketi yapılarak sağlık durumu değerlendirilmiş. 1. ve 14. günde FEV₁, FVC ve İVC değerleri ölçülmüş. Sonuç olarak formoterol budesonid kombinasyonu semptom skorunu ve balgam eozinofilisini azaltmada plaseboya göre daha başarılı bulunmuş. Sabah kortizol düzeylerinde baskılanmaya neden olmamış. FEV₁ de anlamlı bir değişiklik yaratmamış (63).

Literatürde bulunan Cazzola ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada formoterol budesonide kombinasyonunun akut alevlenme tedavisinde arter kan gazlarına olan etkisi değerlendirilmiş(13). Bu amaçla akut alevlenme ile başvuran 10 hastaya üç farklı şekilde ilaç uygulanmış. Birinci grupta formoterol 9mcg olarak,

ikinci grupta ise 18mcg olarak verilmiş. Üçüncü grup ise kombinasyon tedavisi(formoterol 9mcg+budesonide 320mcg) verilen grup olmuş.30-60-90-120. dakikalarda kan gazı analizi ile PO₂ ve PCO₂ ve FEV₁ değerlerine bakılmış. Formoterol 9 mcg ve 18 mcg uygulamalarından sonra PO₂ de küçük ama anlamlı bir düşme gözlenmiş. Formoterole budesonid eklenmesi durumunda PO₂ de düşme miktarında azalma meydana gelmesi, kombine tedavinin avantajı olarak yorumlanmış. Tek başına kullanılan formeterol tedavisinde de PCO₂ de düşme gözlenmiş. Bu düşme kombine tedavi verilen grupta daha fazla gözlenmiş. Hastaların FEV₁ değerlerinde ki düzelme yine kombine tedavi grubunda daha fazla olmuş.

Mevcut literatürler incelendiğinde KOAH alevlenme ile yatırılan hastalarda uzun etkili bronkodilatör ve kısa etkili bronkodilatörlerin karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır. Biz çalışmamızda diğerlerinden farklı olarak ilaç etken maddelerine göre bir ayırım yapmadık.

Bir kez hastaneye yatış anında bir kez de taburculuk aşamasında kan gazı ölçümleri yapılarak kıyaslandı. Çalışmamızda diğerlerinde kullanılmayan ancak yeni GOLD sınıflamasında çok önemli yeri olan CAT skorlamasını kullandık. Hastaların hastanede yatış sürelerini verilen tedavi tercihinine göre karşılaştırdık.

Oluşturulan her iki grup içinde demografik özellikler açısından anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamızın başlıca sonlanım noktaları, kan gazı, CAT skoru değişimleri, hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması olarak belirlendi. Bu açıdan yapılan karşılaştırmalarda iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

İki grup arasında yapılan alt analizlerde, albümin ve hemoglobin düşüklüğü olan, ilave pnömonisi olan hastalarda uzun etkili bronkodilatör kullanıldığında, CAT skorunda anlamlı fark vardı.

Kısa etkili bronkodilatör kullanan hastalarda eğer BPAP tedavisi almış ise PCO₂ düşüşü daha anlamlı bulundu.

CAT skorunda düşme gözlenmesi tedaviden fayda görmesi anlamında değerlendirildiğinde kısa etkili bronkodilatör kullanan hastalarda anlamlı fark göstererek daha fazla düşüş gözlemlendi.

Tüm bu değerlendirmeler sonucunda KOAH alevlenme tedavisinde kısa etkili bronkodilatör tedavisi kullanılmasına bir alternatif olarak uygun hastalarda uzun etkili bronkodilatör tedavinin tercih edilmiş olmasının tedavi etkinliği açısından fark oluşturmadığı sonucuna varılabilir.

Benzer amaçlarla dizayn edilecek bir çalışmada hasta sayısının daha fazla olmasının, tedavilerin belirli günlerinde kan gazı analizlerinin yapılmasının, taburculuk sonrasında yeniden alevlenme nedeni ile hastaneye başvurmalarına kadar geçen sürenin takip edilmesinin daha yararlı olacağı görüşüdeyiz. Ek hastalıkları nedeni ile almakta oldukları medikal tedavilerin ilaç etkileşimi açısından tedaviye göstermiş oldukları etkilerin minimuma indirilmesi için çalışmaya dahil edilme kriterlerinin daraltılması, ülkemiz sosyokültürel düzeyi göz önüne alınarak CAT anketi uygulanan hastaların eğitim seviyelerinin olabildiğince benzer olmasına dikkat edilerek hazırlanmış çalışmalar yapılabilir. Kullanılan bronkodilatör etken maddelerinin kıyaslanması, tedavinin başı ve sonunda SFT parametrelerinin karşılaştırılması da planlanabilir.

ÖZET

KOAH ALEVLENME NEDENİ İLE HASTANEYE YATAN HASTALARDA, UZUN ETKİLİ VE KISA ETKİLİ BRONKODİLATÖR TEDAVİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı dünya çapında başlıca kronik morbidite ve mortalitenin nedenlerinden biridir. Önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Dünya genelinde ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer alan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının artış oranı % 163 gibi yüksek bir sayıdır. KOAH'ın doğal seyri tekrarlayıcı semptom alevlenmeleri ile karakterizedir. Alevlenme “ hastalığın doğal seyri sırasında, günlük olağan değişimle ötesinde, nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin, akut olaylar” olarak tanımlanır. Genellikle sonbahar kış aylarında görülür. Morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmaktadır. KOAH atak tedavisi hastalığın evresine göre değişiklikler gösterir. Pratikte atak nedeni ile yatırılan hastalarda kısa etkili bronkodilatör tedavi kullanılması daha sık tercih edilmektedir. Ancak mevcut çalışmalarını incelediğimizde KOAH atakta uzun etkili bronkodilatör tedavinin tercih edildiği durumlarda tedavi etkinliğinde bir kayıp olmadığı görülmüştür. Literatürlerde hem uzun etkili hem de kısa etkili bronkodilatör tedavinin ayrı ayrı KOAH atakta etkin olduğunu gösteren çalışmalar dikkati çekmektedir. Ancak aynı çalışma içinde her iki ilaç grubunun değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Bu amaçla KOAH alevlenme nedeni ile hastanede yatan hastaların, uzun etkili bronkodilatör tedavi veya kısa etkili bronkodilatör tedavi almasının kan gazı CAT skorları hastanede yatış süreleri gibi parametreler açısından karşılaştırılarak birbirine olan üstünlüklerinin değerlendirilmesini hedefledik.

KOAH akut atağı tanısıyla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları AD kliniğine yatan 92 hastada gerçekleştirildi.. Hastalar bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara öyküleri, son yıl içinde geçirdikleri atak sayıları, yatış CAT

skorları ve MRC skorları, ilave hastalıkları kaydedildi. Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, sol kalp yetmezliği, pnömotoraks, pulmoner emboli, OSAS gibi ikincil sebeplere bağlı olarak yatan hastalar, sadece konjestif kalp yetmezliğine bağlı yatan hastalar, yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalar, astma, alerjik rinit, atopi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median(min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi

Çalışmaya alınan KOAH akut ataklı 92 olgunun 57(%62)'i kısa etkili bronkodilatör, 35(%38)'i uzun etkili bronkodilatör tedavisi aldı. Olguların KOAH tanı yılı ortalama 8.9(\pm 7.1) idi. Solunum fonksiyon testlerinde FEV1 ortalama 47(\pm 18.8), FVC 59.5(\pm 22.1), MMF 32.8(\pm 20.7), FEV1/FVC oranı 66.1 (\pm 15.2) olarak hesaplandı. Kısa etkili veya uzun etkili bronkodilatör tedavinin etkinliğini göstermede, başarı ölçütü olarak kullanılan yatış süresi, cat skoru ve kangazları (pH, PCO₂, PO₂, saturasyon) parametrelerinin yatış ve çıkış değerleri arasındaki farkı kullanılmıştır. CAT skorları ise yatışta ortalama 28.9(\pm 9.7), çıkışta ortalama 17.3(\pm 9.4) idi. Tedavi şekli ayrımı yapılmadan yatış ve çıkış CAT skorları ve kan gazı analizlerinde pH, PO₂, saturasyon açısından anlamlı fark saptandı (p<0.05). ancak verilen tedavi grubuna göre ayırım yapıldığında kan gazlarında değişim açısından fark saptanmadı. CAT skorunda uzun etkili bronkodilatör ve kısa etkili bronkodilatör ayrımı yapılarak kıyaslandığında anlamlı fark saptandı. Kısa etkili bronkodilatör tedavi alan grubun yatış ve çıkış CAT skorlarında -47.5 (\pm 25) değişim gözlemlendi. Uzun etkili bronkodilatör kullanan grupta ise bu değişim -28.1(\pm 23) olarak hesaplandı. Bu iki grubun birbiri ile olan kıyaslamasında değişim kısa etkili bronkodilatör kullanan grup lehine bulundu. (p=0.00). Hastaların hastanede yatış süreleri tüm gruplar için ortalama 14(5-113) gün olup, uzun ve kısa etkili bronkodilatör tedavi olarak ayrıldığında ise kısa etkili tedavi alanlarda ortalama 13.5(5-113) gün, uzun etkili tedavi alanlarda ise ortalama 14(5-35)gün olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0.731)

Tüm bu değerlendirmeler sonucunda KOAH alevlenme tedavisinde kısa etkili bronkodilatör tedavisi kullanılmasına bir alternatif olarak uygun hastalarda uzun etkili bronkodilatör tedavinin tercih edilmiş olmasının tedavi etkinliği açısından fark oluşturmadığı sonucuna varılabilir.

Anahtar kelimeler: KOAH alevlenme, bronkodilatör tedavi, tedavi etkinliği.

SUMMARY

COMPARISON OF LONG-ACTING and SHORT-ACTING BRONCHODILATORS IN TERMS OF EFFICACY IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH COPD EXACERBATION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the worldwide major cause of chronic morbidity and mortality. It's a preventable and curable disease. COPD that is fifth cause of mortality in worldwide has high increase rate like 163%. COPD is characterized with recurrence of symptoms. Exacerbation is described as “acute events including increased symptoms (dyspnea, cough and/or sputum) during the natural course of disease and required some changes in treatment”. It occurs especially in autumn and winter months and has negative effects on morbidity and mortality. As disease progresses attacks become more frequent and severe. Treatment of COPD attack changes according to stage of disease. Practically, short-acting bronchodilators are used more often in patients hospitalized with COPD exacerbation. But considering studies in literature, it's observed that there isn't any loss in effectiveness of treatment when long-acting bronchodilators used in COPD attack. Studies demonstrating effectiveness of both long-acting and short-acting bronchodilators in exacerbations are remarkable. But studies assessing both drug groups in same study is limited. So we aimed to compare patients hospitalized with COPD attack according to treatments (long-acting and short-acting bronchodilator) using some parameters like arterial blood gas, CAT score and length of stay in hospital and tried to find out the advantages to each other.

92 patients hospitalized with a diagnosis of COPD in Ankara University School of Medicine, Department of Chest Disease were involved to study. All patients were signed informed consent form. Patients' age, gender, smoking status, number of attack in last year, CAT and MRC scores and co-morbidities were recorded. Patients with respiratory failure required mechanical ventilation, left heart failure, pneumothorax, pulmonary embolism, obstructive sleep apnea syndrome

(OSAS), taking treatment in intensive care unit, asthma, allergic rhinitis, atopy were excluded from study.

Statistical software (SPSS for Windows version 15 SPSS) was used for the analyses. Descriptive statistics were defined mean \pm standart deviation for variables with normal distribution, median (minimum-maximum) variables with abnormal distribution and number of cases and (%) for nominal variables. Fifty-seven (62%) patients took short-acting bronchodilator and 35 (%38) of patients long-acting bronchodilator treatment. Mean year of COPD diagnosis were 8.9(\pm 7.1). Mean FEV1 was 47(\pm 18.8), FVC 59.5(\pm 22.1), MMF 32.8(\pm 20.7) and FEV1/FVC was 66.1 (\pm 15.2) according to respiratory function test. To demonstrate efficacy of two treatment groups we used length of stay in hospital, CAT score and arterial blood gas (pH, PCO₂, PO₂ and oxygen saturation) measured first and last day of hospitalization as a success criteria. Mean CAT scores were 28.9(\pm 9.7) and 17.3(\pm 9.4) in first and last day respectively. Ignoring the treatment group, for all patients differences between first and last measurements of CAT scores, pH, PO₂ and oxygen saturation were statistically significant ($p < 0.05$). However changes in blood gas analyses didn't differ according to type of treatment CAT score showed a significant differences. Such that in short-acting bronchodilator group CAT score showed a change in -47.5 (\pm 25) and in long-acting bronchodilator group it was -28.1(\pm 23) ($p = 0.00$). So patients took short-acting bronchodilator had superiority in terms of CAT score.

Mean length of stay in hospital was 14(5-113) day for all patients. It was 13.5(5-113) day in short-acting and 14(5-35) day for long-acting bronchodilator group ($p = 0.731$).

As a result of all these evaluations, it can be concluded that long-acting bronchodilator treatment can be used for COPD attack for suitable patients alternatively to short-acting bronchodilator treatment without any differences in terms of treatment effectiveness.

Key Words: Bronchodilator treatment, COPD attack, treatment efficacy.

6. KAYNAKLAR

- 1 Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A.KOAH patogenezi. Solunum sistemi ve hastalıkları.İstanbul Tıp Kitapevi,2010;673-681.
- 2 Akçay Ş, Arsava B, Balkan A, Çelik G, Çöplü L, Gülmez İ, Özkan M, Savcı S, Uçkun İ. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nda bronkodilatör tedavi. KOAH tedavisi. Poyraz yayıncılık,2007;9-32.
- 3 Arseven O. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları, Torax kitapları, sayı 13,Ekim 2011;135-145
- 4 Global strategy for the diagnosis, menagement and prevention of COPD, Global initiative for Cronic Obstüktif Lung Disease (GOLD) 2011.<http://www.goldcopd.com>
- 5 Özkan M, Balkan A, KOAH atağında tedavi, KOAH tedavisi, Poyraz yayıncılık,2007;45-58.
- 6 Tumer JR, Corkery Kj, Eckman DE, et. al. Equivalence of continuous flow nebuliser and metered dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction. Chest 1988;93:476-81
- 7 Berenberg MJ, Baigelman W, Cupples LA, Pearce L. Comparison of metered dose inhaler attached to Aerochamber with updraft nebuliser for administration of metaproterenol in hospitalised patients. J Asthma 1985;22: 87-92.
- 8 Jasper AC, Mohsenifar Z, Kahan S, et. al. Cost benefit comparison of aerosol bronchodilator delivery methods in hospitalised patients. Chest 1987;91: 614-18.

- 9 Polverino E, Gomez F.P, Manrique H, Soler N, Roca J, Barbera J.B, and Roberto Rodriguez-Roisin. Gas Exchange Response to Short-Acting β 2-Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severe Exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* August 15, 2007 vol. 176no. 4 350-355
- 10 Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium, and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respiratory Medicine* Volume 100, Issue 11, Pages 1925-1932, November 2006
- 11 Cazzola M, Di Perna F, D'Amato M, Califano C, Matera MG, D'Amato G. Formoterol Turbuhaler for as-needed therapy in patients with mild acute exacerbations of COPD. *Respir Med.* 2001 Nov;95(11):917-21.
- 12 Cazzola M, D'Amato M, Califano C, Di Perna F, Calderaro E, Matera MG, D'Amato G. Formoterol as dry powder oral inhalation compared with salbutamol metered-dose inhaler in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Therapeutics.* 2002 Apr;24(4):595-604.
- 13 M. Cazzola, P. Noschese, F. De Michele, G. D'Amato, M.G. Matera. Effect of formoterol/budesonide combination on arterial blood gases in patients with acute exacerbation of COPD. *Respiratory Medicine*, Volume 100, Issue 2, Pages 212-217, February 2006
- 14 World Health Organization, Global Burden Disease. WHO. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
- 15 World Health Organization, Burden of COPD. WHO. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>

- 16 Kocabaş,A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: Epidemiyoloji ve doğal gelişim. [dü.] S Umut ve E Erdiñ. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.s.I. : Toraks Kitapları. 2000;8-25.
- 17 Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ1977;i:1645-8.
- 18 GOLD Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease website. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. Updated December 2011. Accessed February 20,2012.
- 19 Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009; 34: 648-54.
- 20 Arzu YORGANCIOĞLU A, POLATLI M, AYDEMİR A, YILMAZ DEMİRCİ N, KIRKIL G, NAYCIATIŞ S, KÖKTÜRK N, UYSAL A, AKDEMİR S.E, ÖZGÜR E.S, GÜNAKAN G. KOAH değerlendirme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği,tüberküloz ve torax dergisi 2012; 60(4): 314-320
- 21 Clinical Practice Guideline,Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update
- 22 Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A.KOAH patogenezi. Solunum sistemi ve hastalıkları. İstanbul Tıp Kitapevi,2010;704-715
- 23 Akçay Ş, Arsava B, Balkan A, Çelik G, Çöplü L, Gülmez İ, Özkan M, Savcı S, Uçkun İ. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nda bronkodilatör tedavi. KOAH tedavisi. Poyraz yayıncılık,2007;16-20.

- 24 Mahler DA. The effect of inhaled beta2 –agonists on clinical outcomes in cronic obstrüktive pulmonary disease.j allergy clinimmunoloji 2002;110;298-303
- 25 Arzu Yorgancioglu, Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease: an update for clinicians, Ther Adv Chronic Dis. 2012 January; 3(1): 25–36.
- 26 Donald P. Tashkin, M.D., Bartolome Celli, M.D., Stephen Senn, Ph.D., Deborah Burkhardt, B.S.N., Steven Kesten, M.D., Shailendra Menjoge, Ph.D., and Marc Decramer, M.D., Ph.D. for the UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2008; 359:1543-1554
- 27 Barnes PJ, Stockley R. COPD: Current therapeutic interventions and future approaches. Eur Respir J 2005; 25:1084-106.
- 28 Banuoğlu ZN. Fosfodiesteraz inhibitörleri. T Klin J Pharmacol Özel 2003; 1: 272-8.
- 29 Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. Thorax 2007; 62: 1081-07.
- 30 Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen L, Schouten JP et al. Long term treatment with inhaled budesonide in person with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking.N Engl J Med 1999;340:1948-53
- 31 Deepti Chopra, Bharti Bhandari ve Neeta Wardhan, Ciclesonide - A Novel Corticosteroid for the Management of Asthma, Current Clinical Pharmacology,sayı:7 Sayfa 73-77 (5)

- 32 Vanden Burgt JA, Busse WW, Martin RJ, Szefer SJ, Donnell D. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1209–1226.
- 33 Pritchard JN. The influence of lung deposition on clinical response. *J Aerosol Med* 2001; 14: Suppl. 1, S19–S26.
- 34 H. Derendorf, R. Nave, A. Drollmann, F. Cerasoli ve W. Wurst, İnhaled kortikosteroidlerin farmakokinetiği ve farmakodinamiği ile astım arasındaki bağıntı, *Eur Respir J* 2006; 28: 1042–1050.
- 35 Usmani OS, Ito K, Maneechotesuwan K, et al. Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells after inhaled combination therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 704-12.
- 36 Tunçalp DEMİR, Hakan GÜNEN, Mehmet POLATLI, Nurhayat YILDIRIM, KOAH'da inhaler kortikosteroid/uzun etkili beta-2 agonist fiks kombinasyonunun etkileri, http://www.tuberktoraks.org/managete/fu_folder/2011-01/html/2011-59-1-088-100.htm
- 37 Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003794. DOI: 10.1002/14651858. CD003794.pub3.
- 38 Clverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in COPD. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9.
- 39 Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol combination delivered via the discus device in the treatment of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-91.

- 40 [Larsson K](#), [Janson C](#), [Lisspers K](#), [Jørgensen L](#), [Stratelis G](#), [Telg G](#), [Ställberg B](#), [Johansson G](#). Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. [J Intern Med](#). 2013 Mar 15.
- 41 Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013.<http://www.goldcopd.com>
- 42 Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. KOAH patogenezi. Solunum sistemi ve hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi, 2010; 725-731
- 43 Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-13
- 44 Seemungal TA, Donaldson GC, Paul A, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-22
- 45 Stoller JK, Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 988-94
- 46 Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, et al. Patient's perception of exacerbations of COPD-the PERCEIVE study. *Respir Med* 2007; 101: 453-60.
- 47 Otero Gonzalez I, Blanco Aparicio M, Montero Martinez C, et al. The epidemiology of COPD and asthma exacerbations in a general hospital. *Arch Bronconeumol* 2002 Jun; 38: 256-62.
- 48 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.

- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 Rees PJ. Bronkodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM. (eds). *Management of chronic obstructive pulmonary disease. Volume 3: Monograph 7*, 1998;135-49.
- 53 Polatlı M, Karadağ F, İldağ O. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında ipra-tropium bromür ve salbutamolün bronkodilatör etkinliği. *Toraks Dergisi* 2000;2:6-10
- 54 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.
- 55 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.
- 56 Turner MO, Patel A, Ginsburg S, et al. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1736–1744.

- 57 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.
- 58 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.
- 59 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.
- 60 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.
- 61 O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Chest* 1994; 106: 904- 12.
- 62 Mehta S, Hill NS. Non-invasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-77.
- 63 Bathoorn E, Jeroen J. W. Liesker, Dirkje S. Postma, Boorsma M, Bondesson E., Koe'ter G H, Kauffman H F, Oosterhout A. J. M., and Kerstjens A. M., Anti-Inflammatory Effects of Combined Budesonide/Formoterol in COPD Exacerbations *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 5:282–290