



Türk Toraks Derneği  
Turkish Thoracic Society

# Türk Toraks Dergisi

Türk Toraks Derneği'nin yayın organıdır.

# Turkish Thoracic Journal

Official journal of the Turkish Thoracic Society

Cilt 11 • Ek 1 • Mayıs 2010  
Volume 11 • Supplement 1 • May 2010

## TÜRK TORAKS DERNEĞİ KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

## Editörler

### *Editors*

Sema Umut, Sevgi Bartu Saryal

## Editör Yardımcıları

### *Associate Editors*

Zeynep Pınar Önen, Mehmet Polatlı, Gaye Ulubay, Atilla Uysal, T. Bahadır Üskül

## İstatistik Danışmanı

### *Biostatistical Consultant*

Ahmet Uğur Demir

## Uluslararası Yayın Kurulu

### *International Editorial Board*

Piergiuseppe Agostoni, *ITALY*

M. Selim Arcasoy, *USA*

Philippe Astoul, *FRANCE*

Y. İzzettin Barış, *TURKEY*

Ülkü Bayındır, *TURKEY*

Dominique MA Bullens, *BELGIUM*

Richard Casaburi, *USA*

Tuğrul Çavdar, *TURKEY*

Turgay Çelikel, *TURKEY*

Lütfi Çöplü, *TURKEY*

James E Hansen, *USA*

İlhan İnci, *SWITZERLAND*

Oya İtil, *TURKEY*

A. Fuat Kalyoncu, *TURKEY*

Ali Kocabaş, *TURKEY*

Emel Kurt, *TURKEY*

Muzaffer Metintaş, *TURKEY*

Zeynep Mısırlıgil, *TURKEY*

Dilşad Mungan, *TURKEY*

Gökhan M. Mutlu, *USA*

Gül Öngen, *TURKEY*

Kannan Ramar, *USA*

Joseph Roca, *SPAIN*

Israel Rubinstein, *USA*

Abdullah Sayiner, *TURKEY*

Z. Toros Selçuk, *TURKEY*

Nadja Triller, *SLOVENIA*

Haluk Türктаş, *TURKEY*

E. Sabri Uçan, *TURKEY*

Karlman Wasserman, *USA*

Adnan Yılmaz, *TURKEY*

Arzu Yorgancıoğlu, *TURKEY*

## Türk Toraks Derneği adına Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

### *Owner and Responsible Manager on behalf of Turkish Thoracic Society*

Muzaffer Metintaş

Adres: Turan Güneş Bulvarı 175/19 Oran-Ankara

Tel.: +90 312 490 40 50

Faks: +90 312 490 41 42

E-posta: [toraks@toraks.org.tr](mailto:toraks@toraks.org.tr)

Web sitesi: [www.toraks.org.tr](http://www.toraks.org.tr)



Adres: Kızılelma cad. 5/3 34096 Fındıkzade-İstanbul

Tel.: +90 212 589 00 53

Fax: +90 212 589 00 94

E-posta: [info@avesyayincilik.com](mailto:info@avesyayincilik.com)

Baskı: Görsel Dizayn Ofset Matbaacılık Tic. Ltd. Şti. - 0212 671 91 00

Baskı Tarihi: Mayıs 2010

# **TÜRK TORAKS DERNEĞİ KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU**

**2010**

## **HAZIRLAYANLAR**

**Ertürk Erdinç (Başkan)  
Mehmet Polatlı (Sekreter)**

**Ali Kocabaş**

**Nurhayat Yıldırım**

**Alev Gürgün**

**Sevgi Saryal**

**Nurdan Köktürk**

**Tülay Yarkın**

**Esen Kıyan**

**Esra Kunt Uzaslan**

**Can Sevinç**

**Lütfi Çöplü**

**Abdullah Sayiner**

**Hakan Günen**

**Sait Karakurt**

**Pınar Ergün**

**Münevver Erdinç**

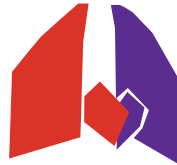
**Elif Şen**

**Sema Umut**

**Veysel Yılmaz**

**Arif Hikmet Çımrın**

**Tunçalp Demir**



**Türk Toraks Derneği  
Turkish Thoracic Society**

## Yazarlar

Ertürk Erdiñ	Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Mehmet Polatlı	Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Ali Kocabaş	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Nurhayat Yıldırım	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Alev Gürgün	Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Sevgi Saryal	Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Nurdan Köktürk	Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tülay Yarkın	Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Esen Kıyan	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Esra Kunt Uzaslan	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Can Sevinç	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Lütfi Çöplü	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Abdullah Sayiner	Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Hakan Günen	İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Sait Karakurt	Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Pınar Ergün	Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Münever Erdiñ	Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Elif Şen	Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Sema Umut	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Veysel Yılmaz	Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Arif Hikmet Çımrın	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tunçalp Demir	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

## İÇİNDEKİLER

1.	Giriş	5
2.	KOAH Tanımı	6
	2.1. Enflamasyon ve Hava Akımı Kısıtlanması	6
	2.2. Komorbiditeler	6
3.	KOAH Epidemiyolojisi, Yükü ve Ulusal Kontrol Programı	7
	3.1. Mortalite	7
	3.2. Morbidite	8
	3.3. Prevalans	8
	3.4. Ekonomik Yük	9
	3.5. Türkiye’de KOAH Epidemiyolojisi	9
	3.6. Tanı ve Tedavi Pratiği	10
	3.7. Türkiye Kronik Hava yolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı	10
4.	Risk faktörleri	13
	4.1. Genetik Faktörler	13
	4.2. Sigara	13
	4.3. Çevresel ve Mesleki Maruziyet	13
	4.4. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği	14
	4.5. Akciğer Gelişimine Etkili Faktörler	14
	4.6. Hava yolu Hiperreaktivitesi ve Astım	14
5.	Patogenez, Patoloji, Fizyopatoloji	16
	5.1. Patogenez	16
	5.1.1. Enflamatuvar Hücreler ve Etkileri	16
	5.1.2. Yapısal Hücreler	17
	5.1.3. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği	17
	5.1.4. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği	17
	5.2. Patoloji	18
	5.3. KOAH ve Astım’da Enflamasyondaki Farklılıklar	18
	5.4. Fizyopatoloji	18
	5.4.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Fonksiyon Bozukluğu	18
	5.4.2. Hava Akımı Kısıtlanması	18
	5.4.3. Pulmoner Hiperinflasyon	19
	5.4.4. Solunum Kas Fonksiyonları	20
	5.4.5. Solunum Kontrolü	20
	5.4.6. Gaz Alış-Verişi	20
	5.4.7. Pulmoner Hipertansiyon	20
	5.4.8. Sistemik Enflamasyon	20
6.	Tanı	22
	6.1. Semptomların Değerlendirilmesi	22
	6.2. Öykü	22
	6.3. Fizik Muayene	23
	6.4. Spirometrik İnceleme	23
	6.5. KOAH Şiddetinin Değerlendirilmesi	23
	6.6. Diğer Tetkikler	23

6.7. Özel Durumlarda Yapılacak Tetkikler	24
6.8. Ayırıcı Tanı	24
7. Komorbiditeler	26
7.1. Sistemik Enflamasyon ve Komorbiditeler	26
7.2. İskelet Kas Güçsüzlüğü	26
7.3. KOAH'da Beslenme Bozukluğu ve Destek Tedavi	27
7.4. Vücut Kompozisyon Anormalliklerinin Tedavisi	28
7.5. KOAH ve Kardiyovasküler Hastalıklar	28
7.6. Metabolik Sendrom ve Diabetes Mellitus	28
7.7. Osteoporoz	28
7.8. Akciğer Kanseri	29
7.9. Anemi	29
7.10. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)	29
7.11. Depresyon	29
7.12. KOAH'da Komorbidite ve Ekonomik Yük	29
8. Hastalığın Tedavisi	31
8.1. Hasta Eğitimi	31
8.2. Risk Faktörlerinin Azaltılması	31
8.2.1. Maruziyetten Kaçınma	31
8.2.2. Sigaranın Bırakılması	32
8.3. Stabil KOAH Tedavisi	35
8.3.1. Farmakolojik Tedavi	35
Bronkodilatatörler	35
Kortikosteroidler	38
Basamak Tedavisi	40
Diğer Farmakolojik Tedaviler	41
8.3.2. Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri	42
Pulmoner Rehabilitasyon	42
Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)	44
Evde Uzun Süreli Mekanik Ventilasyon (USMV)	45
Cerrahi Tedavi	45
Özel Durumlar	46
8.4. KOAH'da Alevlenmeler	48
8.4.1. Alevlenme Tanımı	48
8.4.2. Alevlenmelerin Etyolojisi	48
8.4.3. Alevlenmenin Değerlendirilmesi	49
8.4.4. Alevlenmede Tedavi Yaklaşımı	50
Evde Tedavi	50
Hastanede Tedavi	50
9. Sürekli İzlem ve Değerlendirme	60
9.1. Progresyon ve Komplikasyon Gelişiminin İzlenmesi	60
9.2. Farmakoterapinin İzlenmesi	61
9.3. Alevlenmenin İzlenmesi	61
9.4. Komorbiditelerin İzlenmesi	61
10. Son Dönem KOAH Hastalarının Tedavisi	63

## 1. Giriş

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tüm dünya ülkelerinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre KOAH, dünyada en yaygın görülen 4. ölüm nedenidir ve her yıl 2.7 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. 2004 yılında yayınlanan Sağlık Bakanlığı "Ulusal Hastalık Yüğü (UHY)" çalışmasına göre, KOAH Türkiye'de 3. ölüm nedenidir ve 2010 yılında 40 bin ölüme neden olması beklenmektedir. Buna karşın gerek dünyada, gerekse ülkemizde KOAH yeterince bilinmemekte, yeterince teşhis edilmemekte ve teşhis edilenler de etkili bir şekilde tedavi edilmemektedir.

Türk Toraks Derneği (TTD); eğitim, araştırma, hasta bakım standartları ve ulusal politikalar oluşturarak solunum hastalıklarında en etkili korumayı ve tedaviyi sağlamak ve ulusal akciğer sağlığını geliştirmek amacıyla 1992'de kurulmuştur. TTD'nin hedeflerini gerçekleştirmek amacıyla oluşturduğu 16 çalışma grubundan biri olan KOAH çalışma grubu; üyelerin, birinci ve ikinci basamak hekimlerinin eğitimi için çok sayıda etkinlikte bulunmuş, kamuoyunu bilinçlendirmek amacıyla 2001 yılından beri Dünya KOAH Günlerini organize etmiştir. Aynı çalışma grubu, 2000 yılında yayınladığı KOAH Tanı ve Tedavi Rehberi ile ülkemizde hastalığın etkili şekilde tanısı ve tedavisi konusunda önemli katkı sağlamıştır.

İlk rehberin yayınlanmasından sonra geçen 10 yıl içinde halen yanıtlanmamış pek çok sorunun varlığına karşın, KOAH konusunda önemli bilimsel gelişmeler sağlanmıştır. Hastalığın epidemiyolojik özellikleri konusunda değişik ülkelerde yürütülen "Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)" çalışması önemli veriler sağlamış, DSÖ bünyesinde oluşturulan "Global Alliance Against Respiratory Disease (GARD)" yapılanmasıyla tüm dünya ülkelerinde

soruna ortak çözüm arayışları başlamıştır. UHY çalışması ve aynı yıl yapılan BOLD-Adana çalışması, KOAH'ın ülkemizdeki epidemiyolojik özellikleri konusunda önemli veriler sağlamıştır. 2009 yılı Temmuz ayında kapalı alanlarda sigara içimini yasaklayan yasanın uygulamaya girmesi ve TTD ve Sağlık Bakanlığınca oluşturulan Türkiye Kronik Hava yolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı, ülkemizde hastalık yükünü azaltmada önemli gelişmelerdir.

Geçen on yıldaki gelişmeler, KOAH Tanı ve Tedavi Rehberinin güncellenmesini zorunlu kılmıştır. KOAH Çalışma grubu, gerek son bilimsel gelişmeler gerekse Türkiye Kronik Hava yolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı ile uyumlu yeni rehber hazırlama çalışmalarını son bir yıldır sürdürmüş ve elinizdeki bu rehberi oluşturmuştur. KOAH'lı özellikle hafif ve orta şiddetli hastaların tanı ve tedavisinin birinci basamak sağlık kuruluşlarında yapılması, hastalık yükünün azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak, birinci basamak hekimlerinin konu ile ilgili eğitimleri tamamlanmaya ve bu kuruluşlarda spirometri cihazı kolay ulaşılabilir hale gelinceye kadar, KOAH tanı ve tedavisinin sayıları ülkemizde 1500'ü geçen göğüs hastalıkları uzmanlarınca yürütülmesi zorunlu görünmektedir.

Kuşkusuz ki bir rehberin hazırlanması kadar, o rehberin hayata geçirilmesi de büyük önem taşımaktadır. O nedenle hazırlanan bu rehberde birinci ve ikinci basamak hekimlerince etkin şekilde uyulması için, TTD ve Kronik Hava yolu Hastalıkları Kontrol Programı yöneticilerine önemli görevler düşmektedir.

Bu rehberin; ülkemizde KOAH yükünün hafifletilmesi ve bu hastaların etkin şekilde koruma-tanı-tedavi hizmetlerinden yararlanmasına katkıda bulunması, çalışma grubu üyelerini mutlu edecektir.

## 2. KOAH TANIMI

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir [1-3]. Önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyrederek eşlik eden hastalıklar (komorbiditeler), hastalığın doğal gidişini etkiler [4]. Tüberküloz, bronşektazi gibi hastalıklarda görülen hava yolu obstrüksiyonu KOAH olarak değerlendirilmemelidir.

### 2.1. Enflamasyon ve Hava Akımı Kısıtlanması:

KOAH'da kronik hava yolu obstrüksiyonu, küçük hava yollarında daralma ve parankimal yıkıma bağlı olarak gelişir. Kronik enflamasyon küçük hava yollarındaki yapısal değişikliklere neden olur. Bu enflamatuvar süreç ve parankimal yıkım, alveoler tutamalarda kayba ve akciğerlerin elastik geri dönüş basıncında azalmaya yol açar. Obstrüksiyonun reverzibl bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve enflamasyon ile ilişkilidir. Tüm bu değişiklikler, hava yollarının ekspirasyon sırasında açık kalmasını engeller. Hava akım kısıtlanması; ucuz, basit, tekrarlanabilir ve uygulanması kolay bir test olan spirometri ile ölçülür. Günümüzde; KOAH olguları, 'amfizem' ya da 'kronik bronşit' olarak sınıflandırılmamalıdır. Çünkü amfizem ve kronik bronşit terimleri, KOAH'ı tam olarak tanımlamamaktadır.

**2.2. Komorbiditeler:** KOAH, sıklıkla uzun süre sigara içen orta ve ileri yaş grubunda ortaya çıkan, birçok hastalığın eşlik ettiği sistemik etkileri olan bir hastalıktır.

Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlamaktadır. Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, beslenme bozukluğu ve malnütrisyon, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, pulmoner arteriyel hipertansiyon) endokrinolojik anormallikler (diabetes mellitus, osteoporoz) normositik anemi, depresyon ve akciğer kanseridir. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Komorbiditelerin hastaneye yatış sıklığını, sağlık harcamalarını ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir [5,6].

### KAYNAKLAR

1. Jeffrey PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S28-S38.
2. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
3. Fabri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 418-24.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009 ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org))
5. Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3: 211-8.
6. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.



### 3. KOAH EPİDEMİYOLOJİSİ, YÜKÜ VE ULUSAL KONTROL PROGRAMI

#### ÖNEMLİ NOKTALAR

- KOAH geçmişteki tanımlama sorunları nedeniyle hakkında yeterli epidemiyolojik verilerin olmadığı bir hastalıktır.
- Hastalık yeterince bilinmemekte, yeterince tanı almamakta ve yeterince tedavi edilmemektedir.
- Dünyada KOAH'lı hastaların ancak %25-40'ı, ülkemizde ise %8.4'ü KOAH tanısı almaktadır.
- KOAH en önemli ölüm nedenleri arasında, dünyada 4. ve Türkiye'de ise 3. sıradadır. Diğer önde gelen ölüm nedenlerinde ciddi bir düşüş olmasına rağmen KOAH mortalitesinde %163'lük bir artış görülmektedir.
- 2002 yılı verilerine göre KOAH dünyada en sık sakat bırakan hastalıklar arasında 11. sırada yer alırken, 2030'da 5. sırada yer alacağı ön görülmektedir. Türkiye'de en sık sakat bırakan hastalıklar arasında KOAH 8. sıradadır.
- BOLD çalışmasına göre dünyada 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %20, Türkiye BOLD Adana pilot çalışması sonucuna göre %19.1'dir.
- Sağlık Bakanlığı ve TTD'nin ortak projesi olarak başlatılan "Türkiye Kronik Hava yolu Hastalıklarını (Astım, KOAH) Önleme ve Kontrol Programı" KOAH'dan korunma, tanı ve tedavi pratiğinin ulusal düzeyde iyileştirilmesi hedefiyle geliştirilmiş ve yürürlüğe girmiştir.

Geçmişte KOAH'ın genel kabul gören bir tanımlamasının bulunmaması, hastalığın prevalansı, morbidite ve mortalitesi ile ilgili gerçek bilgilerin elde edilmesini güçleştirmiştir. KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince tanı konulmaması, hastalıkla ilgili raporlamanın yetersiz kalmasına yol açmıştır. Sağlık personeli arasında KOAH konusundaki farkındalık düzeyi, sağlık hizmetlerinin kronik hastalıklarla ilgili organizasyonun niteliği ve KOAH'la ilgili ilaçların varlığına bağlı olarak ülkeler arasında hastalık yükü ile ilgili verilerde büyük farklılıklar gözlenmiştir. Ancak 2003 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Grubu (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) "GOLD" tarafından KOAH'ın tanısını koymaya ve şiddetini belirlemeye yönelik olarak önerilen spirometrik eşğin yaygın kabul görmesi, 2002 yılında uluslararası düzeyde KOAH'ın yükünü araştırmada standart bir yöntem geliştiren Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yükü grubunun (Burden of Obstructive Lung Disease) "BOLD" kurulmuş olması ve GOLD'un 70'den fazla ülkede KOAH'ın önemi konusunda bilinç yaratma ve hastalık ile ilgili daha pozitif mesaj verme çabaları bu konuda önemli değişikliklere neden olmuştur [1].

KOAH'ın yükü, mortalite, morbidite, prevalans, sakatlığa uyarlanmış yaşam yılları (Disability Adjusted Life Years) "DALY", maliyet ve yaşam kalitesi gibi birçok yolla değerlendirilebilir.

**3.1. Mortalite:** Mortalite verileri kolaylıkla elde edilebilir olmasına karşın, KOAH terminolojisinin farklı kullanımları ve genel kabul gören tanısallık standartların bulunmaması, bu verilerin güvenilirliklerini sınırlamaktadır. "ICD" kodlamasının 1970'lerden sonra yapılan 9. ve 10. gözden geçirmelerinden sonra, KOAH tanımlaması doğru bir şekilde uluslararası hastalık sınıflandırmasında kullanılmaya başlanmıştır. Ancak KOAH'ın yeterince bilinmemesi ve yeterince teşhis edilememiş olması, halen mortalite verilerinin güvenilirliğini olumsuz yönde etkilemeye devam etmektedir [2-4]. Ayrıca asıl ölüm nedeni olmasına karşın, ölüm raporlarında KOAH genellikle katkıda bulunan neden olarak belirtilmekte veya hiç belirtilmemektedir ki bu da mortalite oranlarının olduğundan düşük bulunmasına neden olmaktadır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, KOAH'lı hastaların ölüm kayıtlarının sadece %57'sinde KOAH'ın birincil ölüm nedeni veya ek hastalık olarak belirtildiği bildirilmiştir [5]. Tüm bu sorunlara karşın, KOAH günümüzde önemli ve giderek artan ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmüştür ve bu ölümlerin yarısı, çoğu Çin'de olmak üzere Batı Pasifik bölgesinde gerçekleşmiştir [6]. DSÖ tahminlerine göre KOAH, 2030 yılında en sık 4. ölüm nedeni haline gelecektir (Tablo 1).

Son 30-40 yılda KOAH'dan ölümler giderek artmıştır. 1965-1998 yılları arasında ABD'de erkeklerde; koroner arter hastalığından ölümler %59, inmeden ölümler %64 ve diğer kardiyovasküler hastalıklardan ölümler %35 azalmasına karşın, aynı dönemde KOAH'dan ölümler %163 artmıştır [7]. Kanada'da da benzer artışlar izlenmektedir. Buna karşın bazı Avrupa ülkelerinde mortalitede azalmalar başlamıştır. KOAH'la ilişkili ölümlerdeki artışta, sigara içme salgınındaki artış ve özellikle

**Tablo 1.** Dünyada önde gelen 10 ölüm nedeninin 2002-2030 yılları arasında ölüm nedeni sıralamasındaki yerlerinin değişimi

Hastalık	2002 sıralaması	2030 sıralaması
İskemik kalp hastalığı	1	1
Serebrovasküler hastalık	2	2
Alt solunum yolu enfeksiyonları	3	5
HIV/AIDS	4	3
KOAH	5	4
Perinatal durumlar	6	9
Diyare ile ilişkili hastalıklar	7	16
Tüberküloz	8	23
Trakea, bronş, akciğer kanserleri	9	6
Trafik kazaları	10	8

gelişmekte olan ülkelerde toplumun yaş yapısındaki değişiminin büyük katkısı bulunmaktadır. 2002 yılında dünyada 60 yaş üstü nüfusun oranı %10 (629 milyon) iken, bu oranın 2020 yılında %20'ye (2 milyar) ulaşacağı beklenmektedir [8]. Dünya demografik yapısındaki değişim, sigara içme epidemisindeki değişimden daha hızlı seyretmekte ve KOAH'daki artışta daha belirleyici olmaktadır.

KOAH genellikle yaşlıların ve sigara içen erkeklerin hastalığı olarak algılanır. Oysa ABD'de 2000 yılında ilk kez KOAH'dan ölen kadın sayısı, erkeklerin sayısını geçmiştir. Bu durum, ABD'de kadınların sigara içme oranlarındaki artışa, daha uzun yaşamalarına ve sonuçta KOAH gelişme riskine daha fazla sahip olmalarına bağlanmaktadır [9]. Gelişmekte olan ülkelerde ise, KOAH'dan ölüm erkekler arasında halen yüksektir. Çünkü KOAH mortalite eğilimi, sigara içme epidemisini 20-30 yıl ara ile izlemektedir.

**3.2. Morbidite:** Morbidite ile ilgili değerlendirmede geleneksel olarak; poliklinik sayıları, acil servis başvuruları ve hastaneye yatış gibi ölçütler kullanılmaktadır. Fakat morbiditeyi değerlendirmede kullanılan ölçütler; hastane yatak sayısı, birinci-ikinci basamak sağlık kuruluşları arasındaki sevk zinciri gibi dış faktörlerden etkilenmeye eğilimli oldukları için, mortalite verilerinden daha az güvenilirdir. Buna rağmen, morbidite verileri sağlık hizmetlerine gereksinimi tahmin etmede yararlı olabilir [1]. Son yıllarda DSÖ tarafından morbiditeyi veya hastalık yükünü değerlendirmede (Year of healthy Life lost due to Disability) "YLD" ve (Disability Adjusted Life Years) "DALY" ölçütleri kullanılmaktadır. Gerek sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, gerekse erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir ve önümüzdeki yıllarda hastalığın yaygınlaşmasına paralel olarak KOAH'a bağlı YLD ve DALY'nin artması beklenmektedir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Dünyada önde gelen 11 "DALY" nedeninin 2002-2030 yılları arasında "DALY" sıralamasındaki yerlerinin değişimi

Hastalık	2002 sıralaması	2030 sıralaması
Perinatal nedenler	1	5
Alt solunum yolu enfeksiyonları	2	8
HIV/AIDS	3	1
Unipolar depresif hastalıklar	4	2
Diyare ile ilgili hastalıklar	5	12
İskemik kalp hastalıkları	6	3
Serebrovasküler hastalıklar	7	6
Trafik kazaları	8	4
Sıtma	9	15
Tüberküloz	10	25
KOAH	11	7

**3.3. Prevalans:** KOAH prevalansını değerlendirmede; kişilerin verdiği bilgiye dayalı doktor tanılı KOAH prevalansı, anketlerle sorgulanan solunumsal semptomların prevalansı ve spirometri ile hava akımı kısıtlanmasının varlığına dayalı prevalans (bronkodilatör testi ile birlikte veya değil) gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır. Tercih edilen yöntemle bağlı olarak farklı prevalans değerleri bildirilmektedir. Doktor tanılı prevalansta en düşük, anket sorgulu semptom prevalansında en yüksek, spirometriye dayalı prevalansta ise ikisi arasında bir değer elde edilmektedir. GOLD rehberinin yayınlandığı 2003 yılından beri KOAH tanısında spirometriye gereksinim bulunduğu yaygın kabul görmüş ve günümüzde en azından epidemiyolojik çalışmalarda bu yaklaşım altın standart haline gelmiştir.

Uluslararası rehberler, KOAH tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde bronkodilatör sonrası spirometrik ölçümlerin kullanımını önermektedir. Nitekim İsveç'te yapılan bir çalışma; bronkodilatasyon sonrası spirometrik ölçümlerin KOAH prevalansını %27 düşürdüğünü göstermiştir [10]. Kore'de yapılan bir çalışmada ise; bu oran %52 olarak saptanmıştır [11]. Fakat bronkodilatör sonrası spirometrik referans değerlerinin henüz geliştirilmemiş olması ciddi bir sorundur [12].

Hava akımı obstrüksiyonu tanısında hangi spirometrik eşik değer kullanılabileceği konusu günümüzde henüz çözümlenememiştir. Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış olması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır. Nitekim, 2001 yılında GOLD tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün ( $FEV_1/FVC < \%70$ ),  $FEV_1/FVC$ 'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir [13,14]. 2005'de ATS/ERS tarafından hava akımı obstrüksiyonu için eşik değer olarak sabit oran yerine istatistiksel olarak daha uygun bir yöntem olan (Lower limit of normal) "LLN" (beklenen değer %5 persantil altında bulunan değer) kullanımı önerilmiş ve bu öneri birçok çalışma tarafından da desteklenmiştir [15,16]. 2006 yılında yayınlanan GOLD rehberinde ise, post-bronkodilatör  $FEV_1$ 'i kullanan referans denklemlerine ve LLN kullanımının geçerliliğini araştırarak longitudinal çalışmalara acil gereksinim olduğu ve bu yapılabilece kadar sabit oran ölçütünün kullanımı önerilmiştir [7].

KOAH prevalansı ile ilgili çalışmalarda; örneklem yöntemi, anket yanıt oranı, spirometrik testlerin kalite kontrolü ve bu testlerin bronkodilatör öncesi veya sonrası yapılması gibi faktörler sonuçları etkilemektedir.

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının meta-analizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir [17]. Son yıllarda yapılan iki uluslararası çalışma, bu konuda daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki, Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışmasıdır [18]. Diğeri ise, BOLD girişimi tarafından şimdiye kadar 18 ülkede yapılan çalışmalardır [19]. KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla standart yöntemlerin kullanıldığı bu çalışmalarda; sabit oran ölçütü (FEV<sub>1</sub>/FVC < %70) kullanıldığında KOAH prevalansının %20'ler düzeyinde olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

**3.4. Ekonomik Yük:** KOAH'da tanı ve tedavi harcamaları gibi doğrudan ve sakatlığın ekonomik sonuçları, kaybedilen iş gücü, erken ölüm, hastalık nedeni ile yapılan aile harcamaları gibi dolaylı maliyetler, oldukça yüksek düzeydedir. Gelişmiş ülkelerde KOAH alevlenmelerinin maliyeti, sağlık bütçesi içinde önemli bir yere sahiptir. Avrupa Birliği ülkelerinde; solunum hastalıklarına bağlı ikincil toplam doğrudan maliyetin toplam sağlık hizmeti bütçesinin %6'sını oluşturduğu, KOAH'a ikincil harcamaların da bu maliyetin %56'sı olduğu (38.6 milyar euro) bildirilmiştir [20]. 2002 verilerine göre ABD'de; KOAH'a bağlı doğrudan maliyet 18 milyar dolar, dolaylı maliyet ise 14.1 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Hastalık şiddeti arttıkça, neden olduğu maliyetler de artmaktadır [7].

**3.5. Türkiye'de KOAH Epidemiyolojisi:** Sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu Türkiye'de, KOAH'ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır [21].

Son yıllara kadar Sağlık Bakanlığı hastalık kodlamasında kronik kronşit ve amfizemin yer almasına karşın KOAH'nın bulunmaması, bakanlık istatistiklerinden KOAH morbiditesi ve mortalitesi ile ilgili bilgi edinilmesini olanaksız kılmaktadır. 1976'da Ankara Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) olarak bildirilmiştir [22]. Ankara'nın kırsal alanında spirometre kullanılarak yapılan bu çalışmada, örneklem yöntemi ve KOAH tanısı için kullanılan spirometrik ölçüt bilinmemektedir. Bir Orta Anadolu ili olan Kayseri'nin kırsal bölgesinde 20 yaş üstü nüfusta "European Community Respiratory Health Study" (ECRHS) anketi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, kronik bronşit prevalansı %13.5 (erkeklerde %17.8, kadınlarda %10) olarak bulunmuştur [23]. Sağlık Bakanlığı verilerine göre; 1965-1997 yılları arasında kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla tüm hastanelerden taburcu edilen hastaların sayısında 3.1 kat artış (100 bin nüfusta 65.9'dan 202.9'a) ve bu hastalar arasındaki ölümlerde 5.1 kat artış (100 binde 0.46'dan 2.33'e) izlenmiştir. 1997 yılı verilerine göre; Türkiye'nin tüm hastanelerinden 127 bin hasta kronik bronşit, amfizem ve astım tanılarıyla taburcu edilmiştir [24].

Son on yılda yapılan iki çalışma, ülkemizde KOAH'ın yüküne yönelik önemli verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki Sağlık Bakanlığınca yürütülen Ulusal Hastalık Yükü Çalışması, ikincisi ise Adana ilinde yapılan BOLD-Türkiye çalışmasıdır. Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yükü (Global Burden of Study) yöntemi kullanılarak Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir (Tablo 3) [25,26]. Bu çalışmada KOAH, DALY nedenleri içinde 8. sırada yer almaktadır (Tablo 4). Aynı çalışmada, tütün kullanımının KOAH'a bağlı ölümlerin %51.4'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir (Tablo 5).

BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki

**Tablo 3.** Ölüme neden olan ilk 10 hastalığın ölüm sayısı ve toplam içindeki yüzdesi (Türkiye, 2004)

Ölüm Nedenleri	Ölüm sayısı	Toplamdaki yüzdesi
1. İskemik kalp hastalığı	93260	21.7
2. Serebrovasküler hastalık	64780	15.0
3. KOAH	25104	5.8
4. Perinatal nedenler	24756	4.8
5. Alt solunum yolu enfeksiyonları	18225	4.2
6. Hipertansif kalp hastalığı	12805	3.0
7. Trakea, bronş ve akciğer kanserleri	11586	2.7
8. Diabetes Mellitus	9548	2.2
9. Trafik kazaları	8395	2.0
10.Enflamatuvar kalp hastalığı	7992	1.9

40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19.1 olduğu saptanmıştır [27,28]. Değişik ölçütlere göre Adana ilindeki KOAH prevalansı Tablo 6'da gösterilmiştir.

**3.6. Tanı ve Tedavi Pratiği:** Gerek kamuoyunda gerekse sağlık personeli arasında KOAH konusunda yeterli bilincin olmaması ve spirometri cihazının tüm sağlık kuruluşlarında bulunmaması, bu hastalığın tanısını güçleştirmektedir. Gelişmiş ülkelerde KOAH'lı hastaların sadece %25-40'ına tanı konulabilmiş durumdadır. Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında hastaların sadece %8.4'üne bir doktor tarafından KOAH tanısı konulduğu saptanmıştır [27,28]. Bir diğer ifade ile, ülkemizde bulunan 3-5 milyona yakın KOAH'lı hastanın sadece 300-500 bini kendisinde hastalık bulunduğunu bilmektedir. Oysa hastalık erken dönemde saptanabilse, risk faktörlerinden kaçınmak ve böylece hastalığın ilerlemesini durdurmak mümkün olabilecektir.

Gerek dünyada, gerekse Türkiye'de yapılan çalışmalar hastalığın yeterince bilinmediğini, yeterince tanı

konamadığını ve yeterince tedavi edilmediğini göstermektedir. Hastaların ise sigara içme veya diğer risk faktörleri ile maruziyeti sürdürmeleri veya tedaviye yeterli uyumu göstermemeleri, tedavi başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında; KOAH'lı hastaların sadece %12.3'ünün hastalıkları ile ilgili ilaç kullandıkları, %48.1'inin sigara içmeyi sürdürdükleri görülmüştür.

### 3.7. Türkiye Kronik Hava yolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı:

Büyük çoğunluğunu astım ve solunumsal allerjiler, KOAH, meslek hastalıkları, obstrüktif uyku apne sendromu ve pulmoner hipertansiyon gibi hastalıkların oluşturduğu kronik solunum yolu hastalıklarından 2005 yılında 4 milyon kişinin öldüğü belirlenince, DSÖ 53. Dünya Sağlık Genel Kurulu, kronik solunum yolu hastalıkları alanında özellikle gelişmekte olan ülkelere yönelik, hükümetlerin öncülüğünde ve uluslararası destekle çalışmalar başlatılmasını kararlaştırmıştır. Bu amaçla 2005 yılında DSÖ çatısı altında, kronik solunum yolu hastalıkları alanında çalışan 17 hükümet ve hükümet dışı kuruluşun katılımıyla Solunum Hastalıklarına Karşı Küresel İşbirliği (Global Alliance Against Respiratory Diseases) "GARD" adında bir küresel organizasyon oluşturulmuştur (www.who.int/gard). Aynı yıl bu örgüte üye olan TTD, Sağlık Bakanlığına başvurarak Türkiye'de kronik hava yolu hastalıklarına (astım ve KOAH) yönelik bir kontrol programı oluşturulması önerisinde bulunmuştur. Bakanlığın bu teklifi kabul etmesi üzerine, kontrol programında yer alması düşünülen tüm resmi ve sivil örgütlerin temsilcilerinin katılımıyla Ekim 2007'de ilk genel kurul yapılmış, kontrol programı ve eylem planı oluşturulmuştur [29].

Hazırlanan "Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarının (Astım, KOAH) Önleme ve Kontrol Programı"nın amacı,

**Tablo 4.** Hastalık yükünü (DALY) oluşturan ilk 10 hastalık (Türkiye, 2004)

Hastalıklar	Toplam DALY içindeki yüzdesi
1. Perinatal nedenler	8.9
2. İskemik kalp hastalığı	8.0
3. Serebrovasküler hastalık	5.9
4. Unipolar depresif hastalıklar	3.9
5. Alt solunum yolu enfeksiyonları	3.8
6. Konjenital anomaliler	3.0
7. Osteoartrit	2.9
8. KOAH	2.8
9. Trafik kazaları	2.4
10. Demir eksikliği anemisi	2.1

**Tablo 5.** Tütün kullanma durumuna atfedilebilir hastalık yükünün ve ölüm sayılarının hastalıklara göre dağılımı (Türkiye, 2004)

Hastalıklar	Atfedilebilir Ölüm	Atfedilebilir YLD	Atfedilebilir DALY	Toplam DALY içindeki atfedilebilir DALY oranı
Trakea, bronş ve akciğer kanserleri	10510	107075	112634	1.0
Üst GİS kanserleri	1340	15593	16469	0.2
Diğer kanserler	3341	43163	45883	0.4
KOAH	12902	72689	150406	1.4
Diğer solunum hastalıkları	2105	33387	58377	0.5
Kardiyovasküler hastalıklar	21317	274770	321237	3.0
Seçilmiş diğer medikal nedenler	3185	50006	226953	2.1
Tüm nedenler	54669	596684	931909	8.6

**Tablo 6.** Adana ilinde 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı (%) (BOLD-Türkiye Çalışması, 2004)

Ölçüt	Erkek	Kadın	Toplam
Sabit oran (pbFEV <sub>1</sub> /FVC < %70)	28.5	10.3	19.1
GOLD Evre II+ (pbFEV <sub>1</sub> /FVC < %70 ve FEV <sub>1</sub> < %80 -beklenenin-)	15.4	6.0	10.5
LLN (pbFEV <sub>1</sub> /FVC < LLN FEV <sub>1</sub> /FVC)	19.8	9.1	14.3

bu hastalıkların gelişimini önlemek, morbidite ve mortalitesini azaltmak ve böylece astım ve KOAH'ın neden olduğu hastalık ve ekonomik yükü azaltmaktır. Çalışma grupları ve il kurullarından oluşan bir genel kurula, çalışma grubu başkanlarından ve bakanlık yetkililerinden oluşan bir yürütme kuruluna sahip olan kontrol programının sekreteryasını, Sağlık Bakanlığı bünyesinde oluşturulan Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Solunum Sistemi Hastalıkları Şube Müdürlüğü yürütmektedir.

2009-2013 yılları için hazırlanan eylem planının beş temel hedefi bulunmaktadır:

1. Oluşturulan programın kamuoyuna benimsetilip, savunulması,
2. Hastalık gelişimin önlenmesi (birincil koruma),
3. Hastalıkların erken dönemde saptanması ve ilerlemesinin önlenmesi (ikincil koruma),
4. Hastalıklarının etkin tedavisi, komplikasyonların gelişiminin önlenmesi ve bu hastalıklara yönelik rehabilitasyon hizmetleri sunulması (üçüncül koruma),
5. Kronik Hava yolu Hastalıklarının ve Kontrol programının izlenmesi ve değerlendirilmesi.

Hazırlanan eylem planı; bu hedeflere yönelik kapsamlı stratejileri, her bir stratejiden sorumlu birimleri, bu stratejiler için yapılacak etkinlikleri, etkinliklerin başlangıç-bitiş zamanlarını, bütçelerini ve etkinlik performans kriterlerini tanımlamıştır. Bu eylem planı ile; 2009-2013 yılları arasında astım ve KOAH gelişiminin %15 azaltılması, ikincil korumada %20, üçüncül korumada %15 iyileştirme yapılması öngörülmüştür.

#### KAYNAKLAR

1. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
2. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 41-70.
3. Mannino DM, Holguin F. Epidemiology and global impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med: COPD Update* 2006; 1: 114-20.
4. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68: 4-19.
5. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809-14.
6. World Health Organization. World Health Report 2004; Changing History. Geneva, World Health Organization, 2004.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006 ([www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)).
8. World Health Organization. 2003 Tobacco World Atlas. [www.who.int/tobacco/statistics/tobacco\\_atlas/en/](http://www.who.int/tobacco/statistics/tobacco_atlas/en/) Date last accepted July 20, 2007.
9. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.
10. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction. Use percentage of FEV<sub>1</sub>/FVC ratio below the fifth percentile, Not < 70%. *Chest* 2007; 131: 349-55.
11. Kim SJ, Suk MH, Choi HMA, et al. The local prevalence of COPD by post-bronchodilator GOLD criteria in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1393-8.
12. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, et al. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1316-25.
13. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Murkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117-22.
14. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; 3: 95-100.
15. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, et al. FEV<sub>1</sub>/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006; 130: 200-6.
16. Vollmer WM, Gislason T, Burney P, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34: 588-97.
17. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Manino DM. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32.
18. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
19. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2: 227-83.
20. European Respiratory Society. European Lung White Book. Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
21. Kocabas A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı: epidemiyoloji ve doğal gelişim. In: Umut S, Erdinç E (edit): Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Derneği Toraks Kitapları Serisi No: 2, Ankara 2000, pp: 8-25.
22. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24: 3-18.
23. Çetinkaya F, Gülmez İ, Aydın T, Öztürk Y, Özemesi M, Demir R. Prevalance of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 189-93.
24. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. Sağlık Bakanlığı APK Dairesi yayınları, Ankara 1995.
25. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Turkey 2006.



26. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey, 2006.
27. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3 (Abstract Issue): A543.
28. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741-50.
29. SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı, Ankara 2009.

#### 4. RİSK FAKTÖRLERİ

##### ÖNEMLİ NOKTALAR

- KOAH için bilinen en önemli risk faktörü tütün kullanımınıdır.
- Herediter alfa-1 antitripsin eksikliği bilinen en önemli genetik risk faktörüdür.
- Ev içi hava kirliliği (özellikle biomas kaynaklı) az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle kadınlarda KOAH için önemli bir risk faktörüdür.
- Çeşitli gaz ve tozlara çevresel veya mesleki maruziyet de KOAH gelişimi için önemli risk faktörlerindedir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında risk faktörlerinin belirlenmesi hem hastalığın farklı toplumlardaki prevalansının geleceğe dönük olarak azaltılmasında, hem de var olan hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir. Risk faktörlerinin bilinmesi ayrıca hastalık yükünün azaltılmasına yönelik sağlık politikalarının belirlenmesine de önemli katkı sağlar. Sigaranın KOAH gelişimindeki rolü yaklaşık 50 yıldır bilinmesine rağmen, toplumlar arasındaki KOAH prevalansı sigara içme oranlarından bağımsız olarak büyük değişiklikler göstermektedir [1-3]. Bu durum sigara dışında bilinen ve bilinmeyen diğer bazı faktörlerin de KOAH gelişimine değişen oranlarda katkı yaptığını düşündürmektedir. Diğer taraftan inhalasyon yolu ile alınan ve hava yollarına zarar verme olasılığı yüksek olan gaz, toz ve partiküllere ne oranda maruz kalırsa kalırsa risk altındaki her bireyde KOAH gelişmediği de bir gerçektir. KOAH'lı hastalarda oldukça nadir olarak saptanan alfa-1 antitripsin eksikliği dışında, henüz tam olarak belirlenememiş genetik birçok faktör rol oynar. KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri 6 ana başlık altında toplanabilir:

1. Genetik faktörler
2. Sigara
3. Çevresel ve mesleki maruziyet
4. İç ve dış ortam hava kirliliği
5. Akciğer gelişimine etkili faktörler
6. Hava yolu hiperreaktivitesi ve astım.

**4.1. Genetik Faktörler:** KOAH gelişimine yol açtığı en iyi bilinen genetik faktör alfa-1 antitripsin eksikliğidir [4]. Bir proteaz enzim inhibitörü olan alfa-1 antitripsin, enflamatuvar hücrelerden salınan yıkıcı enzimleri bloke ederek görev yapar. KOAH'ın yanı sıra siroz, bronşektazi ve cilt hastalıkları oluşumunda da rol oynayan alfa-1 antitripsin eksikliğinin genel popülasyonda ve KOAH'lı hastalarda görülme sıklığı, ırktan ırka ve bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. Dünya nüfusunun 1/1000 ile 1/10000 arası sıklıkta genetik mutasyonlara sahip olduğu tahmin edilmektedir [5]. Belirgin risk faktörü olmayan ve 40 yaş altında ortaya çıkan amfizem ağırlıklı KOAH'lılarda, mutlaka alfa-1 antitripsin eksikliği düşünülmelidir [6].

Alfa-1 antitripsin dışında; matriks metalloproteinler (MMPs), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), anti-oksidan enzimler (GST, SOD, HEMOX, mHPEX) üzerinde etkili

genler, transforming growth faktör-beta1 (TGF- $\beta$ 1) ve interlökin salınımını düzenleyici genler ile histon deasetilaz (HDAC) aktivitesini baskılayan gen bozuklukları ve özellikle 2, 12 ve 22 numaralı kromozom anomalilerinin de KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir [6-8]. Ağır alfa-1 antitripsin eksikliği dışında öne sürülen genetik bozuklukların tamamına yakınının hastalığa yol açabilmesi için epigenetik etkileşimlere ihtiyaç vardır. Başka bir deyişle bu tip genetik bozukluklar tek başına KOAH'a yol açamazlar ve bu kişilerde KOAH gelişebilmesi için ek olarak başta sigara dumanı olmak üzere çevresel ve mesleki maruziyet gibi risk faktörlerinin de olması gerekir.

**4.2. Sigara:** Sigara bilinen en önemli KOAH nedenidir. Genel anlamda sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20 civarında olup, yaşla birlikte bu oranda belirgin artış görülür. 20-30'lu yaşlardan sonra sağlıklı kişilerde, FEV<sub>1</sub> değerlerinde yıllık 20-40 ml arasında bir düşüş meydana gelmesi beklenen bir durumdur [9]. Sigara içen ve sigara dumanının zararlı etkilerine karşı duyarlı olan kişilerde ise bu düşüş daha hızlı olacağından, ilerleyen yaşla birlikte klinik olarak belirgin KOAH gelişmesi kaçınılmaz olacaktır. KOAH'lı hastaların birçoğunda eşlik eden başka risk faktörleri de olmakla birlikte, olguların %70-80'inden öne planda sigaranın sorumlu olduğu düşünülmektedir [1-3,10]. KOAH gelişiminde; sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı gibi faktörler önemlidir [11]. Değişik sigara çeşitleri (nikotini düşük olan sigaralar, ince sigaralar vb.) ve tütün kullanma şeklinin (nargile, pipo vb.) hiçbirisinin KOAH gelişme riskini azaltmadığı bilinmektedir [12-14]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kadın cinsiyetin sigara dumanına erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir [15,16]. KOAH gelişiminin önlenmesindeki en önemli hedef, sigara içme oranlarının düşürülmesidir. Ülkemizde tütün kontrol yasasından sonra genel tütün kullanımında görülen %2'lik azalma bu açıdan memnuniyet vericidir [17].

Pasif olarak sigara dumanına maruziyetin de KOAH gelişme riskini, hiç sigara dumanına maruz kalmamış kişilere oranla belirgin olarak arttırdığı bilinmektedir. Haftada 40 saatten fazla ve 5 yıldan uzun süreli sigara dumanı maruziyetinin KOAH gelişme riskini %50 oranında arttırdığı saptanmış olduğundan, bireyler aktif olarak sigara içmeseler dahi yoğun sigara dumanı maruziyetinden kaçınmaları önemlidir [18]. Ülkemizde, çok net rakamlar olamamakla birlikte Sağlık Bakanlığınca 2003 yılında 13-15 yaş grubunda yapılan Küresel Gençlik Tütün Araştırması'na göre bu yaş grubunun %60'ı evde, %86'sı halka açık alanlarda pasif sigara dumanına maruz kalmakta idi [19]. Aynı çalışma 2009 yılında tekrarlandığında ise pasif sigara dumanına evde maruziyetin %52'ye, halka açık alanlarda maruziyetin ise %80'e düştüğü görülmüştür [20].

**4.3. Çevresel ve Mesleki Maruziyet:** Her türlü iş ortamında (fabrikalar, açık veya kapalı üretim tesisleri, çiftlikler gibi) akciğerlere zarar verebilecek çeşitli gaz ve tozlara inhalasyon yolu ile uzun süre maruz kalınması

sonucu KOAH gelişebilir. Her işyeri maruziyetinin KOAH'la sonuçlanmıyor olması, saptanabilen veya saptanamayan eşlik eden diğer risk faktörlerinin varlığı ve/veya bu kişilerde KOAH gelişmesi yönünde yatkınlığa yol açan genetik bozuklukların olabileceği ihtimallerini akla getirmektedir. İlk bakışta daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunu gibi görünmekle birlikte, NHANES III çalışmasının sonuçları ABD'deki KOAH olgularının %19.2'sinin iş ortamı kaynaklı olduğunu göstermiştir [10]. Aynı çalışmanın verilerine göre mesleki maruziyet yaşam boyu hiç sigara içmemiş olanlarda görülen KOAH olgularının %31.1'inden sorumlu bulunmuştur. İş ortamı maruziyetini önlemeye yönelik her türlü önlemin alındığının varsayıldığı ülkelerde bile, sorunun henüz çözülmemiş olması dünya genelinde konunun önemini açıkça ortaya koymaktadır.

**4.4. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği:** İç ortam havasının kirliliği diğer önemli bir KOAH nedeni olup iş ortamı maruziyetinin aksine özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin sorunudur. İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni olan biomas maruziyetinin tanımı "ısınma veya yemek pişirmek maksadı ile her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere solunma yolu ile maruz kalınması" olarak yapılmaktadır. Biomas yakıtları içine genel anlamda odun, odun kömürü, çalı, çırpı ve tezek gibi ürünler girmekle birlikte, bölgelere ve ülkelere göre biomas yakıt türleri çeşitlilik gösterebilir. Dünya genelinde yaklaşık 3 milyar insanın ısınma ve yemek pişirme amacı ile değişen oranlarda biomas ürünlerini kullandığı tahmin edilmektedir [21]. Biomas maruziyetinin özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda ortaya çıkan KOAH'dan büyük oranda sorumlu olduğu çalışmalarla gösterilmiştir [22]. Ülkemizin bazı kırsal kesimlerinde özellikle kadınlar arasında yoğun biomas maruziyetinin halen devam ettiğini gösteren yeni çalışmalar mevcuttur [3]. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biomas maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiş olup, ülkemizde yapılan çalışmaların verileri de benzer niteliktedir [23-25].

Dış ortam hava kirliliği potansiyel KOAH nedenlerinden birisi olarak birçok çalışmaya konu edilmekle birlikte, tek başına KOAH'a neden olduğu yönünde yeterli veri elde edilememiştir. Bununla birlikte dış ortam hava kirliliğinin KOAH dahil solunum ve kalp hastalıklarını alevlendirdiği ve kötü seyretmesine yol açtığı bilinmektedir. Yoğun hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz yönde etkiler [26]. Ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarını arttırarak ilerleyen yaşlarda KOAH gelişim riskini arttırır.

**4.5. Akciğer Gelişimine Etkili Faktörler:** Akciğerlerin gelişimi anne karnında başladığından, akciğer gelişimi üzerinde etkili olabilecek her türlü faktörün anne karnından itibaren çocukluk çağlarına kadar irdelenmesi gerekir. Akciğerin gelişme sürecinde karşılaşılan tüm bu olumsuz faktörler KOAH gelişimine yol açabilir.

Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum daha sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlığı, akciğerlerin gelişimini de olumsuz etkiler. Sigara içimine bağlı olsun veya olmasın bu şekilde doğan çocuklar daha sık ve ağır bakteriyel veya viral solunum yolu enfeksiyonu geçireceklerinden, erişkin yaşlar için beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşmaları zorlaşacaktır. Düşük solunum fonksiyonlarına sahip bireylerde KOAH gelişimi riskinin arttığı gösterilmiştir [27]. Aynı şekilde erken doğum ve düşük doğum ağırlığından bağımsız olarak, çocukluk çağlarında ağır ve sık solunum yolu enfeksiyonu (bakteriyel veya viral) geçirilmesi de benzer mekanizmalarla akciğer fonksiyonlarını etkileyerek KOAH gelişimine zemin hazırlamaktadır. Ayrıca geçmişinde akciğer tüberkülozu öyküsü olan bireylerde KOAH'ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur [1].

Kötü beslenme ve düşük sosyoekonomik sınıftan gelme ile KOAH gelişimi arasında bir ilişki saptanmış olmasına rağmen, bu ilişkinin gerçek bir ilişki mi yoksa bu şartlar altında yaşayan kişilerin esasen bilinen birçok risk faktörüne yaşam şartları gereği daha fazla maruz kalmalarından dolayı mı olduğu konusu tam olarak netlik kazanmamıştır.

#### 4.6. Hava yolu Hiperreaktivitesi ve Astım:

Çocukluk çağlarından başlayarak bronş aşırı duyarlılığı öyküsü olan veya astım nedeni ile tedavi görenlerde KOAH riskinin de artmış olduğu yönünde görüşler vardır [28]. Son yıllarda yapılan geniş tabanlı ve prospektif epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre, yukarıda sayılan risk faktörleri bulunanlarda, bulunmayanlara göre KOAH riski 12.5 kat artmaktadır [29]. Bu bilgilere paralel şekilde astımlı hastalar üzerinde yapılan uzun süreli prospektif bir çalışmada da bu hastaların %20'sinde ilerleyen yaşla birlikte KOAH geliştiği görülmüştür. Astımlı hastalarda yıllar içerisinde ortaya çıkan KOAH oranı rastlantısal olarak ortaya çıkabilecek astım-KOAH birlikteliği yüzdesinden yüksektir [30].

#### KAYNAKLAR

1. Menezes AM, Perez-Padilla P, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
2. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
3. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 499-504.
4. Laurell CB, Ericsson A. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132-40.
5. De Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1851-4.
6. Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004; 125: 1929-40.
7. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 618-31.



8. Molino NA. Current thinking on genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 107-13.
9. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
10. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.
11. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 195-205.
12. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, D.C.: US Department of Health and Human Services; 1984.
13. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48: 23-9.
14. Al-Fayez SF, Salleh M, Ardavi M, Azahran FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary functions of Saudi males and females. *Trop Geogr Med* 1988; 40: 115-23.
15. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056-61.
16. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2152-8.
17. Global Adult Tobacco Survey Türkiye Sonuçları, 2009.
18. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370: 751-7.
19. SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Küresel Gençlik Tütün Araştırması, 2003.
20. SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü: Küresel Gençlik Tütün Araştırması, 2009.
21. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733-43.
22. Lopez AD, Mathers CD, Ezatti M. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC: World Bank, 2006.
23. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99: 93-8.
24. Kiraz K, Kart L, Demir R, et al. Chronic pulmonary disease in rural women exposed to biomass fumes. *Clin Invest Med* 2003; 26: 243-8.
25. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12-Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology* 2003; 8: 192-8.
26. Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 564-9.
27. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-5.
28. Pride N. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the "Dutch hypothesis". *Clin Allergy* 1986; 16: 3-6.
29. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59-65.
30. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. Risk factors associated with presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58: 322-7.

## 5. PATOGENEZ, PATOLOJİ, FİZYOPATOLOJİ

### ÖNEMLİ NOKTALAR

- KOAH sigara dumanı, toksik gaz ve partiküllere maruziyet sonucu akciğerde enflamasyon, doku hasarı, tamir ve savunma mekanizmalarındaki hasarlanma ile oluşur.
- KOAH'daki enflamasyon, normal sigara içicilerinde görülen enflamasyona benzer olup daha abartılı biçimde seyreder.
- KOAH'daki patolojik değişiklikler büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda gelişir.
- Enflamasyondaki başlıca hücreler; makrofajlar, nötrofiller ve CD<sub>8</sub>+ T lenfositlerdir.
- Akciğerdeki enflamasyon oksidan-antioksidan ve proteazüantiproteaz dengesindeki bozulma sonucu daha da artar.
- KOAH'daki bu patolojik değişiklikler sonucu mukus hipersekresyonu, hava akımı kısıtlanması, hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri ve kor pulmonale gelişir.
- KOAH'da akciğerler ve hava yollarının yanı sıra sistemik bir enflamasyon da mevcuttur.

KOAH; sigara dumanı, toksik gaz ve partiküllere maruziyet sonucu akciğerde enflamasyon, doku hasarı, tamir ve savunma mekanizmalarında hasarlanma ile oluşan bir hastalıktır [1]. KOAH'daki enflamasyon normal sigara içicilerindeki enflamasyona, enflamatuvar hücre profili ve belirteçler bakımından çok benzerdir. Ancak KOAH'da normal sigara içicilerine göre daha abartılı bir enflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt; aşırı mukus üretimi, hava yollarında fibrozis ve daralma, parankimal yapılarda ve damarlarda hasarlanmaya neden olur. Bunun sonucu olarak hava hapsi ve hava akımı kısıtlanması ortaya çıkar. Bazı KOAH hastaları sigara içicisi değildir. Bu hastalardaki enflamasyonun özellikleri bilinmemektedir. Sigarayı bırakmış kişilerde enflamatuvar değişikliklerin devam ettiği gözlenmektedir. Bu nedenle olayda enflamatuvar sürecin devamlılığını sağlayan endojen mekanizmalar, örneğin otoimmünite veya persistan enfeksiyonlardan şüphe edilmektedir [2]. Biomas maruziyetinin ve pasif sigara içiminin benzer bulguları tetiklediği gösterilmiştir [3]. Hücrel enflamasyon, oksidatif stres ve proteaz-antiproteaz dengesizliğinin yarattığı etkiler nedeniyle artar [4].

**5.1. Patogenez:** KOAH'daki kronik enflamasyonun başlıca sorumlusu olan enflamatuvar hücreler, akciğerin farklı anatomik bölgelerinde farklı oranlarda bulunur. Enflamatuvar hücreler salgıladıkları belirteçler aracılığı ile birbirleriyle ve yapısal hücrelerle etkileşime geçerek hastalığın oluşmasına neden olurlar (Şekil 1).

### 5.1.1. Enflamatuvar Hücreler ve Etkileri

**Makrofajlar:** Makrofaj sayısı; hava yolu lümeni, akciğer parankimi ve balgamda artmıştır. Makrofajlar KOAH enflamasyonunun temel hücrelerinden biri konumundadır. Salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi kemoatraktan mediyatörler ile nötrofilik enflamasyonu artırmaktadır [5,6].

**Nötrofiller:** KOAH'da nötrofil sayısı hava yolu lümeninde ve balgamda artmıştır. Nötrofiller, nötrofil elastaz gibi serin proteazlar salgılayarak mukus hipersekresyonunda ve alveol destrüksiyonunda rol oynar [5].

**T lenfositler:** KOAH'da total T lenfosit sayısı akciğer parankiminde, periferik ve santral hava yollarında artmıştır. T lenfositlerin çoğunluğu CD<sub>8</sub>+ sitotoksik (Tc1) T lenfositlerden oluşur. CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> oranı tersine dönmüştür. Ortamda daha az oranda bulunan CD<sub>4</sub>+ T lenfositler Th1 yönünde dönüşüm gösterirler. T lenfositler; perforin, granzim B ve TNF- $\alpha$  salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olur [5].

**B lenfositler:** Küçük hava yollarında ve lenfoid folliküllerde bulunurlar. Bu hücrelerin artışı kronik enfeksiyonu ya da hastalığın patogenezindeki olası bir otoimmün mekanizmayı düşündürmektedir [2].

**Eozinofiller:** Eozinofiller bazı hastaların balgamında ve hava yolu duvarında artar. Alevlenmelerde eozinofil sayısı daha da artar ve bu durum alevlenmelerde steroidlerin etkili olmasının bir açıklaması olabilir. Enflamatuvar hücrelerden makrofaj, nötrofil ve T lenfosit sayısı ile hava akımı kısıtlanması ve hastalığın ağırlığı arasında doğrusal bir ilişki gözlenmiştir [7].

İnhale edilen sigara dumanı ve diğer iritanlar, epitelyal hücrelerini ve makrofajları uyarırlar. Bu uyarım sonrası makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgırlar. Kemotaktik faktörler arasında olan CC kemokin ligand 2 (CCL2) [monosit kemotaktik protein 1 (MCP 1)], periferik monositleri CC-kemokin reseptör 2 (CCR2) reseptörleri aracılığı ile ortama çeker. Bu monositler ortamda doku makrofajlarına diferansiye olurlar. Diğer makrofaj kaynaklı mediyatörler olan CXC kemokin ligand 1 (CXCL1) [growth related onkogen alfa (GROalfa)] ve CXC kemokin ligand 8 (CXCL8 veya IL-8, CCR2) reseptörleri aracılığı ile nötrofilleri ortama çekerler. İritan inhalasyonu ile uyarılan epitelden ve makrofajdan CXCL9 (MIG), CXCL10 [interferon  $\gamma$  inducible protein 10 (IP10)] ve CXCL11 (eotaksin 1) salgılanır. Bu mediyatörler CXCR3 reseptörleri aracılığı ile Th1 ve Tc1 hücrelerini ortama çeker. Ortama gelen Tc1 hücreler interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) salgılayarak CXCL9 ve 10 salgılanımını stimüle ederler. Ortama toplanan enflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matris metalloproteaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile; amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur.

### 5.1.2. Yapısal Hücreler

**Hava yolu epiteli:** Önemli bir sitokin kaynağı olan epitel, sigara dumanı ve iritanlarla aktive olur.

**Fibroblastlar:** Fibroblastların aşırı üretimi ve aktivasyonu "Transforming Growth Factor Beta" (TGF- $\beta$ ) gibi büyüme faktörleri aracılığı ile ekstrasellüler matris artışına ve fibrozise neden olur [8].

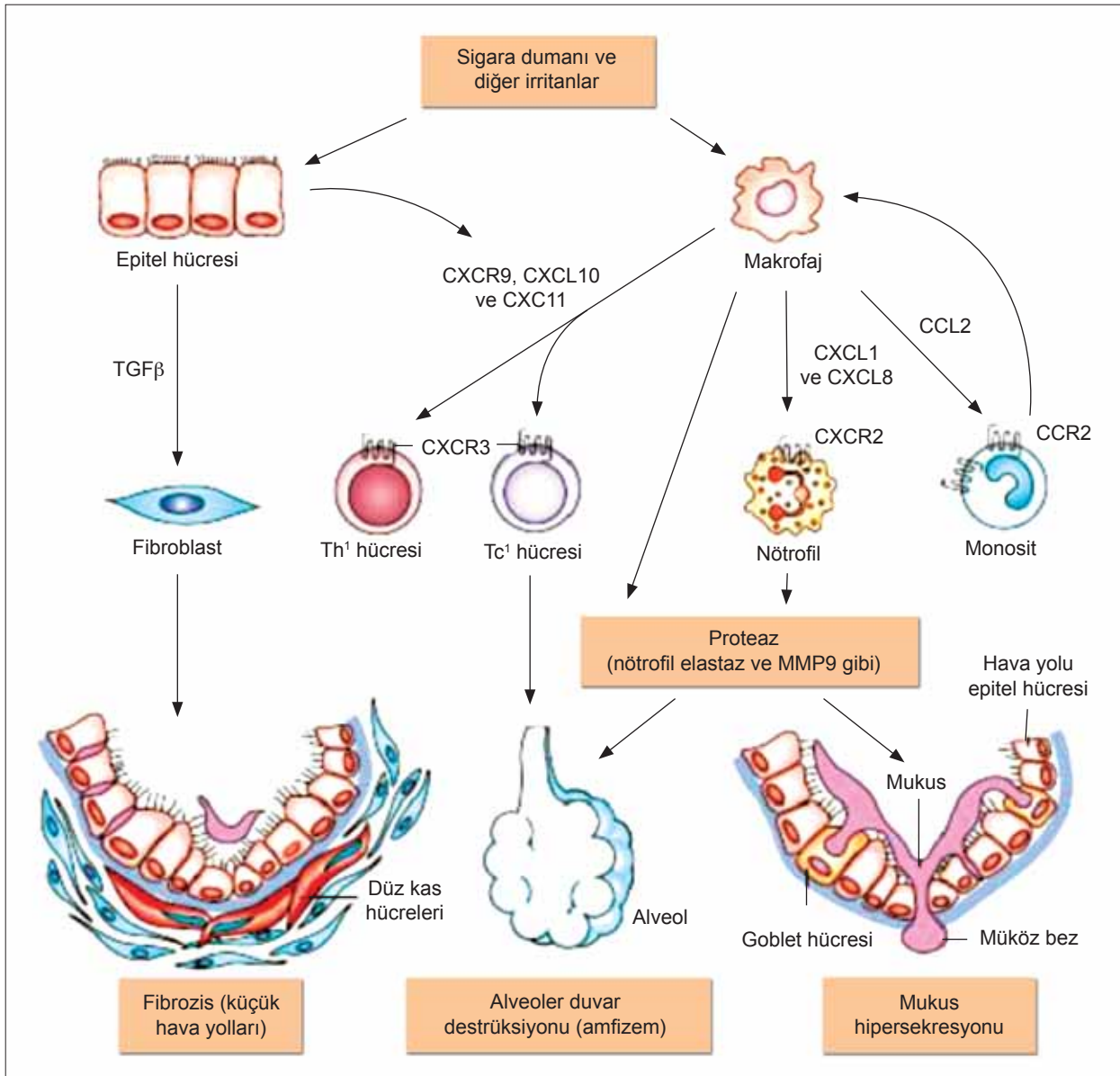
### 5.1.3. Oksidan-Antioksidan Dengesizliği

KOAH'da oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum hem oksidan yükteki artış, hem de antioksidanlardaki azalmadan kaynaklanabilir. Oksidanlar bir başka deyişle reaktif oksijen türleri (ROS), ekzojen olarak tütün dumanından ya da endojen olarak fagositlerden ve diğer hücrelerden kaynaklanır. Oksidanlar; 1) akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak, 2) mukus hipersekresyonu yaparak, 3) antiproteazları inaktive ederek, 4) direkt proteazların etkinliğini artırarak, 5) plazma

eksudasyonuna neden olarak, 5) redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer enflamasyonunu arttırarak, akciğer patogeneziine katkıda bulunurlar. Oksidatif stres ayrıca histon deasetilaz aktivitesini azaltarak da enflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır [9].

### 5.1.4. Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'da proteaz-antiproteaz dengesizliğinin iki nedeni; 1) antiproteaz aktivitenin azalması veya inaktivasyonu, 2) proteaz aşırı üretimi ya da aktivasyon artışıdır. KOAH'da, nötrofilik elastaz dışında, nötrofil kaynaklı katepsin G, nötrofil proteinaz 3 ve makrofaj kaynaklı katepsinler gibi proteazlar ve çeşitli matris metalloproteazlar (MMPs) da rol oynar. Bu proteazlar alveol duvarı elastinini ve kollajeni yıkıma uğratar ve ayrıca mukus sekresyonunu artırır. Dokulardaki başlıca antiproteaz proteinler; alfa-1 antitripsin (A1AT), sekretuvar lökoproteinaz inhibitörü (SLPI), doku MMP inhibitörü (TIMP)'dür [10].



Şekil 1. KOAH patogeneziine katkıda bulunan enflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan mediatörler (8 nolu kaynaktan modifiye edilmiştir)

**Tablo 1.** KOAH'daki hücresel ve yapısal değişiklikler [1]

	<b>Hücresel İnfiltrasyon</b>	<b>Yapısal Değişiklikler</b>
Büyük hava yolları (Trakea ve iç çapı >2 mm olan bronşlar)	Makrofaj CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> T lenfosit Nötrofil (ağır olgularda) Eozinofil (bazı hastalarda ve alevlenmelerde)	Goblet hücre hiperplazisi Submukozal bezlerde hipertrofi Epitelde skuamöz metaplazi
Küçük hava yolları (iç çapı <2 mm olan bronşiyoller)	Makrofaj CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> lenfosit (hava akımı obstrüksiyon düzeyi ile ilişkili) B lenfosit (lenfoid folliküller) Fibroblast Nötrofil (az miktarda/ağır olgularda) Eozinofil (az miktarda/hafif ve alevlenmelerde)	Hava yolu duvarında kalınlaşma Peribronşiyal fibrozis Hava yolu lümeninde daralma Alveoler tutamak kaybı
Akciğer parankimi (solunumsal bronşiyoller ve alveol)	Makrofaj CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> T lenfosit	Alveol duvar harabiyeti Epitel apoptozisi Sentirasiner amfizem Panasiner amfizem
Pulmoner damarlar	Makrofaj CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> T lenfosit	Endotelial disfonksiyon İntimal kalınlaşma Mediyal hipertrofi (daha az sıklıkla) Adventisyal enflamasyon

**5.2. Patoloji:** KOAH'daki patolojik değişiklikler; proksimal hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda görülür (Tablo 1) [1]. Patolojik değişiklikler; enflamatuvar hücre infiltrasyonuna, bu infiltrasyonun neden olduğu kronik enflamasyona ve tamir mekanizmalarının uygunsuz çalışması sonucu gelişen yapısal değişikliklere bağlıdır [1,6,11].

**5.3. KOAH ve Astım'da Enflamasyondaki Farklılıklar:** Astım ve KOAH her ikisi de hava yollarının kronik enflamatuvar hastalıkları olmakla beraber bu iki hastalıktaki enflamasyon öğeleri birbirinden farklıdır. Bu durum bu iki hastalıktaki semptomların, fizyolojik etkilerin ve tedavi yanıtlarının farklı olmasına neden olur. Bununla beraber ağır astım ve KOAH'daki enflamasyon ciddi düzeyde benzerlik göstermektedir. Bazı KOAH hastalarında astıma benzer bir biçimde eozinofilik enflamasyon görülürken, bazı sigara içen astım hastalarında KOAH'dakine benzer yapısal değişiklikler gelişir (Tablo 2) [1,12,13].

**5.4. Fizyopatoloji:** KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, akciğer hiperinflasyonu, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir [1,14].

#### 5.4.1. Aşırı Mukus Sekresyonu ve Siliyer Fonksiyon Bozukluğu

KOAH'da lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi enflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bez-

lerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir [1]. Epidermal büyüme faktörü (EGF); mukus hücre hiperplazisi ve aşırı mukus sekresyonu üzerinde önemli rol oynamakta, sigara dumanı gibi uyarıların mukus sekresyonu üzerine etkilerini düzenlemektedir [15].

#### 5.4.2. Hava Akımı Kısıtlanması

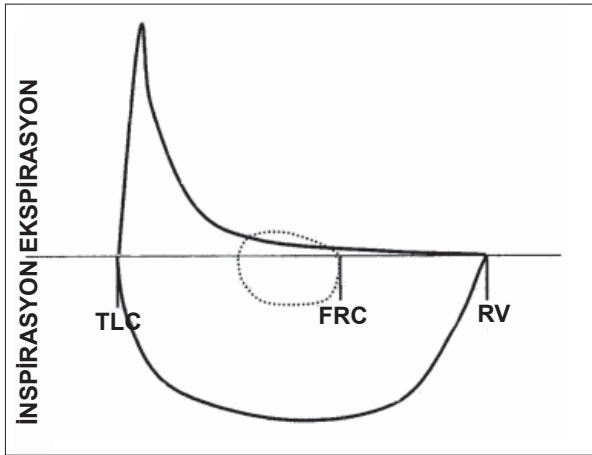
KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu eforla daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır (Şekil 2) [1,14,16]. Ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı; mukoza enflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda hava yollarını açık tutan alveoler tutamakların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar [14].

KOAH'da hava yolu obstrüksiyonu genellikle geri dönüşümsüz olup, elastin-kollagen ağının parçalanması sonucunda gelişen elastik 'recoil' (geri çekim basıncı) kaybı ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon ve obliterasyona bağlıdır. Obstrüksiyonun geri dönüşümlü bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve enflamasyona bağlıdır [17-19].

KOAH'da erken dönemde periferik hava yollarında obstrüksiyon vardır ve maksimum akım volüm eğrisinin ekspiratuvar kolunda konkavlaşma gözlenir. Orta-ileri KOAH'da ise başta FEV<sub>1</sub> olmak üzere tüm hava akım hızlarında azalma, hava yolu direncinde (Raw) artma, akciğer volümlerinde ve statik akciğer kompliyansında artma, geri çekim basıncında azalma gözlenir.

**Tablo 2.** Astım ve KOAH'daki enflamasyon farklılıkları [1]

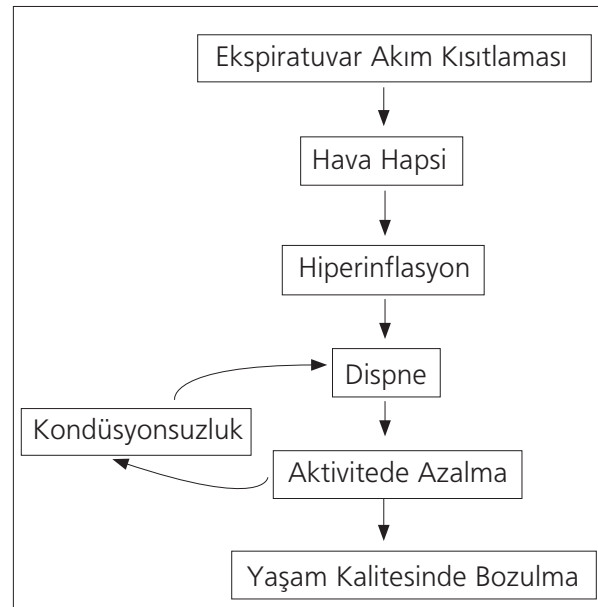
	<b>KOAH</b>	<b>ASTİM</b>	<b>ÇOK AĞIR ASTİM</b>
Hücreler	Nötrofiller++ Makrofajlar+++ CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> T hücreleri	Eozinofiller ++ Makrofajlar+ CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T hücreleri	Nötrofiller+ Makrofajlar CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> T hücreler CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> T hücreler
Temel mediatörler	IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 NO+	Eotaksin, IL-5, IL-13 NO+++	IL-8, IL-5, IL-13 NO++
Oksidatif stres	+++	+	++
Hastalık bölgesi	Küçük hava yolları, Akciğer parankimi Pulmoner damarlar	Büyük hava yolları	Büyük hava yolları Küçük hava yolları
Sonuçlar	Skuamöz metaplazi Müköz metaplazi Küçük hava yollarında fibrozis Parankim harabiyeti Pulmoner vasküler yeniden yapılanma	Frajil epitel Müköz metaplazi Bazal membranda kalınlaşma Bronkokonstrüksiyon	
Tedavi yanıtı	Sınırlı bronkodilatatör yanıt Steroide kötü yanıt	Belirgin bronkodilatatör yanıt Steroide iyi yanıt	Sınırlı bronkodilatatör yanıt Steroide iyi yanıt



**Şekil 2.** KOAH olgularında hava akımı kısıtlanması (Akım volüm halkasında, hastalığın erken döneminde ekspiratuvar akımlar kısıtlanır. Tepe akım noktasından itibaren akımlar konvaksız veya kollaps tipi düşüş göstererek azalır. Sağlıklı erişkinde tidal solunum istirahatte ve egzersiz sırasında maksimal akım volüm halkasının içinde yer alır. Egzersiz sırasında kişinin artan ventilatuvar ihtiyacını karşılayacak şekilde, akciğer volümlerini ve akım hızlarını arttıracak rezervi daima bulunur. Buna karşılık ileri dönem KOAH'lı hastalarda ekspirasyonda tidal akım maksimal akım hızına eşittir, zaman zaman onu geçebilir. Inspiratuvar akımlar hiperinflasyona ve solunum kas yorgunluğuna paralel olarak azalabilir.)

#### 5.4.3. Pulmoner Hiperinflasyon

Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ileri dönemde buna total akciğer kapasitesinde (TLC) artma da eklenir [6]. Hava yollarında hava akımına karşı direncin artması, hızlı ve yüzeysel solunum nedeniyle normal ekspirasyon tamamlanmadan bir sonraki inspi-



**Şekil 3.** KOAH'da ekspiratuvar akım hızlarında azalma ve pulmoner hiperinflasyon, dispne, kondüsyon kaybı, efor kapasitesinde kısıtlama ile yaşam kalitesinde bozulma nedenidir

rasyonun başlaması, hava hapsi gibi faktörler dinamik hiperenflasyona yol açar. Bu etki efor sırasında daha da belirginleşir. Her bir solukla alınan hava volümünün ekspirasyonda yeterince atılamaması nedeniyle, ekspirasyon sonu alveol içi basınç (intrensek PEEP- PEEPi) yükselebilir. Pulmoner hiperinflasyona bağlı olarak yüksek akciğer volümlerinde soluma, hastanın ventilatuvar pompası üzerine olumsuz etki gösterir ve mekanik dezavantaja neden olur. Bu hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite (IC) ve inspiratuvar yedek hacim (IRV) belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam



eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur [18,20] (Şekil 3).

#### 5.4.4. Solunum Kas Fonksiyonları

KOAH'lı hastalarda solunum işinde artma, akciğer hiperinflasyonunun yarattığı mekanik dezavantaj, malnütrisyon ve sistemik enflamasyona bağlı kas kütle kaybı, elektrolit dengesizlikleri, gaz alışverişinde bozulma gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle solunum kas fonksiyon bozukluğu gelişir ve özellikle inspiratuvar kas gücü azalır. Orta-çok ağır KOAH'lı hastaların yaklaşık yarısında maksimal inspiratuvar ve ekspiratuvar ağız basıncında azalma gözlenebilir.

#### 5.4.5. Solunum Kontrolü

KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun şiddetiyle orantılı olarak solunum dürtüsü artar, solunum frekansında artma ve tidal volümde ( $V_T$ ) azalmayla karakterize hızlı yüzeysel solunum biçimi ortaya çıkar. Hızlı ve yüzeysel solunum; solunum kasları, göğüs kafesi ve abdomen mekanizmasını olumsuz etkiler.

#### 5.4.6. Gaz Alış-Verişi

KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon ( $\dot{V}/\dot{Q}$ ) dengesizliği; solunum mekanizmasında değişim, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir [19]. KOAH'da hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma,  $\dot{V}/\dot{Q}$  dengesizliğidir. Ventilasyon/perfüzyon oranı yüksek ve düşük alveoler birimler bulunabilir ve gaz alışverişini etkiler. Fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk oranları da normal kişilere göre belirgin olarak artar [21,22].  $FEV_1$ 'in %50'nin üzerinde olduğu hastalarda  $\dot{V}/\dot{Q}$  dengesizliği kısmen vardır ve hafif dereceli bir hipoksemiye neden olur. Bundan periferik hava yollarında ortaya çıkan yapısal değişimler sorumludur. Hastalığın orta-çok ağır evrelerinde ise,  $\dot{V}/\dot{Q}$  dengesizliği ve ölü boşluk oranı çok daha belirgin bulunmuştur [21,22]. Alevlenmeler sırasında  $\dot{V}/\dot{Q}$  dengesizliği daha da artar, ancak birkaç haftalık tedavi sonrasında düzelir. Bu bulgu alevlenmeler sırasındaki  $\dot{V}/\dot{Q}$  dengesizliğinin bir bölümünün geri dönüşümlü olduğunu, mukus tıkaçları, bronş duvarı ödemi, bronkokonstrüksiyon ve hava hapsi gibi faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [22].

#### 5.4.7. Pulmoner Hipertansiyon

KOAH'da hastalığın ileri evrelerinde hafif-orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Progresif seyrettiği durumda sağ ventrikül dilatasyonu ve kor pulmonale ile sonuçlanabilir. KOAH'da pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptedir ve pulmoner vasküler direnç artışıyla ilişkili-

dir. Sigara dumanı ve enflamasyon endotel hücre hasarına ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu vazoaaktif faktörler ve büyüme faktörleri arasında dengesizliğe yol açarak damar düz kas hücreleri proliferasyonunu tetikler. Endotelin-1 (ET-1), anjiotensin gibi vazokonstriktörler ve nitrik oksit (NO), prostasiklin gibi vazodilatörler arasındaki denge bozulur. Pulmoner hipertansiyon gelişiminde bir diğer faktör hipoksidir. Akut hipoksi pulmoner vazokonstriksiyona neden olurken, kronik hipoksi vasküler yatakta yeniden yapılanmaya (remodelling) yol açar [23].

#### 5.4.8. Sistemik Enflamasyon

KOAH'da akciğerler ve hava yollarındaki enflamasyonun yanısıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir enflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer periferindeki enflamasyon TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirgindir. Sistemik enflamasyon iskelet kas atrofisi ve kaşeksiye neden olmaktadır, komorbid durumları başlatmakta veya şiddetini arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi), osteoporoz gibi durumlarda da KOAH'da olduğu gibi TNF- $\alpha$ , IL-6, fibrinojen ve CRP'nin artmış bulunması, bütün bu hastalıkların benzer bir sistemik enflamasyonun sonucu olduğunu düşündürmektedir. Kandaki CRP düzeyleriyle, hava akımı kısıtlanması ve hastalık şiddeti ( $FEV_1$ , FVC, IC/TLC, GOLD evreleri, BODE indeksi) arasında korelasyon bulunmaktadır [1].

#### KAYNAKLAR

1. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2008, chapter 4: 24-30.
2. Barnes PJ. The Citokine Network In COPD. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009; 41: 631-8.
3. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2000; 343: 269-80.
4. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22: 672-88.
5. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. Respiration 2001; 68: 117-28.
6. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1277-85.
7. Barnes PJ. Immunology of Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. Nature Reviews 2008; 8: 183-92.
8. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 50-60.
9. Owen CA. Proteinases and Oxidants as Targets in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 373-85.

10. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp C, Fabbri L. Cellular and structural bases of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1304-9
11. Köktürk N, Tatlıcioğlu T, Memiş L, Türkkani G. The cellular inflammation of bronchial biopsies in chronic obstructive pulmonary diseases. *Tuberk Toraks* 2003; 51: 123-31.
12. Kopturk N, Tatlıcioğlu T, Memiş L, Akyurek N, Akyol G. Expression of transforming growth factor beta1 in bronchial biopsies in asthma and COPD. *J Asthma* 2003; 40: 887-93.
13. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic pulmonary disease-2007 update. *Can Respir J* 2007; 14(suppl B): 5B-32B.
14. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59: 992-6.
15. Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. Detection and clinical implications. *Chest* 2000; 117(suppl): 219S-23S.
16. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-21.
17. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exercise* 2001; 33 (7 Suppl): S647-55.
18. Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 259-63.
19. O'Donnell DE, Reville SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7.
20. Rossi A, Poggi R, Roca J. Physiologic factors predisposing to chronic respiratory failure. *Respir Care Clin N Am* 2002; 8: 379-404.
21. Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. *Eur Respir J* 1990; 3: 469-82.
22. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134: 808-14.
23. Barnes PJ, Celli BE. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.

## 6. TANI

### ÖNEMLİ NOKTALAR

- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık zararlı gaz ve partiküllere, özellikle sigara dumanına karşı oluşan, enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. Enflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp sistemik özellik de gösterir. Şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyreden, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Komorbiditeler, hastalığın doğal gidişini etkilemektedir.
- Nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam çıkarma yakınması olan ve/veya KOAH risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmeli ve tanı spirometri ile doğrulanmalıdır.
- KOAH tanı ve değerlendirmesinde spirometri altın standarttır. Spirometri hava akımı kısıtlanmasını ölçmede kolay, tekrarlanabilen, standart ve objektif bir yöntemdir.
- KOAH düşünülen hastada bronkodilatatör sonrası  $FEV_1/FVC < \%70$  ise hasta KOAH olarak değerlendirilmelidir.
- KOAH şiddetinin değerlendirilmesinde; semptomların düzeyi, spirometrik anormalliğin şiddeti, alevlenmelerin sıklığı, komorbidite ve komplikasyonların varlığı önemlidir.
- $FEV_1 < \%50$  (beklenenin),  $FEV_1 < 1$  litre ise solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetersizliği düşündüren klinik bulguların varlığında arteriyel kan gazı değerlendirilmelidir.

**6.1. Semptomların Değerlendirilmesi:** Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda KOAH düşünülmelidir. Risk faktörü taşıyan olgularda semptomlar mutlaka sorgulanmalıdır [1] (Tablo 1). Risk grubunda olmasına rağmen hasta semptomatik olmayabilir veya semptomlarını doktora başvuracak kadar önemsemeyebilir [2]. Tanı mutlaka spirometrik inceleme ile doğrulanmalıdır.

**Tablo 1.** KOAH tanısında önemli semptomlar ve risk faktörleri

#### Nefes darlığı

Kronik ve ilerleyici  
Eforla belirginleşen veya artan

#### Kronik öksürük

Genellikle produktif

#### Kronik balgam çıkarma

Genellikle mukoid, ataklarda pürülan

#### KOAH'dan sorumlu temel risk faktörleri

Tütün dumanı  
Mesleki tozlar ve kimyasallar  
İç ortam kirliliği (tezek, odun, diğer organik yakıtlar)

Kırk yaş üzeri bir olguda bu bulgulardan herhangi birinin varlığında KOAH düşünülmeli ve spirometrik inceleme yapılmalıdır. Bu bulgular tek başına tanısız olmamakla beraber, birden fazla bulgunun bir arada olması KOAH olasılığını artırır. Kesin tanı için mutlaka spirometri yapılmalıdır

Hafif KOAH'da, olguların temel semptomları kronik öksürük ve balgam çıkarmadır. Bu semptomlar, hava akımı kısıtlılığı gelişiminden yıllar önce başlamış olabilir ve genellikle hastalar tarafından önemsenmez. Bu durum genellikle sigara içimine, yaşlanmaya ya da kondüsyon kaybına bağlıdır. Orta şiddette KOAH'da, hava akımı kısıtlılığı belirginleştiği için hastalar sıklıkla günlük aktivitelerini etkileyen nefes darlığından yakınırlar. Olgular genellikle bu evrede semptomlarının belirginleşmesi nedeniyle doktora başvurur ve KOAH tanısı alır.

KOAH, komorbiditelerle seyreden bir hastalıktır. Bu hastalıklara özgü semptomlar KOAH'ın tüm evrelerinde görülebilir ancak hastalık evrelerine paralel olarak artar. Eşlik eden hastalıkların semptomları, hastalığın doğal seyrini olumsuz etkiler.

KOAH'ın en sık rastlanan komplikasyonları; pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, solunum yetmezliği, pnömotoraks ve venöz tromboembolizmdir. Bu nedenle komplikasyonlara özgü semptomlar da sorgulanmalıdır.

**Nefes darlığı:** Nefes darlığı hastayı hekime götüren en önemli yakınmadır. İş göremezliğe kadar gidebilen günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma, yaşam kalitesinde bozulma ve anksiyetenin en sık nedenidir [3]. Hastalar nefes darlığını "tıkanma, hava açlığı, nefes almada zorluk, çabuk yorulma, bacak yorgunluğu" gibi ifadelerle tanımlayabilir. Nefes darlığının şiddetini belirlemek için "Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi" (Modified Medical Research Council, MMRC) dispne skalası kullanılır (Tablo 2) [4,5].

**Kronik öksürük:** KOAH'ın ilk semptomu sıklıkla kronik öksürük olup, hastalar tarafından sigaraya bağlı olarak önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, ancak daha sonraları her gün ve sıklıkla gün boyu olmaya başlar. Kronik öksürük sıklıkla produktifdir.

**Kronik balgam çıkarma:** Balgam genellikle beyazımsı, koyu kıvamlı ve yapışkandır. Başka bir nedene bağlı olmaksızın birbirini izleyen en az iki yıl, her yıl en az üç ay düzenli balgam çıkaran olgular spirometrik incelemeleri normal ise klinik olarak kronik bronşit kabul edilmelidir. Bol balgam, eşlik eden bronşektazi ile de ilişkilili olabilir.

**Hışıltı veya göğüste sıkışma hissi:** Hışıltı ve göğüste sıkışma hissi, günler arasında ya da gün içinde değişiklik gösterebilen nonspesifik semptomlardır. Bu semptomlar astım veya ağır-çok ağır KOAH'da daha sık olmakla birlikte hafif KOAH'da da görülebilir.

**6.2. Öykü:** KOAH düşünülen her olguda detaylı bir tıbbi öykü alınmalı ve aşağıdakiler mutlaka sorgulanmalıdır:

- Kronik semptomlar
- Sigara içme, mesleki maruziyet, iç ve dış ortam hava kirliliği



**Tablo 2.** Nefes darlığının şiddetini değerlendiren MMRC dispne skalası

Derece	Tanım
Evre 1	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
Evre 2	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
Evre 3	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarım göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
Evre 4	Düz yolda 100m ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
Evre 5	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

**Tablo 3.** KOAH'da fizik muayene bulguları

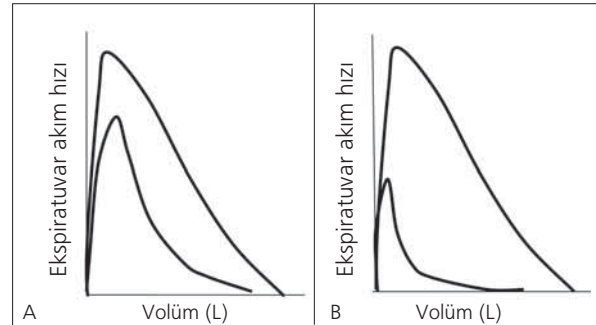
İnspeksiyon	Oskültasyon (KOAH için özgül değildir, tanıya yardımcıdır)
*Göğüs ön-arka çapının artması	*Solunum sesi şiddetinde azalma
*Yardımcı solunum kaslarının kullanılması	*Ekspiryumda uzama
*Genellikle hızlı ve yüzeysel solunum	*Ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer
*Ortopne	*Hışıltılı solunum (wheezing)
*Büzük dudak solunumu	*Ronküs
*Paradoksal abdominal solunum	*Ral
*Ayak bileği ya da alt ekstremitte ödem	
*Boyun ven dolgunluğu	
*Kaşeksi	
*Kemozis, asteriksis	
*Siyanoz	
Palpasyon (Tanıya yardımcı olmaz)	Perküsyon (Tanıya yardımcı olmaz)
*Hepato-juguler reflü	*Hipersonorite

- Kronik akciğer hastalıklarına ilişkin aile öyküsü
- Alevlenmeler, hastane yatışları
- Komorbiditeler ve komplikasyonlar
- Kullandığı ilaçlar
- Atopi öyküsü

**6.3. Fizik Muayene:** Fizik muayenenin tanısal değeri düşüktür. Solunum fonksiyonlarında anlamlı bozukluk oluncaya kadar, hava akımı kısıtlanmasının fizik muayene bulguları ortaya çıkmaz. Fizik muayene bulguları Tablo 3'de gösterilmiştir.

**6.4. Spirometrik İnceleme:** KOAH düşünülen her olguda kesin tanı için spirometrik inceleme yapılmalıdır. Spirometrik değerlendirme KOAH tanısını kesinleştirmede, ayırıcı tanıda ve hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Spirometrik inceleme mevcut hava akımı kısıtlanmasını göstermede en iyi standardize edilmiş, kolay, tekrarlanabilir ve en objektif yaklaşımdır. Her sağlık biriminde yeterli kalitede spirometre yapılabilmesi ve değerlendirilebilmelidir.

KOAH tanısı; hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur. Tanı için 400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV<sub>1</sub>/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır [6,7].

**Şekil 1. a-b.** KOAH'da ekspiratuvar akımlarda kısıtlanma

KOAH'da akım volüm halkasında; ekspiratuvar akımlarda kısıtlanma konkav (Şekil 1a) ve kollaps (Şekil 1b) tipinde gözlenir.

**6.5. KOAH Şiddetinin Değerlendirilmesi:** KOAH şiddetinin spirometrik olarak değerlendirilmesi, bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub> değerinin beklenen değerin yüzdesine göre yapılır [8] (Tablo 4).

Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde; semptomların ağırlığı, hava akımı kısıtlılığının şiddeti, alevlenme sıklığı, komplikasyonların ve eşlik eden hastalıkların varlığı, solunum yetmezliğinin varlığı, hastanın genel sağlık durumu ve KOAH için kullanılan ilaçların sayısının da önemi vardır.

#### 6.6. Diğer Tetkikler:

**Akciğer Grafisi:** Tanı için duyarlı değildir. Diğer tanıları dışlamada veya kalp yetersizliği, tüberküloz, bronşektazi, akciğer kanseri gibi ek hastalıkları ve komplikasyon-

**Tablo 4.** Bronkodilatatör sonrası FEV<sub>1</sub>'e göre KOAH şiddetinin sınıflaması (8)

Evre	Spirometri (bronkodilatatör sonrası)	
Evre I: Hafif	FEV <sub>1</sub> ≥ %80 (beklenenin)	FEV <sub>1</sub> /FVC < %70
Evre II: Orta	%50 ≤ FEV <sub>1</sub> < %80 (beklenenin)	
Evre III: Ağır	%30 ≤ FEV <sub>1</sub> < %50 (beklenenin)	
Evre IV: Çok ağır	FEV <sub>1</sub> < %30 (beklenenin) ya da FEV <sub>1</sub> < %50 (beklenenin)+kronik solunum yetmezliği*	

FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite

\*Solunum yetmezliği: Deniz seviyesinde ve oda havası solunurken; PaO<sub>2</sub> < 60mmHg ve/veya PaCO<sub>2</sub> > 50mmHg

**Tablo 5.** Astım ve KOAH arasındaki klinik farklılıklar

	Astım	KOAH
Başlangıç yaşı	Genelde < 40 yaş	Genelde > 40 yaş
Sigara öyküsü	Daha az önemli	Genelde >10 paket yılı
Balgam	Sık değil	Sık
Allerji	Sık	Sık değil
Hastalık seyri	Stabil (ataklarla birlikte)	İlerleyici (alevlenmelerle birlikte)
Spirometri	Genelde normale döner	İyileşme olabilir ancak asla normale dönmez
Semptomlar	Aralıklı ve değişken	Kalıcı

ları değerlendirmede önemlidir. Havalanma artışı, diyaf-  
ragmalarda düzleşme, damla kalp ve periferik vasküler  
izlerde silinme, pulmoner hipertansiyon varlığında santral  
pulmoner arterlerde genişleme, KOAH ve komplikasyon-  
ları ile ilişkili radyolojik bulgulardır.

**Reverzibilite Testi:** Test öncesi bronkodilatatörler  
kesilir (kısa etkili bronkodilatatörler 6 saat, uzun etkili β<sub>2</sub>  
agonistler 12 saat, yavaş salımlı teofilin 24 saat, uzun  
etkili antikolinergik 24 saat önce). Bazal FEV<sub>1</sub> ölçülür ve  
ardından kısa etkili β<sub>2</sub> agonist (400 mcg salbutamol veya  
1000 mcg terbutalin), 160 mcg kısa etkili antikolinergik  
veya ikisinin kombinasyonu kullanılır. Kısa etkili bronkodi-  
latatörden 15-20 dakika veya kombinasyondan 30-45  
dakika sonra FEV<sub>1</sub> ölçümü tekrarlanır. Bronkodilatatör  
sonrası FEV<sub>1</sub>'de bronkodilatatör öncesi FEV<sub>1</sub>'e göre 200  
ml ve %12'den fazla artış olması obstrüksiyonun reverzibl  
olduğunu gösterir [8]. FEV<sub>1</sub>'deki artışın 400 ml veya üzeri  
olması astım lehine yorumlanır. Birçok KOAH'lı hastanın  
reverzibilite için tanımlanmış kriterlere uyması nedeniyle,  
astım KOAH ayırıcı tanısında değeri kısıtlıdır. Bazı KOAH  
olgularında reverzibl hava yolu obstrüksiyonu olabileceği  
gibi, bazı ağır astım olgularında da irreverzibl hava yolu  
obstrüksiyonu bulunabilir.

### 6.7. Özel Durumlarda Yapılacak Tetkikler

**Arteriyel Kan Gazları (AKG):** FEV<sub>1</sub> < %50, FEV<sub>1</sub>  
≤ 1litre, pulmoner hipertansiyon-kor pulmonale veya  
solunum yetmezliği ile uyumlu bulgular ve klinik tablo ile  
örtüşmeyen nefes darlığı durumunda, deniz seviyesinde  
solunan havada SaO<sub>2</sub> < %90 ise AKG incelemesi yapılma-  
lıdır [8]. Deniz seviyesinde oda havasında solurken istira-  
hatte alınan AKG'de; PaO<sub>2</sub> < 60mmHg ve/veya PaCO<sub>2</sub>  
> 50mmHg ise, solunum yetmezliği olarak tanımlanır [7].

**Kompleks Akciğer Fonksiyon Testleri:** Semptomlarla  
spirometri uyumsuzluğu varsa, statik akciğer volümleri ve  
difüzyon kapasitesi ölçülebilir. İnspiratuvar fraksiyon (inspi-  
rasyon kapasitesi/total akciğer kapasitesi; IC /TLC), hi-  
perinflasyonun derecesini gösterir ve mortaliteyle ilişkili bir  
parametredir [6].

**Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi (BT):** KOAH ile  
birlikte, pulmoner tromboemboli ve akciğer kanseri kuş-  
kusu varsa spiral BT; bronşektazi, KOAH'a spesifik akci-  
ğer cerrahisi ya da erken KOAH tanısı söz konusu ise  
yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) çekil-  
melidir.

**Ekokardiyografi:** Pulmoner hipertansiyonun klinik ve  
radyolojik bulgusu, obstrüktif uyku apne sendromu kuş-  
kusu olanlar veya kronik solunum yetmezliği bulunanlar-  
da, ekokardiyografi istenmelidir.

**Alfa-1 antitripsin:** Genç yaşta (< 40 yaş) KOAH sap-  
tananlarda veya ailede KOAH anamnezi sık olanlarda,  
alfa-1 antitripsin eksikliği araştırılmalıdır.

**6.8. Ayırıcı Tanı:** Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gere-  
ken hastalık astımdır. KOAH-astım ayırımında kullanılan  
kriterler Tablo 5'de gösterilmiştir.

Ayırıcı tanıda; nefes darlığı yapan kardiyovasküler  
hastalıklar, pulmoner tromboemboli, obezite, anemi,  
interstisyel akciğer hastalıkları ve nöromusküler hastalık-  
lar gibi diğer durumlar da düşünülmelidir (Tablo 6).

### Tanıda uzmana yönlendirme endikasyonları:

- Tanıda şüphe varsa,
- Semptomlar kırk yaş altında başladıysa (alfa-1 antit-  
ripsin eksikliği),
- Semptomlar hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti ile  
örtüşmüyorsa uzmana yönlendirilmelidir.

**Tablo 6.** KOAH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar

<b>Tanı</b>	<b>Hastalık Özellikleri</b>
Bronşektazi	Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonla ilişkilidir. Bol pürülan balgam ve fizik muayenede kaba raller vardır ve çomak parmak olabilir. Radyolojik olarak bronş duvarında kalınlaşma, bronşlarda genişleme, kistik değişiklikler ve volüm kaybı gibi bulgular görülebilir
Tüberküloz	Her yaşta olabilir. Akciğer grafisinde tüberkülozu düşündüren radyolojik bulgular vardır. Mikrobiyolojik tanı gereklidir
Kalp Yetersizliği	Oskültasyonda bazallerde inspiyum sonu ince raller duyulur. Akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme ve akciğer ödemi bulguları, solunum fonksiyon testinde ise restriktif patern vardır
Obliteratif Bronşiyolit	Genç yaşta ve sigara içmeyenlerde, romatoid artrit veya duman maruziyeti öyküsü olanlarda düşünülebilir. Ekspiryum YÇBT tetkikinde düşük atenüasyon alanları vardır
Diffüz Panbronşiyolit	Sıklıkla sigara içmeyen erkeklerde görülür. Kronik sinüzit sıklıktır. Radyolojik olarak bilateral küçük sentrlobüler nodüller opasiteler ve hiperinflasyon tipiktir

**KAYNAKLAR**

1. Fletcher C Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-8.
2. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med* 1993; 94: 188-96.
3. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med* 2003; 114: 758-62.
4. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-6.
5. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 12: 1434-40.
6. Celli B, Snider GL, Heffner JE. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: S78-S121.
7. Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. J.A. Elias, J.A. Fishman, M.A. Grippi, L. Kaiser, R.M. Senior (Eds.). McGraw-Hill: New York 1997, 697-708.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009 (update) [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)

## 7. KOMORBİDİTELER

### ÖNEMLİ NOKTALAR

- KOAH sistemik etkileri olan bir hastalıktır. Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlar.
- Başlıca komorbid durumlar; özellikle hastalığın ileri dönemlerinde daha belirgin olan iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur.
- Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler.
- Komorbid durumlar nedeni ile hastalığın çok yönlü değerlendirilmesi ve hastalık yönetiminde komorbiditelerin de göz önünde bulundurulması gerekir.

Komorbidite, KOAH'la doğrudan ilişkili olsun veya olmasın, birlikte bulunan bir veya daha fazla hastalığı tanımlar. Tüm dünyada 65 yaş üzeri bireylerin %25'inde, KOAH'ın da aralarında olduğu sık görülen kronik hastalıklardan en az iki tanesinin, %10'unda ise üç veya daha fazlasının bulunduğu bilinmektedir [1].

Başlıca komorbid durumlar; iskelet kas güçsüzlüğü, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (iskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon), metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz, akciğer kanseri, anemi, obstrüktif uyku apne sendromu, depresyon ve glokomdur. Komorbid hastalıklar, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Benzer şekilde KOAH da, komorbid hastalıkların seyrini değiştirmektedir. KOAH'lı hastaların %25'i kardiyovasküler, %30'u kanser, %30'u diğer komorbid hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arttıkça, komorbiditelerin hastaneye yatış riskini, mortaliteyi ve sağlık harcamalarını da arttırdığı bilinmektedir [2-5].

KOAH ve komorbid hastalıkların giderek artan sıklığı ve neden oldukları toplumsal yük nedeniyle, bu hastalıklara farklı bir yaklaşım gerekmektedir. KOAH ve komorbid hastalıklar, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Böylece KOAH'ın komorbid hastalıklar nedeniyle kötüye gidişi önleneneği gibi, KOAH'lıların erken evrede tanı almalarını sağlamak mümkün olacak ve ilgili disiplinler içinde de, farkındalık yaratılacaktır.

### 7.1. Sistemik Enflamasyon ve Komorbiditeler:

KOAH ve komorbiditelerin arasındaki yakın ilişkiyi açıklayacak iki görüş öne sürülmektedir. İlk görüş, akciğerlerde gerçekleşen enflamatuvar sürecin sistemik dolaşıma adeta 'taşması' ile sistemik etkilerin görülmesidir. Sigara içimi; antioksidan etkiyi direkt olarak inhibe ederek oksi-

dan yükün artmasına yol açar ve reaktif oksijen radikallerinin yüksek konsantrasyonda salınımına neden olur. Böylece, normal doku dengesini sağlayan önemli proteazlar inhibe edilmiş olur. Serin proteazlar (nötrofil elastaz, NE) ve metalloproteinazlar (matriks metalloproteinazlar, MMPs), amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Bu durumda gelişen fizyopatolojik sürecin merkezinde akciğerler yer almaktadır. İlk görüş temel alındığında; tedavi primer olarak akciğerleri hedef almakta, sistemik etkilenimler ise ikincil olarak düşünülmektedir.

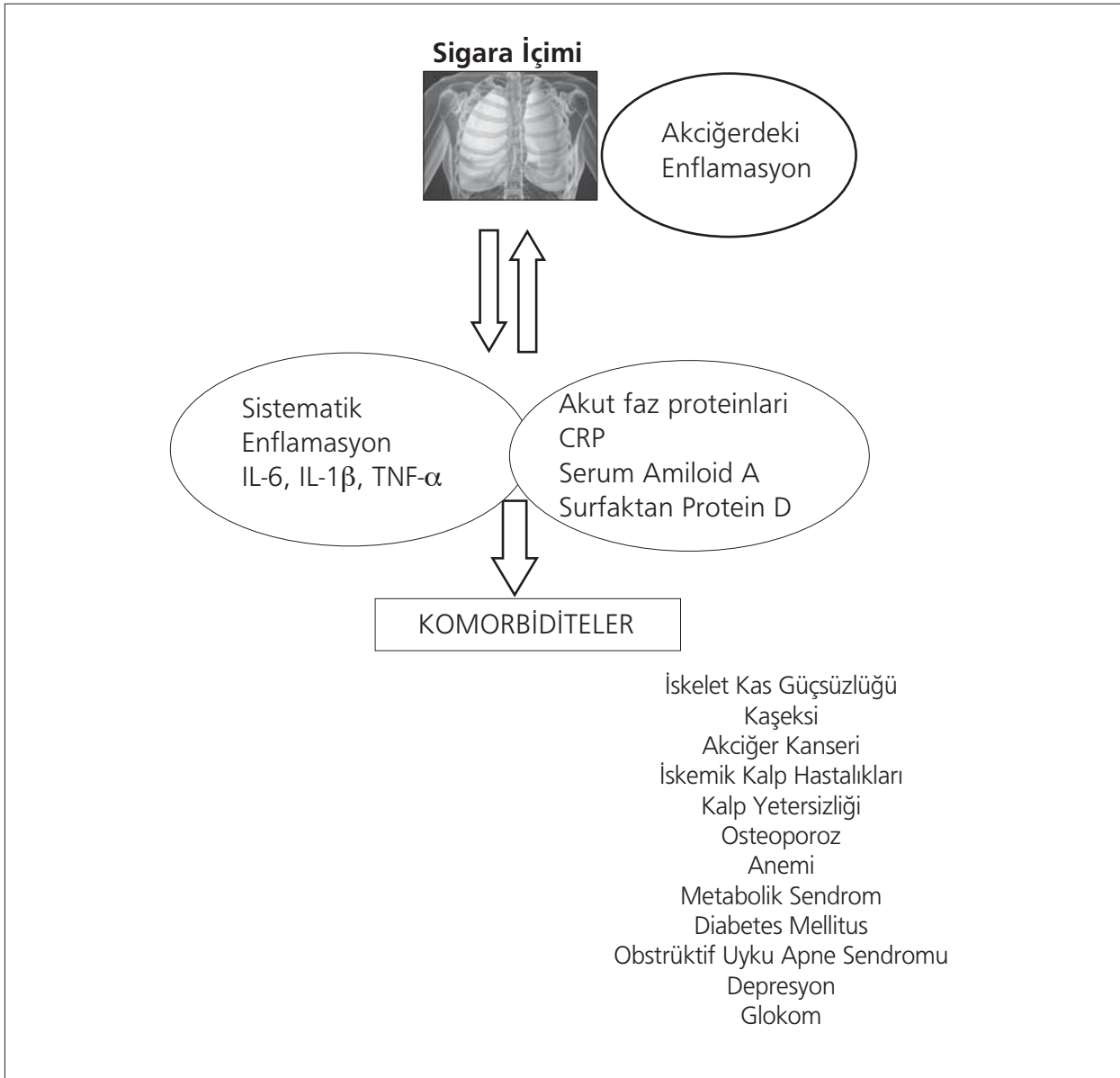
Sigara içimi, hava yolu obstrüksiyon gelişimi olmaksızın da kardiyovasküler sistem başta olmak üzere diğer sistemlere ait patolojilere neden olabilir. Bu durumda ise temel fizyopatolojik süreç, 'sistemik enflamasyon'dur. İkinci görüş temel alındığında; birçok organda etkilenime neden olan sistemik enflamatuvar sürecin bir komponenti olarak akciğerlerin bu zincirleme mekanizmalara katılmasıdır. İkinci görüşe göre tedavi, sistemik enflamatuvar süreçte odaklanmalıdır [6].

Kronik enflamasyondan; interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) ve interlökin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) sorumlu tutulmaktadır. Özellikle ekspirasyon havasında ve kanda bu belirteçlerin ölçümü, uzun süreli salınımlarının olduğunun saptanması, KOAH'ın sistemik bir hastalık olduğunun göstergesi olarak düşünülmektedir. IL-6'nın iskelet kas fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [7]. TNF- $\alpha$  enflamatuvar süreçte; lökosit ve epitel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunda, diğer pro-enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunda ve anjiogenezde rol oynar. TNF- $\alpha$ 'nın KOAH'daki kas erimesi ve kaşeksiden sorumlu temel faktör olduğu bilinmektedir [8]. KOAH'daki alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliği sonucu oluşan hipoksinin de, sitokinlerin salınımına yol açarak enflamasyon sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir [9].

Sistemik enflamasyonun göstergesi olarak ayrıca dolaşımda C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, serum Amiloid A, Surfaktan Protein D artışı gösterilmiştir. Stabil KOAH'lı olgularda plazma CRP yüksekliğinin; mortalite, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca fibrinojenin, alevlenme şiddetini belirlemede belirteç olarak kullanılabileneği de bildirilmiştir [10-12].

Komorbiditeler ve enflamasyon ilişkisi Şekil 1'de özetlenmiştir.

**7.2. İskelet Kas Güçsüzlüğü:** İskelet kas güçsüzlüğü, KOAH'ın en sık saptanan önemli sistemik etkilerinden birisidir ve sıklıkla yağsız vücut kütlesinde (YVK) kayıpla birlikte görülür. Özellikle ağır ve çok ağır KOAH'da; kasların morfolojisi, kütlesi, oksidatif kapasitesi ve direncinde önemli değişiklikler olmaktadır. KOAH'lı olgulardan yapılan kas biyopsilerinde; oksidatif ve glikolitik enzimlerde anlamlı azalma gösterilmiştir. Sonuç olarak kaslar, yavaş



**Şekil 1.** KOAH'da sistemik enflamasyon ve komorbiditeler

kasılan ancak çabuk yorulan kaslar haline dönüşür. Bu durum, erken laktik asidoz ve egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır. Kaslardaki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden sistemik enflamasyon yanı sıra uzamış immobilizasyon, kasların kullanılmaması, hipoksemi, hiperkapni, asidoz, malnütrisyon, sistemik steroid kullanımı da sorumlu tutulmaktadır. Kas kuvveti ve dayanıklılığının kaybı; çabuk yorulma, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesinde azalma ile sonuçlanır. Kas güçsüzlüğünün, morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu vurgulanmaktadır [13]. Kas dayanıklılığı ve kas yorgunluğunun fonksiyonel değerlendirilmesi amacıyla çok sayıda ölçüm yöntemi (izometrik ve izotonik kontraksiyon, egzersiz sırasında elektromiyografik ölçüm vb.) kullanılmaktadır. Ancak pratik olarak subjektif yorgunluk algılamasının değerlendirilmesi için; egzersiz sırasında Borg ve Görsel Analog Skalası tercih edilir [14]. Kas güçsüzlüğünün tedavisi; pulmoner rehabilitasyon programlarında uygulanan

egzersiz eğitimi ile kasların oksidatif kapasitesi ve dayanıklılığının artırılmasıdır.

### 7.3. KOAH'da Beslenme Bozukluğu ve Destek

**Tedavisi:** KOAH'lı olgularda malnütrisyon ve kaşeksi %26-47 oranında görülür. KOAH'daki kas erimesi ve istemsiz kilo kaybı, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini etkileyen ve mortalitenin önemli göstergesi olan bulgulardır. Kilo kaybı, sadece yetersiz beslenme ile ilişkili değildir, hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterir. 25 kg/m<sup>2</sup> altında vücut kitle indeksi olan olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. KOAH'lı olgularda kilo kaybından çok 'kaşeksi' teriminin kullanılması daha uygundur. Çünkü yağsız vücut kitlesinde kayıp ve protein yıkımı söz konusudur. KOAH'lı olgularda nütrisyonel değerlendirmenin amacı; beslenme durumu bozuk ve beslenme ile ilgili sorunları olan olguların

saptanmasıdır. Nütrisyonel değerlendirme; klinik veriler, vücut bileşimi verileri ve biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi ile yapılmaktadır.

#### a) Klinik ve Biyokimyasal Değerlendirme:

Nütrisyon durumunun hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesi için; ağırlık ve besin alımı değişiklikleri, gastrointestinal semptomlar, fonksiyonel kapasite ve nütrisyon gereksinimleri klinik olarak ve anketlerle değerlendirilebilir. Serum albümin, total lenfosit sayısı, serum transferin, serum prealbümin, total demir bağlama kapasitesi ve serum kolesterol düzeylerinin araştırılmasıyla, biyokimyasal olarak beslenme bozukluğu ve malnütrisyon belirlenebilmektedir.

#### b) Vücut Bileşimi Verilerinin Değerlendirilmesi:

Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi (VKİ), total vücut yağı ile ilişkilidir. Vücut kitle indeksine göre ideal kilosunun altında ( $< 21 \text{ kg/m}^2$ ), ideal kilosunda ( $21-25 \text{ kg/m}^2$ ), ideal kilosunun üzerinde ( $25-30 \text{ kg/m}^2$ ) ve obez ( $30 \text{ kg/m}^2$ ) olarak sınıflandırılabilir. Kronik akciğer hastalıklarında, son 6 ayda kilosunun %10'undan fazlasının ya da son bir ayda %5'inden fazlasının kaybedilmesi, morbidite ve mortalitenin önemli göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak bu olgularda VKİ ölçümü, vücut kompozisyonundaki değişiklikleri tam olarak yansıtmamaktadır. Bu nedenle yağsız vücut kitle indeksi (YVKİ) ölçülmelidir. Yağsız vücut kitlesinin kaybı genellikle kilo kaybı ile birlikte görülürken, kilosu stabil olan olgularda da yağsız vücut kitlesinde azalma olabilmektedir. Yağsız vücut kitle indeksi; kadınlar için  $15 \text{ kg/m}^2$ , erkekler için  $16 \text{ kg/m}^2$ 'den düşük bulunursa beslenme desteği verilmesi gerekmektedir. YVKİ ölçümü için; deri kalınlığının antropometrik ölçümü, biyoelektrik impedans analiz (BİA) veya dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemleri kullanılmaktadır. Günümüzde DEXA halen altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.

KOAH'lı olgularda, istirahat enerji tüketiminin ve/veya istirahat dışı enerji tüketiminin artışına bağlı olarak total enerji tüketimi (TEE) artmıştır. İstirahat enerji tüketimi beklenenin %15-20 üzerine çıkar. KOAH'da TEE'nin artışında; yetersiz kalori alımı yanı sıra, çabuk gelişen dispne nedeni ile çiğneme ve yutmada güçlük, sindirim sisteminde bozukluk, iştahsızlık, hastaların dispne korkusu nedeni ile gıda alımını kısıtlamaları, kullanılan ilaçlara bağlı peptik ülser gelişimi, mekanik ventilasyon gibi birçok neden yer alabilir.

**7.4. Vücut Kompozisyon Anormalliklerinin Tedavisi:** KOAH'lı olgularda enerji dengesini korumada önemli bir basamak, enerji tüketimini azaltmaktır. Ancak güncel kılavuzlara göre fonksiyonel kısıtlamayı azaltan ve aktif yaşamı koruyan temel yaklaşım, pulmoner rehabilitasyon ve egzersiz programlarıdır. Vücut ağırlığının ve

yağ kitlesinin eksikliklerinin giderilmesi ya da korunmasında kalori desteği yapılmalıdır. Beslenme bozukluğu olan KOAH'lı olgularda, protein yıkım hızı normal olmasına rağmen kas protein sentezi azalmış olabilir. Bu nedenle, protein sentezinin tetiklenmesi amacı ile anabolik steroidler, kreatin ve büyüme hormonu replasman tedavileri denenmiş ve yararlar bildirilmiştir. Ancak rutin tedavide önerilmemektedir [15].

#### 7.5. KOAH ve Kardiyovasküler Hastalıklar:

KOAH'da koroner arter hastalığı, inme ve ani ölüm riski artmıştır. Koroner arter hastalığı ile, sigara içimi, sedanter yaşam ve ileri yaş gibi ortak risk faktörleri vardır [16]. Hava yolu obstrüksiyonu olan olguların yaş, cins ve sigara içiminden bağımsız olarak miyokard infarktüsünden ölme riskinin yüksek olduğu kanıtlanmıştır. Akciğer Sağlığı Çalışmasında (Lung Health Study), hafif ve orta KOAH'lı olgularda ölüm nedenleri incelendiğinde; kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanserinin ilk sıralarda yer aldığı saptanmıştır. Sigaranın bırakılması ile kardiyovasküler komplikasyonlar ve kanser riskinin azaldığı vurgulanmıştır. FEV<sub>1</sub>'deki her %10'luk azalma; tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %14, kardiyovasküler mortaliteyi %28 ve fatal olmayan koroner patolojileri %20 oranında arttırmıştır [17]. Hastalık evresi arttıkça, enflamasyon yoğunluğu artmakta ve kardiyovasküler patolojilerin de gelişimi hızlanmaktadır [18].

KOAH'da sigara içimi sonucu ortaya çıkan endotelial hasar, hipoksik vazokonstrüksiyon, sistemik enflamasyona bağlı vasküler yeniden yapılanma, pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimine neden olur. KOAH'a bağlı pulmoner hipertansiyonda; kardiyak atımda artış olsun ya da olmasın pulmoner arter basıncındaki hafif düşüşler dahi gaz değişiminde bozulmaya neden olduğundan ve uzun dönemde klinik yarar sağlamadığından, sistemik ve selektif vazodilatörler önerilmemektedir [19].

#### 7.6. Metabolik Sendrom ve Diabetes Mellitus:

KOAH'daki sistemik enflamasyon sonucu açığa çıkan proenflamatuvar sitokinler, insülin reseptörlerini bloke ederek insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'lı olgularda diabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalığının birlikteliği, metabolik sendrom sıklığını yansıtmaktadır. Hafif KOAH'da bile, diabetes mellitusun yaklaşık 1.5 kat arttığı bildirilmektedir [20].

**7.7. Osteoporoz:** KOAH'lı olgularda osteoporoz prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir [21]. KOAH'da osteoporozun sık görülmesinin en önemli nedenleri; yaşlılık, sigara, kortikosteroid kullanımı ve immobilizasyondur. Sigara içimine bağlı olarak KOAH'lı olgularda kemik mineralizasyonunu etkileyen osteokalsin, parathormon gibi hormonlarda sağlıklılara göre farklılıklar saptanabilir.



KOAH'ın; büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), tiroid hormonları, hipotalamik-pituitar-gonadal aks ve testosteron üzerine etkileri vardır. Bu değişiklikler özellikle kas güçsüzlüğü ve kilo kaybı gelişmesinde etkilidir. Kas erimesi ve osteoporoz gelişiminde, azalmış anabolik hormonların etkili olduğu düşünülmektedir [22,23].

**7.8. Akciğer Kanseri:** Sigara içen ancak normal akciğer fonksiyonlarına sahip olgulara göre, KOAH'lı olgularda akciğer kanseri gelişme riski 3-4 kat daha fazladır ve akciğer kanseri en sık ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır. Akciğer kanser gelişimi, KOAH'daki artmış enflamasyon ve oksidatif stress ile ilişkili bulunmuştur. Sigara dumanı maruziyeti sonrası salınan interlökin ve diğer sitokinler anjiyogenezisi uyarabilmektedir. KOAH'lı olgular sigarayı bıraksalar bile akciğer kanserine yönelik risk azalmakla birlikte devam etmektedir [24,25].

**7.9. Anemi:** Özellikle ciddi hastalığı olan olgularda, %15-30'a varan düzeylerde yüksek anemi prevalansı saptanırken, polisiteminin %6 civarında olduğu bildirilmektedir [26]. Anemi mortalite ile ilişkili bulunmuştur [27].

**7.10. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS):** KOAH'lı olgularda, özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve artan yaşla birlikte uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ile OSAS birlikteliği (overlap sendrom) ise, en sık görülen patolojidir. KOAH ve uyku bozukluklarında görülen noktürnal oksijen desatürasyonu, zamanla pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olur. KOAH ve uyku bozukluklarına kardiyovasküler sistem hastalıklarının da eşlik etmesi, etyolojide sistemik enflamasyonun önemli rol oynadığını düşündürmektedir. OSAS olan olgulara, diabetes mellitus ve metabolik sendrom da sık olarak eşlik etmektedir [28].

**7.11. Depresyon:** Fiziksel kısıtlanmaya bağlı olarak, KOAH'lı olgular çoğu zaman sosyal yaşamdan izole olarak yaşamak durumunda kalırlar. KOAH'lı olgularda %10-80 oranında depresif semptomlar saptanmaktadır [29].

**7.12. KOAH'da Komorbidite ve Ekonomik Yük:** Yaşam süresinin uzaması; tüm dünyada kronik hastalıkların artışı ile birlikte, aynı bireyde birden çok hastalığın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu durum, büyük bir ekonomik ve sosyal yüke yol açar. Güncel bir çalışmada, KOAH'lı olguların yaklaşık %24'ünde birden fazla hastalığın eşlik ettiği ve sağlık harcamalarını %33 oranında arttırdığı saptanmıştır. KOAH'lı olguların hastaneye başvuru ve ölüm nedenlerinin, solunumsal problemlerden çok komorbid durumlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir [30].

## KAYNAKLAR

1. Van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur J Gen Pract* 1996; 2: 17-21.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2009 update. Available at: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
3. Barnes P.J, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-93.
5. Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. *COPD* 2006; 3: 211-8.
6. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity- a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70-9.
7. Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van Den BA, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation* 2005; 111: 996-1005.
8. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1179-84.
9. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 26-33.
10. de Torres JP, Pinto-Palata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133: 1336-43.
11. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 177: 269-78.
12. Polatli M, Cakir A, Cildag O, ve ark. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26: 97-102.
13. Swallow EB, Reyes D, Hopkins NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 115-20.
14. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, et al. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 280-5.
15. Gürgün A. Kronik akciğer hastalıklarında nutrisyon. In: Erk M, Ergün P ed. *Pulmoner Rehabilitasyon*. Toraks Kitapları, İstanbul: Aves; 2009: 238-54.
16. Durado VZ, Tanni SE, Vale SA, et al. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol* 2006; 32: 161-71.
17. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.
18. Gürgün A, Gürgün C. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Kardiyovasküler Sistem. *Tuberk Toraks* 2008; 56: 464-71.
19. Peinado VI, Barbea JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.

20. Poulain M, Douchet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35-41.
21. Karapolat H, Eyigör S, Gürgün A, ve ark. Erkek KOAH hastalarında osteoporozun değerlendirilmesi. *Osteoporoz Dünyasından* 2007; 13; 70-4.
22. Bacakoğlu F, Başoğlu ÖK, Gürgün A ve ark. Tiroid fonksiyon testi bozuklukları solunum yetmezliği olan olguların prognozunu etkiler mi? *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55: 329-35.
23. Van Vliet M, Supruit MA, Verleden G, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1105-11.
24. Köktürk N, Kırıçoğlu Erel C, Öztürk C. Akciğer kanseri moleküler biyolojisi. *Solunum* 2003; 5: Özel Sayı 1: 127-38.
25. Köktürk N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Komorbiditeler. In: Umut S, Erdiç E ed. Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. *Toraks Kitapları*, İstanbul: Galenos; 2008: 361-73.
26. Cote C, Zilberg MD, Mody SH, et al. Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 923-9.
27. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anemia of chronic diseases in COPD. *Eur Respir J* 2006; 6: 390-6.
28. McNicholas, WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 15: 180: 692-700.
29. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006; 35: 457-9.
30. Lin PJ, Shaya FT, Scharf ST. Economic implications of comorbid conditions among Medicaid beneficiaries with COPD. *Respir Med* 2009 Dec 1 (Epub ahead of print).



## 8. HASTALIĞIN TEDAVİSİ

### ÖNEMLİ NOKTALAR

- KOAH önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.
- Hasta ve yakınları; hastalığın özellikleri, tedavi yöntemleri ve hastalığın getirdiği riskler hakkında bilgilendirilerek, eğitilmelidirler.
- İşyeri ve ev içi ortamında risk oluşturan olumsuz koşulların (toz, duman vb.) düzeltilmesi ve sigara içiminin önlenmesi risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik en önemli yaklaşımlardır.
- Sigara kullanımı en önemli risk faktörü olduğu için sigara kullanma öyküsü her klinik muayenede mutlaka sorgulanmalıdır.
- Stabil KOAH tedavisi, hastalığın evresine göre basamak tarzında artırılarak yapılmalıdır.
- Stabil KOAH tedavisininin amaçları; hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, semptomların giderilmesi, egzersiz kapasitesinin artırılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, alevlenme ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi, mortalitenin azaltılmasıdır.
- Semptomatik olan hastalarda tedavinin temelini oluşturan bronkodilatatörler; gerektiğinde veya düzenli olarak, hastalığın her aşamasında kullanılmalıdır.
- Kısa etkili  $\beta_2$  agonistler, tek başına veya kısa etkili antikolinerjiklerle birlikte gereğinde kortikosteroid olarak kullanılabilir.
- Uzun etkili antikolinerjikler ve  $\beta_2$  agonistler, solunum fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde iyileşme, dispne skorunda, alevlenme sayısında ve kortikosteroid ilaç kullanımında azalma sağlar.
- Oral formlarda yan etkilerin daha fazla görülmesi nedeniyle, öncelikle inhalasyon preparatları tercih edilmelidir.
- Ağır ve çok ağır KOAH'da yılda birden fazla atak geçiriliyorsa veya astım-KOAH ayırımının yapılamadığı veya astımın eşlik ettiği olgularda, inhaler kortikosteroid tedavisi önerilmektedir.

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

KOAH tedavisinde temel yaklaşım dört ana başlıkta toplanmaktadır:

### KOAH tedavisinin dört temel yaklaşım şeması

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

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

### 8.2. Risk Faktörlerinin Azaltılması:

#### 8.2.1. Maruziyetten Kaçınma

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

**Tablo 1.** KOAH'da hasta eğitiminin bileşenleri

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

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

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

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

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

### 8.2.2. Sigaranın Bırakılması

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

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

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

**Tablo 3.** Fagerstrom Nikotin Tolerans Testi

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

#### SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

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

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

## **Sigara Bırakmada Uygulanan Farmakolojik Tedaviler**

### **1. Nikotin Yerine Koyma Tedavisi**

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

#### **1.a. Nikotin Bandı**

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

#### **1.b. Nikotin Sakızı**

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

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

#### **1.c. Nikotin Dil Altı Tableti**

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

#### **2. Bupropion HCl**

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

#### **3. Vareniklin**

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

**Tablo 4.** Sigara bırakma tedavisinde kullanılan birincil farmakolojik tedavi seçenekleri

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

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

### 8.3. Stabil KOAH Tedavisi:

Tedavinin başlıca amaçları:

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

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

kombinasyon tedavileri yer alır. Non-farmakolojik tedavi yaklaşımları ise; pulmoner rehabilitasyon (PR), uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), evde mekanik ventilasyon (EMV) ve cerrahi tedaviden oluşmaktadır. Uzun etkili  $\beta_2$  agonist (LABA) + inhaler kortikosteroid (İKS) düzenli kullanımının 3 yılda FEV<sub>1</sub> kaybını anlamlı olarak azalttığına gösterildiği TORCH çalışmasına [28] rağmen; çalışmaların çoğu günümüzde var olan ilaçların akciğer fonksiyonlarındaki kaybı önleyemediğini göstermektedir. Bu nedenle KOAH'da kullanılan ilaç tedavisi esas olarak semptomları ve/veya komplikasyonları azaltmaya yöneliktir.

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

#### 8.3.1. Farmakolojik Tedavi

Semptomatik olan hastalarda tedavinin temelini oluşturan bronkodilatatörler; gerektiğinde veya düzenli olarak, hastalığın her aşamasında kullanılmalıdır. Tedavi yanıtı değişkendir ve bu nedenle hastalar yakından izlenmelidir. Alevlenme sıklığı ve ağırlığı ile komplikasyonlar ayrıntılı bir şekilde değerlendirilerek tedavi bireysel olarak düzenlenmelidir. Tedaviye yanıt, kullanılan ilaçların etkinliğine, yan etkilerine, kişinin inhaler kullanma tekniğine ve ilaçlara uyumuna bağlıdır. Bazı hastalar  $\beta_2$  agonistlere, bazıları ise antikolinerjiklere daha iyi yanıt verir.

Herhangi bir ilaçla yapılan kısa süreli tedaviden sonra akciğer fonksiyonlarında kaydedilen değişiklik; semptomlar, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi gibi sonuçları öngörmeye yarar sağlamaz. Tedavi ile bronkodilatatör sonrası FEV<sub>1</sub>'de küçük çapta değişiklik olmasına karşın, sıklıkla akciğer hacimlerinde daha büyük değişiklikler olabilir ve bu durum hissedilen nefes darlığı şiddetinde azalmaya neden olur.

#### BRONKODİLATATÖRLER

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

- Semptomatik tedavinin temelini bronkodilatatörler oluşturur.
- Günümüzde kullanılan bronkodilatatörler; antikolinerjikler,  $\beta_2$  agonistler ve teofilindir.
- İnhalasyon yolu tercih edilmelidir.
- Tek grup ilaç yerine farklı grup ilaçların birlikte kullanımı, spirometri ve semptomlarda daha büyük değişiklik sağlar.
- Bronkodilatatör seçiminde ve kombinasyonlarda bireysel yanıtlar, yan etkiler ve ilaçların bulunabilirliği önemlidir.

#### Antikolinerjikler

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



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

#### Kısa etkili antikolinerjikler

İpratropium bromür:  $M_1$ ,  $M_2$  ve  $M_3$  reseptörlerinin seçici olmayan bir antagonistidir. Etkisi 30-60 dakikada başlar, 1-2 saat içinde maksimum düzeye ulaşır ve 6-8 saatte sonlanır. Doz-yanıt ilişkisi 6 sıkıma kadar devam eder [30]. Yapılan çalışmalarda ipratropium bromür içeren tedavi rejimlerinin KOAH'da yararlı olduğu; hem spirometrik değerleri, hem de yaşam kalitesini anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir [31]. Kısa etkili  $\beta_2$  agonistlerle birlikte kullanıldığında yan etki açısından anlamlı bir fark oluşturmaksızın daha etkilidir. Şu anda ülkemizde ipratropium bromürün ölçülü doz inhaler preparatı bulunmakta olup salbutamol ile kombine ölçülü doz inhaler ve nebulizasyon solüsyonları bulunmaktadır.

#### Uzun etkili antikolinerjikler

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

#### Antikolinerjiklerin yan etkileri

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

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

#### **Antikolinerjiklerle ilgili Öneriler:**

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

#### **$\beta_2$ agonistler**

$\beta_2$  agonistler, hücre içi cAMP'yi stimüle ederek bronş düz kas gevşemesine neden olur. Ayrıca potasyum kanal aktivasyonu ile de etki gösterir. Etki sürelerine göre kısa ve uzun etkili olarak tanımlanan  $\beta_2$  agonistler, hemen daima inhalasyon yoluyla verilmekle birlikte, oral ve parenteral preparatları da vardır.

#### Kısa etkili $\beta_2$ agonistler (SABA)

Inhalasyon yoluyla etkileri dakikalar içinde başlamakta, 15-30 dakikada maksimuma ulaştıktan sonra 4-6 saat sürmektedir. Doz-yanıt ilişkisi 8 sıkıma kadar devam etmektedir. Düzenli kullanımdan çok, gerektiğinde kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaktadır [39]. Kısa etkili  $\beta_2$  agonistlerle egzersiz sırasında nefes darlığında iyileşme ve dinamik hiperinflasyonda azalma gösterilmiştir [40].

#### Uzun etkili $\beta_2$ agonistler (LABA)

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

Formoterol ve salmeterol ile yapılan çalışmalarda; uzun etkili  $\beta_2$  agonistlerin bazal akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı, semptomları azalttığı, egzersiz kapasitesini arttırdığı, alevlenmeleri azalttığı ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [40-42].

Dokuz randomize klinik çalışmanın değerlendirildiği son bir meta-analizde; 3500 KOAH olgusunda, salmeterol ile daha az alevlenme, daha iyi yaşam kalitesi ve FEV<sub>1</sub>'de artış gözlenmiş, taşifilaksi ve ölüm bildirilmemiştir [43,44]. Cochrane'nin KOAH ve LABA'lar ile ilgili meta-analizinde; salmeterol ile FEV<sub>1</sub>'de ve sabah PEF değerlerinde plaseboya göre anlamlı artış elde edilmiş, yürüme mesafesinde fark gözlenmemiştir. Yaşam kalitesinde iyileşme, dispne skorunda azalma, daha az alevlenme oranı, daha az kortikosteroid ilaç kullanımı bildirilmiş, ölüm rapor edilmemiştir [45].

#### $\beta_2$ agonistlerin yan etkileri

Potansiyel kardiyovasküler komplikasyonlara rağmen, halen orta-ağır-çok ağır KOAH tedavisinin temel ilaçlarıdır. Terapötik dozlarda alındığında KOAH'da uzun etkili  $\beta_2$  agonistlerin güvenli oldukları gösterilmiştir [42].  $\beta_2$  agonistlere bağlı yan etkiler ekstrapulmoner beta adrenerejik reseptörlerin aktivasyonu sonucu genellikle dozla ilişkili ortaya çıkar. Yan etkiler; nebulizasyon ve oral formlarında inhaler formlarından daha sık gözlemlendiğinden, oral formlar mümkün olduğunca tercih edilmemelidir.

Temel yan etki, beta adrenerejik reseptörlerin direkt stimülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan tremordur. Kalp kasının  $\beta_2$  reseptörleri nedeniyle kontraktilete artışa, periferik vasküler dirençte azalmaya, kan basıncı ve kardiyak atım volümünde artışa neden olabilir. Taşikardi, palpitasyon ve QT aralığında uzama, en sık tanımlanmış kardiyak yan etkilerdir. Buna karşın son çalışmalarda, salmeterol ile tedavi edilen semptomatik KOAH olgularının 24 saatlik EKG'lerinde anlamlı fark görülmediği bildirilmiş [46], en azından bir büyük prospektif kohort çalışmada 1980-1997 yılları arasında izlenen 12090 olguda inhaler kısa etkili  $\beta_2$  agonist kullanan KOAH'lı hastalarda, kardiyak riskte artış gözlenmemiştir [47-49]. Hiperglisemi, hipokalemi ve hipomagnezemi,  $\beta_2$  agonistlere karşı gelişebilen akut metabolik yanıtlardır. Hipokalemi, yatkınlığı olan kişilerde kardiyak aritmi riskini artırabilir. Akut metabolik yanıtların düzenli stimülasyon ile azalması nedeniyle, uzun süreli tedavi alanlarda bu değişikliklerin klinik önemi fazla değildir [50].

#### $\beta_2$ agonistlerle ilgili öneriler:

- Kısa etkili  $\beta_2$  agonistler, tek başına veya kısa etkili antikolinergiklerle birlikte gereğinde kortikosteroidler olarak kullanılabilir.
- Uzun etkili  $\beta_2$  agonistler, solunum fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde iyileşme, dispne skorunda, alevlenme sayısında ve kortikosteroid ilaç kullanımında azalma sağlar.
- İdame tedavi sırasında hastalar yan etkiler açısından izlenmeli, özellikle kardiyovasküler ek hastalığı olanlarda dikkat edilmelidir.
- Oral formlarda yan etkilerin daha fazla görülmesi nedeniyle, öncelikle inhalasyon preparatları tercih edilmelidir.

#### Teofilin

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

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

#### Teofilinin yan etkileri

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

#### Teofilinle ilgili öneriler:

- Ağır ve çok ağır KOAH'da inhaler uzun etkili  $\beta_2$  agonistler ve antikolinergiklerin kullanılmasına rağmen semptomatik olan hastaların tedavisine yavaş salınımlı teofilin preparatları eklenebilir.
- Hastalar yan etki ve ilaç etkileşimleri açısından yakından izlenmeli, gereğinde plazma düzeyi kontrol edilmeli; yan etkilerin varlığında doz azaltılmalıdır.

**Tablo 5.** Teofilinin sık rastlanan yan etkileri

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

**Tablo 6.** Teofilin metabolizmasını etkileyen durumlar

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

**Bronkodilatatörlerin Kombine Kullanımı**

Uzun etkili  $\beta_2$  agonistlerle uzun etkili antikolinerjikler birlikte kullanıldıklarında, farklı etki mekanizması ve etki süreleri ile tek başına kullanımlarına göre daha iyi bir bronkodilatasyon sağlandığı belirtilmektedir [56-59].

Antikolinerjik ve  $\beta_2$  agonist kombinasyonuna oral teofilin eklenmesi ile, akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesinde daha fazla bir düzelme elde edilebilir [10]. KOAH'da kullanılan bronkodilatatör preparatlar Tablo 7' de gösterilmiştir.

**KORTİKOSTEROİDLER**

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

**İnhaler Kortikosteroidler (İKS)**

Ülkemizde; beklometazon, budesonid, flutikazon ve bunların  $\beta_2$  agonistlerle kombine preparatları vardır. İnhaler kortikosteroidlerin KOAH'da antiinflamatuvar etkinliği, astımdaki kadar belirgin değildir. KOAH'da tek başına kullanımları önerilmemektedir. Üç yıl süreli çok sayıda hastayı içeren, randomize-kontrollü, prospektif dört çalışma, tek başına İKS tedavisinin KOAH'ın doğal seyrini değiştirmedini göstermiştir [59,60]. FEV<sub>1</sub>'de az miktarda iyileşmeler görülmekle birlikte, hastalığın evresinden bağımsız olarak FEV<sub>1</sub> kaybını anlamlı derecede etkilememiştir. Ağır ve çok ağır KOAH'lı hastaları kapsayan ISOLDE çalışmasında ortalama alevlenme sayısında %25 azalma ve yaşam kalitesinde artış saptanmıştır [59]. Toplam 8390 katılımcıyı içeren, bir yıl ve daha uzun süreli, plasebo-kontrollü inhaler steroid çalışmalarının meta-analizinde; İKS kullanımı ile alevlenme sayısının plaseboya göre yılda %26 azaldığı, yaşam kalitesinin arttığı, ancak mortalitenin ve FEV<sub>1</sub> kaybının anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir [61]. Ancak bu meta-analiz, 6000 kişiyi içeren TORCH çalışmasını kapsamamaktadır. TORCH çalışmasında tek başına flutikazon grubuna randomize

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

**Klinik Çıkarımlar**

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

Daha önce inhaler kortikosteroid kullanan hastalarda tedavinin kesilmesi, FEV<sub>1</sub>'de bir miktar düşüş, semptomlarda artış ve orta şiddetteki alevlenmelerde artışa neden olabilir [63].

**Uzun Etkili Bronkodilatatörler ile İnhaler Kortikosteroidlerin Birlikte Kullanımı**

Ağır-çok ağır KOAH'lı 4118 olguyu içeren 6 randomize kontrollü çalışmanın sistematik incelenmesinde; KOAH'lı hastalarda tek cihazda glukokortikoid ve uzun etkili  $\beta_2$  agonist (İKS/LABA) kombinasyonunun tek tek komponentleri ve plasebo verilmesi ile elden edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır [64]. Kombinasyon tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında; semptomlarda, yaşam kalitesinde, alevlenmelerde ve akciğer fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ancak farklı kombinasyon tedavileri monoterapi ile karşılaştırıldığında değişken sonuçlar görülmüştür. TORCH çalışması ile Kardos ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen sonuç-



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

Etken madde	İnhaler	Nebülizatör solüsyonu	Oral**	Parenteral	Etki süresi
<b>Kısa etkili antikolinergikler</b>					
İpratropium bromür	-	250-500 mcg/2 ml (6-8 saatte 1-2 kere) Maksimum: 2 mg/gün	-	-	6-8 saat
<b>Uzun etkili antikolinergikler</b>					
Tiotropium	18 mcg, KTİ	-	-	-	24+ saat
<b>Kısa etkili <math>\beta_2</math>-agonistler</b>					
Salbutamol	100 mcg; ÖDİ 4-6 saatte, 1-2 kere	2.5 mg/2.5 ml 4-6 saatte, 1 kere	2-4 mg tablet (6-8 saatte 2-4 mg) 4-8 mg SR tablet 4-8 mg SR tablet	0.5 mg/ml, ampul	4-6 saat
Terbütalin	250 mcg; KTİ 4-6 saatte, 1-2 kere 4-6 saatte, 1-2 kere 4-6 saatte, 1 kere	-	(12 saatte, 4-8 mg) 2.5 mg tablet 5 mg durules tablet (12 saatte 1 tablet)	-	4-6 saat
<b>Uzun etkili <math>\beta_2</math>-agonistler</b>					
Salmeterol	25 mcg, ÖDİ 50 mcg, KTİ (12 saatte, 50-100 mcg) 12 mcg, ÖDİ	-	-	-	12+ saat
Formoterol	4.5 mcg, 9 mcg, 12 mcg, KTİ	-	-	-	12+ saat
<b>Kısa etkili <math>\beta_2</math>-agonist ve antikolinergik kombinasyonu</b>					
Salbutamol/ İpratropium	100 mcg/ 20 mcg (6 saatte 2 kez)	2.5 mg/ 0.50 mg (6-8 saatte 1 kez)	-	-	6-8 saat
<b>Metilksantinler</b>					
Teofilin	-	-	100, 200, 300 mg (12 saatte 1)	200 mg/100 ml ve 400 mg/ 500 ml solüsyon	12-24 saat

\* : Ülkemizde bulunmayan preparatlar dahil edilmemiştir

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

KTİ: Kuru toz inhaler

ÖDİ: Ölçülü doz inhaler

**Tablo 8.** KOAH'da inhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroid preparatları

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

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

lar; salmeterol/flutikazon kombinasyonunun alevlenmeleri azalttığını ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermiş, bu kombinasyon tedavisinin plasebo ve monoterapiye üstünlüğünü doğrulamıştır [62,65]. TORCH çalışmasında istatistiksel anlamlık saptanmasa da ( $p=0.052$ ), üç yıllık izlemde mortalitede azalma eğilimi gözlenmiştir [62]. Ek olarak yapılan subgrup analizinde, FEV<sub>1</sub> değeri %50-60 arasında olan orta KOAH'da, alevlenme sıklığını azaltma, yaşam kalitesini artırma etkileri yanında, FEV<sub>1</sub> kaybını anlamlı derecede yavaşlattığı gösterilmiştir [28]. Flutikazon/salmeterol (500/50 mcg) ile tiotropiumu karşılaştıran çift kör randomize kontrollü 2 yıllık INSPIRE çalışmasında; toplam alevlenme sıklığında benzer düzeyde azalma gözlenmekle birlikte tiotropium grubunda, çalışmadan daha çok hasta ayrılmış ve İKS/LABA kombinasyon grubunda yaşam kalitesi üzerinde az da olsa istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür. Mortalite oranları da, İKS/LABA kombinasyon grubunda %3, tiotropium grubunda %6 olarak bildirilmiştir [66].

Orta-çok ağır KOAH'lı olgularda tiotropiuma salmeterol veya salmeterol/flutikazon kombinasyonunun eklendiği bir çalışmada; akciğer fonksiyonlarında, yaşam kalitesinde ve hastaneye yatış oranlarında iyileşme sağlandığı ancak alevlenmelerin azalmadığı bildirilmiştir [67]. Ağır-çok ağır KOAH'lı hastaların (FEV<sub>1</sub> < %50) katıldığı 12 haftalık randomize, çift-kör, paralel grup çalışmada; tiotropiuma eklenen budesonid/formoterol (360/9 mcg) tedavisi ile akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesinde iyileşme, semptomlarda ve kurtarıcı ilaç kullanımında azalma sağlanmıştır [58].

#### Yan Etkiler

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

## BASAMAK TEDAVİSİ

Hastalığın ağırlığını değerlendirmede tek başına FEV<sub>1</sub> yeterli bir kriter olmamakla birlikte, pratik olması nedeniyle tercih edilmektedir. KOAH'lı hastaların izleminde, hastalık progresyonu ve komplikasyon gelişimini değerlendirmeye yönelik diğer ölçütlerle birlikte ele alınması uygun olur.

### Genel Önlemler

Hastalığın her evresinde risk faktörlerinden kaçınmak çok önemlidir. Sigara kullanımı en önemli risk faktörü olduğu için sigara kullanma öyküsü her klinik muayenede mutlaka sorulmalıdır. Yıllık FEV<sub>1</sub> kaybını azaltabilen en ucuz, etkin ve kanıtlanmış tek yöntem, sigaranın bırakılmasıdır. Pasif içiciliğin de mutlaka sorgulanması ve engellenmesi gerekmektedir. Mesleki maruziyetin KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle işyeri ortamını iyileştirme çalışmalarına hız verilmelidir. Bazı gelişmekte olan ülkelerde ve Türkiye'de yapılan çalışmalarla biomas dumanına maruziyetin, KOAH riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı gösterilmiştir [71]. Tanı konulduğu andan itibaren, iyi havalanmayan iç ortamlarda tezek başta olmak üzere her türlü biomas yakıt dumanı maruziyetinin engellenmesi gerekmektedir. Sigaranın bırakılması, hava yollarına zarar veren irritan madde ve gazlara maruziyetin sonlandırılması durumunda hastalığın seyrinde gerçek bir değişim sağlanabilmektedir. Dolayısıyla bu risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, KOAH tedavisindeki başarının temel ögesidir.

Tüm KOAH hastalarına yıllık profilaktik influenza aşılması önerilmektedir. Ülkemizde sonbaharda (Eylül-Kasım) tek doz olarak uygulanan influenza aşısı, influenza hastalığına yakalanma, komplikasyon ve ölüm oranlarını yaklaşık %50 önleyebilmektedir. Altmış beş yaş üstü ve/veya FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin %40'ın altında olan hastalara ek olarak polisakkarit pnömokok aşısı yapılmalıdır [68].

### Evre I (Hafif) KOAH

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

### Evre II (Orta) KOAH

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

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

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

**Evre III (Ağır) KOAH**

Semptomları sürekli olan fakat yılda birden fazla alevlenme geçirmeyen hastalarda; maksimum bronkodilatasyonun sağlanması ve hiperinflasyonun azaltılması için, uzun etkili antikolinerjik ve uzun etkili β<sub>2</sub> agonistler tek başlarına veya birlikte kullanılmalıdır. Bu kombinasyona rağmen kalıcı dispnesi olan ve yılda birden fazla atak geçiren hastalarda, tedaviye inhaler kortikosteroid eklenmelidir (Tablo 9). Gerektiğinde semptomların acil olarak giderilmesi amacıyla kısa etkili β<sub>2</sub> agonistler kullanılabilir. Uzun etkili antikolinerjik + uzun etkili β<sub>2</sub> agonist + inhaler kortikosteroid kullanılmasına rağmen semptomları devam eden hastalarda, bronkodilatasyon sağlayacak dozda oral teofilin preparatları eklenebilir. Ancak böyle bir durumda teofilinin serum düzeyinin, yan etkilerinin ve olası ilaç etkileşimlerinin yakından izlenmesi gerekir.

**Evre IV (Çok Ağır) KOAH**

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

**İlaç Kullanımında Önerilen İnhalasyon Teknikleri**

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

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

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

**İmmünoregülatörler**

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

**Alfa-1 antitripsin tedavisi**

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

rın, FEV<sub>1</sub> değeri %35-60 arasında olan KOAH hastaları olduğu bildirilmektedir [74].

### Antibiyotikler

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

### Antitussifler

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

### Vazodilatatörler

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

### Narkotikler (morfin)

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

## 8.3.2. Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri

### PULMONER REHABİLİTASYON

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

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

### Değerlendirme ve izlem

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

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

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

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

### Hastaların seçimi ve programın yapılandırılması

Pulmoner rehabilitasyon gerekliliğini; düşük FEV<sub>1</sub> düzeyi ya da hipoksemi gibi fizyolojik bozukluğun ciddiyeti değil, hastanın semptomatik olması, egzersiz performansı ve yaşam kalitesinde azalma gibi solunum fonksiyonları ile zayıf korelasyon gösteren veriler belirler. Pulmoner rehabilitasyona daha çok ilerlemiş hastalığı olan olgular yönlendirilmekte olup, bu hastalar PR'den daha çok yarar gören grubu oluşturmaktadır. Bununla birlikte, olguların erken evrede yönlendirilmesi "sigaranın bırakılması ya da yüksek yoğunlukta egzersiz yaptırılması" gibi koruyucu stratejilerin daha etkin uygulanmasına ve idame egzersiz programlarına daha uzun süreli katılımına olanak sağlar. Pulmoner rehabilitasyona aday olgu motive olmalı ya da edilebilmelidir. Rehabilitasyon programına katılımı önemli bir ulaşım sorunu olmamalı, program amacını ve eğitim içeriğini anlayabilmelidir. Pulmoner rehabilitasyon programlarında hasta seçiminde; rehabilitasyonu engelleyecek eşlik eden artrit, ciddi nörolojik, bilişsel, psikiyatrik hastalık ve egzersiz eğitimi için risk oluşturan, stabil olmayan kardiyovasküler hastalık varlığı dışlama kriteridir. Aktif sigara içimi, PR programlarına hasta alımında kontrendikasyon değildir. Pulmoner rehabilitasyon etkinliğinin sigara içenlerle içmeyenlerde benzer olduğu gösterilmiştir. Ancak sigara bıraktır-

**Tablo 10.** KOAH'da pulmoner rehabilitasyonun tedaviye katkıları

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

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

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

**PULMONER REHABİLİTASYON ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

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

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

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

Pulmoner rehabilitasyonun bileşenleri

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

Egzersiz eğitimi

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

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

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

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

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

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

#### *Eğitim*

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

#### *Nütrisyonel değerlendirme ve destek*

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

#### *Psikososyal değerlendirme ve destek*

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

### **UZUN SÜRELİ OKSİJEN TEDAVİSİ (USOT)**

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

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

#### **Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları**

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

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

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

#### **Oksijen verme yöntemleri**

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

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

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



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

#### Uçak yolculuğunda oksijen kullanımı

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

#### EVDE UZUN SÜRELİ MEKANİK VENTİLASYON (USMV)

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

#### CERRAHİ TEDAVİ

KOAH' için uygulanan cerrahi girişimler:

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

#### Büllektomi

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

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

#### Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi (AVAC)

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

**Tablo 12.** AVAC için endikasyon ve kontrendikasyonlar

Kriter	Endikasyon	Kontrendikasyon
<b>Klinik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaş ≤ 75</li> <li>Pulmoner rehabilitasyon dahil optimal medikal tedaviye rağmen düzelememe</li> <li>3-6 aylık sigarasız dönem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaş &gt; 75</li> <li>5 yıllık mortalitesi %50'nin üzerinde olan ek hastalık</li> <li>Ciddi koroner arter hastalığı</li> <li>Pulmoner hipertansiyon (sistolik &gt; 45 mmHg, ortalama &gt; 35 mmHg)</li> <li>Ciddi obezite veya kaşeksi</li> <li>Geçirilmiş toraks operasyonu, plöredez öyküsü, göğüs deformitesi</li> </ul>
<b>Fizyolojik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronkodilatatör sonrası FEV<sub>1</sub>'in beklenenin %35-40 altında olması</li> <li>Rezidüel volüm &gt; beklenenin %200-250</li> <li>Total akciğer kapasitesi &gt; beklenenin %120</li> <li>DLCO &lt; beklenenin %50</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FEV<sub>1</sub> &gt; beklenenin %50</li> <li>Rezidüel volüm &lt; beklenenin %150</li> <li>Total akciğer kapasitesi &lt; beklenenin %100</li> <li>DLCO &lt; beklenenin %10</li> <li>PaCO<sub>2</sub> &gt; beklenenin 50-60 mmHg</li> <li>Rehabilitasyon sonrası 6 dk yürüme testinde 180 m'den az yürüme</li> </ul>
<b>Görüntüleme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akciğer grafisinde hiperinflasyon</li> <li>Tomografide üst loblarda belirgin ciddi heterojen amfizem</li> <li>Sintigrafide hedef rezeksiyon bölgeleri var</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperinflasyon yok</li> <li>Minimal amfizem veya ciddi homojen amfizem</li> <li>Sintigrafide hedef rezeksiyon bölgeleri yok</li> </ul>

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

### Akciğer Transplantasyonu

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

### ÖZEL DURUMLAR

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

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

### Preoperatif Değerlendirme Prensipleri

#### Anamnez ve fizik bakı

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

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

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

**Mutlak Kontrendikasyonlar:**

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

**Aday Seçiminde Hastalığa Özgü Kriterler**

- prebronkodilatatör FEV<sub>1</sub> < % 25 (beklenen) ve/veya istirahat, oda havası PaCO<sub>2</sub> > 55 mmHg ve/veya uzun süreli oksijen tedavisi gerektiren ilerleyici kötüleşme ile birlikte yüksek PaCO<sub>2</sub>
- İlerleyici kötüleşme ile birlikte yüksek pulmoner arter basıncı

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

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

**Arteriyel Kan Gazı:** Arteriyel kan gazı incelemesi, kronik bir akciğer hastalığı olan olgularda yapılmalıdır. FEV<sub>1</sub> değeri < %50 olgularda, arteriyel kan gazı analizi yapılmalıdır. PaCO<sub>2</sub> düzeyi 45 mmHg'nın üzerinde olan olgularda, postoperatif morbidite yüksek olabilmektedir [96].

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

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

**Postoperatif Pulmoner Komplikasyonlar**

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

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

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

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

#### 8.4. KOAH'da Alevlenmeler

##### ÖNEMLİ NOKTALAR

- Alevlenmelerin morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Sık alevlenme, KOAH'lı hastanın yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır.
- KOAH'lı hastanın optimum düzeyde bakımının sağlanabilmesi için, alevlenmelerin önlenmesi ve tedavi edilmesi kritik öneme sahiptir.
- Alevlenmelerin etyolojisinde en sık trakeobronşiyal enfeksiyonlar (%50-70) ve hava kirliliği (%10) rol oynamaktadır.
- KOAH alevlenmelerinin tedavisinde; kısa etkili inhaler bronkodilatörler (özellikle inhaler  $\beta_2$  agonistler ve/veya antikolinerjikler), teofilin ve sistemik kortikosteroidler (tercihen oral) kullanılır.
- Nefes darlığında artış, balgam miktarında artış ve pürülan balgam semptomlarının; üçüne sahip hastalara antibiyotik tedavisi başlanması, iki semptomu olanlarda antibiyotik seçeneğinin dikkate alınması, bu iki semptomdan biri balgam pürülansı ise antibiyotik verilmesi önerilmektedir.
- Solunum yetmezliği gelişen olgularda noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulaması ile asidozda düzelmeye, PaCO<sub>2</sub>'de düşme, solunum sayısında azalma, hastanede kalma süresinde kısalma, entübasyon ve mortalite oranlarında azalma sağlanmaktadır.

#### 8.4.1. Alevlenme Tanımı

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

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

#### 8.4.2. Alevlenmelerin Etiyolojisi

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

#### KOAH'da alevlenme nedenleri Enfeksiyonlar

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

**Tablo 14.** KOAH alevlenmelerinde enfeksiyöz etkenler

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

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

**Tablo 15.** KOAH alevlenmelerinin gruplandırılması

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

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

**Tablo 16.** KOAH alevlenme şiddetine göre yapılması önerilen tanısal işlemler

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

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

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

#### Çevresel etkiler

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

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

#### 8.4.3. Alevlenmenin Değerlendirilmesi

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

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

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

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



**Tablo 17.** KOAH alevlenmelerinde hastanede değerlendirme ya da yatış endikasyonları

- Yeni ortaya çıkan fizik bulgularının (siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma, aritmi vb.) saptanması
- KOAH'ın şiddetli olması veya halen evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması
- Alevlenmelerin başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi
- Yüksek risk oluşturan akciğer (pnömoni vb.) veya akciğer dışı eşlik eden hastalık durumunun (kalp hastalığı, diabetes mellitus vb.) olması
- Sık alevlenmelerinin olması
- Yeni ortaya çıkan aritmilerin olması
- Tanıda belirsizlik
- İleri yaş
- Evde tedavi koşullarının olmaması, yalnız yaşama, hastalıkla başa çıkamama veya evde yeterli destek olmaması
- Arteriyel kan gazlarında pH < 7.35 veya PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg veya SaO<sub>2</sub> < %90 bulunması
- Genel durum veya aktivite seviyesinin kötü olması veya yatağa bağlı bulunması
- İstirahat halinde ani nefes darlığı gelişmesi ya da yaşamsal bulgularda değişiklik gibi semptomların yoğunluğunda belirgin bir artış

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

#### 8.4.4. Alevlenmede Tedavi Yaklaşımı

##### EVDE TEDAVİ

Alevlenme sırasında hastanın önceden kullanmakta olduğu bronkodilatatör ilaçların, tercihan inhaler kısa etkili β<sub>2</sub> agonistlerin (SABA) dozu ve sıklığı artırılır. Semptomların durumuna göre inhaler kısa etkili antikolinergik (SAAC) ilaç eklenir ya da dozu artırılır [108]. Hastanın önceden almadığı uzun etkili bronkodilatatör varsa, tedaviye eklenebilir.

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

semi düzeltir. Ayrıca erken nöks riskini ve tedavi başarısızlığını azaltır. Hastanın başlangıç FEV<sub>1</sub> değeri %50'nin altında ise, bronkodilatatörler yanında 7-10 gün boyunca 30-40 mg/gün prednizolon önerilmektedir.

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

##### HASTANEDE TEDAVİ

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

Tüm ciddi KOAH alevlenmelerinde arteriyel kan gazlarına bakılmalıdır. Hasta acil servise getirildiğinde, solunum yetmezliği hemen değerlendirilerek oksijen desteği sağlanmalı ve yaşamı tehdit edici nitelikte bir alevlenme söz konusu ise yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlenmelidir. Hiperkapni ve asidoz ile seyreden solunum yetmezliği hem başlangıçta, hem de izleyen 12 aylık dönemde yüksek mortalite göstergesidir. Mekanik ventilasyon uygulanmayan ve pH > 7.30 olanlarda mortalite %15 iken, pH < 7.30 olanlarda %27 bulunmuştur [109]. KOAH alevlenmelerinde oksijen tedavisinin amacı yeterli oksijenasyonun (PaO<sub>2</sub> > 60mmHg veya SaO<sub>2</sub> %90) sağlanmasıdır. Oksijen tedavisi uygulanan hastalarda, PaCO<sub>2</sub> ve pH düzeyleri için arteriyel kan gazlarının takibi gerekir. Hastaneye yatan KOAH alevlenmelerinde kısa etkili bronkodilatatörler kullanılır. Hastanedeki tedavide de hastanın önceden almakta olduğu bronkodilatatörlerin dozu ve/veya sıklığı artırılır. Doz arttırımı sırasında hastalar yan etkiler açısından yakından izlenmelidir. Hastalarda istenen klinik düzelmelerin sağlandığı ve anlamlı ilaç yan etkilerinin çıkmadığı doz hedeflenmelidir. Stabil KOAH'da SABA ve SAAC'lerin kombine kullanılması durumunda, FEV<sub>1</sub>'de her bir ilacın tek başına yaptığı etkiden daha fazla artış sağlandığı gösterilmiştir.



**Tablo 18.** Enfektif KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavi önerileri

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

<sup>1</sup> Sıralamada öncelik yoktur.

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

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

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

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

<sup>6</sup> Üçüncü kuşak non-pseudomonal sefalosporinler; seftriakson, sefotaksim

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

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

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

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

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

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

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

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

#### KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımı

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

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

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

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

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

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

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

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

Artmış öksürük ve pürülan balgam ile seyreden KOAH alevlenmelerinde antibiyotiklerin etkinliğini araştıran çalışmaların derlendiği bir meta-analizde; antibiyotiklerin mortaliteyi %77 ve tedavi başarısızlığı oranını %53 azalttığı, ancak diyare insidansında küçük bir artışa neden olduğu belirlenmiştir [125]. Antibiyotik kullanımı alevlenme nüksünü de anlamlı düzeyde azaltmaktadır [126]. Antibiyotikler genel olarak, hava yolu obstrüksiyonunun ve alevlenmenin şiddetli olduğu olgularda, daha yararlı olmaktadır [115,127]. Tedavi başarısızlığı ve alevlenme nüksü riski yüksek olan olgularda, daha yoğun antibiyotik tedavisi önerilmektedir [128]. Bu risk faktörleri; ileri yaş (>65), ciddi hava yolu obstrüksiyonu (FEV<sub>1</sub> < %50), önceki yılda üçten fazla alevlenme öyküsü ve komorbiditelerdir (özellikle kalp hastalığı) [115,129]. Bu hastalarda yapılmış birkaç çalışmada; moksifloksasin, levofloksasin (750 mg/gün) ya da gemifloksasin kullanımı ile diğer antibiyotikler (amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asid, azitromisin, klaritromisin) karşılaştırıldığında, klinik başarı oranında farklılık olmamakla birlikte, semptomlarda daha hızlı düzelme, daha yüksek oranda bakteriyel eradikasyon ve buna bağlı olarak bir sonraki alevlenmeye dek geçen sürede uzama gözlenmiştir [115,130-135].

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

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

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

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

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

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

**Tablo 21.** KOAH alevlenmelerinde yoğun bakım birimine yatış endikasyonları

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

#### Alevlenmelerde yoğun bakım endikasyonları

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

#### KOAH alevlenmelerinde mekanik ventilasyon endikasyonları

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı ve paradoksal abdominal hareketlerin gözlemlendiği orta şiddette ya da şiddetli nefes darlığı
- Orta şiddette veya şiddetli asidoz (pH < 7.35) ve/veya hiperkapni (PaCO<sub>2</sub> > 45mmHg)
- Solunum sayısı > 24/dakika

NIMV için dışlanma ölçütleri

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

**Tablo 23.** İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları

- NIMV başarısızlığı (veya bunun için uygun olmaması)
- Solunum sayısı > 35/dakika
- Hayatı tehdit eden hipoksemi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200)
- Ciddi asidoz (pH < 7.25) ve hiperkapni (PaCO<sub>2</sub> > 60mmHg)
- Solunumun durması
- Bozulmuş mental durum
- Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetersizliği)
- Diğer komplikasyonlar (metabolik bozukluk, sepsis, pnömoni, barotrauma, masif pulmoner emboli)

**Tablo 24.** KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburculuk kriterleri

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

**Hastaneden taburculuk ve izlem kriterleri**

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

**KAYNAKLAR**

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

6. Blanc PD, Toren K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 251-7.
7. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Employment by Industry and Occupation in the US Population: A Study of Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 738-46.
8. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007; 357: 23-38.
9. Lippmann M. Health effects of airborne particulate matter. *N Engl J Med* 2007; 357: 2395-402.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
11. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *JAMA* 1994; 272: 1497-505.
12. Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, Ross BB. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 115-22.
13. Aytemur Solak Z, Kaçmaz Başoğlu Ö, Erdiç E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olgularında Sigarayı Bırakma Başarısı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54: 43-50.
14. Tütün kontrolü ve sigara bırakma tedavisi. *Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi* 2009. <http://www.toraks.org.tr/pdf/HEB.pdf>
15. Fiore M, Baker T, Jaen C, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, Md: US Department of Health & Human Services, Public Health Service; 2008.
16. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO, et al. The fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom tolerance questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86: 1119-27.
17. Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29: 390-417.
18. Jimenez-Ruiz C.A. Pharmacological treatment for smoking cessation. *Eur Respir Mon* 2008; 42: 74-97.
19. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000146.
20. Koplan KE, David SP, Rigotti NA. Smoking cessation. *BMJ* 2008; 336: 217.
21. Roddy E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ* 2004; 328: 509-11.
22. Settle Jr. EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4): 32-6.
23. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571-5.
24. Uzaslan E. Farmakolojik tedavi II –Nikotin içermeyen farmakoterapi. In: Aytemur ZA, Akçay Ş, Elbek O. Ed. *Tütün ve Tütün Kontrolü*. Toraks Kitapları. İstanbul: Aves 2010: 467-73
25. Tashkin DP, Rennard S, Hays TJ, Ma W, Lee TC. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). American College of Chest Physicians Annual Congress 2009, p 450 (abstract).
26. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4  $\beta_2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
27. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4  $\beta_2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
28. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59-68.
29. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
30. Restrepo RD. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir Care* 2007; 52: 833-51.
31. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3. Art No.: CD006101.
32. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1136-42.
33. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002876.
34. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
35. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 371: 1171-8.
36. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm197649.htm> (Erişim tarihi 07/Mart/2010)
37. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 948-55.
38. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130: 1695-703.
39. Cook D, Guyatt G, Wong E, et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 85-90.
40. Mahler DA. The effect of inhaled  $\beta_2$ -agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S298-S303.



41. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Roriguez-Roisin R. Safety of Long-Acting  $\beta$  agonists in Stable COPD. A Systematic Review. *Chest* 2008; 133: 1079-87.
42. Sovani MP, Whale CI, Tattersfield AE. A benefit-risk assessment of inhaled long-acting  $\beta_2$ -agonists in the management of obstructive pulmonary disease. *Drug Safety* 2004; 27: 689-715.
43. Stockley RA, Whitehead PJ, Williams MK. Improved outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with salmeterol compared with placebo/usual therapy: results of a meta-analysis. *Respir Res* 2006; 7: 147-57.
44. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta Analysis: Anticholinergics, but not  $\beta$ -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1011-9.
45. Appleton S, Poole P, Smith B, et al. Long-acting  $\beta_2$ -agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3.
46. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled  $\beta_2$ -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1087-92.
47. Costello J. Cardiac effects of  $\beta_2$ -agonists in patients with COPD. *Chest* 1998; 114: 353-4.
48. Bremner P, Burgess CD, Crane J, et al. Cardiovascular effects of fenoterol under conditions of hypoxaemia. *Thorax* 1992; 47: 814-7.
49. Suissa S, Assimes T, Ernst P. Inhaled short acting  $\beta$  agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax* 2003; 58: 43-6.
50. Gelmont DM, Balms JR, Vee A. Hypokalemia induced by inhaled bronchodilators. *Chest* 1988; 94: 763-6.
51. Umut S, Gemicioğlu B, Yildirim N, Barlas, Ozuner Z. Effect of theophylline in chronic obstructive lung disease. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutic Toxicology* 1992; 30: 149-52.
52. Kongragunta VR, Druz WS, Sharp JT. Dyspnea and diaphragmatic fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 662-7.
53. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, paralel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11: 603-10.
54. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 334-9.
55. [www.copd.versorgungsleitlinien.de](http://www.copd.versorgungsleitlinien.de)
56. Cazzola M, di Marco F, Santus P, et al. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 35-9.
57. Cazzola M, Centanni S, Santus P, et al. The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. *Respir Med* 2004; 98: 1214-21.
58. Welte T. Optimizing treatment for COPD: new strategies for combination therapy. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1136-49.
59. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54: 287-8.
60. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-90.
61. Yang IA, Fong KM, SimEH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr18; 2: CD002991.
62. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
63. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358-63.
64. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003794.
65. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 144-9.
66. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
67. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferguson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-55.
68. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society Recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update. *Can Respir J* 2007; 14(suppl B): 5B-32B.
69. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroids use in chronic obstructive pulmonary disease and risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162-6.
70. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374: 712-9.
71. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E. ve ark. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99: 93-8.
72. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: p. CD001287.
73. Zeng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013-8.
74. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451-62.



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

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

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

## 9. SÜREKLİ İZLEM VE DEĞERLENDİRME

### ÖNEMLİ NOKTALAR

- KOAH'da: hastalığın progresyonu, komplikasyonların gelişimi, farmakoterapi, alevlenmeler ve komorbiditeler sürekli değerlendirilmeli, izlenmelidir.
- KOAH'da tedavi hedeflerinin karşılanıp karşılanmadığına sürekli izlemele karar verilmelidir. Düzenli takiplerle; risk faktörlerine maruziyet (özellikle sigaraya), hastalığın progresyonu ve komplikasyonlar, farmakolojik tedavi (uygun doz, doğru ve düzenli kullanım, yan etkiler), nonfarmakolojik tedavi (pulmoner rehabilitasyon, oksijen tedavisi, non-invaziv mekanik ventilasyon), alevlenmeler ve ek hastalıklar izlenmelidir.

**Tablo 1.** KOAH'da prognostik öneme sahip parametreler (7-22)

- FEV<sub>1</sub>
- Alevlenme sayısı ve şiddeti
- Hastane yatış sıklığı
- İleri yaş
- Vücut kitle indeksi (VKİ)
- Arteriyel kan gazları
- Uzun süreli oksijen tedavisi
- İnspiratuvar kapasite/total akciğer kapasitesi
- MMRC dispne ölçeği
- BODE indeksi (VKİ- FEV<sub>1</sub>- MMRC- 6DYT)
- Maksimal oksijen tüketimi
- Pulmoner hipertansiyon
- Yaşam kalitesi
- Oral kortikosteroid kullanımı
- Komorbiditeler
- Egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme mesafesi, artan hızda mekik yürüme testi)

### 9.1. Progresyon ve Komplikasyon Gelişiminin İzlenmesi

Hastalık seyrini izlemede rutin olarak kullanılacak parametreler üzerinde kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. FEV<sub>1</sub> ölçümü hastalık progresyonunun izlenmesinde en sık kullanılan parametredir [1-3]. FEV<sub>1</sub>'de hızlı azalma; aktif olarak sigara içenlerde ve sık alevlenme geçiren hastalarda görülmektedir ve hızlı FEV<sub>1</sub> kaybı mortalitenin belirleyicisidir [4-6]. Prognostik öneme sahip olduğu gösterilen diğer parametreler Tablo 1'de gösterilmektedir [7-22].

Özellikle semptomlar, yıllık FEV<sub>1</sub> kaybı ve BODE indeksi izlemede sıklıkla kullanılmaktadır. İzlem sıklığı hastalık durumuna, seyrine ve sağlık sistemine göre belirlenmelidir [2,13,23,24]. Hafif ve orta KOAH'da yılda en az bir kez kontrol yapılması uygundur. Hastanın durumuna göre gerekirse daha sık kontrol planlanabilir. Ağır-çok ağır KOAH'da ise yılda en az 2 kontrol yapılmalıdır [23,25]. Tablo 2'de hafif-orta-ağır-çok ağır KOAH'lı hastalarda izlemede hastalık progresyonu ve komplikasyon gelişimini değerlendirmeye yönelik öneriler görülmektedir [7-22].

**Egzersiz testi:** Altı dakika yürüme testi, artan hızda mekik yürüme testi, kardiyopulmoner egzersiz testi gibi farklı yöntemler vardır. Altı dakika yürüme testi; genel, pulmoner, kardiyovasküler ve kas sistemlerinin entegre cevabını değerlendirir. Günlük fiziksel aktiviteler için fonksiyonel egzersiz düzeyini yansıtır. Ağır ve çok ağır KOAH'da sadece solunum fonksiyon testlerinin kullanılması ile saptanamayan klinik değişikliklerin tanımlanmasında yardımcıdır ve prognozun değerlendirilmesinde yararlıdır [19].

**Elektrokardiyografi:** Kor pulmonale tanısında yardımcı inceleme olarak önemlidir. Ayrıca kardiyovasküler komorbiditelerin tanı ve izleminde önemlidir.

**Tablo 2.** KOAH'lı hastaların izleminde hastalık progresyonu ve komplikasyon gelişimini değerlendirmeye yönelik öneriler

Hafif-orta KOAH	Ağır-çok ağır KOAH
<b>Klinik değerlendirme</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sigara içme durumu ve bırakma isteğinin sorgulanması</li> <li>• Semptomların değerlendirilmesi</li> <li>• Ek hastalıklar ve komplikasyonların varlığının fizik muayene ve gerekli ek tetkiklerle incelenmesi</li> <li>• Pulmoner rehabilitasyon (eğitim, egzersiz programı, beslenme, psikososyal destek)</li> <li>• Farmakolojik, nonfarmakolojik tedavinin değerlendirilmesi</li> <li>• Alevlenmelerin değerlendirilmesi</li> <li>• Komorbiditelerin değerlendirilmesi</li> </ul>	
Uzun süreli oksijen tedavisi ihtiyacı	
<b>Ölçümler</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub></li> <li>• VKİ</li> <li>• MMRC dispne ölçeği</li> </ul>	
<b>AKG</b> (FEV <sub>1</sub> < beklenenin %50'si, SaO <sub>2</sub> < %90 ise) <b>6 dakika yürüme mesafesi</b> (yılda bir kez)	

**Ekokardiyografi:** Fizik muayenede boyun ven dolgunluğu, alt ekstremitelerde ödem gibi kor pulmonaleyi düşündüren yeni bulgular geliştirse, ekokardiyografi ile kor pulmonale tanısı konulur ve takibi yapılır.

**Akciğer grafisi:** Komplikasyonlar ve hemoptizi gibi yeni semptomlar ortaya çıkarsa, radyolojik inceleme gerekir.

**Hematokrit:** Kronik hipoksemi, polistemiye (hematokrit > %55) yol açabilir. Anemi tahmin edilenden daha fazladır (%10-15). Uzun süreli oksijen tedavisi alan hastalarda, düşük hematokrit değerleri prognozu olumsuz etkilemektedir. Hematokrit < %35'in altında olan hastalarda, hem sağ kalım süresinde kısalma, hem de hastaneye yatış sıklığında artış görülmektedir [26].

**Nütrisyonel Durum:** Vücut kitle indeksinde azalma ( $VKİ < 21 \text{kg/m}^2$ ) mortalite için bir risk faktörü olduğundan, kaşektik hastaların yakından takip edilmesi ve pulmoner rehabilitasyon programı kapsamında beslenmenin düzenlenmesi gerekir [27]. Yağsız vücut kitlesi (fat free Mass; FFM) ölçümüne göre kas yıkımı hakkında bilgi edinmek mümkündür. Bunun için belirlenen YVK indeks eşik değerleri; erkekler için <  $16 \text{kg/m}^2$ , kadınlar için <  $15 \text{kg/m}^2$  olarak kabul edilmektedir [28].

**Solunum kas fonksiyonları:** Maksimum inspiratuvar ve ekspiratuvar ağız içi basınç ölçümleriyle, solunum kas fonksiyonları değerlendirilebilir. Solunum fonksiyon testiyle açıklanamayan nefes darlığı veya hiperkapni varlığında ve periferik kas güçsüzlüğünden şüphelenilen durumlarda, inspiratuvar kas gücü ölçümleri yapılması önerilir [1].

**Uyku çalışması:** Solunum fonksiyon testlerinde hafif dereceli akım kısıtlanması olan hastalarda, hipoksemi veya sağ kalp yetmezliği olması durumunda veya obstrüktif uyku apne sendromunu düşündüren semptomlar varsa, uyku çalışması yapılması düşünülebilir [1].

## 9.2. Farmakoterapinin İzlenmesi

Hastanın kullandığı ilaçların dozları, yan etkileri, semptom kontrolü ve tedaviye uyumları değerlendirilmelidir.

## 9.3. Alevlenmelerin İzlenmesi

Alevlenmelerin sıklığı, şiddeti, nedenleri ve nerede tedavi edildikleri (evde, hastanede/acil serviste veya yoğun bakımda), antibiyotik, sistemik steroid kullanımı ve mekanik ventilasyon desteği değerlendirilmelidir.

## 9.4. Komorbiditelerin İzlenmesi

Ek hastalıklar yaşam kalitesini, morbiditeyi ve mortaliteyi olumsuz yönde etkiler. Diğer taraftan KOAH'ın kendisi de ek hastalıkların seyrini olumsuz yönde etkileyerek morbidite ve mortaliteyi artırır. Bu nedenle komorbiditelere yönelik koruyucu yaklaşım, erken tanı ve tedavi önemlidir.

## İzlemde uzmana yönlendirme endikasyonları [1]

- Tanıda şüphe varsa
- Semptomlar kırk yaş altında başladıysa (alfa-1 antitripsin eksikliği)
- Semptomlar hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti ile örtüşmüyorsa
- FEV<sub>1</sub>'de hızlı düşüş varsa (iki yıllık izlemde yılda  $\geq 80 \text{ml}$  düşüş)
- Sık alevlenme (yılda  $\geq 2$ )
- Ciddi ek hastalıklar veya komplikasyonlar varsa
- Oksijen tedavisi (evde veya ambulatuvar) düşünülüyorsa
- Pulmoner rehabilitasyon düşünülüyorsa
- Hastalığa yönelik cerrahi girişimler (bülektomi, akciğer volüm azaltıcı cerrahi, transplantasyon) söz konusu ise hasta uzmana yönlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2009 (update) www.goldcopd.com
2. Bellamy D, Bouchard J, Henrichsen S, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) guidelines: management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Prim Care Respir J 2006; 15: 48-57.
3. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease. Laboratuvar 2007 update. Can Respir J 2007; 14 (Suppl B): 5B-32B.
4. Wise RA. The Value of Forced Expiratory Volume in 1 Second Decline in the Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Progression. Am J Med 2006; 119: 4-11.
5. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. JAMA 1994; 272: 1497-505.
6. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847-52.
7. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 959-67.
8. Yildiz OA, Onen ZP, Sen E, et al. Predictors of long-term survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Saudi Med J 2006; 27: 1866-72.
9. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 14-20.
10. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 79-83.
11. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1791-7.
12. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EFM. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. Chest 2003; 124: 459-67.

13. Dubois P, Jamart J, Machiels J, et al. Prognosis of severely hypoxemic patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1994; 105: 469-74.
14. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 2002; 31: 137-40.
15. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434-40.
16. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544-9.
17. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-Total Lung Capacity Ratio Predicts Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-7.
18. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
19. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 28-33.
20. Casanova C, Cote C, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: longterm follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 535-40.
21. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-57.
22. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-8.
23. Institute for Clinical System Improvement (ICSI). Health care guideline; chronic obstructive pulmonary disease 2009 (update), [www.icsi.org/index.asp](http://www.icsi.org/index.asp)
24. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD 2004, [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org)
25. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59(Suppl. 1): i1-i232.
26. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128: 1201-8.
27. Cote C. Surrogates of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006; 119: 54-62.
28. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 53-9.



## 10. SON DÖNEM KOAH HASTALARININ TEDAVİSİ

KOAH, solunum yetmezliği ve ölüme neden olabilen ilerleyici bir hastalıktır. Son dönemdeki KOAH hastaları bu durumda uzun süre yaşayabilir ve başka bir nedenle kaybedilebilir [1]. Çok ağır KOAH hastalarında ( $FEV_1 < \text{beklenenin } \%30'u$ ); fonksiyonel kapasitede ileri derecede azalma (MMRC dispne indeksi 4-5), sık ve ciddi KOAH alevlenmeleri olması, ileri beslenme bozukluğu (vücut-kitle indeksi  $< 19$ ), pulmoner hipertansiyon varlığı artmış mortalite riskinin göstergeleri olarak kabul edilmektedir [2].

Uygulanacak girişim ya da tedaviler öncelikle hastaya yararlı olma ya da zarar vermeme ilkesine göre düzenlenmelidir [3,4]. Son dönem hastanın bakım planı; hasta özelinde yapılacak değerlendirmeler sonrasında kişisel bazda belirlenmelidir. Yakınmaların giderilmesi ya da azaltılması için değişen durumlarla ilgili olarak, neyin niçin yapıldığı hakkında hastaya ayrıntılı bilgi verilmeli, beslenmesi sağlanmalı ve yaşam kalitesinin artırılmasına çalışılmalıdır. Tüm gelişmeler ve planlamalarla ilgili bilgiler, hasta yakınları ya da hastanın bakımı ile ilgilenenlerle de paylaşılmalıdır [5]. Yaşam sonu destek, desteğin yoğunluğu ve ayrıntıları, önceden hasta ve yakınları ile görüşülerek değerlendirilmelidir [6].

Nefes darlığının giderilmesinde; bronkodilatör tedavi, oksijen tedavisi ve eğer söz konusu ise anksiyete ve depresyonun tedavisi gereklidir [7-9]. Son dönem hastalarda, dispne hissini azaltan en etkili ilaçlar opioidlerdir [2]. Eğer gerekli olursa, terminal dönemdeki olguların sedasyonu için benzodiazepin ve türevleri, barbitüratlar ya da propofol kullanılabilir [2]. Deliryum ve depresyon için haloperidol tercih edilebilir. Son dönem KOAH olgularında karşılaşılabilen bir sorun olan bası yaralarının; oluşumunun engellenmesine yönelik havalı yatak kullanımı ve sık yatak içi pozisyon değiştirme yaklaşımları yararlı olup, eğer varsa bası yaraları tedavi edilmelidir. Ayrıca, enfeksiyonların tedavisi, ağrının giderilmesi ve aktivitesi kısıtlanan hastalarda venöz tromboemboli profilaksisi uygun yaklaşımlardır.

Solunum yetmezliği bulguları olan ya da ağır dispneik olgularda noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi invaziv mekanik ventilasyona tercih edilebilir. Bu yaklaşım, nefes darlığının azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılmasına yardımcı olabilir. Evde mekanik ventilasyon desteği kriterlerini taşıyan KOAH hastalarında, evde uzun süreli mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır [10,11]. Tablo 1'de son dönem KOAH olgularının tedavi yaklaşımı özetlenmiştir [2].

**Tablo 1.** Son dönem KOAH hastasında semptomlara yönelik tedavi (2)

Endikasyon	İlaç	Doz
Nefes darlığı	<b>Morfin</b>	
	Oral	5-10 mg, 4 saatte bir
	Rektal	5-10 mg, 4 saatte bir
	İV, İM, SC	Doz titre edilir
	Nebül	5 mg, 2 ml %0.9 NaCl içinde 4 saatte bir
	<b>Benzodiazepinler</b>	
	Lorazepam (İV, SC, Sublingual)	1-2 mg, 1-4 saate bir
	Diazepam (oral,İV)	2.5-25 mg/gün
	Midazolam	5-10 mg SC, sonrasında 10-30 mg sürekli SC infüzyon
	Öksürük	<b>Opioidler</b>
Kodein (oral)		30-60 mg, 4-6 saatte bir
Morfin (İV)		2.5-5 mg, 4 saatte bir
<b>İnhaler anestetikler</b>		
Bupivakain	5 mg, 4-6 saatte bir	
Sekresyon	<b>Antikolinergikler</b>	
	Skopolamin (SC)	0.4-0.6 mg, 4-6 saatte bir
	Skopolamin (transdermal)	1.5 mg, 72 saatte bir
	Hyosiyamin (SC)	0.25-0.5 mg, 4-6 saatte bir
	Atropin (SC)	0.4 mg, 4-6 saatte bir
Deliryum/depresyon	<b>Haloperidol (İV, oral)</b>	0.5-10 mg İV, 30 dakika ara ile 3 kez tekrarlanabilir, hastayı kontrol eden total doz sonraki 24 saatte 4 saatte bir verilir, ikinci 24 saat için total doz yarıya indirilir. Oral doz İV dozun 2 katıdır. 4 saatlik aralarla yapılan uygulamada hasta kontrol altına alınamadıysa 10mg/saat İV infüzyon başlanır ve gerekirse 1mg/saat arttırılabilir

## KAYNAKLAR

1. Messinger-Rapport BJ, Baum EE, Smith ML. Advance care planning: Beyond the living will. Cleve Clin J Med 2009; 76: 276-85.
2. Canadian Thoracic Society recommendation for management of chronic pulmonary disease-2007 update. Can Respir J 2007; 14 (Suppl B): 5B-32B.
3. Brett AS, McCullough LB. When patients request specific interventions. Defining the limits of the physician's obligation. N Engl J Med 1987; 315: 1347-51.
4. The Official Statement of the American Thoracic Society. Withholding and withdrawing life-sustaining therapy. Am Rev Respir Med 1991; 144: 726-31.
5. Crit Care Recommendation for end of life care in critical care unit: The Ethics Committee of the Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2001; 29: 2332-48.
6. Hansen FJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The last year of life. Respir Care 2004; 49: 90-7.
7. Booth, S, Wade R, Johnson M, et al. The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. Respir Med 2004; 98: 66-77.
8. Eaton T, Garrett JE, Young P, et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomised controlled study. Eur Respir J 2002; 20: 306-12.
9. The COPDX Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2009; 33-4.
10. Levy M, Tanios MA, Nelson D, et al. Outcomes of patients with do-not intubate orders treated with noninvasive ventilation. Crit Care Med 2004; 32: 2002-7.
11. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select do-not-intubate patients. Crit Care Med 2005; 33: 1976-82.

## DANIŞMAN KİŞİ VE KURUMLAR

Turan Acıcan

Feza Bacakoğlu

Nazmi Bilir

Berrin Ceyhan

Feyza Erkan

Sağlık Bakanlığı

Türk Tabipler Birliği

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği

Pratisyen Hekimler Derneği

Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği

TTD Uzman ve Asistan Temsilcileri

Sosyal Güvenlik Kurumu