

BÖLÜM 5

KOAİ'İN TEDAVİSİ VE KOMPLİKASYONLARIN GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ (ÜÇÜNCÜL KORUMA)

a. Risk Faktörlerinin Azaltılması

ANAHTAR NOKTALAR

- KOAİ'ta sağlığın sosyal belirleyicilerinin ve sosyoekonomik durumun iyileştirilmesi ve risk faktörlerinin azaltılması, hastalık sonuçlarının iyileştirilmesinde tedavide kullanılan ilaçlardan daha büyük etkiye sahiptir.
- Sigara içiminin bırakılması, KOAİ'ta hastalığın doğal gelişimini ve ilerlemesini durduran tek girişimdir. KOAİ'li olgularda sigaranın bırakılması, solunum fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlatırken, hastalığın semptomlarını da azaltmaktadır.
- Sigara içen KOAİ'li olguların her başvurusunda sigara içme davranışı sorgulanmalıdır. Sigara içmekte olan her hastaya kısa süreli sigara bırakma önerisinde bulunulmalı (5Ö yaklaşımı) ve bırakmaya istekli uygun vakalarda farmakolojik tedavi uygulanmalıdır.
- Günümüzde sigara bırakmada kullanılan 3 grup birincil ilaç bulunmaktadır. Bunlar nikotin yerine koyma tedavileri, Bupropion ve Vareniklin'dir.
- KOAİ'li olgularda nefes darlığı nedeniyle sedanter yaşam tercih edilmekte, bu da fiziksel inaktiviteye neden olmaktadır. Düşük fiziksel aktivite, KOAİ'li olgularda; solunum fonksiyonlarından bağımsız olarak, alevlenmeler, hastaneye tekrar yatışlar ve mortalitedeki artış ile ilişkilidir.
- KOAİ saptanan her hastaya düzenli günlük fiziksel aktivite önerisinde bulunulmalıdır. Bunun için de öncelikle hastalarda günlük fiziksel aktivite düzeyinin saptanması çok önemlidir.
- Hastalığın önlenmesi ve daha sağlıklı bir yaşam için günde 10.000 adım atılmasının etkili olduğu ileri sürülmektedir.
- Hastalara haftada en az 5 gün ve günde en az 30 dakikalık yürüyüş yapmaları önerilmelidir.
- İnfluenza aşısı KOAİ'li hastaneye yatışı gereken alt solunum yolu enfeksiyonlarını ve ölümleri azaltabilmektedir.
- Polisakkarid pnömokok aşısı 65 yaş ve üzerindeki olgularda, aynı zamanda genç yaşta olmasına rağmen özellikle kardiyak hastalık gibi komorbid hastalığı

olan olgularda önerilmektedir. Ayrıca, yaşı <65 ve FEV₁'i %40'ın altında olan olgularda, toplumda gelişen pnömone insidansını azalttığı gösterilmiştir.

- Erişkinlerde yeni sayılabilecek 13 valanlı konjuge pnömokokal aşının, ortak olan serotiplerde en az polisakkarit aşısı kadar etkili olduğu, birçok yönden de üstün olduğu vurgulanmaktadır.

KOAİ saptanan hastaların tedavisi ve komplikasyonlarının gelişiminin önlenmesi çalışmaları öncelikle risk faktörlerinin azaltılması çalışmalarını içermelidir. Çünkü bu etkinlikler, KOAİ semptomları, alevlenmeler, hastaneye yatışlar, prognoz ve mortalite üzerinde ilaç tedavisinden daha etkilidir. Risk faktörlerinin azaltılması çalışmaları dört başlıkta özetlenebilir:

1. Sağlığın sosyal belirleyicilerinin/sağlıkta eşitsizliğin iyileştirilmesi
2. Risk faktörlerinin uzaklaştırılması/iyileştirilmesi
 - a) Sigara içiminin bırakılması
 - b) İç-dış ortam hava kirliliğinin iyileştirilmesi
 - c) İşyeri ortamının iyileştirilmesi
3. Günlük fiziksel aktivitenin teşviki
4. Aşılama

1. Sağlığın sosyal belirleyicilerinin/sağlıkta eşitsizliğin iyileştirilmesi

Bir hekimin KOAİ tanısı koyduğu her hastasında sağlığın sosyal belirleyicilerini (hastanın doğduğu, yaşadığı, çalıştığı, yaşlandığı koşullar, eğitim ve gelir düzeyi, ilişkileri, inançları, değerleri ve sağlık hizmetlerine ulaşımı) sorgulaması, burada saptanan sorunların iyileştirilmesi için hasta ve yakınları ile birlikte çaba göstermesi, tedavinin başarısı ve tedaviye uyum açısından büyük önem taşımaktadır. Kuşkusuz ki, alınacak kamusal önlemler sorunun çözümünün temelini oluşturmaktadır (Tablo 1). Çünkü, yoksulluk ve sağlıkta eşitsizlik, o ülkede uygulanan ekonomik ve politik sistemle yakından ilişkilidir. O nedenle, sorunun çözümünde temel yaklaşım, ülke hükümetlerinin sağlıkta eşitsizliği giderecek etkin bir programı hayata geçirmesidir. Sağlıkta

Tablo 1. KOAH'lı hastalarda hastalığın sosyal belirleyicilerinin sorgulanması, sorunların belirlenmesi, iyileştirme çalışmaları ve tedavi rejimlerinin buna uygun biçimlendirilmesi

Sosyal belirleyici	Etkileri	KOAH tanısı konulan hastalara yapılacaklar
1. Eğitim	Alınan eğitimin düzeyi, kişinin sağlık durumunu etkiler. Eğitim, geliri ve iş güvenliğini artırabilir ve insanlara yaşam koşullarını kontrol algısı sağlar.	Risk faktörleri, koruyucu önlemler, tedavi ve yan etkiler konusunda hasta eğitimi
2. İş ve çalışma koşulları	Tehlikeli çalışma koşullarının besbelli etkileri dışında, işsiz olmak veya tam zamanlı/uygun iş bulamamak, işde stresli görevleri olmak ve çalışma koşulları üzerinde çok az kontrolü olmak, kötü sağlık durumu ile ilişkilidir.	İş değiştirmesi, riskli iş alanlarında çalışmaması için rapor hazırlanması, işyerinde koruyucu maskeler kullanması konularının hasta ve yakınlarıyla tartışılması
3. Gelir ve sosyal statü	Sağlık durumu, gelir ve sosyal hiyerarşinin her üst basamağına çıktıkça iyileşir. Her ne kadar zenginliğin kendisi bir farklılık yaratsa da gelir eşitsizliğini daraltır. Örneğin, zenginliğin eşit dağılımı toplum sağlığı için daha önemlidir.	Aile desteği ve sosyal destek sağlanması, bunun için hasta yakınlarıyla yakın işbirliği
4. Sosyal çevreler	Bir toplumun değerleri ve normları, bireylerin ve toplumun iyiliğini/sağlığını destekleyebilir veya bozabilir. Sosyal stabilite, farklılıkları hoş karşılama ve uyum, güvenlik, birbirlerine bağlı destekleyici toplulukların varlığı, sağlık durumunu olumlu yönde etkiler ve teşvik eder.	Aile ve sosyal destek sağlanması için hasta yakınlarıyla görüşme
5. Fiziksel çevreler	Fiziksel çevremizde insanlar tarafından yapılan unsurlar, uygun konaklama, güvenilir işyerleri ve topluluklar, iyi düzenlenmiş kentler ve yollar gibi, temiz hava, su ve toprak sağlıklı bir toplum için yaşamsal öneme sahiptir.	Hastanın bulunduğu mekanda sigara içiminin önlenmesi, iç ortam hava kirliliğine yönelik önlemlerin önerilmesi, dış ortam hava kirliliği dönemlerinde yapması gerekenler ile ilgili eğitim
6. Yaşam stili, kişisel sağlık pratikleri ve baş etme becerileri	Günlük yaşamdaki sigara içme, ilaç kullanımı, yeme ve fiziksel aktivite gibi kişisel pratikler ve alışkanlıklar sağlığı ve iyi olmayı etkiler. Sağlıklı davranışlar sergileyen ve yaşamlarında bunun etkili olduğunu hisseden insanlar büyük olasılıkla iyi sağlıklarını sürdürme konusunda başarılı olacaklardır.	Hastanın yaşam şekli ile ilgili yeterli bilgi edinilmesi, burada karşılaşılan sorunların iyileştirilmesi için eğitim ve önerilerde bulunma, aile desteğini sağlama, tedavi rejimlerini buna göre biçimlendirme
8. Sağlık hizmeti	Sağlık hizmeti birimleri, özellikle sağlığı teşvik ve sürdürmeyi, hastalıkları ve travmaları önlemeyi ve bireylerin hastalık, kazalar veya diğer nedenlerle bozulmuş sağlık ve fonksiyonlarını düzeltmeyi hedefleyen birimler de toplum sağlığına anlamlı katkıda bulurlar.	Nitelikli sağlık hizmetine ulaşımı konusundaki sorunları belirleme, bu sorunların aşılması konusunda aile ve yakınları ile konuyu tartışma, tedavi planlarını buna göre biçimlendirme

eşitsizlik konusunda kamuoyunda farkındalık yaratmak, bu konuda hükümeti gerekli önlemleri alması konusunda teşvik etmek hekimlerin, hekim örgütlerinin ve ilgili sivil toplum örgütlerinin görevleri arasındadır.

2. Risk faktörlerinin iyileştirilmesi/ uzaklaştırılması

a. Sigaranın Bırakılması

Sigara içimi KOAH için en önemli risk faktördür. Sigaranın bırakılması ile birlikte, hastalığın ilerlemesi yavaşlamakta, yıllık FEV₁ kaybı azalmakta, semptomlar iyileşmekte, alev-

lenmeler azalmaktadır (1-3). Sigarayı bırakan KOAH'lılarda mortalitenin azaldığı da gösterilmiştir. KOAH'lı hastalarda nikotin bağımlılık oranlarının diğer içenlere göre daha yüksek olduğu ve bırakmada zorlandıkları bilinmektedir (4-6).

Sigara bırakma yöntemlerinin sigaranın bırakılmasındaki başarıları farklı olmakla birlikte amaçları, kişide sigara içimine bağlı gelişen bağımlılığının üstesinden gelmektir. Sigaranın bırakılması, nikotin yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Günümüzde sigara bırakmada kullanılan 3 grup birincil ilaç bulunmaktadır:

- Nikotin yerine koyma tedavileri
- Bupropion
- Vareniklin

Nikotin Yerine Koyma Tedavisi: Nikotin, öforiye yol açan güçlü psikoaktif bir ilaçtır. Nikotin yokluğunda içici sadece nikotinin öforik etkilerinin yokluğunu yaşamaz aynı zamanda nikotin yoksunluğuna ait semptomları da geliştirir. Sigarayı bırakma yöntemlerinden biri olan nikotin replasman (yerine koyma) tedavisinin amacı, sigaranın kesilmesini izleyen dönemde ortaya çıkan nikotin yoksunluk semptomlarını ortadan kaldırmaktır. Nikotin yerine koyma tedavisi (nikotin nazal sprey, sakızları, sublingual tablet, pastil, inhalatör), nikotin bağımlılığı olduğu saptanan kişilere doktor kontrolünde uygulanmalıdır. Kişide yüksek veya orta derecede nikotin bağımlılığı saptanırsa, günde 15 adetten fazla sigara içiyorsa veya hafif derecede bağımlı olmasına rağmen sigarayı bırakmak için kullandığı diğer yöntemlerden fayda görmemişse nikotin replasman tedavisi uygulanır (7).

Nikotin replasman tedavisinde günümüzde kullanılan nikotin formları; sakız, nazal sprey, oral inhaler ve transdermal banttır. NRT formlarının bir arada kullanıldığı çalışmalar vardır, bugün için genel olarak kombine kullanımda nikotin transdermal bant ile birlikte nikotin sakızı önerilir. NRT'de en sık kullanılan formlar nikotin sakızı ve banttır. Ülkemizde transdermal bant ve sakız formları bulunmaktadır.

Bupropion HCL: Bupropion; nontrisiklik, antidepresif bir ajan olmakla birlikte sigaranın bırakılma oranını plaseboya göre yükseltmekte ve nikotin replasman tedavileri ile birlikte kullanılabilir (8-10). Depresyon anamnezi olan ve olmayan olgularda eşit etkili olması, bu etkisinin antidepresan özelliğinden kaynaklanmadığını desteklemektedir. Sigarayı bırakma oranını arttırma konusunda nikotin ve bupropion kombinasyonunun tek başına nikotin replasmanından daha etkili olmadığı gösterilmiştir. Bupropion tedavisine NRT eklenmesi tedavi başarısını anlamlı oranda arttırmamaktadır. İlacın uzun süreli kullanımında relaps önlemedeki etkinliği kanıtlanamamıştır (11). Bupropionun 150 mg'lık tabletleri vardır ve tedavi bupropion 300 mg/gün dozunda kullanılarak 8 hafta sürer ancak 6 ay kadar sürdürülebileceği bildirilmektedir. Bupropion tedavisine sigara bırakılmadan önce başlanır, ilk 3 gün 150 mg, 4. günden itibaren 300 mg (150 mg 2x1) dozunda ilaç kullanılarak, 7-14 gün içinde bir sürede hedef bırakma günü belirlenir. Olgu tedavi alırken sigarayı bırakır ve tedavi aynı dozda sürdürülür. Bupropion genelde iyi tolere edilir fakat ağız kuruluğu, baş ağrısı ve uykusuzluk en sık bildirilen yan etkileridir.

Vareniklin: Sigara dumanı ile birlikte alınan nikotinin farmakokinetik profili nikotin bağımlılığının gelişimine önemli katkı sağlar. Vareniklin $\alpha 4 \beta 2$ reseptörleri uyarak nikotinik agonist etkileri ile nucleus accumbensden dopamin salınımını sağlar, izleyen dönemde vareniklin kullanırken nikotin alınsa bile dopamin salınımında artış olmaz (antagonist etki). Vareniklin agonist ve antagonist fonksiyonları ile nikotin bağımlılığını azaltırken yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasını engeller (12-14). Vareniklin sigara

bırakma amacı ile kullanılan farmakoterapiler arasında nikotin yerine koyma ve bupropion ile birlikte ilk seçenek ilaçlar grubunda yer almaktadır. İlaç sigara bırakmayı ilk kez deneyecek olguda direkt kullanılabilmesi gibi, daha önce farklı preparatlarla sigarayı bırakmayı denemiş ancak nüks olmuş olgularda da yeni bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Vareniklin kullanan olgular sigara içmeye devam ederken tedaviye günde 0.5 mg dozunu ilk üç gün kullanarak başlarlar, takiben 4-7. günler arası 0.5 mg sabah akşam, 8-14. Günler arası 1 mg gün dozu ile devam edilir. Başlangıçta ilaç kullanırken sigara içmeye devam eden olgunun 8-14. gün arası, tercihen ilk haftanın sonunda 7. gün sigarayı bırakması amaçlanır. Tedavi 12 haftaya günde 2 kez 1 mg dozu kullanılarak tamamlanır. İlacın ana yan etkisi hafif ve orta şiddette bulantı olmakla birlikte vareniklinin 12 haftadan uzun kullanıldığı 2 araştırmada ilacın iyi tolere edildiği ve uzun süreli kullanılabilmesi saptanmıştır. Vareniklinin tedavisinin 12. veya 24. haftasında kesilmesi sırasında ilacın dozu titrasyon ile düşmeye gerek yoktur, ilaç aniden kesilebilir.

Tüm KOAH'lı hastalara sigarayı bırakmaları önerilmeli, bırakma motivasyonunu arttıracak görüşmeler yapılmalı, uygun sigara bırakma destek programlarına katılmaları sağlanmalı ve kontrendikasyon yoksa farmakoterapi verilmelidir.

b. İç-Dış ortam kirliliğinin iyileştirilmesi

İç ortamlar, insanların zamanlarının yaklaşık %80-90'ını geçirdiği kapalı mekanlardır. İç ortam hava kalitesi ev, okul, ticari ve idari ofis binaları, resmi binalar gibi endüstri harici binaların içinde bulunan insanların, ortam havasında bulunan kirleticilerin sağlığa olan etkilerinden korunması amacıyla gelişen bir bilimsel alan olarak ifade edilebilir. Endüstriyel ortamlar ise üretime dayalı ve bir veya daha fazla spesifik kirletici açısından daha kirli bir hava kalitesi bulundurabildiğinden iş ve işçi sağlığı ana başlığı altında ele alınır.

Farklı türde pek çok hava kirleticisi iç ortamlarda bulunabilmektedir. Bunlar yerleşim yerlerine, binalardan binalara, hatta aynı ev içinde farklı odalarda bile değişiklik göstermektedir. Bazı iç ortam kirleticileri temel olarak dış ortandan kaynaklanırken, bazılarının aynı zamanda ev içi kaynakları da vardır. Bunlar arasında biyoaerosoller, havada asılı solunabilen parçacıklar, uçucu organik bileşikler, kükürt dioksit (SO₂), azot dioksit (NO₂), karbon monoksit (CO), fotokimyasal oksidanlar, kurşun ve bazı oksidanlar bunlar arasında sayılabilir (15).

Biyomas ise bir grup biyolojik materyalden kaynaklanan (hayvan ve bitkiler ve onların atıkları) yakıtlardır. Bu biyolojik materyal bulunan coğrafi bölgeye göre farklılıklar gösterebilir. Bu materyallerin bir kısmı ısınma ya da pişirme amaçlı kullanılabilir. Dünya nüfusunun %50'ye yakını yani 3 milyar kişi evlerini ısıtılmak, yemek pişirmek ve aydınlanmak için temel olarak biyomas kullanmaktadır. Bu oran gelişmiş ülkelerde %0 olup, Çin, Hindistan, Sahra altı Afrika gibi bölgelerde %80'i geçmektedir. Latin Amerika'nın kırsal kesimlerinde ise evlerin %30 ila %70'inde pişirme amaçlı biyomas kullanılmaktadır. Odun en sık kullanılan

biyomas çeşididir. İşlenmemiş odun şeklinde ya da odun kömürü olarak kullanılır. Odun kömürünün kirletici etkisi daha azdır. Biyomas yakıtı düşük enerjilidir. Az ısı verir buna karşın çok fazla kirleticinin ortaya çıkmasına neden olur (16).

Yemek pişirme iç ortam kirliliğine en fazla yol açan etkilidir. Bununla birlikte bazı bölgelerde özellikle de Asya'da, ısıtma da önemli bir kirlilik kaynağı oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda evde yaşayanlar biyoması açıkta ya da dış ortama açılan bir bacası olmayan sobalarda yakmakta bu durum da önemli ölçüde partikül madde, karbonmonoksit, nitrojen dioksit ve polisiklik aromatik hidrokarbon açığa çıkmasına yol açmaktadır. Havalandırmanın kötü olduğu koşullarda biyomas yakılması çok yüksek düzeyde iç ortam kirliliği oluşturmaktadır. PM10 24 saat ortalama düzeyleri 300-3000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ olup bu düzey yemek pişirme sırasında ise 30.000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 'e ulaşmaktadır. Benzer biçimde bazı evlerde 24 saatlik CO düzeyleri 2 ila 50 ppm'e yemek pişirme sırasında ise 500 ppm'e ulaşmaktadır (17). Biyomas yanmasına bağlı iç ortam kirliliğinin ölçümü oldukça zordur. Bunun nedeni bu kirliliğin ev içerisindeki zamansal ve mekansal yayılımının değişiklikler göstermesi, aynı zamanda evin havalandırma özelliğinden de etkilenmesidir. Gelişmekte olan ülkelerde biyomas kullanılan evlerdeki iç ortam kirliliği gerek mutfaklarda gerek yatak odalarında, gerek tüm evde sağlık için belirlenmiş standartların kat kat üzerindedir. Dış ortama açık soba ya da ocaklarda biyomas kullanılması da yüksek oranda iç ortam kirliliğine neden olmaktadır. Bu durum havalandırması bulunmayan sobalarla kıyaslandığında iç ortam kirliliğinde önemli bir azalmaya yol açsa da dış ortam kirliliğine özellikle de solunabilen partikülleri arttırmak suretiyle katkıda bulunmaktadır.

Ülkemizde biyomas yakıt, özellikle odun ve tezek, kullanımı, kırsal kesimde oldukça yaygındır. Yemek pişirme ve ısınma sırasında biyomass yakıt dumanlarıyla daha çok kadınlar karşılaşmakta, bu durum hiç sigara içmemiş kırsal kesim kadınları arasında KOAH prevalansını yükseltmektedir. 2001 ve 2002 yılları arasında Ankara'da alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan 370 KOAH olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada kadın hastalarda %14.5 oranında pasif sigara içiciliği ve %45.6 oranında biyomas maruziyeti tanımlanmıştır. Erkeklerde ise biyomas maruziyeti oranı %23.9, bulunmuştur (18).

Sanayi tesislerinden, kalitesiz kömürlerden ve trafikte egzoz gazından kaynaklanan dış ortam hava kirliliği, insan sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Hava kirleticilerin etkilerine daha duyarlı oldukları gösterilen kalp-akciğer rahatsızlığı olan hastaların, hava kirliliğinin yoğun oldukları saatlerde dış ortama çıkmamaları ve evlerini havalandırırken, havanın nispeten temiz olduğu gün ortası saatleri tercih etmeleri uygun olacaktır. Bundan başka hava kirliliğinin yoğun olduğu dönemde kalp-akciğer hastalıklarının alevlenme olasılığı artacağından, hastaların bu dönemlerde hekimleri ile yakın iletişimde olmaları ve gerekirse tedavilerinin yeniden düzenlenmesi önerilebilir. Yerel otoritelerin de hava kalitesi konusunda halkı düzenli olarak bilgilendirmeleri ve bu tür tavsiyelerde bulunmaları yararlı olacaktır ki

bunun halen ülkemizde yeterince yapıldığını söylemek güçtür.

Her ne kadar uluslararası ölçekte yapılan çalışmalar, hava kirliliğinin insan sağlığını olumsuz etkilediğini, başta kalp-akciğer hastalıklarının gelişiminde önemli rol oynadığını gösteriyorsa da, ülkemizde hava kirliliğinin halk sağlığı üzerindeki etkisini kapsamlı olarak araştırmış çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle, içinde epidemiologlar, halk sağlığı uzmanları, göğüs hastalıkları uzmanları ve çevre mühendislerinin yer alacağı, ülkemizi temsil edecek kapsamlı çok merkezli çalışmalara acilen ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar hem hava kirliliğinin ülkemizde halk sağlığı üzerindeki boyutunu ortaya koyacak, alınacak önlemler için bir temel oluşturacak, hem de kamuoyunda farkındalık oluşturulmasına katkı sağlayacaktır. Diğer yandan, alınacak etkili önlemler ile hava kirliliğinin düzeyi azaltılsa da, insanın yaşadığı her ortamda bir miktar kirliliğin oluşması kaçınılmazdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, uluslararası kurumlarca güvenli kabul edilen sınırların altındaki kirlilik düzeylerinin bile insan sağlığını olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle, hava kirleticilerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasına ve bunun sınırlandırılmasına dönük stratejileri hedef alan araştırmalar ülkemizde de sürdürülmelidir.

Hava kirliliğinin sağlığa etkileri konusunda kamuoyunda farkındalık yaratılması, bu konuda etkin politikalar ve denetim sistemi oluşturulması, doğal gaz kullanımının teşviki, kalitesiz kömür dağıtım ve kullanımının engellenmesi, sanayi ve yoğun trafikten kaynaklanan kirlenmesinin önlenmesi sorunun çözümüne katkıda bulunacaktır.

c. İşyeri ortamının iyileştirilmesi

Günlük çalışma süresi boyunca üretim yapılan fabrikalar ya da ofis ortamlarındaki çalışanların çalışma süresince ortaya çıkan gaz, toz, buhar gibi iç ortam hava kirleticilerine sürekli maruziyeti, gereken önlemler alınmadığında kaçınılmazdır. Sözü geçen kirleticilerin başında uçucu organik ve inorganik bileşikler ile solunabilir toz partiküller gelmektedir. Öncelikle yapılması gereken ortam havasında bulunması muhtemel kirleticilerin konsantrasyonlarının belirlenmesidir. Muhtemel kirleticilerin neler olduğuna karar verilirken bir fabrika için üretim süresince kullanılan kimyasalların karakteristik özelliklerinin incelenmesi faydalı olacaktır. Bu aşamada kullanılan kimyasallara ait malzeme güvenlik bilgi formunda yer alan bilgiler yol gösterici olacaktır. Bir ofis ortamı içinse kullanılan ofis aletleri ve mevcut donanımlardan (fotokopi makinesi, lazer yazıcı, bilgisayar, kullanılan mobilya ya da döşeme vb.) kaynaklanabilecek salınımların belirlenmesi önemlidir. Çalışma ortamında bulunabilecek muhtemel kirleticilerin neler olduğuna karar verdikten sonra bu kirleticilerin ortam konsantrasyonlarının ve kişisel maruziyet değerlerinin ölçülmesi gerekmektedir. Sağlıklı sonuca ulaşabilmek için çalışmanın en yoğun olduğu zamanda ölçüm yapılması doğru olacaktır. Ayrıca ölçümlerin yaz ve kış olarak tekrarlanması da daha yorumlanabilir sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır. Elde edilen sonuçlar mevzuatta yer alan mevcut sınır değerlerle karşılaştırıldıktan sonra, sonuca göre toplu korunma önlem-

lerine öncelik vermek kaydıyla gereken önlemler alınmalıdır (19).

3. Günlük Fiziksel Aktivitenin İyileştirilmesi

Fiziksel aktivite, "enerji harcanmasıyla sonuçlanan iskelet kasları yoluyla meydana gelen herhangi bir bedensel hareket" olarak değerlendirilmektedir (20). Bu nedenle, günlük fiziksel aktivite "her günkü işlevler sırasında iskelet kasları yoluyla meydana gelen istemli hareketlerin toplamı" olarak değerlendirilebilir (21). KOAH'lı olgularda nefes darlığı nedeniyle sedanter yaşam tercih edilmekte, bu da fiziksel inaktiviteye neden olmaktadır. Fiziksel aktivitelerin direkt olarak ölçüldüğü bir çalışmada, KOAH'lı olguların yürüme ve ayakta durma sürelerinin, oturma ya da uzanma sürelerinden daha az olduğu gösterilmiştir (22). KOAH'lılarda aktivite monitörleri ile fiziksel aktivite ölçümü için yapılan çalışmada; fiziksel aktivitenin 4 yıllık sağkalımı belirlemede, yürüme mesafesi, solunum fonksiyonları ve kardiyovasküler durumlarından daha belirleyici olduğu da vurgulanmıştır (23).

KOAH'lı olgularda; solunum fonksiyonlarından bağımsız olarak daha düşük seviyedeki fiziksel günlük yaşam aktivitelerinin daha fazla tekrar hastane yatışı (24) ve mortalitedeki artış (25) ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, KOAH'lı olgularda günlük fiziksel aktivite düzeyinin saptanmasının çok önemli olduğu kabul edilmektedir (26,27). Düşük fiziksel aktivite aynı zamanda hastaneye yatış, alevlenme sonrası tekrar hastaneye yatış ve akciğer fonksiyonlarında hızlı kayıpla da yakın ilişkili bulunmuştur (28). Fiziksel aktivite; doğrudan gözlem, enerji harcama miktarının belirlenmesi ve fiziksel aktivite anketleri ile ve hareket sensörlerinin kullanılması yoluyla belirlenebilir. Doğrudan gözlem veya enerji kaybının hesaplanması zor ve uygulanması pratik olmayan yöntemlerdir. Anketler ve günlükler yoluyla fiziksel aktivitenin belirlenmesi, ucuz ve kolay uygulanabilir olma avantajına sahiptir. Hareket sensörleri, belirli bir zaman dilimi içerisinde fiziksel günlük yaşam aktivitelerini objektif olarak belirlemek için kullanılabilen, vücut hareketini tespit etmede kullanılan gereçlerdir. Bu gereçler temel olarak pedometreleri (adımların ölçülmesi) ve akselerometreleri (vücut ivmelenmesinin tespiti) içermektedir. Düşey hareketi tespit etmek için tasarlanan pedometrelerin amacı adım sayısını belirlemektir. Ancak, bir sandalyeden ayağa kalkarken olduğu gibi düşey doğrultudaki herhangi bir hareketi tespit edip, bir adet hareket sayısı olarak sayabilmektedir (29). Hastalığın önlenmesi ve daha sağlıklı bir yaşam tarzının oluşturulabilmesi için günde 10.000 adım atılmasının etkili olduğu ileri sürüldüğünden, genel popülasyonda yürümeyi önermek ve izlemek için pedometreler önerilmiştir (29-32). Günümüzde fiziksel aktivitedeki ne kadar artışın klinik olarak anlamlı olduğu net olarak tanımlanmamışsa da, günlük aktivitelere ek olarak haftada en az 5 gün ve günde 30 dakikalık fiziksel aktivitenin hedeflenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (33).

4. Aşılama

İnfluenza aşısı KOAH'lılarda hastaneye yatışı gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonlarını ve ölümleri azaltabilmektedir (Kanıt A). Polisakkarid pnömokok aşısı 65 yaş ve üzerindeki olgularda, aynı zamanda genç yaşta olmasına rağmen

özellikle kardiyak hastalık gibi komorbid hastalığı olan olgularda önerilmektedir. Ayrıca, yaşı <65 ve FEV₁'i %40'ın altında olan olgularda, toplumda gelişen pnömöni insidansını azalttığını gösterilmiştir (Kanıt B) (34). Son yıllarda, 13 suşa etkili pnömokokal konjuge aşı ile ilgili çalışma verileri artmıştır. Erişkinlerde toplumda gelişen pnömöni immünizasyonunda 13 valanlı konjuge pnömokok aşının kullanıldığı 85.000 kişilik büyük bir çalışmanın sonucu yakında açıklanacak olmakla birlikte, ön sonuçlarında 65 yaş ve üzeri erişkinlerde toplumda gelişen pnömönilerin ilk epizodunu önlemede başarılı olduğu vurgulanmıştır. Erişkinlerde yeni olan 13 valanlı pnömokokal konjuge aşının, 23 valanlı polisakkarit aşı ile ortak olan serotiplerinde en az onun kadar immün yanıt oluşturduğu, hatta birçok serotipleri için de üstün olduğu vurgulanmaktadır (35).

SONUÇ

KOAH saptanan hastalarda uygun koruyucu önlemlerin alınması; hastaların semptomlarının ve sağlık durumlarının iyileşmesine, alevlenmelerinin azalmasına, hastaneye başvuru sıklığının azalmasına ve komplikasyon gelişiminin önlenmesine büyük katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Connett JE, Murray RP, Buist AS, et al. Changes in smoking status affect women more than men: results of the lung health study. *Am J Epidemiol* 2003;157:973-9.
2. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, et al. Smoking cessation interventions in COPD: a networkmeta-analysis of randomised trials *Eur Respir J* 2009;34:634-40.
3. ASPECT Consortium: Tobacco or health in the European Union. Belgian: European Commission 2004;1-295.
4. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
5. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90.
6. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006;61:1043-7.
7. Türk Toraks Deneği Tütün Kontrolü Çalışma Grubu Sigara Bırakma Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu, 2014.
8. Hurt RD, Sachs DPL, Glover, ED, et al. A. Comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195.
9. Jorenby, DE, Leischow, SJ, Nides, MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685.
10. Simon, JA, Duncan, C, Carmody, TP, Hudes, ES. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2004;164:1797.
11. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000031.
12. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
13. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63.

14. Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166:1561-8.
15. Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı, Türkiye'nin Hava Kirliliği ve İklim Değişikliği Sorunlarına Sağlık Açısından Yaklaşım, 2010
16. Fullerton DG, Bruce N, Gordon SB. Indoor air pollution from biomass fuel smoke is a major health concern in the developing world. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008 Sep;102(9):843-51.
17. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366(9480):104-6.
18. Eren A, Yurdakul AS, Atıkcın Ş. Akciğer Hastalığı Tanısı Alan 370 Olgunun Analizi. *Solumun Hastalıkları* 2003; 14: 254-65.
19. Akal D. İç ortam hava kirliliği ve çalışanlara olumsuz etkileri. *Çalışma dünyası dergisi ÇSGB Çalışma Dünyası Dergisi* 2013;1(1): 112-119.
20. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100:126-31.
21. Steele BG, Belza B, Cain K, et al. Bodies in motion: monitoring daily activity and exercise with motion sensors in people with chronic pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev* 2003;40:45-58.
22. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:972-7.
23. Wascki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140:331-42.
24. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100-5.
25. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 2002;31:137-40.
26. Montoye HJ. Introduction: evaluation of some measurements of physical activity and energy expenditure. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:439-41.
27. Garcia-Rio F, Rojo B, Casitas R, et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest* 2012;142:338-46.
28. Seidel D, Cheung A, Suh ES, et al. Physical inactivity and hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1015-9.
29. Schonhofer B, Ardes P, Geibel M, et al. Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1997;10:2814-9.
30. Iwano M, Arita M, Tomimoto S, et al. Walking 10,000 steps/day or more reduces blood pressure and sympathetic nerve activity in mild essential hypertension. *Hypertens Res* 2000;23:573-80.
31. Chan CB, Ryan DA, Tudor-Locke C. Health benefits of a pedometer-based physical activity intervention in sedentary workers. *Prev Med* 2004;39:1215-22.
32. Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir* 2006;5:1040-55.
33. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:13-64.
34. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2013 available from www.goldcopd.org. Date last accessed: January 14, 2014.
35. Weil-Oliver C, Gaillat J. Can the success of pneumococcal conjugate vaccines for the prevention of pneumococcal diseases in children be extrapolated to adults? *Vaccine* 2014 Feb 21. pii: S0264-410X(14)00181-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.008. [Epub ahead of print]

BÖLÜM 5

KOAİ'İN TEDAVİSİ VE KOMPLİKASYONLARIN GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ (ÜÇÜNCÜL KORUMA)

b. Stabil KOAİ'ta İlaç Tedavisi

ANAHTAR NOKTALAR

- KOAİ'ta ilaç tedavisi esas olarak semptomatik bir tedavidir.
- Etkili bir KOAİ tedavisinde başlıca hedefler hastanın semptomlarının ve gelecekteki risklerinin azaltılmasıdır.
- Uygun bir ilaç tedavisi, KOAİ'la ilgili semptomları, alevlenme sıklığı ve şiddetini azaltır, sağlık durumu ve egzersiz toleransını iyileştirir. Ancak KOAİ tedavisinde kullanılan ilaçlardan hiçbirinin, akciğer fonksiyonlarındaki uzun süreli azalmayı değiştirdiği kesin olarak gösterilmemiştir.
- FEV₁'in beklenenin >%70'i olduğu (GOLD evre 1) hastalarda ilaç tedavisinin etkinliğini gösteren hemen hiçbir kanıt yoktur. FEV₁'in beklenenin >%60 olduğu hastalarda antiinflatuvar tedaviye ilişkin de hiçbir kanıt bulunmamaktadır.
- Bronkodilatör (ya da bronkodilatör) ilaçlar KOAİ'ta semptomatik tedavinin temelini oluştururlar. Temel bronkodilatör ilaçlar, beta-2 agonistler, antikolinerjikler, teofilin veya kombinasyon tedavisidir.
- KOAİ'lı olguları tedavi eden hekimler her hasta özelinde bireysel tedavi yaklaşımını önemsemelidir. Tedavi seçimi, her hastanın semptomlarının ciddiyeti, alevlenme riski, ilaçların elde edilebilirliği, hastanın tedavi yanıtı ve yan etki gibi bireysel durumlarına göre seçilmelidir.
- Uzun etkili inhale bronkodilatörler, semptom iyileşmesi yönünden kısa etkili bronkodilatörlere göre daha uygun ve etkilidir.
- Ağır ve çok ağır KOAİ ve sık alevlenmeleri bulunan ve uzun etkili bronkodilatörlerle yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda inhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi tavsiye edilmektedir (Kanıt A).
- Uzun etkili bir bronkodilatöre eklenen inhale kortikosteroidle düzenli tedavi, FEV₁ < beklenenin %60'ın altında olan hastalar içinde yüksek alevlenme riski olanlara önerilmektedir (Kanıt A).
- Tek başına inhale ya da oral kortikosteroidle uzun süreli tedavi önerilmemektedir.

- Fosfodiesteraz-4 inhibitörlerinden roflumilast, FEV₁ değeri %50'den az, kronik bronşitik fenotip ve sık alevlenme öyküsü olan olgularda diğer tedavilere ek olarak kullanılabilir.
- Teofilin, inhale uzun etkili bronkodilatörlerle karşılaştırıldığında, daha az etkilidir ve daha zor tolere edilir. Bu nedenle, inhale uzun etkili bronkodilatörlerin varlığında ve elde edilebilirliğinde kullanımı önerilmemektedir.
- KOAİ'nin prognozunu etkileyen, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere komorbid hastalıkların dikkatle incelenmesi; komorbid durumların varlığında KOAİ ve komorbid hastalıkların tedavisinin birlikte uygulanması gereklidir.
- Stabil KOAİ tedavisinde pek çok ülkede klinik pratik uygulamaları ile güncel rehber önerileri arasında ciddi bir uyumsuzluk vardır. Hem gelecekteki alevlenme riski yüksek hastalara (FEV₁ < %50) yetersiz tedavi hem de riski düşük hastaların (FEV₁ > %50) büyük bölümüne İKS ile aşırı tedavi sorunu mevcut olup, bu hem ilaç yan etkilerinin, hem de ilaç harcamalarının gereksiz yere artmasına neden olmaktadır.
- KOAİ'lı hastaları, içinde yaşadıkları, çalıştıkları ve yaşlandıkları koşulları, eğitim ve gelir düzeylerini, sağlıkla ilgili inanışlarını ve değerlerini ve nitelikli sağlık hizmetlerine ulaşmaları ile ilgili sorunlarını dikkate almayan bir biyo-medikal tıp anlayışı, başarılı bir KOAİ tedavisinin önündeki en büyük engeldir.

GİRİŞ

Etkili bir KOAİ tedavisinde başlıca amaçlar; hastanın semptomlarının ve gelecekteki risklerinin azaltılmasıdır (Tablo 1).

Stabil KOAİ tedavisi, ilaç ve ilaç dışı yaklaşımlardan oluşmaktadır. KOAİ'ta ilaç tedavisi; semptomları, alevlenme sıklığı ve şiddetini azaltmak, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırmak için kullanılır. Günümüzde var olan ilaçların akciğer fonksiyonlarındaki kaybı önlemediği birçok çalışma ile gösterilmiştir (1-4). UPLIFT alt grup analizinde (5); uzun etkili bronkodilatörler ve/veya inhale kortikosteroidlerin yıllık FEV₁ kaybını azalttığı

Tablo 1. KOAH tedavisinin amaçları

<ul style="list-style-type: none"> • Semptomların giderilmesi • Egzersiz kapasitesinin artırılması • Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi 	→	Semptomların azaltılması
<ul style="list-style-type: none"> • Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi • Alevlenmelerin azaltılması ve tedavisi • Mortalitenin azaltılması 	→	Riskin azaltılması

bildirilmekle birlikte, bu bulguların iyi tasarlanmış çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

A. KOAH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

1. BRONKODİLATÖRLER

Bronkodilatörler (ya da bronkodilatörler); gerektiğinde veya düzenli olarak, hastalığın her aşamasında kullanılır. Tedavi yanıtı değişkendir ve bu nedenle hastalar yakından izlenmelidir. Semptomlar, akciğer fonksiyonları, alevlenme sıklığı ve ağırlığı ile komorbideler ayrıntılı bir şekilde değerlendirilerek tedavi bireysel olarak düzenlenmelidir. Tedaviye yanıt, kullanılan ilaçların etkinliğine, yan etkilerine, kişinin inhaler kullanma tekniğine ve ilaçlara uyumuna bağlıdır. Inhaler kullanma teknikleri her hastaya mutlaka öğretilmeli ve kontrol edilmelidir.

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 bronkodilatör sonrası FEV₁'de küçük çapta değişiklik olmasına karşın, akciğer hacimlerinde daha büyük değişiklikler olabilir ve bu durum hissedilen nefes darlığı şiddetinde azalmaya neden olur.

KOAH'ta kullanılan bronkodilatör tedavinin temel özellikleri aşağıda sıralanmıştır (4):

- Semptomatik tedavinin temelini bronkodilatörler oluşturmaktadır.
- FEV₁'in beklenenin >%70'i olduğu (GOLD evre 1) hastalarda ilaç tedavisinin etkinliğini gösteren hemen hiçbir kanıt yoktur
- Günümüzde kullanılan bronkodilatörler; antikolinergikler, beta-2 agonistler ve teofilindir.
- İnhalasyon yolu tercih edilmelidir.
- Uzun etkili bronkodilatörler, kısa etkililere göre semptomları daha çok azaltır ve hasta uyumunu artırır.
- Tek grup ilaç yerine farklı grup ilaçların birlikte kullanımını, spirometri ve semptomlarda daha büyük değişiklik sağlar.

Antikolinergikler

Antikolinergikler, muskarinik reseptörlerdeki asetilkolinin etkisini bloke ederek bronkodilatasyon sağlar. İpratropium bromür gibi kısa etkili inhale antikolinergiklerin bronkodilatör etkileri 30 dakikada başlar ve 6-8 saatte sonlanır. Tiotropium gibi uzun etkili inhale antikolinergikler ise, M2 reseptörlerden hızla ayrıldığı için, M1 ve M2 reseptörlerde

daha selektif bir antagonizma oluşturur. 18 µg tiotropium içeren kuru toz kapsülleri günde tek doz olarak kullanılır. Etki başlangıcı 30-60 dakika olup, etkisi 24 saatten daha uzun sürer. Tiotropium; semptomları, yaşam kalitesini, alevlenmeleri ve bununla ilişkili hastaneye yatışlarını azaltır (5), pulmoner rehabilitasyonun etkinliğini artırır (6). Dört yıl süreli randomize geniş kapsamlı klinik çalışmada (UPLIFT); tiotropiumun diğer standart tedavilere eklenmesinin solunum fonksiyonlarındaki azalmayı ve mortaliteyi etkilemediği görülmüştür (7). Geniş kapsamlı bir diğer çalışmada tiotropiumun, salmeterole göre aradaki fark az olmakla birlikte alevlenmeleri azaltmada daha etkin olduğu gösterilmiştir (8).

Yan Etkiler: Ağız kuruluğu ve inhalasyon sonrası ağızda metalik tat en sık tanımlanan yan etkilerdir. Nadiren prostatik semptomlara ve glokoma (sadece yüz maskesi ile nebulizasyonla ilişkili olarak) neden olabilir. 2008'de, antikolinergiklerle yapılan 17 randomize klinik çalışmanın meta-analizinde kardiyovasküler riskin arttığı bildirilmesine karşın (9), UPLIFT çalışmasından elde edilen veriler bu risk artışını desteklememiştir (10). UPLIFT çalışmasının mortalite açısından değerlendirildiği rapora (11) ek olarak tiotropium ile yapılan randomize klinik çalışmaları derleyen bir meta-analizinde ciddi kardiyovasküler riski olmadığı bildirilmektedir (12). Güncel bir meta-analizde respimat inhaler aracılığı ile verilen tiotropiumun plaseboya göre mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş olmakla birlikte, TİOSPIR çalışmasında kuru toz inhaler cihazı ile verilen tiotropium ile respimat inhaler arasında gerek mortalite gerekse alevlenme sıklığı açısından fark olmadığı gösterilmiştir (13,14).

Beta-2 agonistler

Beta-2 adrenerjik reseptörleri stimüle ederek, hücre içi cAMP'yi artırır ve bronş düz kas gevşemesine neden olur. Farklı uyarımlarla ortaya çıkan bronkospazma karşı koruyucu etkisi vardır.

Kısa etkili beta-2 agonistlerin inhalasyon yoluyla etkileri dakikalar içinde başlamakta, 15-30 dakikada maksimuma ulaştıktan sonra 4-6 saat sürmektedir. Düzenli uzun etkili beta-2 agonist kullanan hastalarda gerektiğinde nebulizatörle yüksek doz kısa etkili beta-2 agonist verilmesi kardiyovasküler yan etkileri arttıracığından önerilmemektedir. Düzenli kullanımdan çok, gereğinde kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaktadır (15). Kısa etkili beta-2 agonistlerle egzersiz sırasında nefes darlığında iyileşme ve dinamik hiperinflasyonda azalma gösterilmiştir (16).

Uzun etkili beta-2 agonistlerin etkileri 12 saat sürmektedir. 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 (16-18). Ancak mortalite ve akciğer fonksiyonları üzerinde kalıcı koruyucu etkileri yoktur.

İndakaterol; etkisi 24 saat süren, günde tek doz verilen uzun etkili beta-2 agonisttir. Bronkodilatör etkisi formoterol ve salmeterolden daha fazladır ve tiotropiuma benzerdir (19,20). Dispne ve yaşam kalitesini düzeltir, alevlenme oranını azaltır. Yan etki profili plaseboya benzemekle bera-

ber inhalasyon sonrası öksürük (%7'ye karşın %24) görülebilmektedir (21).

Yan etkileri: En önemli yan etki, beta adrenerjik reseptörlerin direkt stimülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan titremedir. Kalp kasının beta-2 reseptörleri nedeniyle kontraktilitede artışa, periferik vasküler dirençte azalmaya, kan basıncı ve kardiyak atım volümünde artışa neden olabilir. Taşikardi, çarpıntı 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 bildirilmiştir (22). 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 (23-25). Hiperglisemi, hipokalemi ve hipomagnezemi, beta-2 agonistlere karşı gelişebilen akut metabolik yanılardır. Hipokalemi, yatkınlığı olan özellikle thiazide alan kişilerde kardiyak aritmi riskini artırabilir. Akut metabolik yanıtların düzenli stimülasyon ile azalması nedeniyle, uzun süreli tedavi alanlarda bu değişikliklerin klinik önemi fazla değildir (26). Terapötik dozlarda alındığında KOAH'ta uzun etkili beta-2 agonistlerin güvenli oldukları gösterilmiştir (18). Beta-2 agonistlere bağlı yan etkiler ekstrapulmoner beta adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu sonucu genellikle dozla ilişkili ortaya çıkar. Yan etkiler; nebulizasyon ve oral formlarında inhaler formlarından daha sık gözleendiğinden, oral formlar mümkün olduğunca tercih edilmemelidir.

Metilksantinler

Ksantin derivelerinin etkileri konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Teofilin en sık kullanılan ksantin türevidir ve sitokrom P450 tarafından metabolize edilir. Temel etkisi seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitördür. Klinik anlamı tartışmalı olmakla birlikte, bronkodilatasyon dışı etkileri de vardır (27-30).

Teofilin klirensi yaşlandıkça azalır. Birçok fizyolojik değişiklik ve ilaç teofilin metabolizmasını etkiler. Uzun etkili inhale bronkodilatörler teofilinden daha etkilidir ve teofilin daha zor tolere edilir (31). Eğer bu ilaçlar varsa, alınabiliyor ve hasta uyum sağlayabiliyorsa, teofilin önerilmez. Ayrıca stabil KOAH'ta plaseboya göre orta derecede bronkodilatör etkisi vardır (32). Salmeterole teofilin eklendiğinde FEV₁'de ve dispnede, sadece salmeterol kullananlara göre düzelme görülmüştür (33). Düşük doz teofilin solunum kasları ve diyafragmanın kasılma gücünü artırır (27). Dispneyi (28) ve alevlenmeleri azaltır (29) ek olarak kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkisini artırır (30).

Yan etkiler: Terapötik doz aralığı dardır ve toksisite doza bağlıdır. Yararlı etkilerinin çoğunluğu toksik doza yakın aralıkta ortaya çıkar (34). En önemli yan etkisi, atriyal ve ölümcül olabilen ventriküler aritmi ve konvülsiyondur. Terapötik dozlarda; iştahsızlık, bulantı, kusma, gastroözofageal reflü gibi gastrointestinal yakınmalar ya da baş ağrısı, uykusuzluk, iritasyon gibi santral sinir sistemine bağlı yan etkiler görülebilmektedir. Ayrıca ilaç etkileşimi (simetidin, rifampisin, eritromisin, kinolonlar vb.) ve teofilin klirensini etkileyen (yaş, tütün kullanımı, alkol alımı, kalp yetersizliği,

solunumsal asidoz, karaciğer sirozu vb.) fizyolojik faktörlerle dikkat edilmelidir.

Bronkodilatörlerin Kombine Kullanımı

Etki mekanizmaları farklı bronkodilatörler birlikte verildiğinde yan etkileri artmadan daha fazla bronkodilatasyon sağlayabilmektedirler. Örneğin kısa etkili beta-2 agonist ve kısa etkili antikolinerginin birlikte kullanımı, semptomları ve FEV₁'i her birinin ayrı kullanımına göre daha iyi düzeltmekte (35), farklı etki mekanizması ve etki süreleri ile tek başına kullanımlarına göre daha iyi bir bronkodilatasyon sağladığı belirtilmektedir (36-38). Antikolinergik ve beta-2 agonist kombinasyonuna oral teofilin eklenmesi ile, akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesinde daha fazla bir düzelme elde edilebilir (39).

KOAİ' da kullanılan bronkodilatör preparatlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

2. KORTİKOSTEROİDLER

Sistemik Kortikosteroidler

KOAİ'ta sistemik kortikosteroidlerin, stabil dönemde yararlı olmaması ve miyopati başta olmak üzere potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Alevlenmeler sırasında kullanılabilir.

Inhale Kortikosteroidler (İKS)

KOAİ'ta İKS'lerin doz-yanıt ilişkisi ve uzun süreli kullanımıyla ilgili güvenliği bilinmemektedir. Uzun süreli klinik çalışmalarda, sadece orta-yüksek dozlar kullanılmıştır. Astımda İKS'lerin etkinliği ve yan etkileri doza ve kullanılan kortikosteroidin tipine bağlıdır (40). Ancak bu durumun KOAH'ta geçerli olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. İKS'lerin KOAH'ta akciğer ve sistemik enflamasyondaki etkileri konusundaki bilgiler çelişkilidir ve stabil KOAH tedavisinde kullanımı spesifik endikasyonlarla sınırlıdır. KOAH tedavisinde tek başına İKS düzenli kullanımı önerilmez. FEV₁ değeri beklenenin %60'ın altında stabil ve sık alevlenme öyküsü olan KOAH'ta uzun etkili bir bronkodilatöre eklenen İKS'lerin düzenli kullanımı semptomları, akciğer fonksiyonlarını, yaşam kalitesini iyileştirir ve alevlenme sıklığını azaltır (1-3,41-43). Bazı hastalarda İKS'lerin kesilmesi FEV₁'de bir miktar düşüş, semptomlarda ve orta şiddetteki alevlenmelerde artışa neden olabilir (41,42). İn hale kortikosteroidlerle düzenli tedavi uzun dönemdeki FEV₁ kaybını değiştirmez ve mortalite üzerinde etkisi yoktur (1,44-46). Tablo 3'de KOAH'ta inhalasyon yolu ile kullanılan kortikosteroid preparatları ve kombinasyonları verilmiştir.

Yan Etkiler: İKS tedavisinde oral kandidiazis, seste boğuklaşma ve ses kısıklığı oldukça sık görülmektedir (1). İKS kullanımının pnömoni riskini arttırdığına dair çalışmalar vardır (45-48). 40 ay süre ile inhale triamsinolon kullanan hastalarda kemik dansitesinde azalma bildirilmekle birlikte (49) diğer İKS çalışma sonuçları çelişkilidir. EUROSCOP çalışmasında 3 yıl süreyle kullanılan inhale budesonidin kemik mineral dansitesi ve kırık üzerine etkisi görülmemiştir (50). Yine TORCH çalışmasında 3 yıl süreyle tek başına veya salmeterol ile birlikte kullanılan inhale flutikazona bağlı böyle bir yan etki görülmemiştir (51).

Tablo 2. KOAH'ta yaygın kullanılan bronkodilatör formülasyonları ve günlük dozları*

Etkin madde	İnhaler	Nebülizatör solüsyonu	Oral**	Parenteral	Etki süresi
Kısa etkili antikolinergikler					
İpratropium bromür	-	250-500 µg/2 mL (6-8 saatte 1-2 kere) Maksimum: 2 mg/gün	-	-	6-8 saat
Uzun etkili antikolinergikler					
Tiotropium	18 µg, KTİ	-	-	-	24+ saat
Kısa etkili β₂-agonistler					
Salbutamol	100 µg; ÖDİ 4-6 saatte, 1-2 kere	2.5 mg/2.5 mL 4-6 saatte, 1 kere	2-4mg tablet (6-8 saatte 2-4 mg) 4-8 mg SR tablet (12 saatte, 4-8 mg)	0.5 mg/mL, ampul	4-6 saat
Terbutalin	250 µg; KTİ 4-6 saatte, 1-2 kere 500 µg; KTİ 4-6 saatte, 1-2 kere	-	2.5 mg tablet (8 saatte 1 tablet) 5 mg durules tablet (12 saatte 1 tablet)	-	4-6 saat
Uzun etkili β₂-agonistler					
Salmeterol	25 µg, ÖDİ 50 µg, KTİ (12 saatte, 50-100 µg)	-	-	-	12+ saat
Formoterol	12 µg, ÖDİ 4.5 µg, 9 µg, 12 µg, KTİ	-	-	-	12+ saat
Indakaterol	150 mcg KTİ	-	-	-	24 saat
Kısa etkili β₂-agonist ve antikolinergik kombinasyonu					
Salbutamol/ İpratropium	100 µg/20 µg (6 saatte 2 kez)	2.5 mg/0.50 mg (6-8 saatte 1 kez)	-	-	6-8 saat
Metilksantinler					
Teofilin	-	-	100, 200, 300 mg (12 saatte 1)	200 mg/100 mL ve 400 mg/500 mL	12-24 saat

*: Ülkemizde bulunmayan preparatlar dahil edilmemiştir.

** : Temel uygulama şekli inhalasyon tedavidir. İnhalasyon yoluyla ilaç kullanamayan hastalarda oral preparatlar verilebilir.

KTİ: Kuru toz inhaler; ÖDİ: Ölçülü doz inhaler

Uzun Etkili Bronkodilatörler ile İnhaler Kortikosteroidlerin Birlikte Kullanımı

Uzun etkili bir bronkodilatöre eklenen inhale kortikosteroidle düzenli tedavi, FEV₁ < beklenenin %60'ın altında olan hastalar içinde yüksek alevlenme riski olanlara önerilmektedir (Kanıt A). Orta-çok ağır KOAH'lı hastalarda inhale steroid+uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonunun (İKS+LABA), monoterapiye göre akciğer fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini daha fazla iyileştirdiği, ek olarak alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir (41,42,44,45,52,53). TORCH çalışmasında İKS+LABA kombinasyonunun mortalite üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiş (44), ancak daha sonraki bir metaanalizde bu kombinasyonun mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Bir ölümü engellemek için 36 hastaya ilaç verilmesi gerekmektedir (54). Kombinasyon tedavisi pnömoni riskini artırır, ancak başka belirgin yan etkileri yoktur (55).

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 alev-

lenmelerin azalmadığı bildirilmiştir (56). Ağır-çok ağır KOAH'lı hastaları kapsayan bir diğer çalışmada; tiotropiuma eklenen budesonid/formoterol (320/9 µg) tedavisi ile akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesinde iyileşme, semptomlarda ve kurtarıcı ilaç kullanımında azalma sağlanmıştır (38). Ancak, üçlü tedavi için daha çok çalışmaya gereksinim vardır (57).

3. FOSFODİESTERAZ-4 İNHİBİTÖRLERİ

FDE-4 inhibitörlerinin başlıca etkisi intrasellüler cAMP'nin yıkımını engelleyerek inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu baskılamaktır. Roflumilast ikinci kuşak spesifik bir FDE-4 inhibitörü olup, oral yoldan günde bir kez uygulanmaktadır (58-60). 2011 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından KOAH'lı hastalarda kullanımı onaylanan Roflumilastın Türkiye'de kullanımı 2012'de onaylanmıştır.

Roflumilastın KOAH'ta etkinliğini araştıran bugüne kadar yapılmış randomize kontrollü klinik çalışmalarda, akciğer fonksiyonları ve alevlenme oranları üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte, günlük klinik pratikte etkinlik ve güvenilirliği henüz yeterince tanımlanmamıştır (61-69).

Tablo 3. KOAH'ta inhalasyon yolu ile kullanılan kortikosteroid preparatları

İlaç	İnhaler (µg)	Nebulize solüsyon (mg/mL)
Beklometazon (CFC)	50, 250 (ÖDİ)	-
Budesonid	50, 200 (ÖDİ) 100, 200, 400 (KTİ)	0.25, 0.5
Flutikazon	50, 125 (ÖDİ, 100, 250 (KTİ)	0.25, 1
Ciclesonide	160 (KTİ)	-
Formoterol/ Budesonid	4.5/160, 9/320 (KTİ) 12/200, 12/400 (KTİ)	-
Formoterol/ Beklometazon (HFA)	6/100 (ÖDİ)	-
Salmeterol/ Flutikazon	50/250 (ÖDİ) 50/100, 50/250, 50/500 (KTİ)	-

Birkaç büyük randomize kontrollü klinik çalışmada salmeterol veya tiotropium tedavisi kullanan orta-ağır KOAH hastalarına roflumilast eklenerek bronkodilatör etkinlik değerlendirilmiş ve her ne kadar bu hastalarda FEV₁ değerlerindeki artış anlamlı bulunsada doğrudan bir bronkodilatör etkisinin olmadığı düşünülmektedir (63,64). Cochrane analizleri roflumilastın solunum fonksiyonları üzerine olumlu etki gösterdiğini üstelik bu düzelmelerin hastalık ağırlık derecesinden bağımsız olduğunu ve de roflumilastın uzun etkili bronkodilatörlere eklendiğinde daha anlamlı düzelmeler sağladığını göstermektedir (65). Roflumilastın kronik bronşit ve sık alevlenme öyküsü olan ağır ve çok ağır KOAH'lı hastalarda steroid ile tedavi edilmesi gereken ciddi alevlenmeleri %15-20 azalttığı gösterilmiştir (63,66). Böylece yeni GOLD raporunda roflumilastın ağır ve çok ağır KOAH'lılarda kullanımının steroid ile tedavi edilmesi gereken ciddi alevlenmeleri Kanıt A düzeyinde azalttığı bilgisi yer almıştır ve Roflumilastın fenotipik olarak kronik bronşit ve sık alevlenme geçiren ağır ve çok ağır KOAH'lı hastalarda kullanımı önerilmiştir (70,71).

Yan etkiler: Roflumilast kullanımı ile en sık olarak bulantı, kusma, ishal ve hafif kilo kaybı gibi gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkiler gözlenmiştir. Uyku bozuklukları ve baş ağrısı bildirilen diğer sık yan etkilerdendir. İstenmeyen bu yan etkiler çoğunlukla geri dönüşlü olup, tedavi devamında giderek azalmaktadır. Roflumilast tedavisi verilen hastalardaki kilo kaybı ortalama 2 kg kadar olup hastaların tedavi sürecinde kilo bakımından izlenmesi önerilmektedir. Depresyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (60-67). İstenmeyen etkiler açısından teofilin ile birlikte kullanımından sakınılmalıdır.

4. DİĞER İLAÇ TEDAVİLERİ

Mukolitik (mukokinetik, mukoregülatör) ve Antioksidan ajanlar:

Mukolitiklerin KOAH'ta uzun süreli kullanımı ile ilgili çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. 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). İnhaler kortikosteroid verilemeyen KOAH hastalarında karbosistein ve N-asetilsisteinin alevlenme sıklığını azalttığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (73,74). Ancak büyük çaplı randomize-kontrollü çalışmalar bu bulguyu desteklememiştir. Son İspanyol rehberinde mukolitiklerin; özellikle sık alevlenme geçiren ve kronik bronşiti olan fenotipte ve/veya inhale kortikosteroid kullanılmayan durumlarda kullanılabilceği belirtilmekle birlikte (75), genel olarak mukolitiklerin stabil KOAH tedavisinde rutin olarak kullanımları önerilmemektedir (67,72).

İmmüno-regülatörler

İmmüno-regülatörlerin (Broncho-Vaxom, OM-85 BV gibi detoksifiye bakteriyel ekstratler) KOAH'ta alevlenme sıklığını ve şiddetini azalttığını bildiren çalışmalar bulunmasına karşın, uzun dönem etkilerinin bilinmemesi nedeniyle düzenli tedavide önerilmemektedir (70,71,76).

Alfa-1 antitripsin tedavisi

Ciddi herediter alfa-1 antitripsin eksikliği olan, amfizemli genç hastalar bu tedavi için aday olabilir (70,71). Ancak tedavinin pahalı olması ve Türkiye dahil birçok ülkede ilacın bulunmaması uygulama zorluğuna neden olmaktadır.

Antibiyotikler

Yeni yapılan bazı çalışmalarda antibiyotiklerin alevlenme sıklığı üzerine bazı olumlu etkileri gösterilmiştir, ancak bu tedavinin rolü açık değildir (77-81). Özellikle makrolid grubundan azitromisin bir yıl üzerinde kullanımının alevlenme sıklığı üzerine azaltıcı etkisi saptanmış olmakla birlikte, yan etkilerin fazla olması nedeniyle bu tedavi önerilmemektedir (78,79). Uzun dönem makrolid kullanan KOAH hastalarında özellikle iştme problemleri ve makrolid rezistan bakteri gelişimi gibi önemli yan etkiler daha fazla görülmüştür (80). KOAH'ta alevlenmelerin azaltılmasına yönelik olarak profilaktik makrolid kullanımını değerlendiren bir metaanalizde, makrolidlerin KOAH alevlenmelerini ve hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir, ancak değerlendirilen çalışmalar arası heterojenite ve eksik yan etki bildirimi bu metaanalizin önemli kısıtlılıklarıdır (81). Bu nedenle, sonuçlar antibiyotiklerin stabil KOAH'ta profilaktik amaçlı kullanımını desteklememektedir. KOAH'ta antibiyotikler sadece enfeksiyöz alevlenmelerin tedavisinde kullanılmalıdır.

Antitussifler

Öksürük, KOAH'ta önemli ve hasta için sıkıntı verici bir semptom olmasına karşın, hava yolunu koruyucu fonksiyonu nedeniyle düzenli antitussif kullanımı önerilmemektedir (70,71).

Vazodilatörler

KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun kötü prognozla ilişkili olduğu görüşünden hareketle, pulmoner arter basıncını düşürmeye yönelik olarak vazodilatörlerle ilgili yürütülen çalışma sonuçlarına göre vazodilatörler KOAH'ta yararlı bulunmamıştır. Nitrik oksit'in KOAH'ta hipoksik regülasyonu değiştirerek gaz değişimini kötüleştirdiği ve bu nedenle kontrendike olduğu belirtilmektedir (70,71). KOAH'la iliş-

kili pulmoner hipertansiyonda endotel modüle edici ilaçların kullanımı da henüz bu hastalıkta güvenli ve etkili olduğu yönünde veriler olmadığı için önerilmemektedir.

Narkotikler (morfin)

Çok ağır KOAH'ta dispne hissinin azaltılmasında oral ve parenteral opioidlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir. Ancak nebulize formun etkinliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Ciddi yan etkileri ve KOAH'ta yararının sınırlı olması nedeniyle tedavide yer yoktur (70,71).

B. STABİL KOAH'TA İLAÇ TEDAVİSİ

KOAH'lı olgularda tedaviyi iyi şekilde yönetebilmek için hastalık durumu hakkında iyi bir değerlendirme yapmak şarttır. Eski KOAH rehberlerinde KOAH tedavisine ilişkin önerilerde sadece hastalığın spirometrik şiddeti temel alınıyordu (39,82-84). Ancak hastalık durumunu belirlemede tek başına FEV₁'in yetersiz olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle, önce NICE 2010 (85), sonra GOLD 2011 (70) ve GOLD 2014 (71) düzenlemesi olmak üzere yeni rehberlerde KOAH'ta ilaç tedavisi kararını vermede hem semptomları hem de alevlenmeleri birlikte değerlendiren çok yönlü değerlendirme konsepti gündeme gelmiş ve buna göre tedavi önerileri sunulmuştur (Tablo 4, 5).

1. NICE (National Institute for Health and Care Excelling) REHBERİNİN STABİL KOAH'TA İLAÇ TEDAVİSİ ÖNERİLERİ (Tablo 4)

NICE rehberindeki stabil KOAH tedavi önerileri ile ilgili başlıca eleştiriler

- NICE 2010 rehberi stabil KOAH tedavi önerilerinde, FEV₁ yanında semptomları ve alevlenmeleri birlikte değerlendiren bir yaklaşımı göz önüne almış olmakla birlikte, 2010 yılına kadar olan bilimsel veriler incele-

nerek bu rehber oluşturulduğundan tedavi önerileri yeterli kanıt düzeyine dayanmamaktadır.

- Farmakolojik ilaçlara bütüncül bir bakışla öneriler oluşturulmuştur.
- Teofilin ve FDE-4 inhibitörleri ile ilgili veriler değerlendirilmeye alınmamıştır.

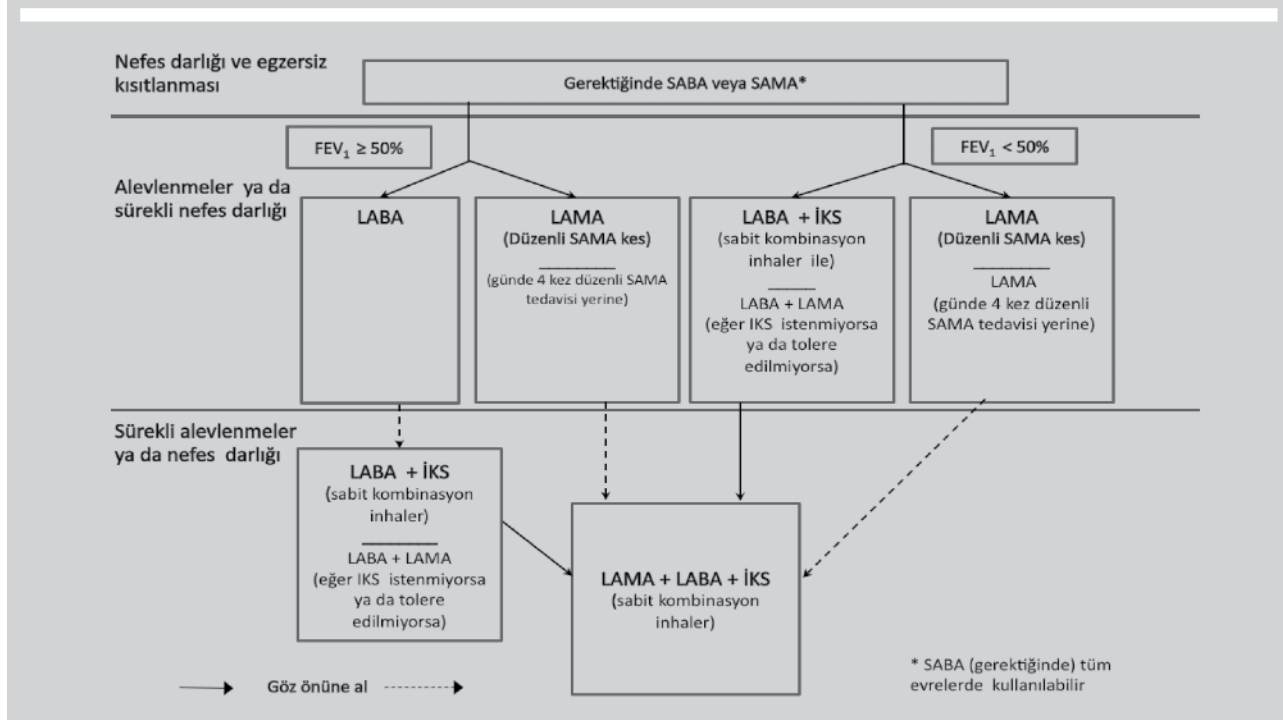
2. GOLD 2014 REHBERİNİN STABİL KOAH'TA İLAÇ TEDAVİSİ ÖNERİLERİ

Yeni GOLD raporunda; FEV₁, semptom ve alevlenme riskine dayalı bileşik değerlendirmeye göre 4 hasta grubu (A;B;C;D) tanımlanmış ve buna göre tedavi önerileri oluşturulmuştur (Tablo 5). Bu rapora göre;

A grubundaki hastalar, semptomu az ve alevlenme riski düşük hastalardır. Bu gruptaki hastalardan fonksiyonel olarak GOLD evre 1 olan hastalarda farmakolojik tedavinin etkinliğini gösteren kanıtlar bulunmamaktadır. Bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi ise fonksiyonel olarak hava akımı kısıtlanmasının daha fazla olduğu hastalara önerilmektedir (86-88).

B grubundaki hastalar, semptomu çok ama alevlenme riski düşük hastalardır. Semptomu çok olan bu hastalarda uzun etkili bronkodilatörler kısa etkililerden daha üstün bulunmuştur (87,88), bu nedenle birincil seçenek olarak LABA veya LAMA, eğer ciddi dispnesi varsa ikinci seçenek olarak LABA ve LAMA kombinasyonu önerilir (89,90). Bu olgularda tek başına LABA ya da LAMA ilaçların mortaliteyi, hastane yatışlarını ve, fonksiyonel progresyonu azalttığına dair veri yoktur. Semptomatik ve yaşam kalitesi bozuk hastalar bu yönde dikkate alınmalıdır. Kardiyovasküler hastalık gibi komorbidite varlığında yüksek mortalite riski nedeniyle, bu hastalarda farklı davranılarak tedavi modalitesinin değiştirilmesi gerekebilir. B grubundaki hastalarda teofilin kullanı-

Tablo 4. Güncellenmiş NICE 2010 rehberine göre stabil KOAH tedavi önerileri



Tablo 5. GOLD 2014 birleşik değerlendirme tablosuna göre stabil KOAH'ta tedavi seçenekleri

KOAH Kategorisi	Önerilen ilk seçenek ilaçlar	Alternatif seçenek ilaçlar	Diğer olası tedaviler*
A	SAMA (gerekliğinde) veya SABA (gerekliğinde)	LAMA veya LABA veya SAMA+SABA	Teofilin**
B	LAMA veya LABA	LAMA ve LABA	LAMA ve/veya LABA Teofilin**
C	İKS+LABA veya LAMA	LAMA+LABA veya LAMA+FDE4-inh. ^Ω veya LABA+FDE4-inh. ^Ω	LAMA ve/veya LABA Teofilin**
D	İKS+LABA ve/veya LAMA	İKS+LABA ve LAMA veya İKS+LABA ve FDE4-inh. ^Ω veya LAMA + LABA veya LAMA ve FDE4-inh. ^Ω	Karbosistein*** LAMA ve/veya LABA Teofilin**

SAMA: Kısa etkili antikolinergik, SABA: Kısa etkili beta 2 agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik, LABA: Uzun etkili beta 2 agonist, İKS: İnhalasyon kortikosteroid, FDE4-inh: Fosfodiesteraz 4 inhibitörü

Kutucuklar içindeki ilaçların seçiminde bir öncelik sırası yoktur.

Tüm gruplar için düzenli tedaviye ilave olarak gerektiğinde kullanılmak üzere SABA veya SAMA veya bunların kombinasyonu önerilebilir.

^ΩFosfodiesteraz 4 inhibitörleri: FEV₁ < %50 olan olgularda, kronik bronşit bulguları olan ve yılda 2'den fazla hastaneye yatış gerektiren alevlenmesi olan olgularda diğer tedavilere ilave olarak uygulanabilir.

*Diğer olası tedaviler ilk iki sütündeki ilaçların piyasada olmadığı durumlarda ya da hastanın bu ilaçları alacak maddi yetersizliği olduğu durumda yazılabilir.

**Teofilin: Bronkodilatasyon için kullanıldığında kan teofilin düzeyi 8-12 mg/dL olmalıdır.

***Karbosistein: 1 yıllık bir çalışmada 1500 mg/gün dozda oral olarak kullanıldığında alevlenme sayısını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bronkodilatör ilaçlara ek olarak kullanılması önerilir. Tek başına verilmesi önerilmez.

mı, inhale bronkodilatör bulunmadığı veya çok pahalı olduğu durumlarda önerilmektedir.

C grubundaki hastalar, semptomu az, ancak alevlenme riski yüksek hastalardır. Bu hastalarda alevlenme riskinin azaltılması önemli olduğundan, bu hastalarda özellikle alevlenme riskini azaltmada etkili tedavi seçenekleri öncelikli düşünülmelidir. Birinci seçenek olarak, İKS+LABA kombinasyonu veya LAMA önerilmektedir (7,41,42,87,91,92). Bununla birlikte, bu hastalarda İKS+LABA ile LAMA tedavilerini doğrudan karşılaştıran fazla çalışma olmaması nedeniyle bu iki tedavi seçeneği arasında ayırım yapmak güçtür. Bu olgularda ikinci seçenek olarak LAMA+LABA kombinasyonu önerilmektedir. LAMA+LABA kombinasyonunun alevlenme riski üzerine etkisini değerlendiren uzun dönemli çalışmalar henüz mevcut olmadığından bu önerinin kanıt düzeyi düşüktür. Ancak, hem LAMA hem de LABA tedavilerinin alevlenme riskini azalttığı bilindiğinden, LAMA+LABA kombinasyonunun alevlenme riskini azaltmada etkili olacağı öngörülmektedir. İkinci seçenek olarak; eğer endikasyonu uygunsa LAMA+FDE4-inh. veya LABA+FDE4-inh. tedavileri de önerilmektedir. Roflumilast; ağır ve çok ağır KOAH'ta, kronik bronşit ve sık alevlenme geçiren hastalarda; kortikosteroid ile tedavi edilmesi gereken ciddi alevlenmeleri Kanıt A düzeyinde azaltmaktadır (63,66,69).

D grubundaki hastalar, hem semptomları fazla hem de alevlenme riski yüksek hastalardır. Bu grup hastalarda alevlenme riskinin azaltılması öncelikli hedef olup bu gerekçe ile birin-

ci seçenek olarak İKS+LABA ve/veya LAMA önerilmektedir. Bu hastalarda ikinci seçenek olarak İKS+LABA ve LAMA ya da LAMA+LABA kombinasyonları da önerilmektedir. Üçlü kombinasyon (İKS+LABA+LAMA) tedavisinin ikili (İKS+LABA ya da LAMA+LABA) kombinasyonlara göre daha etkin olduğunu gösteren kanıtlar mevcut olmakla birlikte, bu kanıtlar esas olarak kısa dönemli çalışmalara dayanmaktadır. Kanıtlar, özellikle üçlü kombinasyon tedavisinin semptomları çok fazla, akciğer fonksiyonları kötü hastalarda faydalı olduğunu göstermektedir, daha hafif hastalardaki kanıtlar daha zayıftır (93-95). Ayrıca, ikinci seçenek olarak, kronik bronşit fenotipi varsa İKS+LABA kombinasyonuna FDE4-inh eklenmesi ya da LAMA ve FDE4-inh verilmesi önerilmektedir. FDE4-inhibitörlerinin uzun etkili bronkodilatörlere eklendiğinde alevlenme riskini azalttığı randomize kontrollü çalışmalarda (63,64) gösterilmiştir, ancak FDE4-inhibitörlerinin İKS tedavisine eklendiğinde elde edilen olumlu sonuçlar ikincil analizlerden elde edilmiştir (65).

C ve D grubu hastalarda kısa etkili bronkodilatör ve teofilinin kullanımı, uzun etkili bronkodilatörlere ulaşamadığı veya çok pahalı olduğu durumlarda önerilmektedir.

Yeni GOLD raporundaki stabil KOAH tedavi önerileri ile ilgili başlıca eleştiriler:

- Yeni GOLD raporu ilk kez FEV₁'in hastalık şiddetinin bir göstergesi olmak yerine KOAH'ın spirometrik sınıflamasında dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır. Ancak, yeni rehberdeki farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi önerileri halen büyük oranda

- hava akımı kısıtlamasının derecesine dayanmaktadır.
- Yeni GOLD evreleme sistemi, KOAH'ta kişiselleştirilmiş tıbbı doğru önemli bir adım olmakla birlikte, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda hastalar bu dört hasta grubu temelinde incelenmediler. Bu nedenle, hiçbir özel tedavi önerisinde bulunulamaz. Önerilen tedaviler, ampirik tedavilerdir ve daha önce yapılan randomize çalışmalara dayalı uzman görüşü temellidir, bu nedenle gerçek hayatta doğrulanması gerektiği unutulmamalıdır.
 - GOLD rehberinde bütünleşik hasta değerlendiriminde, komorbiditeler, fenotipler, yoksulluk, sigara içimi ve günlük fiziksel aktivitenin yer almaması ciddi eksikliklerdir.
 - Yeni GOLD Rehberi, Grup C ve D hastalarında gereksiz yere inhale kortikosteroid kullanımını artıracaktır. Çünkü Grup C ve D'deki hastaların büyük çoğunluğu (>%70) bu gruplara sadece FEV₁'leri %50'nin altında oldukları için yerleştirilmişlerdir. Sık alevlenmeye sahip olmayan bu hastalarda inhale kortikosteroid kullanımının yararlı olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

3. STABİL KOAH'TA FENOTİPLERE GÖRE TEDAVİ YAKLAŞIMI

KOAH oldukça heterojen bir hastalık olup, her derecede KOAH hastası kendi içinde de farklılıklar gösterebilir. Tüm KOAH hastaları mevcut tüm tedavilere cevap vermeyebilir. Gereksiz tedavilerden kaçınmak ve hastaya en uygun tedaviyi seçebilmek için tedaviye cevap verecek hastaları belirlemek çok önemlidir. Hastalık fenotiplerinin belirlenmesi klinisyenlere spesifik farmakolojik tedavilere cevap verecek hastaların belirlenmesi konusunda yardımcı olabilir (96-98).

Yeni GOLD rehberinde, bazı klinik fenotipler tanımlanmış olmakla birlikte, fenotiplere göre bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır (70,71). Son İspanyol ve Çek Cumhuriyeti KOAH rehberleri ise, fenotipik tedavi yaklaşımını benimsemektedir (75,99,100). Son İspanyol KOAH Rehberi aşağıda belirtilen dört ayrı fenotip tanımlamış ve bu klinik fenotiplere göre ilaç tedavisi önerilerinde bulunmuştur (Tablo 6) (75,99).

- 1) Kronik bronşit ya da amfizem birlikteliği olup sık alevlenme geçirmeyenler
- 2) KOAH-astım birlikteliği olup sık alevlenme geçirenler
- 3) Amfizem bileşeni belirgin sık alevlenme geçirenler
- 4) Kronik bronşit bileşeni belirgin sık alevlenme geçirenler.

Bu rehberde göre, uzun etkili bronkodilatörler, klinik fenotiplerden bağımsız olarak tüm KOAH hastalarında tedavinin temelini oluşturmaktadır. İnhal kortikosteroidler, KOAH-astım birlikteliğinde ve sık alevlenme geçirenlerde endikedir. Mukolitikler sık alevlenme geçirenlerde kullanılabilir; özellikle kronik bronşiti olan ve/veya inhale kortikosteroid kullanılmayan durumlarda önerilmektedir. Roflumilast, kronik bronşitli, FEV₁'i %50'nin altında olan ve yılda iki ve üzerinde alevlenme geçiren hastalarda endikedir. Kronik bronşiti olup sık alevlenme geçiren bazı seçilmiş KOAH hastaları optimal tedaviye rağmen bazı referans merkezlerde ve yakın takip altında olmak kaydıyla uzun dönem antibiyotik (makrolid) tedavi için aday olabilirler. Bronşektazi komponentinin olması ve kolonizasyon gibi klinik bulgular varlığında, tedavide kinolonların kullanımı daha ön plandadır. Ancak, gerek kinolonların gerek makrolidlerin uzun dönem kullanımında özellikle sağırılık gibi yan etkilerin fazlalığından söz edilebilir.

Stabil KOAH'ta fenotiplere göre tedavi yaklaşımı ile ilgili başlıca eleştiriler

- Son İspanyol ve Çek Cumhuriyeti rehberleri her ne kadar fenotipik tedavi yaklaşımını benimseyerek klinik fenotiplere göre farmakolojik tedavi önerileri sunmuşlarsa da, bu tedavi yaklaşımını destekleyecek kanıtlar yoktur.

STABİL KOAH TEDAVİSİNDEKİ BAŞLICA SORUNLAR

Son yıllarda yenilenen farklı uluslararası KOAH rehberlerindeki yeni tedavi algoritmalarının getirdiği en önemli yenilik tedavi seçeneklerinin hasta merkezli olarak hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanabilmesidir. Bununla birlikte, stabil KOAH tedavisinde güncel rehberlere uyum konusunda pek çok ülkede ve Türkiye'de ciddi sorunlar vardır (101-105).

Birçok Avrupa ülkesi ve Amerika'da yapılan gerçek yaşam çalışmaları; alevlenme riski düşük hastalarda dahi gereksiz yüksek oranda tek başına İKS veya LAMA ile birlikte İKS/LABA kombinasyonu kullanımı olduğunu göstermiştir (104,105). Güncel rehberler, KOAH'ta İKS kullanımını sadece sık alevlenme öyküsü olan fonksiyonel olarak hava akımı kısıtlılık derecesi ağır-çok ağır hastalara önermektedir. Bu grup hastalar tüm KOAH hastalarının %20'sini oluşturduğu mevcut veriler İKS reçete oranının %70 olduğunu göstermektedir (102). Bu bulgular klinik pratik ile İKS'nin gelecekteki alevlenme riski yüksek olan hastalar için saklanması öneren güncel rehberlerle uyumsuzluk göstermektedir.

Tablo 6. İspanyol rehberinde klinik fenotiplere göre önerilen farmakolojik tedavi

Sık alevlenme geçirmeyenler	KOAH-Astım birlikteliği	Amfizem ağırlıklı sık alevlenme geçirenler	Kronik bronşit ağırlıklı sık alevlenme geçirenler
Uzun etkili bronkodilatörler			
İnhale kortikosteroidler			
		Mukolitikler	
		FDE-4 inhibitörleri Makrolidler	

Avrupa KOA denetim çalışmasında; KOA alevlenme ile başvuran hastalarda birçok ülkede tedavinin rehberlere göre uygun olmadığı saptanmıştır (101). 13 Avrupa ülkesinde alevlenme ile hastanede yatan hastalar taburcu edilirken hastaların büyük çoğunluğuna (%69.5) İKS+LABA kombinasyonu, %59.8'ine LAMA, %56.3'üne SABA ve %51.3'üne sistemik steroidler reçete edilmiştir. Bu çalışmada yer alan Türkiye verileri değerlendirildiğinde; taburculukta hastaların büyük çoğunluğuna (%67.6) LAMA, %63.7'sine İKS+LABA kombinasyonu, %43.5'ine teofilin, %40'ına kısa etkili beta 2 agonistler, %30.1'ine kısa etkili antikolinergikler, %15.5'ine LAMA, %9.6'sına sistemik kortikosteroidler reçete edilmiştir. Bu bulgular, gerek Avrupa ülkelerinde gerek Türkiye'de hastaların çoğunda stabil KOA tedavisinin güncel rehber önerilerine uygun olmadığını, aşırı tedavinin yanı sıra eksik tedavinin de yaygın olduğunu göstermektedir.

SONUÇ

- Stabil KOA tedavisinde pek çok ülkede klinik pratik uygulamaları ile güncel rehber önerileri arasında ciddi bir uyumsuzluk vardır. Hem gelecekteki alevlenme riski yüksek hastalara ($FEV_1 < \%50$) yetersiz tedavi hem de riski düşük hastaların ($FEV_1 > \%50$) büyük bölümüne İKS ile aşırı tedavi sorunu mevcut olup, bu hem ilaç yan etkilerinin, hem de ilaç harcamalarının gereksiz yere artmasına neden olmaktadır. Tüm hekimlerin bu konuda duyarlı davranması sorunun çözümüne katkıda bulunacaktır.
- Türkiye'de de benzer şekilde KOA tanısı ve tedavi pratiğinde ciddi sorunlar ve bilgi eksiklikleri vardır. Özellikle inhaler tedaviye uyumsuzluk, nitelsiz spirometre uygulamaları, yanlış tanı ve hem eksik tedavi hem de aşırı tedavi ile gereksiz inhale kortikosteroid önerilmesi bu sorunların başlıcalarıdır.
- Ülkemizdeki KOA yönetiminde, tanı ve tedavi ile ilgili bilgilendirme eksikliklerinin giderilerek klinik pratikteki kötü uygulamaların azaltılması başlıca amaçlardan biri olmalıdır.
- KOA'lı hastaları, içinde yaşadıkları, çalıştıkları ve yaşlandıkları koşulları, eğitim ve gelir düzeylerini, sağlıkla ilgili inanışlarını ve değerlerini ve nitelikli sağlık hizmetlerine ulaşmaları ile ilgili sorunlarını dikkate almayan bir biyo-medikal tıp anlayışı, başarılı bir KOA tedavisinin önündeki en büyük engeldir.

KAYNAKLAR

1. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999;54:287-8.
2. 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. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-36.
7. 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.
8. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
9. Sing S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary diseases: a system review and meta-analysis *JAMA* 2008;300:1439-50.
10. FDA Updates Earlier Guidance on Respiratory Treatment Spiriva HandiHaler. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm197649.htm> Erişim tarihi 07/Mart/2010.
11. 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.
12. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130:1695-703.
13. Wisse RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;17:369:1491-501.
14. Beasley R, Singh S, Loke YK, et al. Call for world wide withdrawal of Tiotropium Respimat mist inhaler. *BMJ* 2012;9:345-e7390.
15. 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.
16. Mahler DA. The effect of inhaled β_2 -agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:298-303.
17. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Roriguez-Roisin R. Safety of Long-Acting β agonists in Stable COPD. A Systematic Review. *Chest* 2008;133:1079-87.
18. Sovani MP, Whale CI, Tattersfield AE. A benefit-risk assessment of inhaled long-acting β_2 -agonists in the management of obstructive pulmonary disease. *Drug Safety* 2004;27:689-715.
19. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
20. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2011;37:273-9.
21. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al; INVOLVE (INDacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
22. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087-92.
23. Costello J. Cardiac effects of β_2 -agonists in patients with COPD. *Chest* 1998;114:353-4.
24. Bremner P, Burgess CD, Crane J, et al. Cardiovascular effects of fenoterol under conditions of hypoxaemia. *Thorax* 1992;47:814-7.

25. Suissa S, Assimes T, Ernst P. Inhaled short acting β_2 agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax* 2003;58:43-6.
26. Gelmont DM, Balms JR, Vee A. Hypokalemia induced by inhaled bronchodilators. *Chest* 1988;94:763-6.
27. Umut S, Gemicioglu B, Yildirim N, et al. Effect of theophylline in chronic obstructive lung disease. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30:149-52.
28. 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.
29. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006;11:603-10.
30. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:334-9.
31. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, et al. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985;58:1849-58.
32. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;4:CD003902.
33. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-70.
34. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, et al. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48:227-32.
35. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112:1514-21.
36. 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.
37. 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.
38. Welte T. Optimizing treatment for COPD: new strategies for combination therapy. *Int J Clin Pract* 2009;63:1136-49.
39. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009. www.goldcopd.org
40. Global Strategy for Asthma Management and Prevention-Updated 2010. Available from <http://www.ginasthma.org> 2010.
41. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
42. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
43. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, et al. 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.
44. Calverley PM, 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.
45. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
46. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
47. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
48. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
49. 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;343:1902-9.
50. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002;19:1058-63.
51. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.
52. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1084-91.
53. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
54. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;Issue 4. Art. No.: CD003794.
55. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
56. 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.
57. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;3:CD008532.
58. Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:235-56.
59. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007;62:1081-7.
60. Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2014;27:83-9.
61. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, et al. Roflumilast an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:563-71.
62. Calverley PM, Sanchez-Toril F, Mclvor A, et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154-61.
63. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.

64. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
65. Jimmy Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;5:CD002309.
66. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
67. Lee SD, Hui DS, Mahayiddin AA, et al. Roflumilast in Asian patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Respirology* 2011;16:1249-57.
68. O'Donnell DE, Bredenbroker D, Brose M, Webb KA. Physiological effects of roflumilast at rest and during exercise in COPD. *Eur Respir J* 2012;39:1104-12.
69. Calverley PM, Martinez FJ, Fabbri LM, et al. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:375-82.
70. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2011 available from www.goldcopd.org.
71. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2014 available from www.goldcopd.org. Date last accessed: February 07, 2014.
72. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001287.
73. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
74. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
75. Miravittles M, Soler-Catalunˆ a JJ, Calle M, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57.
76. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARIS Study Steering Committee and Research Group. *Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1719-24.
77. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-47.
78. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 28:10.
79. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
80. Ramos FL, Criner GJ. Use of long-term macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:153-8.
81. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med* 2013;107:1385-92.
82. American Thoracic Society / European Respiratory Society Task Force. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004 [updated 2005 September 8]. Available from: <http://www.thoracic.org/go/copd>.
83. Peces-Barba G, Barbera JA, Agusti A, et al. Joint Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT) on the Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol* 2008;44:271-81.
84. Türk Toraks Derneği. KOAH Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2010. www.toraks.org.tr
85. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease (updated) (CG101), 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG101>
86. 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;19:CD006101.
87. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18:CD002876.
88. Appleton S, Poole P, Smith B, et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD001104.
89. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.
90. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-22.
91. Calverley PM, 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.
92. 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.
93. Singh D, Brooks J, Hagan G, et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63:592-8.
94. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
95. Rodrigo GJ, Plaza V, Castro-Rodríguez JA. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:40-7.
96. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax* 2011;66:430-7.
97. Miravittles M, Soler-Catalunˆ a JJ, Calle M, et al. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-6.
98. Miravittles M, Calle M, Soler-Catalunˆ a JJ. Clinical phenotypes of COPD. Identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol* 2012;48:86-98.
99. Miravittles M, Soler-Catalunˆ a JJ, Calle M, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J* 2013;22:117-21.

100. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013;157:189-201.
101. Roberts CM, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Hartl S, on behalf of the European COPD Audit team. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax* 2013;68:1169-71.
102. Zervas E, Samitas K, Gaga M, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. *Curr Drug Targets* 2013;14:192-224.
103. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909, Ankara, 2013.
104. Sharif R, Cuevas CR, Wang Y, et al. Guideline adherence in management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2013;107:1046-52.
105. Fitch K, Iwasaki K, Pyenson B, et al. Variation in adherence with Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) drug therapy guidelines: a retrospective actuarial claims data analysis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1425-9

BÖLÜM 5

KOAİ'İN TEDAVİSİ VE KOMPLİKASYONLARIN GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ (ÜÇÜNCÜL KORUMA)

c. Stabil KOAİ'ta İlaç Dışı Tedaviler

ANAHTAR NOKTALAR

- Pulmoner Rehabilitasyon; KOAİ ve diğer kronik solunum hastalarının fiziksel, emosyonel durumlarını düzeltmeyi hedefleyen, egzersiz eğitimi yaklaşımlarını içeren, kapsamlı bir uygulamadır.
- Pulmoner Rehabilitasyonun temel amaçları; semptomları azaltmak, fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini arttırmaktır.
- Pulmoner Rehabilitasyon, alevlenme sayılarını, hastaneye başvuruları azaltmakta, mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır.
- Mevcut pulmoner rehabilitasyon programları, otomatik olarak günlük fiziksel aktiviteyi artırmamaktadır. Bu programların yeniden biçimlendirilmesine gereksinim bulunmaktadır.
- Pulmoner rehabilitasyonda hastaların elde ettiği kazanımlar, bu uygulamanın bitimine takiben 6-12 ay içerisinde azalmakta ve kaybolmaktadır.
- Türkiye'de halen 8-10 merkezde pulmoner rehabilitasyon hizmeti verilmektedir. Fakat, bu merkezlerin yıllık hasta kapasitesi 700-800'ü geçmemektedir. Bu koşullarda ülkemizde KOAİ'li hastalarda yaygın bir pulmoner rehabilitasyon uygulamasını hayata geçirme olanağı bulunmamaktadır. Bu merkezlerin sayısının ve kapasitelerin artırılması için çaba gösterilmelidir.
- Kronik solunum yetmezliğinde istirahat hipoksemisi olan olgularda günde 15 saat ve üzerinde uygulanması sağkalımı arttırmakta, egzersiz kapasitesi, akciğer mekanikleri ve mental durumu iyileştirmektedir.
- Ağır KOAİ'li ve özellikle üst loblarda heterojen amfizemi olan olgularda cerrahi ya da öncelikle bronkoskopik volüm azaltıcı işlemlerin uygulanması akciğer fonksiyonlarında iyileşme ve yaşam kalitesinin artışına yol açar.

A. Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon (PR); ATS/ERS'nin 2013 yılındaki güncellemesinde 'Kronik solunum hastalarının fiziksel, emosyonel durumlarını düzeltmeyi ve sağlığı geliştirici kalıcı davranışları sağlamayı hedefleyen, hasta değeren-

dirmesini takiben her hasta için özel olarak belirlenen egzersiz eğitimi, eğitim ve davranış değişikliği geliştirme gibi yaklaşımları içeren, kapsamlı bir uygulama' olarak tanımlanmaktadır (1).

- Yeni güncellemede, 'multidisipliner' ekip yerine 'interdisipliner' takım tarafından uygulanması vurgulanmaktadır.
- İnterdisipliner Pulmoner Rehabilitasyon Uygulama Ekibinde görev alan kişiler:
 - o Göğüs Hastalıkları Uzmanı
 - o Fizyoterapist
 - o Hemşire
 - o Diyetisyen/beslenme uzmanı
 - o Egzersiz Fizyoloğu

Pulmoner Rehabilitasyon programı, 'hastaya özel' olarak planlanmalıdır. Bu program, hastalığın ağırlığı, komorbid durumlar, hastanın gereksinimleri ve değerlendirmelerine göre belirlenir.

Pulmoner Rehabilitasyonun temel amaçları;

- 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 azaltmak,
- Uzun dönem sağlıkla ilişkili davranış değişikliğini sağlayabilmektir.

KOAİ'li olgularda zaman içerisinde akciğer fonksiyonları yanında egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, günlük yaşam aktiviteleri bozulmaktadır. Ayrıca KOAİ'nin neden olduğu sınırlılıklar ilerleyen dönemlerde sosyal izolasyon, bağımsızlık kaybı, anksiyete ve depresyon gibi çeşitli sonuçlara neden olabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akciğer fonksiyonlarını geliştiren farmakolojik tedavilerin egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkileri sınırlı olduğundan bu alanlardaki bozulmalar ancak PR ile düzeltilebilir (2,3).

Pulmoner Rehabilitasyonun, güçlü kanıt düzeylerindeki kazanımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Pulmoner rehabilitasyon programları hastanede yatarken, ayakta ya da evde uygulanabilir. Tüm programlarda PR'nun yararı kanıtlandığından uygulama yeri maliyet ve hasta uygunluğuna göre belirlenebilir.

Pulmoner Rehabilitasyon Öncesi ve İzlem Değerlendirmesi: Değerlendirme aşağıdaki komponentleri içermelidir:

- Detaylı anamnez ve fizik bakı
- Post-bronkodilatör spirometri
- Egzersiz kapasitesi ölçümü
- Yaşam kalitesinin ve nefes darlığının etkilerinin değerlendirilmesi [KOAH değerlendirme Anketi (CAT) ve m MRC dispne skalası]
- İnspiratuvar ve ekspiratuvar solunum kas gücü ölçümü ve kas güçsüzlüğü olan olgularda alt ekstremitte (kuadriseps) kas gücü ölçümü.

Pulmoner Rehabilitasyon öncesinde egzersiz kapasitesi; bisiklet ergometre ya da yürüme bandı ile uygulanan kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ya da alan testleri (6 dakika yürüme testi ve artan hızda mekik yürüme testi) ile değerlendirilebilir. Egzersiz kapasitesini optimal olarak ölçebilen maksimal laboratuvar testleri; maksimal egzersiz kapasitesi ve/veya maksimal oksijen tüketim (VO_{2max}) kapasitesini ölçerken, alan testleri fonksiyonel kapasiteyi yansıtmaktadır (4,5).

Egzersiz Eğitimi Prensipleri

Pulmoner rehabilitasyonda en önemli ve temel bileşen egzersiz eğitimi olmakla birlikte, bireyin gereksinimleri doğrultusunda diğer bileşenler de (hasta ve ailesinin eğitimi, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi gerekli olgularda beslenme desteği, psikososyal destek, nefes darlığı ile baş edebilme yöntemleri, iş-uğraşı tedavisi, enerji koruma yöntemleri, vb.) pulmoner rehabilitasyon programlarında yer almaktadır. Pulmoner rehabilitasyonun etkili olabilmesi için en az 8 hafta süre ile uygulanması gereklidir. Programlar daha uzun tutulursa kazanımlar da daha fazla olmaktadır. Ancak, etkinliğin devam ettiği maksimum süre konusunda henüz fikir birliği oluşmamıştır.

Egzersiz eğitimi: Konvansiyonel egzersiz eğitiminde sürekli ya da aralıklı olmak üzere aerobik (endurans) ve güçlendirme egzersizleri yer almaktadır. Ancak tolere edebilen olgularda sürekli egzersiz eğitimi tercih edilmelidir.

Aerobik (Endurans) egzersiz eğitimi: Pulmoner Rehabilitasyonda bisiklet ya da yürüme bandı ya da yerde en sık tercih edilen egzersiz şekilleridir. Haftada 3-5 gün, maksimal iş yükünün $>60\%$ 'ından fazla olacak şekilde yüksek yoğunlukta sürekli egzersiz önerilir. Maksimal fizyolojik etkileri sağlamak için seans süresi 20-60 dk. olmalıdır. Hedef egzersiz yoğunluğu, BORG dispne skalasında 4-6 düzeye ulaşacak şekilde olmalıdır. Yürüme mesafesinin artırılması isteniyorsa, daha çok yürüme egzersizleri tercih edilebilir. Bisikletle yapılan egzersiz ise, bacak kaslarına daha çok spesifik yük bindirecek ancak

Tablo 1. KOAH'ta pulmoner rehabilitasyonun kanıt düzeyleri ile yararları

Egzersiz kapasitesini artırır (Kanıt A)
Nefes darlığını azaltır (Kanıt A)
Yaşam Kalitesini iyileştirir (Kanıt A)
Hastane yatışlarını ve hastanede kalış süresini azaltır (Kanıt A)
KOAH'a bağlı anksiyete ve depresyonu azaltır (Kanıt A)
Alevlenme sonrası iyileşme sürecini hızlandırır (Kanıt A)
Sağkalımı artırır (Kanıt B)
Kas gücünü ve dayanıklılığını artırır (Kanıt B)
Günlük yaşam fonksiyonlarındaki bağımsızlığı artırır (Kanıt B)
Uzun etkili bronkodilatörlerin etkisini artırır (Kanıt B)
Üst ekstremitelerin aerobik (endurans) ve güçlendirme egzersizleri kol fonksiyonlarını iyileştirir (Kanıt B)
Solunum kas egzersizi, genel egzersiz eğitimi ile birleştirildiğinde solunum kas egzersizleri yararlı olabilir (Kanıt C)

daha az egzersizle indüklenen oksijen desatürasyonuna neden olacaktır. Aralıklı egzersiz eğitimi (yüksek yoğunlukta egzersizin belli sürelerdeki dinlenme periyodları ile tekrar edilmesi)'nin egzersiz sırasında daha az nefes darlığına neden olmasından ötürü hastalar tarafından daha rahat uygulanabildiği ve sürekli egzersiz eğitimi kadar etkin bir yaklaşım olduğu bilinmektedir (6,7).

KOAH'lı olgularda üst ekstremitte egzersiz kapasitesinde artış ve kol aktivitesi sırasında ventilatuvar gereksinim ve VO_2 tüketiminde azalma sağladığı gösterilmiştir. Üst ekstremitte endurans eğitiminin PR programlarında yer alması önerilmektedir (8).

Güçlendirme egzersiz eğitimi: Kas gücü ve kitesinde artış sağlamaktadır. Güçlendirme egzersizleri, endurans egzersizlerine göre kas kitesinde daha fazla artışa neden olur. Pulmoner rehabilitasyon konusunda ATS/ERS ortak kılavuzunda güçlendirme egzersiz yoğunluğu; haftada 2-3 gün hastanın bir seferde kaldıracabildiği maksimum ağırlığın $50-85\%$ 'i olacak şekilde 2-4 set halinde 6-12 tekrar olarak önerilmiştir (1). Bu egzersiz şekli, daha az nefes darlığına neden olur.

Solunum kas eğitimi: KOAH'ta 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 (2). Pulmoner rehabilitasyon programlarının mMRC dispne ölçeği kullanılarak olası yararlarının tahmin edilmesi de uygulamalarda yarar sağlayabilir. mMRC dispne ölçeği 4 olan olgularda PR'dan yarar yeterli olamamaktadır (Kanıt B) (9).

Beslenme desteği: Kilo kaybı ağır KOAH'ı olan olgularda daha sık karşılaşılan bir durumdur. Kilo kaybının, özellikle de yağsız vücut kitesindeki kaybın fiziksel aktivite, mortalite ve yaşam kalitesi ile olan yakın ilişkisi gösterilmiştir.

Kilo kaybı mortaliteyi belirleyebilen bağımsız öngördürücü bir faktördür. Nutrisyonel destek konusunda yayınlanan güncel bir meta-analizde, malnütrisyonu olan KOAH'lı olgularda kilo kaybında anlamlı ölçüde iyileşme olduğu gösterilmiştir (10). Nutrisyonel destek ile yağsız vücut kütlesinde ve kuadriseps kası kesit alanında iyileşmeler de güncel çalışmalarla bildirilmiştir. Ayrıca egzersiz performansını arttırdığı ve pulmoner rehabilitasyon kazanımlarını iyileştirdiği de bildirilmektedir (11).

Eğitim: Birçok Pulmoner Rehabilitasyon programı eğitim komponenti içermektedir. Sigara bıraktırma, KOAH hakkında genel bilgi, bireysel eğitim ve hastalık yönetimi ile ilgili stratejiler yanı sıra dispneyi azaltan yöntemler, alevlenmelerin yönetimi ve yaşamın sonunun planlanması gibi konular ana başlıkları oluşturmaktadırlar. Tek başına eğitim egzersiz kapasitesini değiştirmekte yeterli değildir ancak hastalıkla başedebilme yetisini kazandırma ve yaşam kalitesini iyileştirme yönünde önemli kazanımlara neden olmaktadır (12).

Pulmoner Rehabilitasyon Zamanlaması

Solunum fonksiyonlarından bağımsız olarak, semptomatik olan ve fonksiyonel olarak gereksinim gösteren olgularda hastalığın erken dönemlerinden itibaren de başlanması önerilmektedir. Alevlenme sırasında ve hastaneye yatıştan hemen sonra PR'nun uygulanmasının kanıtlarla gösterilmiş yararlarına dair veri artmıştır. Alevlenmeden sonraki ilk 3 hafta içinde başlanan PR programı etkin ve güvenlidir.

Pulmoner Rehabilitasyonun Yararlarının Uzun Süreli Sürdürümü

Herhangi bir sürdürüm stratejisi olmadığı takdirde, pulmoner rehabilitasyonunun kazanımları 6-12 ay içinde kaybolmaktadır. Yaşam kalitesi ile ilgili kazanımlar, egzersiz kapasitesine göre daha uzun sürmektedir. Elde edilen kazanımların zaman içinde giderek azalması ve kaybolmasının nedenleri, tedaviye, özellikle de uzun süreli düzenli egzersize uyumluluğun azalması, altta yatan hastalığın ve komorbiditelerin ilerlemesi ve alevlenmelerdir. Neden ne olursa olsun, pulmoner rehabilitasyonun etkilerini uzatmak için yollar bulmak önemli bir hedefdir (1).

Pulmoner Rehabilitasyon-Düzenli Günlük Fizik Aktivite İlişkisi

Pulmoner Rehabilitasyonun egzersiz toleransını ve öz yeterliliği artırmayı hedefleyen bileşenleri nedeniyle fiziksel aktiviteyi artırma potansiyeli taşıdığı düşünülebilir. Fakat, bu konuda yapılmış 10 çalışmadan 4'ü fiziksel aktiviteyi artırdığını gösterirken, 6'sı fiziksel aktiviteyi artırmadığını bildirmiştir. Bu çelişkili sonuçlar henüz açıklanamamıştır. Fakat bu durum pulmoner rehabilitasyon çalışmalarının otomatik olarak günlük fizik aktivite düzeyini artırmadığını göstermektedir. Pulmoner rehabilitasyon programları bu çıktı alanına yeni odaklanmaya ve kendilerini buna göre yeniden biçimlendirilmesi başlamışlardır (1).

Türkiye'de Pulmoner Rehabilitasyon Çalışmaları

Türkiye'de halen 8-10 merkezde pulmoner rehabilitasyon hizmeti verilmektedir. Fakat, bu merkezlerin yıllık hasta

kapasitesi 700-800'ü geçmemektedir. Bu koşullarda ülkemizde KOAH'lı hastalarda yaygın bir pulmoner rehabilitasyon uygulamasını hayata geçirme olanağı bulunmamaktadır. Bu merkezlerin sayısının ve kapasitelerin artırılması için çaba gösterilmelidir.

B. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

Kronik solunum yetmezliğinde istirahat hipoksemisi olan olgularda günde 15 saat ve üzerinde uygulanması sağ kalımı arttırmaktadır (Kanıt B). Ayrıca hemodinamik parametreler, hematolojik değerler, egzersiz kapasitesi, akciğer mekanikleri ve mental durum üzerinde de olumlu etkileri bulunmaktadır. Oksijen tedavisinin primer hemodinamik etkisi, pulmoner hipertansiyonun progresyonunun önlenmesidir (13).

Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları

Alevlenmeden 3 hafta sonra, istirahat halinde iki kez kontrol edilmek kaydıyla:

Kronik solunum yetmezliği olanlarda (istirahat veya egzersiz halinde); PaO₂ ≤55 mmHg veya SaO₂ (Oksijen Saturasyonu) ≤88 olması halinde (Kanıt B)

Kor Pulmonale varlığında; PaO₂ 55-59 mmHg veya SaO₂ ≤89 ile birlikte; EKG'de "P Pulmonale" bulgusu olması veya hematokrit >%55 veya konjestif kalp yetersizliği olması halinde (Kanıt D) Sağlık Uygulama Tebliğine göre hastalar oksijen sistemlerini alabilirler. Rapor düzenlenirken aşağıdaki belirtilenlere dikkat edilmelidir:

(1) Sağlık kurulu raporunda; tanı, hastanın kullanacağı oksijen cihazının türü ve gereçesi, oksijen akım hızı, günlük kaç saat kullanılacağı ve birlikte kullanılacak aksesuarlar (maske, kanül taşıyıcı hortum, nemlendirici gibi) yer alacaktır.

(2) Sağlık kurulu raporu ekinde arteriyel kan gazı tetkiki ve diğer kanıtlayıcı belgeler eklenecektir.

(3) Sağlık kurulu raporunda belirtilmek koşuluyla yukarıda belirlenen endikasyonlar varlığında oksijen sistemleri verilebilmektedir.

Evde uzun süreli veya taşınabilir komponenti olan oksijen tedavisi cihazı verilen hastaların yılda bir kez sevk evrakı ile sağlık tesisine gönderilmesi ve cihazla tedaviye devam edilip edilmeyeceğine ilişkin sağlık kurulu raporu düzenlenmesi gerekmektedir.

Kurumca finansmanı sağlanacak evde uzun süreli veya taşınabilir komponenti olan oksijen tedavisi cihazları;

- Oksijen tüpü (gaz hali),
- Oksijen tüpü (sıvılaştırılmış),
- Oksijen konsantratörü,
- Taşınabilir komponenti olan oksijen tedavi cihazlarıdır.

C. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

Kronik hiperkapnik olgularda non-İnvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanması giderek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Gündüz hiperkapni olan olgularda NIMV ile birlikte uzun süreli oksijen uygulanmasının yarar-

ları bildirilmiştir (14). Stabil hiperkapnik KOAH'lı olgularda en az üç ay süre ile uygulanan NİMV'nun yerini değerlendiren çok güncel bir meta-analizde; gece uygulanan NİMV'nun gaz değişimi, yaşam kalitesi, solunum fonksiyonları, solunum kas gücü ve uyku etkinliği açısından olumlu etkisi saptanamamıştır. Ancak KOAH ve uyku apne sendromunun birlikte bulunduğu olgularda sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulamasının sağkalım ve hastaneye başvurular üzerinde kesin yararları gösterilmiştir (15). Sağlık Uygulama Tebliğine göre; kronik solunum yetmezliğinde NİMV cihazları verilme ilkeleri:

Kronik solunum yetmezliğinde yalnızca BPAP-S ve BPAP-S/T cihazı bedelleri kurumca karşılanacak olup, verilmesine yönelik sağlık kurulu raporu göğüs hastalıkları, nöroloji, anestezi ve reanimasyon ile yoğun bakım sorumlu uzman hekimlerinden birinin yer aldığı sağlık kurullarınca düzenlenecektir.

Kronik stabil ya da yavaş ilerleyen solunum yetmezliği (gündüz yada gece karbondioksit retansiyonuna bağlı semptom varlığı, noktürnal hipoventilasyon) varlığında hastanın ilaç ve oksijen tedavisi alırken stabil dönemde solunum yetmezliğinin önlenemiyor olması BPAP-S veya BPAP-S/T cihazı verilme endikasyonu olarak kabul edilir.

Sağlık kurulu raporunda hastanın kullanacağı NİMV cihazının türü ve birlikte kullanılacak aksesuarlar (maske, nemlendirici ve ısıtıcı nemlendirici gibi) yer alacaktır.

NİMV cihazı kullanımı sırasında oksijen saturasyonu %88'in üzerine çıkarılmadığının sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşuluyla NİMV tedavisine ek olarak verilen kronik oksijen tedavisine yönelik cihaz bedelleri kurumca karşılanır.

NİMV cihazlarının etkin kullanılıp kullanılmadığına yönelik yıllık olarak Kurumca yaptırılacak kontrollerde, cihazın yıllık minimum 1.200 saatin altında kullanıldığının saptanması durumunda, kullanım saati bilgilerinin yer aldığı sevk evrakı ile hastaların sağlık tesisine sevk edilmesi ve cihazla tedavinin devam edilip edilmeyeceğine ilişkin sağlık kurulu raporu tanzim edilmesi gerekmektedir.

D. Amfizemin Cerrahi ve Bronkoskopik Tedavileri

Cerrahi Yöntemler: Amfizem nedeni ile yüksek akciğer volümlerinde solunum yapmak zorunda kalan KOAH'lı olgularda, solunum kasları da mekanik olarak olumsuz bir şekilde çalışırlar ve solunum işi de bu nedenle artar. Akciğerler ve göğüs duvarı arasında olması gereken fizyolojik ilişkinin yeniden sağlanması amacı ile amfizemli alanların cerrahi olarak çıkarılması ağır KOAH'lı olgularda uygulanan yöntemlerdir.

Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi (AVAC): Akciğer volüm azaltıcı cerrahi; solunum kaslarının mekanik etkinliğinin iyileştirilerek hiperinflasyonu azaltmak amacıyla uygulanan amfizematöz alanların çıkarıldığı cerrahi bir girişimdir. Hiperinflasyon azaldığında akciğerin elastik geri dönüş basıncı da arttırılarak ekspiratuvar akım hızları düzelebilir.

mektedir. 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. Bu konuda yapılan en önemli çalışmalardan birisi olan ve çok sayıda amfizemli hastayı içeren Ulusal Amfizem Tedavi çalışması (NETT)'nin sonuçlarına göre bazal solunum fonksiyonları oldukça kısıtlı ve üst lob ağırlığı gösteren olgularda volüm azaltıcı cerrahi sonrasında egzersiz kapasitesi, akciğer fonksiyonları, yaşam kalitesi ve nefes darlığında önemli kazanımlar elde edilmiştir. Ayrıca, tıbbi tedavi ile karşılaştırıldığında sağkalım avantajı sağlamıştır (%54 ile %39.7) (Kanit Düzeyi A). Ancak, FEV₁ değeri <%20, difüzyon kapasitesi (DLco) <%20 ve YRBT'de homojen amfizemi olan olgularda ise sağkalım düşük bulunmuştur (16).

Büllektomi: KOAH'lı olgularda gelişen büller gaz değişimine katılmayarak 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. Büllerin çıkartılması, komşu akciğer parankiminin rahatlamasına olanak tanımaktadır. Tek taraflı, kısmen sağlam parankimle çevrili, sınırları radyolojik olarak iyi tanımlanabilen ve bir hemitoraksın %30'undan fazlasını kaplayan büllerin çıkartılması, semptomatik ve fonksiyonel yarar sağlamaktadır (17).

Akciğer Nakli: Çok ağır KOAH'lı olan ve seçilmiş olgularda, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı bildirilmektedir. Ancak maliyet ve donör bulmadaki zorluklar nedeniyle çok sınırlı bir yaklaşımdır. FEV₁, 6DYT, mMRC dispne skalası ve vücut kitle indeksinden oluşan bir skorlama sistemi olan BODE indeksi 7-10 arasında olan aşağıdaki kriterlerden en az birisini taşıyan olgular akciğer nakli için listeye alınabilir (Kanit C) (18): Akut hiperkapninin eşlik ettiği (PaCO₂>50 mmHg) alevlenme öyküsü, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale veya oksijen tedavisine rağmen her iki durumun birlikteliği ve FEV₁ <%20 (beklenen) + DLCO <%20 veya homojen amfizem.

Bronkoskopik Volüm Azaltıcı Cerrahi Yaklaşımları

Son yıllarda akciğer volümünü azaltmak için torakotomi gerektirmeyen minimal invaziv yöntemlerin kullanılması eğilimi artmıştır. Üç farklı endoskopik hacim küçültme yöntemi umut vaat etmiştir ve heterojen amfizemli hastalar üzerinde yürütülen ileri faz klinik çalışmalara ulaşılmıştır. Bu üç yöntem, geri çevrilebilir hava yolu bloke etme tekniklerini, hava yolunu bloke etmeyen geri çevrilebilir teknikleri ve hava yolunu bloke etmeyen geri çevrilemeyen teknikleri içermektedir. Homojen hastalık için hava yolu bypass yolları oluşturulması araştırılmaktadır (19).

Ciddi hava yolu kısıtlanması (FEV₁ %15-45), toraks BT'de heterojen amfizemi ve hiperinflasyonu (beklenene göre Total Akciğer Kapasitesi >%100 ve Rezidüel Volüm >%150) olan olgularda; solunum fonksiyonlarında, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde iyileşmeler gösterilmiştir (20).

Endobronşiyal Valv'ler: Günümüzde valv sistemleri olarak en fazla deneyim olan gereç; silikondan yapılmış tek yönlü bir valv'dir. Bunun amacı, bloke edilen segmentte havanın ve sekresyonların çıkışını sağlamaktır. Böylece izole amfizematoz segmentin atelektazisi sağlanarak bunu takiben akciğer volümü azaltılmış olur (21).

Volüm Azaltıcı Coil'ler (Teller): Ciddi amfizemi olan olgularda kollateral ventilasyondan etkilenmeden akciğerde bronkoskopik olan volüm azaltan yeni bir yöntemdir. Güncel bir çalışmada; akciğer fonksiyonlarında, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde iyileşme bildirilmiştir.

Nitinolden yapılmış olan bu teller açıldıktan sonra parankimde kompresyon yaratacak bir biçim alacak şekilde önceden tasarlanmıştır. Kendilerine uygun bir taşıyıcı sistem kullanılarak bronkoskopik olarak yerleştirilmektedir.

Blokaj Yapmayan Termal Buhar Ablasyonu: Bronkoskopik termal buhar ablasyon sistemi minimal invaziv bronkoskopik tedavi olup heterojen amfizemli hastalarda akciğer volümünü azaltmak amacıyla uygulanmaktadır. Bu yaklaşımın diğer deneysel yaklaşımlara göre potansiyel yararları kollateral ventilasyondan bağımsız olmasıdır. Sistem hedeflenen amfizemli akciğer bölgelerine ısıtılmış su buharını uygulamak amacıyla kullanılan tek kullanımlık bir bronkoskopik kateter ve tekrar kullanılabilir buhar jeneratöründen meydana gelmiştir.

KAYNAKLAR

1. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:13-64.
2. Ries AL, Bauldolf GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint AACP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4-42.
3. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003793.
4. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;10:2662-89.
5. Ferazza AM, Martolini D, Vali G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration* 2009;77:3-17.
6. Zu Wallak R. High versus low intensity exercise training in pulmonary rehabilitation: is more better? *Chronic Respiratory Disease* 2004;1:143-9.

7. O'Shea SD, Taylo NF, Paratz JD. Progressive resistance exercise improves strength and may improve elements of performance of daily activities for people with COPD: a systematic review. *Chest* 2009;136:1269-83.
8. Nici L, ZuWallack R, Wouters E, et al. On pulmonary rehabilitation and the flight of the bumblebee: the ATS/ERS Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Eur Respir J* 2006;28:461-2.
9. Geddes EL, O'Brien K, Reid WD, et al. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respir Med* 2008;102:1715-29.
10. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000998.
11. Gurgun A, Deniz S, Arın M, Karapolat H. Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized and controlled study. *Respirology* 2013;18:495-500.
12. 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.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2013 available from www.goldcopd.org. Date last accessed: January 14, 2014.
14. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD002878.
15. McEvoy RD, Pierce RJ, Hilman D, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomized controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
16. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
17. Lederer DJ, Arcasoy SM. Update in surgical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007;28:639-53.
18. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
19. Bostancı K, Eberhart R, Herth FJF. Amfizem tedavisinde endoskopik akciğer hacim küçültme işleminin rolü. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;19:116-26.
20. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, et al. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012;142:574-82.
21. Lunn WW. Endoscopic lung volume reduction surgery: cart before the horse? *Chest* 2006;129:504-6.

BÖLÜM 5

KOAİ'İN TEDAVİSİ VE KOMPLİKASYONLARIN GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ (ÜÇÜNCÜL KORUMA)

d. KOAİ'ta Alevlenmeler ve Tedavisi

ANAHTAR NOKTALAR

- KOAİ alevlenmesi, hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişikliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olay olarak tanımlanmıştır. Alevlenmeler hem lokal olarak akciğerlerde, hem de sistemik olarak birçok organda, özellikle kardiyovasküler sistemde olumsuz etkiler yaratır. Sonuç olarak akciğer fonksiyonlarında hızlı fonksiyonel kayıp, yaşam kalitesinde bozulma, hospitalizasyon riski, morbidite ve mortalite artışıyla birlikte.
- Hastalık ilerlediğinde alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Bununla birlikte, akciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak alevlenmelere daha duyarlı olan "sık alevlenmeli fenotip" tanımlanmıştır. Son GOLD raporunda önceki yıl içinde 2 ve daha fazla alevlenme veya alevlenme nedeniyle 1 kez hastaneye yatış öyküsü spirometrik düzeyinden bağımsız şekilde "yüksek riskli grup" olarak kabul edilmiştir.
- KOAİ'li 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.
- KOAİ alevlenmelerinin tedavisinde; kısa etkili inhaler bronkodilatörler (özellikle inhaler beta 2 agonistler ve/veya antikolinergikler 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.
- Balgamda Gram boyama ile bakteri görülmesi, solunum fonksiyonlarında düşme, önceki yıl 2 ve daha fazla alevlenme öyküsü özelliklerinden üçünün varlığında antibiyotik tedavisinin verilmesi,

hiçbirinin olmaması durumunda verilmemesi önerilmektedir. (Hiçbirinin olmaması %100 negatif prediktif özelliğe sahiptir)

- KOAİ alevlenme nedeniyle solunum yetmezliği gelişen olgularda noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) uygulaması ile asidozda düzelme, PaCO₂'de düşme, solunum sayısında azalma, hastanede kalış süresinde kısalma, entübasyon ve mortalite oranlarında azalma sağlanmaktadır.

a Alevlenme Tanımı: Son GOLD raporunda, KOAİ alevlenmesi; hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişikliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olay olarak tanımlanmıştır. Temel alınan kriter bazal nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam çıkarma semptomlarındaki akut değişikliklerdir. Oysa KOAİ çalışmalarında alevlenme için semptomlardaki kötüleşmenin en az 2-3 gün süre ile var olması ve antibiyotik ve/veya sistemik kortikosteroid kullanımı temel alındığından GOLD 2011 tanımı tartışma yaratmaktadır. Ayrıca tanımlarda yer alan tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin semptom değişikliğinin hangi düzeyde olması gerektiğine ilişkin objektif bir bilgi verilmemektedir. Bununla birlikte yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, EXAcacerbation of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT) EXACT skorunda 12 puanlık değişimin alevlenme olup olmadığı, ağırlığı ve süresi ile ilgili daha objektif bilgi verebileceği ileri sürülmüştür (1).

Alevlenmelerin morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerlediğinde alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmakta ve alevlenmenin sıklığı, KOAİ'li hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesi ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, akciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak alevlenmelere daha duyarlı olan "sık alevlenmeli fenotip" tanımlanmış, son GOLD raporunda da, önceki yıl içinde 2 ve daha fazla alevlenme veya alevlenme nedeniyle 1 kez hastaneye yatış öyküsü tanımlayan hastalar spirometrik sınıflamadan bağımsız şekilde yüksek riskli grup olarak kabul edilmiştir (2).

Komplike pulmoner ve kardiyovasküler patolojilerin bulunduğu daha şiddetli KOAH alevlenmelerinde her biri, diğerinin klinik durumunu kötüleştirebilir. Örneğin alevlenmeler kalp yetersizliğini, kalp yetersizliği de dispne düzeyini artırarak alevlenmeyi ağırlaştırabilir. Sistemik inflamasyon ve endotelial disfonksiyonun dolaylı göstergesi olan von Willebrand faktör ve fibrinojen artışının kardiyovasküler komplikasyonları kolaylaştırıcı rol oynadığı düşünülmektedir (3).

KOAİ alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda kötü prognozu (mortalite, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ve uzamış hospitalizasyon) belirleyen en önemli parametrelerin; ileri yaş, erkek cinsiyet, FEV₁ veya mMRC dispne skalasına göre altta yatan KOAH'ın ağırlığı, önceden KOAH alevlenme nedeniyle sık hastane yatışlarının olması, sigara içmeye devam edilmesi, Anthonisen kriterleri sayısı (dispne, balgam miktarı ve pürülansı artışı), klinik bulguların ağırlığı, eşlik eden hastalık varlığı (diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik karaciğer yetersizliği, vb.), sepsis varlığı ve çoklu organ yetmezliği, kan gazı pH ve oksijen saturasyonu düşüklüğü, daha yüksek APACHE II skoru, serum albumin düzeyi düşüklüğü, hastanede solunum hastalıkları konusunda uzmanlaşmış ekibin yetersizliği ve rehberlere uyum eksikliği gibi hastane yönetim ve olanaklarının eksikliği olduğu bildirilmiştir (4-6).

KOAİ'ta hasta bakımının farklı ülkelerdeki farklı hastaneler arasında büyük farklılık gösterdiği ve genellikle yayınlanmış kılavuzlara uygun olmadığı konusundaki kanıtlar giderek artmaktadır. Buna rağmen, hangi ulusal sistemlerin hastalar açısından en iyi sonuçları ortaya koyduğu ve hangilerinde iyileştirmeler yapılması gerektiği bilinmemektedir. Bu konuda Türkiye'nin de katıldığı 13 Avrupa ülkesinde yapılan yaklaşık 16000 hastanın katılımı ile gerçekleştirilen KOAH Denetim çalışmasında (European COPD Audit Project), KOAH alevlenme nedeniyle hastanelere yatırılan hastalara, yatıştan sonraki 90 günlük süreçte tanı ve tedavi aşamasında yapılan uygulamalar değerlendirilmiş, alevlenmelere bağlı mortalite oranı hastaneye yatışta %4.7, 90 gün içinde %10.8 bulunmuştur (7). Denetim çalışmalarının amacı, KOAH profilinin (bilgi ve farkındalığın) artırılması; tıbbi uygulamaların iyileştirilmesine olanak sağlanması; yeni araştırma alanlarının oluşturulması; bakım sisteminin düzenlenmesini de kapsayan yeni KOAH rehberlerinin geliştirilmesi; hem iyi, hem de kötü uygulamaları belirleyerek daha gelişmiş klinik uygulamaları destekleyecek eğitim kaynaklarının geliştirilmesidir (8-10).

Rehberlere göre, KOAH tanısı için spirometri yapılması gereklidir. Buna rağmen, Avrupa KOAH denetim çalışmasında KOAH alevlenme tanısı ile takip edilen hastaların yalnızca %59.4'ünde spirometri sonuçlarının olduğu, önceden alevlenme ile yatmış olanların %37.4'ünde spirometrisinin yapılmadığı, spirometrisi olanların %12.9'unda FEV₁/FVC oranının obstrüktif özellikte olmadığı gözlenmiştir (9).

Oksijen inhalasyon tedavisinin alevlenme sırasında arter kan gazı sonuçlarına göre verilmesi önerilir. KOAH Denetim çalışmasında genel olarak hastaların yaklaşık %85'inde oksijen tedavisinin uygulandığı, oksijen tedavisi almayan

hastaların %14'ünde PaO₂ değerinin 60 mmHg'nın altında bulunduğu, diğer yandan kan gazı olmadığı halde hastaların %70'inin oksijen aldığı gözlenmiştir. Rehberlere uygun şekilde antibiyotik kullanım oranı ise %61.2'dir. Kan gazı sonucu olan hastalar arasında, noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve invaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulanması kriterlerini karşılayan hastalara bu tedavilerin verilme oranları ise sırasıyla %51 ve %15.4 bulunmuştur. Ortaya konulan tabloda, ülkeler arasında ve aynı ülkede bile olsa hastaneler arasında uygulamaların çok farklı olduğu, rehberlere uygun tedavi yaklaşımlarının yeterli düzeyde olmaması dikkat çekicidir (9).

b. 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 etiyojisi belirlenmemektedir (11).

KOAİ'ta alevlenme nedenleri:

Enfeksiyonlar

- Bakteriler (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, daha az sıklıkla Gram negatif *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*)
- Virüsler (Rhinovirus, respiratuar sinsityal virus, influenza, adenovirus, parainfluenza, coronavirus)

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 (12,13).

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 (Tablo 1) (14).

c. Alevlenmenin Değerlendirilmesi: KOAH alevlenmesi şiddetinin değerlendirilmesinde, farklı öneriler vardır. ATS/ERS tarafından hafiften ağıra doğru düzey I, II ve III olarak gruplandırılma, tanısız işlemlerin ve tedavi yerinin seçiminde yol göstermektedir (Tablo 2,3). Diğer bir sınıflama önerisi, Anthonisen ve arkadaşlarınca 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) bunlar

Tablo 1. KOAH alevlenmelerinde enfeksiyöz etkenler (15)

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>RSV</i> <i>Influenza</i> <i>Parainfluenza</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 2. 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

dan 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. Bu sınıflama antibiyotik tedavi endikasyonunun belirlenmesinde kullanılmaktadır (15).

Son yıllarda, Türkçe validasyonu da yapılmış olan KOAH Değerlendirme Testinin (CAT-COPD Assessment test) alevlen-

me şiddetinin değerlendirilmesinde güvenilir bir araç olabileceği öne sürülmektedir (16,17). Hastaneye KOAH alevlenmesi ile yatırılan hastalarda Dispne, Eozinopeni, Konsolidasyon, Asidemi ve Atriyal fibrilasyon kaydedilerek (DECAF skoru) hastalarda CURB-65 skoruna göre hastane mortalitesi riskinin daha doğru şekilde öngörülebildiği bildirilmiştir (18).

KOAH alevlenmesi ile gelen hastalarda yapılacak araştırmalar hastanın hastanede veya evde tedavi edilecek olma-

sına göre farklılık gösterebilir (Tablo 3). 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, arteryel 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 (12).

CRP, fibrinojen ve lökosit sayısının artmış olduğu hastalarda, hafif KOAH ve önceden alevlenme öyküsü olmasa bile, alevlenme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (19).

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 (20).

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 subkutan heparin uygulaması önerilmektedir (21).

Pulmoner tromboemboli bulunduğuna ilişkin güçlü bir şüphe varsa ve antikoagulan tedavi için kontrendikasyon yoksa, alevlenme yanı sıra tromboemboli tedavisine de başlanmalıdır (2).

Uygun klinik bulgularla birlikte, kardiyak bir nörohormon olan BNP (brain natriuretic peptid)'nin serumda yüksek bulunması, akut nefes darlığının kalp yetersizliğine bağlı olabileceğini düşündürür (2).

Tablo 3. KOAH alevlenme şiddetine göre yapılması önerilen tanısal işlemler

Tanısal İşlemler	Düzye I (Evde tedavi)	Düzye II (Hastanede (Yoğun bakımda tedavi))	Düzye III (tedavi)
Oksijen saturasyonu	Evet	Evet	Evet
Arteriyel kan gazı	Hayır	Evet	Evet
Akciğer grafisi	Hayır	Evet	Evet
Kan testleri ^a	Hayır	Evet	Evet
Serum ilaç konsantrasyonları ^c	Mümkünse	Mümkünse	Mümkünse
Balgam gram boyama ve kültür	Hayır ^d	Evet	Evet
EKG	Hayır	Evet	Evet

^a: kan hücre sayısı, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyonları,
^c: hasta teofilin, warfarin, carbamazepin, digoksin kullanıyorsa düşünülmesi,
^d: hasta son zamanlarda antibiyotik kullanmışsa düşünülmesi

Tam kan sayımında, hemoglobin ve hematokrit ölçümü yapılarak polisitemi veya anemi belirlenebilir. Biyokimyasal testler, hiponatremi veya hipokalemi gibi elektrolit bozukluklarını, kan şekeri düzeyini veya hipoalbuminemiye saptamada yardımcıdır (2).

d. Alevlenmede Tedavi Yaklaşımı:

EVDE TEDAVİ

Alevlenme sırasında hastanın önceden kullanmakta olduğu bronkodilatör ilaçların, tercihan inhaler kısa etkili beta 2 agonistlerin (SABA) dozu ve sıklığı artırılır. Semptomların durumuna göre inhaler kısa etkili antikolinerjik (SAMA) ilaç eklenir ya da dozu artırılır (22).

Sistemik kortikosteroidler, KOAH alevlenmelerinde iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonlarını ve hipoksemi düzeltir. Ayrıca erken nüks riskini ve tedavi başarısızlığını azaltır. Yakın zamanda JAMA'da yayımlanan bir makalede, 5 gün süreyle verilen kortikosteroid tedavisinin 14 gün ile karşılaştırılmasında yeniden alevlenme, alevlenme sıklığı, yaşam kalitesi, yeniden hastaneye yatış açısından farklı olmadığı ortaya konulmuştur (REDUCE çalışması) (23). Bu nedenle GOLD 2014 rehberi, KOAH alevlenmelerinde 5 gün, günde 40 mg sistemik prednison tedavisi, tercihen oral, önermekte (Kanıt B), fakat bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim bulunduğunu bildirmektedir.

Alevlenmelerde mukolitik kullanımına ilişkin yapılan çok sınırlı çalışmada, objektif yararlarının olmadığı gösterilmiştir (2).

HASTANEDE TEDAVİ

Hastaneye yatış gerektiren KOAH alevlenme kriterleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tüm ciddi KOAH alevlenmelerinde arteryel 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 (24).

KOAH alevlenmelerinde oksijen tedavisinin amacı yeterli oksijenasyonun (PaO₂ >60 mmHg veya SpO₂ %90) sağlanmasıdır. Oksijen tedavisi uygulanan hastalarda, PaCO₂ ve pH düzeyleri için arteryel kan gazlarının izlemi gerekir. Hastaneye yatan KOAH alevlenmelerinde kısa etkili bronkodilatör kullanılır. Hastanedeki tedavide de hastanın önceden almakta olduğu bronkodilatörlerin dozu ve/veya sıklığı artırılır. Doz artırımı sırasında hastalar yan etkiler açısından yakından izlenmelidir. Hastalarda istenen klinik düzelmenin sağlandığı ve anlamlı ilaç yan etkilerinin çıkmadığı doz hedeflenmelidir. Stabil KOAH'ta SABA ve SAMA'ların kombine kullanılması durumunda, FEV₁'de her bir ilacın tek başına yaptığı etkiden daha fazla artış sağlandığı gösterilmiştir. Alevlenmelerde kombine kullanımın daha etkili olduğuna ilişkin yeterli kanıt yoktur. Uygulama teknikleri arasındaki etkinlik karşılaştırıldığında; ara hazne ile birlikte

Tablo 4. KOAH alevlenmelerinde hastanede değerlendirme ya da yatış endikasyonları

- Yeni ortaya çıkan fizik bakı bulgularının (siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma, aritmi, vb.) saptanması
- KOAH'ın şiddetli olması veya halen evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması
- Alevlenmelerin başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi
- Yüksek risk oluşturan akciğer (pnömoni, vb.) veya akciğer dışı eşlik eden hastalık durumunun (kalp hastalığı, diabetes mellitus, vb.) olması
- Sık alevlenmelerinin olması
- Yeni ortaya çıkan aritmilerin olması
- Tanıda belirsizlik
- İleri yaş
- Evde tedavi koşullarının olmaması, yalnız yaşama, hastalıkla başa çıkamama veya evde yeterli destek olmaması
- Arteriyel kan gazlarında pH <7.35 veya PaO₂ <60 mmHg veya SpO₂ <%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

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 (25).

Nebülize bronkodilatörlerin nazal depozisyonunu önlemek ve gözle ilgili yan etkilerden kaçınmak için, gerekli önlemleri almak veya yüz maskesi yerine oral yoldan uygulanması önerilmektedir (26).

Klinikte yaygın olarak kullanılan teofilinin KOAH alevlenmelerindeki rolü tartışmalıdır. Kısa etkili teofilin bronkodilatörler ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda ikinci seçenek olarak düşünülebilir. Özellikle kardiyovasküler yan etki açısından dikkatli olunmalıdır.

Önceden teofilin kullanan hastalarda serum teofilin düzeyine bakılması önerilmektedir. Sistemik kortikosteroidlerin (tercihan oral prednizolon), önemli kontrendikasyonun bulunmadığı çoğu olguda kullanılması önerilmektedir. Daha uzun süreli kullanımın olumlu etkisinin olmadığı, aksine yan etki riskinin arttığı bildirilmiştir (2).

Inhaler kortikosteroidlerin ağır ve çok ağır KOAH'ta 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 alevlenmeler dışında, yüksek doz nebülize kortikosteroidlerin, hiperglisemi gibi yan etkilere yol açmaması nedeniyle alevlenmelerde sistemik steroidlere bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (27). Fakat bu tedavi yaklaşımı sistemik tedaviye göre pahalıdır.

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 (28).

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 (29).

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 (30). Bu çalışmada; balgam kültüründe üreme olan 86 olgudan 73'ünde ve kantitatif kültüründe >10⁷ 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.

Hastane yatışı gerektiren alevlenmelerde de antibiyotik uygulanması, henüz tam net olmamakla birlikte, balgam pürülansından bağımsız olarak gerekli gibi görünmektedir (31).

KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi alan 53900 hastanın retrospektif değerlendirilmesinde %85'inin antibiyotik tedavisi aldığı, %15'ine ise verilmediği anlaşılmıştır. Hastanede kalış süresi ve mortalite başta olmak üzere bazı sonlanım noktalarının antibiyotik alan grupta daha iyi olması hastaneye yatış gerektiren olgularda antibiyotik uygulanması balgam pürülansından bağımsız olarak uygun olabileceği sorusunu akla getirmektedir (32). 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 (33).

Balgamda Gram boyama ile bakteri görülmesi, solunum fonksiyonlarında düşme, önceki yıl 2 ve daha fazla alevlenme öyküsü özelliklerinden üçünün varlığında antibiyotik tedavisinin verilmesi, hiçbirinin olmaması durumunda verilmemesi önerilmektedir. (Hiçbirinin olmaması %100 negatif prediktif özelliğe sahiptir (COPE çalışması) (34). Buna karşın, GOLD 2014 rehberi, üç temel semptom (dispne, balgam miktarında ve balgam pürülansında artış) sahip olanlara (Kanıt B), birisi balgam pürülansında artış olmak üzere iki temel semptomu olanlara (Kanıt C) ve invaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyona gereksinim duyulan hastalara antibiyotik tedavi verilmesini önermektedir (Kanıt B). Aynı rehber, antibiyotik tedavi süresinin 5-10 gün olmasını uygun görmektedir (Kanıt D).

Prokalsitonin pahalı bir yöntem olmakla birlikte, serum düzeyi bakteriyel nedenlere bağlı alevlenmelerde arttığı için viral nedenlerden ayırt etme ve antibiyotik kararında yararlı olabilir. 2012'de Cochrane meta-analizinde, KOAH alevlenmelerinin de dahil edildiği akut solunum enfeksiyonlarında prokalsitonin kullanıldığında mortalite veya tedavi başarısızlığında artış olmadan antibiyotik kullanımında azalma olduğu bildirilmiştir (35).

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 (33,36-39).

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 araştırmalarda atipik bakteriler saptanmamıştır (40). Ayrıca, alevlenmelerde atipik bakterilere yönelik antibiyotik kullanımının klinik sonuçları değiştirmedeği gözlenmiştir (41,42).

Seemungal ve arkadaşları, KOAH alevlenmelerinin %64'ünde alevlenmeden 18 gün önce semptomatik soğuk algınlığının eşlik ettiğini, Rhinovirüsün %58 oranında en sık saptanan solunum virüsü olduğunu, dispne ve nezle birlikteliğinde alevlenmelerinin iyileşme süreçlerinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. RSV, KOAH'ta stabil dönemde de nazal örneklerde saptanabilir ve bu hastalarda inflamasyon daha fazladır. İnfluenza virüsünün kısmen az oranda olması aşılama ile ilişkili düşünülmüştür (43).

Virüsler, enfektif KOAH alevlenmelerinin %15-40'ından sorumlu tutulmaktadır. Bu enfeksiyonların önemli bir bölümü bakterilerle birlikte bulunmaktadır (42,44).

Viral enfeksiyon, izleyen dönemde bakteriyel enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırabilmekte ya da kolonize olan bakterilerin sayısının artmasına neden olabilmektedir (33,45).

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 (46). Antibiyotik kullanımı alevlenme nüksünü de anlamlı düzeyde azaltmaktadır. Antibiyotikler genel olarak, hava yolu obstrüksiyonunun ve alevlenmenin şiddetli olduğu olgularda, daha yararlı olmaktadır (33,47). Tedavi başarısızlığı ve alevlenme nüksü riski yüksek olan olgularda, daha yoğun antibiyotik tedavisi önerilmektedir (48). Bu risk faktörleri; ileri yaş (>65), ciddi hava yolu obstrüksiyonu (FEV₁ <%50), önceki yılda üçten fazla alevlenme öyküsü ve komorbiditelerdir (özellikle kalp hastalığı) (33,49). Bu hastalarda yapılmış birkaç çalışmada; moksifloksasin, levofloksasin (750 mg/gün) ya da gemifloksasin kullanımı ile diğer antibiyotikler (amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asid, azitromisin, klaritromisin) karşılaştırıldığında, klinik başarı oranında farklılık olmamakla birlikte, semptomlarda daha hızlı düzelmeye, daha yüksek oranda bakteriyel eradikasyon ve buna bağlı olarak bir sonraki alevlenmeye dek geçen sürede uzama gözlenmiştir (33,50-55).

Uluslararası rehberlerde; hafif alevlenmelerde per-oral ampisilin, amoksisilin, doksisisiklin önerilmektedir (56). 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, ampisilin kullanan olgularda alevlenme nüksünün anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (57).

Hastaların klinik özelliklerine göre tedavi önerileri Tablo 5'te sunulmuştur. KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için risk faktörleri Tablo 6'da, bronşektazinin eşlik ettiği KOAH alevlenmelerinde *P. aeruginosa* için risk faktörleri ise Tablo 7'de verilmektedir (33).

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 (PaO₂ <40 mmHg) ve/veya ciddi ya da kötüleşen hiperkapni (PaCO₂ >60mm Hg) ve/veya ciddi ya da kötüleşen solunumsal asidoz (pH <7.25), invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gereksinimi ve hemodinaminin stabil olmamasıdır (vazopressöre gerek duyulması) (Tablo 8) (58).

KOAH alevlenmelerinde mekanik ventilasyon endikasyonları

Mekanik ventilasyon altta yatan solunum yetmezliği düzeyinceye 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 (59-61).

KOAH alevlenmelerinde mekanik ventilasyon endikasyonları

Mekanik ventilasyon altta yatan solunum yetmezliği düzeyinceye 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 (59-61).

KOAH alevlenmelerinde mekanik ventilasyon endikasyonları; solunumsal asidozun varlığı (pH <7.35 ve PaCO₂ >45 mmHg) ve solunum sayısı >24/dakika olmasıdır (58).

Tablo 5. Enfektif KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavi önerileri (15)

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

¹Sıralamada öncelik yoktur.

²Metin 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.

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

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

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

⁶Üçüncü kuşak non-pseudomonal sefalosporinler; seftriakson, sefotaksim

⁷Son üç ay içinde beta-laktam kullanan ya da penisilin allerjisi 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 artırabileceği unutulmamalıdır.

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

Tablo 6. KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için risk faktörleri

- Komorbiditelerin (özellikle kalp hastalığı) bulunması
- Ağır KOAH (FEV₁ <%50)
- Son yıl içinde üçten fazla alevlenme
- Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı

Tablo 7. 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

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 gastrointestinal cerrahi, kafa ve yüz travması, nazofarenks anomalileri,

yanık, aşırı obezitedir. Hiperkapniye bağlı bilinç bozukluğu kontrendike değildir (58).

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 H₂O) ve PEEP (4-8 cm H₂O) ile tedaviye başlanmalıdır. NIMV başarısı, 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 (58,62-66).

Solunum dürtüsünün az olduğu hastalarda, kontrollü mekanik ventilasyon (volüm ya da basınç kontrollü modlar) şeklinde uygulanabilir. PaCO₂ düşüp, bilinç açıldıktan ve solunum sayısı arttıktan sonra, olağan NIMV moduna dönülebilir.

IMV endikasyonları ise; NIMV'nin başarısız olması, pH <7.25 ve PaCO₂ >60 mmHg, yaşamı tehdit eden hipoksemi (PaO₂/FiO₂ <200 mmHg) ve solunum sayısı >35/dakika olmasıdır (Tablo 9) (58).

KOAH alevlenmelerinde NIMV uygulaması ile; asidozda düzelleme, PaCO₂'de düşme, solunum sayısında azalma, hastanede kalma süresinde kısalma, entübasyon ve mortalite oranlarında azalma bildirilmektedir (65-72).

Tablo 8. KOAH alevlenmelerinde yoğun bakım birimine yatış endikasyonları (15)

- 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 ($\text{PaO}_2 < 40$ mmHg) ve/veya şiddetli/ağırlaşan hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg) ve/veya şiddetli/ağırlaşan solunumsal asidoz ($\text{pH} < 7.25$)
- IMV gereksinimi
- Hemodinamik dengesizlik-vazopressör uygulaması gereksinimi

Tablo 9. KOAH alevlenmelerinde noninvasif mekanik ventilasyon gereken olguların seçimi (15)

NIMV için seçim ölçütleri

- Yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı ve paradoksal abdominal hareketlerin gözlemlendiği orta şiddette ya da şiddetli nefes darlığı
- Orta şiddette veya şiddetli asidoz ($\text{pH} < 7.35$) ve/veya hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg)
- Solunum sayısı > 24 /dakika

NIMV için dışlanma kriterleri

- Kalp ve/veya solunumun durması,
- Stabil olmayan kardiyovasküler durum (hipotansiyon, aritmi, miyokard enfarktüsü),
- Solunum dışı organ yetmezliği (ansefalopati, şok, hemodinamik bozukluk, ciddi üst GİS 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 10. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları (15)

- NIMV başarısızlığı (veya bunun için uygun olmaması)
- Solunum sayısı > 35 /dakika
- Hayatı tehdit eden hipoksemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$)
- Ciddi asidoz ($\text{pH} < 7.25$) ve hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg)
- Solunumun durması
- Bozulmuş mental durum
- Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetersizliği)
- Diğer komplikasyonlar (metabolik bozukluk, sepsis, pnömoni, pulmoner tromboemboli, barotrauma, masif pulmoner emboli)

Tablo 11. KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburculuk kriterleri (15)

- Uzun bronkodilatör (Antikolinergik/Tiotropium) veya Beta 2 Agonist (Formoterol/Salmeterol), İKS birlikte ya da tek başlarına kullanabilecek
- 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
- Tütün/sigara kullanım öyküsü varsa Sigara Bırakma Polikliniğine yönlendirilip randevusunun planlanmış olması
- Pulmoner rehabilitasyon programı açısından değerlendirilmesi ve uygun merkez varsa randevusunun planlanması
- Hastaya KOAH konusunda bilgilendirici materyal sağlanması (yazılı ve/veya internet adresi (www.rahat-nefesalmakistiyorum.com))
- Taburcu olduktan sonra 1 ay içinde kontrol randevusunun planlanması

NIMV ile ortalama 2.4 hastadan birinde entübasyon, 6.3 hastadan birinde ise mortalite önlenmektedir (73). KOAH alevlenmesi nedeniyle NIMV uygulanan hastalarda, sadece medikal tedavi ya da IMV uygulananlara göre bir yıllık mortalitenin daha düşük olduğu bildirilmektedir (74,75).

Tablo 8'de KOAH alevlenmelerinde yoğun bakım birimine yatış endikasyonları, Tablo 9'da KOAH alevlenmelerinde NIMV gereken olguların seçimi ve Tablo 10'da ise IMV endikasyonları topluca verilmektedir.

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 11'de 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.

Birleşik Krallık'ta denetim çalışmalarından elde edilen bilgiler doğrultusunda, kontrol listeleri ile hasta bakımı bütünsel hale getirilerek (care bundle), başlangıçtaki eksikliklerin önemli oranda düzeltildiği gösterilmiştir. Tablo 12'de acil servise başvuru anında kullanılacak bir kontrol listesi örneği yer almaktadır. Hastanın taburculuğu sırasında da taburculuk kriterlerinin tamamlandığına ilişkin yapılandırıl-

Tablo 12. KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastada tedavi izlem kartı

Uygulama	Tamamlanma süresi veya değişiklik nedeni
Oksijen inhalasyon tedavisi (FiO ₂ %28 maske veya nazal 2L/dak nazal kanül) SpO ₂ >%88 sağlanacak şekilde.	Hasta kabul edildiği zaman
Arter kan gazlarını kontrol et ve FiO ₂ artışı gerekirse tekrarla	İlk 1/2 saat içinde
Nebülizer beta 2 agonist ve antikolinergik uygulaması	İlk 1/2 saat içinde
Laboratuvar sonuçlarını değerlendir (Tam kan, KCFT, üre, elektrolitler, varsa CRP)	İlk 4 saat içinde
Göğüs radyogramını değerlendir, konsolidasyon veya Pnömotoraksı kontrol et	İlk 4 saat içinde
PO rehberine uygun antibiyotik (Ağırına intravenöz) İnfiltrasyon varsa pnömoni olarak tedavi et	İlk 4 saat içinde
Oral steroid (0,5 mg/kg)	İlk 4 saat içinde
Solunum yetmezliği ve pH<7,35 ise NIMV uygulaması	İlk 4 saat içinde
Aşağıdaki durumlar* YOKSA, göğüs hastalıkları poliklinik kontrolü önerilerek taburculuk düşün. (*NIMV gereksinimi;Glasgow koma skalası düşük; radyolojik konsolidasyon, Pnömotoraks görünümü; malignite kuşkusu; kardiyak aritmi, KKY, DM gibi ek hastalık; IV tedavi gereksinimi; evde bakım yetersizliği)	İlk 4 saat içinde
Koruyucu çorap veya DMAH ile profilaksi (hastaneye yatış olursa)	İlk 8 saat içinde
Göğüs hastalıkları bölümü tarafından takip ve tedavi	İlk 24 saat içinde

miş bir form doldurularak hastanın takibi ve tedaviye uyumu daha başarılı şekilde sağlanabilir (Tablo 11) (76).

KOAH'TA ALEVLENMELERİN ÖNLENMESİ

KOAHA alevlenmelerini önlemede hasta eğitimi, sağlıklı yaşam ve yaşam kalitesi için gerekli koşulların sağlanması önemlidir. Hastanın varsa risk faktörlerinden (özellikle tütün dumanı, iç ve dış ortam kirliliği) uzaklaşması, hastaneden çıktıktan sonra erken evrede fizik aktivitelerini devam ettirmeye teşvik edilmesi ve kendileriyle anksiyete, depresyon ve sosyal sorunlarının tartışılması yararlıdır. Hastada önemli boyutlarda kalıcı engellilik varsa, bakımın esas olarak kimler tarafından yürütüleceği belirlenmelidir. Rehberlere uygun influenza ve pnömokok aşılarının yapılması, inhaler tekniği de dahil olmak üzere mevcut tedaviler konusunda bilgi ve beceri sağlanması, inhaler kortikosteroidlerle birlikte ya da onlarsız uzun etkili bronkodilatör tedavisi, seçilmiş olgularda fosfodiesteraz-4 inhibitörlerinin alevlenme ve hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir (2). Hastaların yaşam ve iş koşulları, fizik çevresi, alışkanlıkları, değerleri, eğitim ve gelir durumu ve sağlık hizmetlerine ulaşımı ile ilgili sorunlar tartışılmalı ve bunların giderilmesi için hasta ve yakınları ile işbirliği kurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Celli BR, Vestbo J. The EXACT-Pro: measuring exacerbations of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:287-8.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease., 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. [Çevrimiçi] Updated 2014.

3. Polatli M, Cakir A, Cildag O, et al. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26:97-102.
4. Roche N, Rabbat A, Zureik M, Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: predictors of outcome. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:112-7.
5. Afessa B, Morales JJ, 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.
6. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
7. An international comparison of copd care in europe results. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 4 3 2014.] <http://www.ciberes.org/audipoc/docs/CD%20ERS%20COPD%20Audit/ERS%20COPD%20Audit%20Report%20National.pdf>.
8. López-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodriguez F, Roberts CM; European COPD Audit team. European COPD Audit: design, organisation of work and methodology. *Eur Respir J* 2013;41:270-6.
9. Roberts CM, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Hartl S; European COPD Audit team. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax* 2013;68:1169-71.
10. López-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodriguez F, Roberts CM; European COPD Audit team. Variability of hospital resources for acute care of COPD patients: the European COPD Audit. *Eur Respir J* 2014;43:754-62.
11. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006;61:250-8.
12. Vestbo J. Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:252-6.

13. Gunen H, Gulbas G, In E, et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010;35:1243-8.
14. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *International J COPD* 2008;3:31-44.
15. Erdinç E, Polatlı M, Kocabaş A, ve ark. Türk Toraks derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2010;11:1-64.
16. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1218-24.
17. Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, et al. Reliability and validity of Turkish version of COPD assessment test. *Tüberk Toraks* 2012;60:314-20.
18. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:970-6.
19. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2013;309:2353-61.
20. Soto FJ, Varkey B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Op Pulm Med* 2003;9:117-24.
21. 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.
22. National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. [Çevrimiçi] 2010. [Alıntı Tarihi: 25 01 2012.] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf>.
23. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2223-31.
24. Calverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:26-30.
25. Roisin RR. COPD exacerbations 5: Management. *Thorax* 2006;61:535-44.
26. Polatlı M, Dayanir V, Polatlı 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.
27. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007;29:660-7.
28. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Phenomenon or Epiphenomenon? *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:109-14.
29. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
30. 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.
31. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010;303:2035-42.
32. Stefan MS, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest* 2013;143:82-90.
33. Sayiner A, Polatlı M, Çöplü L. Türk Toraks Derneği Akut Bronşit ve KOAH ve Bronşektazi Alevlenmelerinde Antibiyotik Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:3-7.
34. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, et al. Clinical predictors of bacterial involvement in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:980-6.
35. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007498.
36. 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.
37. Sayiner A, Okyay N, Ünsal İ, Çolpan N. Infective exacerbations of COPD. *Chest* 1999;115:1481.
38. Miravittles M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999;116:40-6.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:115-20.
43. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
44. Rohde G, Wiethege 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.
45. Miravittles M. Do we need antibiotics for treating exacerbations of COPD? *Ther Adv Respir Dis* 2007;1:61-76.
46. Antibiotics for exacerbations of COPD. European Lung Foundation (ELF). [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 4 3 2014.] <http://www.european-lung-foundation.org/571-antibiotics-for-exacerbations-of-copd.htm>.
47. Johnson MK, Stevenson RD. Management of an acute exacerbation of COPD: are we ignoring the evidence? *Thorax* 2002;57:ii15-ii23.
48. Sethi S. Moxifloxacin for the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005;41:177-85.
49. Balter MS, La Forge J, Low DE, et al. Canadian guideline for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003;10:3-32.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. BTS Guideline. Non invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 2002;57:192-211.
 61. Mehta S, Hill NS. Non invasive ventilation. State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-77.
 62. 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.
 63. Rossi A, Appendini L, Roca J. Physiological aspects of noninvasive positive pressure ventilation. *Eur Respir Mon* 2001;16:1-10.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Dikensoy O, Ikidag 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.
 67. Concensus conference report. Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34.
 68. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120:760-70.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. Çelikel TH, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt, S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standart medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
 73. 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.
 74. 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.
 75. Plant PK, Elliot MW. Chronic obstructive pulmonary disease 9:Management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 2003;58:537-42.
 76. NHS improvement. Managing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A secondary care toolkit The ingredients for success. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 4 3 2014.] http://www.improvement.nhs.uk/documents/COPD_Secondary_Toolkit.pdf.

BÖLÜM 5

KOAİ'İN TEDAVİSİ VE KOMPLİKASYONLARIN GELİŞİMİNİN ÖNLENMESİ (ÜÇÜNCÜL KORUMA)

e. KOAİ'ta Evde Sağlık Hizmeti Sunumu

ANAHTAR NOKTALAR

- Kronik hastalıklarda evde sağlık hizmeti sunumu artık tüm dünyada kabul edilen ve giderek artan oranlarda kullanılan etkin bir tedavi yaklaşımıdır. Evde sağlık hizmeti sunumu hastane ortamında verilen tedavi ile karşılaştırıldığında özellikle uygun hastalar seçildiğinde hem tedavi hem de maliyet etkin bir yöntemdir.
- Kronik solunum yolu hastalıkları arasında KOAİ evde sağlık hizmeti için en büyük hasta popülasyonunu oluşturmaktadır.
- Özellikle hafif orta şiddetteki KOAİ alevlenmelerinde evde hastane uygulaması başarılı bir yöntem olarak kabul edilir. Ayrıca hastaneye yatırılan KOAİ'li hastalarda tedavinin evde sağlık hizmeti sunumu yoluyla devam ettirilmesi hastaların taburculuğunu hızlandırmaktadır.
- İleri evre ya da solunum yetmezliği gelişmiş KOAİ'li hastalara palyatif evde sağlık hizmeti sunumu önemli bir gereklilik olup, hastanın son dönem hayat kalitesini arttıran bir yaklaşımdır.
- KOAİ'li hastalara evde sağlık hizmeti sunumu solunum hemşirelerinden oluşan tecrübeli bir medikal ekip ile rahatlıkla verilebilir.
- Ülkemizde evde sağlık hizmeti sunumu ile ilgili altyapı çalışmaları son yıllarda hız kazanmıştır, ancak halen uygulamada ciddi sorunlar yaşanmakta ve sınırlı sayıda hastaya ulaşılmaktadır.

Günümüzde tüm dünyada demografik, sosyal ve kültürel trendlerin değişimi ile birlikte kişilere verilen sağlık ve bakım hizmetleri de değişmektedir. Hastalıkların erken tanısı ve etkin tedavisi ile yaşam süresinin uzaması sonucu bakım ihtiyacı olan kronik hastalıklara sahip yaşlı popülasyonun giderek artacağı kaçınılmaz bir gerçektir. Sağlık hizmetinden faydalanacak popülasyon giderek artarken sınırlı sağlık kaynaklarının uygun biçimde yönetilmesi ve hastalara mümkün olan en etkin şekilde ulaştırılması gerekmektedir (1). Özellikle kronik hastalıklarda hastane şartlarında sunulan sağlık hizmetlerinin oldukça pahalı olması nedeni ile hastanede uygulanacak sağlık hizmeti-

ne benzer bir yaklaşımın yeterli bir organizasyon modeli ile ev ortamında sağlanması günümüz değişen şartları için uygun bir seçenek gibi gözükmektedir.

Evde sağlık hizmeti sunumu ya da diğer bir deyişle **evde bakım** genel olarak, bireyin sağlığını korumak ve bireyi iyileştirmek amacıyla, sağlık ve sosyal bakım hizmetlerinin entegre bir biçimde ve profesyonel bir anlayışla, bireyin kendi evinde ya da yaşadığı ortamda sunulmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) evde bakım sağlık hizmetini kişinin kendi evinde aldığı bir dizi hizmet grubu olarak tanımlamaktadır (1).

Başta artan hastalık yükü nedeni ile kronik hastalıklar olmak üzere bir çok hastalıkta ev ortamında kişiye özel sağlık hizmeti verilebilir. Solunumsal hastalıklarda evde sağlık hizmeti sunumu, uzun süreli ve çoğu kez kalıcı solunum hastalığı olanlarda, hastalığın şiddet ve ciddiyetindeki artış, kalıcı engellilik veya son dönem hastalıktan kaynaklanan ihtiyaçlar doğrultusunda, kişiye kendi ev ortamında sağlık hizmeti verilmesidir (2). Bu hastalıklar arasında özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) önemli oranda yer almaktadır.

Evde bakım hizmetinde genel hedefler mortalite ve morbiditede azalma sağlanması, kişinin fonksiyonel kapasitesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (2,3). Terminal hasta grubunda ise fiziksel ve psikolojik rahatlığın sağlanması ve yaşamın sonunun planlanmasıdır.

Ülkemizde Evde Sağlık Hizmeti Sunumu

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı ilk olarak 10 Mart 2005 tarihinde "Evde Bakım Hizmetleri Sunumu Hakkında Yönetmelik" ile evde bakım hizmetini tanımlamıştır, Sağlık Bakanlığı'na bağlı sağlık kurum ve kuruluşlarınca evde sağlık hizmetlerinin verilmesine yönelik "Sağlık Bakanlığınca Sunulan Evde Sağlık Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge" ise 1 Şubat 2010 tarihinde yayınlanmış ve hemen sonrasında Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastaneler ve birinci basamak merkezlerde evde bakım üniteleri oluşturulmuştur (4,5). 21 Ocak 2012 tarihinde ise Evde Sağlık Hizmetleri Sağlık Uygulama Tebliği'nde ayakta hasta grubuna dahil edilerek hasta-

lara sunulan tedavi ve ilaç bedelleri ayrıca fatura edilebilir hale getirilmiştir (6).

Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan evde sağlık hizmetlerinde değerlendirme, tedavi, rehabilitasyon hizmetlerinin yanı sıra sosyal ve destek hizmetleri verilmesi planlanmıştır. Erişkin hastalar için evde sağlık hizmetleri kapsamı içinde genel olarak kronik yatağa bağımlı hastalar başta olmak üzere kronik hastalıklar ve göğüs hastaları, ileri derece kas hastaları, özürülüler (bakım ihtiyacı olanlar), terminal dönem onkoloji hastaları, lohusalar ve yaşlılar dahil edilmiş durumdadır (4).

Mevcut durumda evde sağlık hizmeti Sağlık Bakanlığı'na bağlı olarak faaliyet gösteren eğitim ve araştırma hastaneleri ile genel veya dal hastaneleri bünyesinde kurulan evde sağlık hizmeti birimleri ile toplum sağlığı merkezi, aile sağlığı merkezi ve aile hekimleri tarafından sunulmaktadır (5). Aktif uygulama sonrası ilk değerlendirme verilerine göre hastalık grupları arasında nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar %41 ile en fazla evde bakım hizmeti alan grup iken akciğer ve solunum yolu hastalıkları %5 ile beşinci sırada yer almaktadır (7).

KOAH'ta Evde Sağlık Hizmetlerinin Sunumu

KOAH için evde sağlık hizmeti sunumunda amaçlar mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarını azaltmak, uzun süreli olarak solunum fonksiyonlarını korumak ve fonksiyonlardaki düşüşü engellemek, egzersiz kapasitesini arttırmak, komplikasyonları azaltmak ve yaşam kalitesini koruyup yükseltmektir (2,3). Evde sağlık hizmetinin KOAH hastaları için en önemli avantajı hastane ortamına girmeden tedavinin uygulanmasıdır. Bu durum hem hastane yatış sayısında azalmaya hem de hospitalize edilen hastaların erken taburculuklarına olanak sağlamaktadır.

KOAH'ta evde sağlık hizmeti dört ana grupta değerlendirilebilir:

1. KOAH alevlenmelerinde evde sağlık hizmeti sunumu (Evde hastane uygulaması)
2. KOAH alevlenmelerinde erken dönemde taburculuğun hızlandırılması (Erken taburculuk)
3. KOAH' a bağlı hastane yatışlarında taburculuk sonrası evde sağlık hizmeti sunumu (Destekli taburculuk)
4. Son dönem KOAH'ta evde sağlık hizmeti sunumu

KOAH Alevlenmelerinde Evde Hastane Uygulaması

Yıllar içerisinde KOAH patogeneziye yönelik önemli bilgiler sağlanarak tedavide gelişmeler kaydedilmişse de tüm bu gelişmelere rağmen ne yazık ki hastalarının acil başvuruları ve atak nedeni ile hastaneye yatışları ağır bir sağlık hizmeti yükü olarak devam etmektedir. KOAH'a bağlı harcamaların >%70'i atak nedeni ile hastaneye başvuru ve hastane yatışlarından kaynaklanmaktadır (8). Özellikle solunum yetmezliği gelişen hastalarda sağlık harcamaları yoğun bakım ünitelerine yatış nedeni ile daha da artmaktadır (9). Amerika Birleşik Devletleri'nde bir atağının hastanede teda-

visi için ortalama harcama yaklaşık 10000 Amerikan doları civarındadır (10). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise KOAH alevlenme ile serviste izlenen hastalarda harcama yaklaşık 890 Amerikan doları iken, yoğun bakım ünitesinde izlemde ise harcamanın 2500 Amerikan dolarına kadar çıktığı gözlenmiştir (11).

Her ne kadar sağlık harcamaları açısından ağır bir yük oluştursa da aslında ağır ataklar dışında KOAH alevlenmeleri sınırlı değerlendirme gerektiren ve tedavisi genel itibarıyla standart yaklaşımları içeren bir durumdur. Tüm bu faktörler düşünüldüğünde uygun hastalarda KOAH alevlenmeleri için hastanede verilecek olan tedavinin evde uygulanması (evde hastane yönetimi-hospital at home care) doğru bir yaklaşım gibi gözükmemektedir (2,3). Evde hastane uygulaması (hospital-at-home care), hastanın hastaneye yatırılması yerine kendi ev ortamında tedavi ve takibinin uzman bir ekip tarafından yapılmasıdır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda çok ağır alevlenmeler dışında bu yöntemin başarılı, güvenli ve maliyet etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir (12-15). Son yapılan Cochrane değerlendirmesinde KOAH alevlenmelerde evde hastane uygulamasının daha sonraki dönemde hastaneye tekrar yatış oranlarını belirgin azalttığı (relatif risk 0.76; %95 güven aralığı 0.59-0.99) ve mortalitede de azalmaya doğru bir trend sağladığı bildirilmiştir (16). Seçilmiş hastalarda tecrübeli bir ekibin gözetiminde (çoğunlukla solunum hemşireleri) ev ortamında verilen KOAH alevlenme tedavisinin hastanede verilen tedaviye göre bazı açılardan daha üstün olabileceği saptanmıştır. Özellikle evde tedavi ile hastane yatışına bağlı komplikasyonlardan (enfeksiyon, anksiyete-depresyon vb) korunma söz konusudur. Evde tedavinin diğer avantajları ise kişinin tedavi esnasında ailesi ile birlikte olması ve sosyal hayatının devam etmesidir. Aile bireyleri ile birarada bulunma hastaya psikolojik destek sağlar ve yaşam kalitesinde belirgin bozulma olmadan iyileşmeyi hızlandırır.

Evde hastane yöntemi uygulamasının en önemli belirleyicisi hasta ve hasta yakınlarının tercihidir. Özellikle bakım verecek kişinin bu konuda gönüllü olması ve direktifleri yerine getirebilecek kapasitede olması gereklidir.

KOAH alevlenmelerinde erken dönemde taburculuğun hızlandırılması (Erken taburculuk)

KOAH alevlenmelerinde **erken taburculuk** yöntemi alevlenme nedeni ile acil serviste veya serviste kısa süreli izlem sonrası (<48 saat) hastanın evde bakım ekibine devir edilerek taburcu edilmesi ve tedavisinin sağlık ekibi tarafından yakın izlem ile evde devam ettirilmesidir. Erken taburculukta tedavinin evde sağlık ekipleri tarafından yapılması ile hastanede yatırılarak tedavinin verilmesi karşılaştırıldığında tedavi başarısının benzer olduğu ve evde izlenen hastalarda hastaneye tekrar başvuru oranlarında artış görülmediği bildirilmiştir (2,17).

KOAH denetim çalışmasında, KOAH alevlenme ile yatırılan hastalarda erken taburculuk yöntemi uygulaması Avrupa genelinde ortalama %31.8 iken, ülkemizde %4.5 bulunmuştur (18). Bu çalışmada yer alan 22 hastanenin biri hariç tümünün Üniversite ve Eğitim Araştırma Hastaneleri olduğu

düşünüldüğünde Türkiye genelinde bu oranın çok daha düşük olduğu kabul edilebilir.

KOAİ'a bağılı hastane yatışlarında taburculuk sonrası evde sağılık hizmeti sunumu (Destekli taburculuk)

KOAİ alevlenme nedeni ile hastanede yatış sonrası taburculuktan sonra hastanın tedavi desteğine evde devam edilmesidir. Literatürde en sık kullanılan yaklaşım bir solunum hemşiresi ya da özelleşmiş bir ekip tarafından hastaların taburculuk sonrası yakın takibidir. Evde sağılık hizmeti sunumu sırasında hasta ve hasta yakınlarına KOAİ ve tedavisi ile ilgili eğitimlerin verilmesi ve motivasyonun sağlanması ile hasta uyumu sağlanmaktadır.

Evde sağılık hizmeti ekibi, uygun hasta ve uygun koşulların varlığında bu hizmeti sunar.

Bu hizmetler:

- Solunum destek cihazı kullanan hastaların takip ve tedavisi,
- Reçete yazılması, sağılık kurul kararlarının yenilenmesi,
- Hasta ve ailesinin eğitimi,
- Nefes yolu ile alınan ilaçların eğitiminin verilmesi,
- Oksijen tedavi cihazları ile ilgili eğitim ve takip,
- Kan, idrar ve balgam incelemeleri için örnek alınması,
- Pulmoner rehabilitasyon: Egzersiz tedavisi, beslenme destek tedavisi, ruhsal destek,
- Ev ortamının hastanın ihtiyaçlarına uygun hale getirilmesi,
- Yaşamın sonunun planlanması,
- Sigaranın bırakılması,

konularını içermektedir (3).

Yapılan çalışmalarda KOAİ hastalarına taburculuk sonrası evde düzenli sağılık hizmeti sunumu ile hastaların aktivite seviyelerinde düzelme ve semptomlarda azalma sağlandığı bildirilmiştir (19). KOAİ'lı hastalarda evde verilen entegre kronik sağılık bakımının standart yaklaşıma göre alevlenme sayısında belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (20,21). Ayrıca uzun süreli oksijen tedavisi alan KOAİ hastalarında evde bakım programı ile bir yıllık takipte acile başvuru ve hastaneye yatışlarda azalma olduğu, hastane kaynaklarının az kullanımının bir sonucu olarak da sağılık harcamalarının azaldığı bildirilmiştir (22). Özellikle teknoloji bağımlı (oksijen konsantratörü/mekanik ventilasyon desteği) kronik solunum yetmezliği gelişmiş KOAİ'lı hastalarda hareket kısıtlılığı olması, evden hastaneye transferin çok zor koşullarda sağlanması nedeni ile evde sağılık hizmeti verilmesi kaçınılmaz bir gereklilik olup hastanın hayat kalitesini de arttıran bir yaklaşımdır.

Son dönem KOAİ'ta evde sağılık hizmeti sunumu

KOAİ'ta hastalığın ilerleyen dönemlerinde hastaların genel sağılık durumu giderek bozulmakta ve ölüm riski artmaktadır. Son dönem KOAİ hastalarında medikal tedavinin yanı sıra palyatif bakım ve hayatın son dönemi için planların oluşturulması gereklidir. Ülkemizde palyatif bakım merkezi sayısının oldukça az olması nedeni ile hastalar palyatif bakım için sunulan sağılık hizmetini evde almak zorunda kalmaktadır. Solunum yetmezliği gelişmiş ileri evre

KOAİ'lılarda evde sağılık hizmeti esnasında hasta ve hasta yakınları ile birlikte palyatif bakım ve yaşam sonunun planlanması konuları paylaşılmalıdır (3,23).

Palyatif bakımda hedefler hastanın acı çekmesini engellemek, semptomların mümkün olduğunca kontrol altına alınması ve imkanlar dahilinde hastaya en uygun hayat kalitesi şartlarının sağlanmasıdır (23-25). Ayrıca süreç konusunda hasta ve aileleri bilgilendirilmeli, gerekli psikolojik ve sosyal destekler sağlanmalıdır. Genellikle hastalarda mevcut olan ek komorbidite varlığı ile birlikte multidisipliner tedavi ve bakım yaklaşımlarının oluşturulmasına yönelik düzenlemelerin yapılması gerekmektedir.

KOAİ ve Telemonitörizasyon

Teknolojinin gelişmesi kronik hastalıklarda hastaların uzaktan teknolojik destek ile izlenmesi (telemonitörizasyon) yaklaşımını gündeme getirmiştir. Bu izlem yönteminde telefon ve bilgisayar gibi interaktif yöntemler kullanılarak sağılık hizmeti uzaktan düzenlenmektedir KOAİ'lı hastalarda ev temelli telemonitörizasyon ile semptomların ve fizyolojik değişkenlerin takibi yapılabilir ve bu yöntem ile erken dönemde klinik kötüleşme belirlenebilir (26). Ancak KOAİ hastalarında telemonitörizasyon yönteminin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır (27-30). Bazı çalışmalarda alevlenmelerin sayısında azalma ve yaşam kalitesi üzerine pozitif etkileri olduğu saptanmışken, diğer çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir. Evde telemonitörizasyon ve telebakım her ne kadar şu an için teorikte oldukça umut verici bir yaklaşım olarak gözükse de bu yaklaşımın klinik etkinliği, rutin sağılık hizmetine entegrasyonu ve sağılık hizmeti veren kişilerin kullanım konusundaki tutumları daha detaylı değerlendirilmelidir. GOLD 2014 rehberi ise, bu yaklaşımı KOAİ'lı hastalarda önermemektedir.

SONUÇ

Günümüzde yaşam süresinin uzamasına bağılı olarak yaşlı popülasyonunun giderek büyümesi ve kronik hastalıkların sıklığının artması sağılık sistemleri üzerine önemli bir yük oluşturmaktadır. Kısıtlı sayıda olan hastane yatakları başta olmak üzere sağılık kaynaklarının akılcı kullanımı şarttır. Bu bağlamda kronik hastalıkların yönetiminde sadece kritik hastaların hastaneye yatırılarak izleniminin yapılması ve diğer hastaların mümkün olduğunca hastane dışında yani buldukları ev ortamında tedavilerinin düzenlenmesi bir çözüm olarak gözükmektedir. Tüm dünyada kronik hastalıkların izleminde evde sağılık hizmeti sunumu günlük uygulamada pratiğe hızla geçerek yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

KOAİ evde sağılık hizmeti sunumu için kronik solunum yolu hastalıkları içerisinde önemli ve büyük bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Özellikle ileri evre KOAİ hastalarının tekrarlayan alevlenmeler nedeni ile sağılık merkezlerine çok sık başvurmaları önemli bir sorundur. Yapılan çalışmalar bu hasta grubunda yeterli bir altyapı planı ile sağlanacak olan evde hastane uygulamasının başarı ile uygulanabileceği ve hastaların taburculuklarının hızlandırılabileceğini göstermiştir. Ancak Türkiye verilerine bakıldığında bu yaklaşım ile hasta takibinin oldukça düşük oranlarda kaldığı görülmektedir. Bu durumu açıklayacak en

önemli faktör evde sağlık hizmeti sunumu ile ilgili yerleşmiş bir altyapının halen tam olarak oluşturulamamasıdır.

Ülkemizde son yıllarda Sağlık Bakanlığı evde sağlık hizmetleri sunumu ile ilgili önemli yasal düzenlemeler yapmıştır. Bakanlık bünyesindeki hastanelerde evde sağlık hizmeti ekipleri kurulmuş ve bir çok şehirde aktif hasta izlemine başlanmıştır. Ancak her ne kadar hizmet sunumu ile ilgili yazılı düzenlemeler tamamlanmış olsa da halen hizmetin standardizasyonu ve hedef hasta grubuna ulaşım ile ilgili ciddi problemler yaşandığı aşikardır. Özellikle evde sağlık hizmeti sunan medikal ekibin yeterliliği ve konusunda uzmanlaşmış olması için daha fazla çaba gösterilmeli, hizmetten faydalanacak olan hastalara ulaşabilmek için evde sağlık hizmeti sunan ekipler ile hastane medikal ekipleri arasında karşılıklı bilgi alışverişi ve iletişim sağlanması gerekmektedir. Ayrıca evde sağlık hizmetinin başarısı, kalitesi, maliyeti, sürdürülebilirliği ve hizmetten faydalanan hastaların memnuniyeti gibi çeşitli konularda objektif kriterler kullanılarak yapılacak olan değerlendirmeler hizmet kalitesinde artışı sağlayacaktır. Tabii bir diğer önemli nokta ise hasta ve hasta yakınlarının evde sağlık hizmetleri konusundaki farkındalığının artırılmasıdır. Sağlık sistemimizde yeterli düzeyde evde sağlık hizmeti sunumu sağlanabilmesi için tüm bu basamaklarda düzenleme ve iyileştirmeye ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. The solid facts: Home care in Europe. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/96467/E91884.pdf (7 Mart 2014 tarihinde ulaşıldı).
2. Statement on home care for patients with respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1443-64.
3. Göğüs Hastalıklarında Evde Sağlık Hizmeti Sunumu. Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı. Haziran 2011 Ankara. <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/gogushasatliklarisunumugard.pdf> (7 Mart 2014 tarihinde ulaşıldı).
4. Evde Bakım Hizmetleri Sunumu Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete yayın tarihi: 10.03.2005, sayı: 25751. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-570/evde-bakim-hizmetleri-sunumu-hakkinda-yonetmelik.html> (7 Mart 2014 tarihinde ulaşıldı).
5. Sağlık Bakanlığınca Sunulan Evde Sağlık Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12133/saglik-bakanliginca-sunulan-evde-saglik-hizmetlerinin-u-.html> (7 Mart 2014 tarihinde ulaşıldı).
6. Sağlık Uygulama Tebliği. Resmi Gazete yayın tarihi 21 Ocak 2012, sayı 28180. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/01/20120121-4.html> (7 Mart 2014 tarihinde ulaşıldı).
7. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye'de evde sağlık hizmetleri. http://www.sgb.saglik.gov.tr/content/images/haberler/kizilcahamam_sunumlar/3_dr_orhan_koc_hastane_rolleri_evde_bakim_hizmetleri_pptx (10 Mart 2014 tarihinde ulaşıldı).
8. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000;117:5-9.
9. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economical analysis. *Thorax* 2003;58:867-71.
10. Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. *COPD* 2012;9:131-41.
11. Ornek T, Tor M, Altın R, et al. Clinical factors affecting the direct cost of patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Med Sci* 2012;9:285-90.
12. Davies L, Wilkinson M, Bonner S, et al. "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomized controlled trial. *BMJ* 2000;321:1265-8.
13. Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, et al. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351:1853-5.
14. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;21:58-67.
15. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:907-12.
16. Jeppesen E, Brurberg KG, Vist GE, et al. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD003573.
17. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000;55:902-6.
18. An international comparison of COPD care in Europe results. <http://www.ciberes.org/audipoc/doc/CD%20ERS%20COPD%20Audit/ERS%20COPD%20Audit%20Report%20National.pdf> (18 Mart 2014 tarihinde ulaşıldı).
19. Hermiz O, Comino E, Marks G, et al. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2002;325:938.
20. Adams SG, Smith PK, Allan PF, et al. Systematic review of the chronic care model in chronic obstructive pulmonary disease prevention and management. *Arch Intern Med* 2007;167:551-61.
21. Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J, et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J* 2006;28:123-30.
22. Ferrero E, Escarrabill J, Prats E, et al. Impact of a hospital based home care program on the management of COPD patients receiving long term oxygen therapy. *Chest* 2001;119:364-9.
23. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *J Palliat Med* 2004;7:611-27.
24. Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:912-27.
25. Carlucci A, Guerrieri A, Nava S. Palliative care in COPD patients: is it only an end of life issue? *Eur Respir Rev* 2012;21:347-54.
26. Cruz J, Brooks D, Marques A. Home telemonitoring effectiveness in COPD: a systematic review. *Int J Clin Prac* 2014;68:369-78.
27. An official American Thoracic Society workshop report: The integrated care of the COPD patient. Nici L and ZuWallack R on behalf of ATS Subcommittee on Integrated Care for COPD patients. *Proc Am Thorac Soc* 2012;9:9-18.
28. Pedone C, Chiurco D, Scarlata S, Incalzi RA. Efficacy of multiparametric telemonitoring on respiratory outcomes in elderly people with COPD: a randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2013;12:82.
29. Alrajab S, Smith TR, Owens M, et al. A home telemonitoring program reduced exacerbation and healthcare utilization rates in COPD patients with frequent exacerbations. *Telemed J E Health* 2012;18:772-6.
30. Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical service on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2013;17:347:6070.