



T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIMDA KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARININ
İZLEMİ

Dr. Ceyhun GAMBAROV

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2012



T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIMDA KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALARININ
İZLEMİ

Dr. Ceyhun GAMBAROV

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Seda Banu AKINCI

ANKARA
2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık süresince yardımlarını esirgemeyen, sağladığı sonsuz olanaklar ile sınırsız araştırma yapma fırsatı sunan, manevi olarak desteğini her zaman arkamızda hissettiğimiz, saygıdeğer hocam Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr Ülkü AYPAR'a

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak her konuda destek olan çok değerli anabilim dalı hocalarıma,

Tezimin tüm aşamalarında bilgi, yardım ve emeğini esirgemeyen, hoşgörü ve sabırla yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof.Dr Seda Banu AKINCI'ya,

Tezimin özet kısmının çevirisinde katkısından dolayı asistan arkadaşım Tomurcuk DEMİRCİ'ye

Asistanlığım boyunca her zaman desteklerini hissettiğim, iyi, kötü, tüm anlarımda yanımda olan çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Son olarak, asistanlığımın tüm aşamalarındaki sabrı, özverisi, yardımları ve hayatımdaki varlığı ile bana güç veren eşim Zöhre GAMBAROVA'ya, çocuklarım Aydan ve Rafiqe'ye, tüm aileme

İçtenlikle teşekkür ederim

ÖZET

Ceyhun GAMBAROV. Yoğun bakımda KOAH hastalarının izlemi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı, Uzmanlık tezi. Ankara 2012 . Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tüm dünyada kronik morbidite ve mortalitenin major nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık örgütü verilerine göre tüm dünyada 600 milyon KOAH hastası bulunmaktadır ve her yıl 2,3 milyon insan KOAH ve onun komplikasyonları sonucu ölmektedir. Çoğu KOAH hastası solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakıma yatış ihtiyacı göstermektedir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesinde takip ve tedavi edilmiş KOAH olgularının retrospektif olarak incelenerek, hastaların demografik özelliklerini, komorbiditelerini, yoğun bakımda yatış sürelerini, mortalite ve mortaliteyi etkileyebilecek bağımsız risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yoğun bakımda tedavi edilmiş elli hastanın %36'sı kadın, %64'ü erkek idi. Yaş ortalaması $72,4 \pm 11,6$ olarak bulundu. Hastaların %88'i Hacettepe Üniversitesi Büyük Acil Polikliniğinden yatırılmıştır. Kabul APACHE II skorları ortalama $14,7 \pm 8,6$, kabul GCS skorları ise ortalama $13,1 \pm 4$ olarak bulundu. Yoğun bakım yatış süresi ortalama $20,14 \pm 25,3$ gün olarak saptandı. Yoğun bakım mortalite oranı %18 ve hastanede ölüm oranı %12 olarak bulundu. Ortalama mekanik ventilasyon süresi $11,66 \pm 16,9$ gün olarak belirlendi. Takip süresince %24 hastada akut böbrek yetmezliği, %6 hastada ARDS, %6 hastada gastrointestinal kanama, %2 hastada pnömotoraks, %18 hastada sepsis, %10 hastada ventilatör ilişkili pnömoni gelişti. Hastalar yoğun bakımda ölen ve ölmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Yoğun bakımda ölenlerde AYBÜ yatış süresi ($p=0,017$), yatış öncesi hastanede kalış ($p=0,025$) ve mekanik ventilasyon süreleri ($p=0,01$) daha uzun bulundu. Ayrıca en kötü laktat düzeyi ($p=0,024$), taburculuk ve en kötü pH ($p=0,000$), en kötü PCO_2 ($p=0,025$) değerlerinin yoğun bakımda ölenlerde daha kötü olduğu görüldü. Sepsis ($p=0,000$), yoğun bakımda akut böbrek yetmezliği ($p=0,027$) ve miyokard enfarktüsü gelişmesi ($p=0,029$), trakeotomi ihtiyacı ($p=0,019$), ventilatör ilişkili pnömoni ($p=0,002$) açısından da gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Lojistik regresyon analizinde yoğun bakıma acil polikliniğinden yatış ve yoğun bakımda miyokard enfarktüsü gelişmesi ölümün bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

Sonuç olarak KOAH hastalarında yoğun bakıma acil ünitesinden yatış ve yoğun bakımda miyokard enfarktüsü gelişmesi ölümün bağımsız risk faktörleridir. Bu faktörlere yönelik iyileştirici önlemler mortaliteyi azaltmada etkili olabilir.

Anahtar kelimeler: KOAH, yoğun bakım, APACHE II

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a major cause of chronic morbidity and mortality in the world. According to World Health Organisation data, there are 600 million of COPD patients in the world and 2,3 million people die because of this disease per year. Most of COPD patients are needed hospitalisation at intensive care unit (ICU), due to respiratory failure. In this report, it is aimed to investigate the independent risk factors that may affect mortality of COPD cases treated and followed up at Hacettepe University Medicine Faculty Anesthesiology Intensive Care Unit via retrospective review of demographic properties, comorbidities, hospitalisation time in ICU. 36% of the fifty COPD patients were female, 64% were male. The mean age was $72,4 \pm 11,6$ years. 88% of patients were admitted from Adult Emergency Clinic. Mean APACHE II score was found $14,7 \pm 8,6$ at admission. The mean Glasgow Coma Score (GCS) was $13,1 \pm 4$. The mean duration of hospital stay was $20,14 \pm 25,3$ days. The mortality rate was 18% and 12% of patients died during their hospital stay period. The mean ventilation time was $11,66 \pm 16,9$ days. During follow up, acute kidney failure in 24% of patients, ARDS in 6%, gastrointestinal bleeding in 6%, pneumothorax in 2%, sepsis in 18%, ventilator associated pneumonia in 10% of patients was recorded. Patients were divided into two groups whether the patient survived until ICU or not. In patients who died in ICU, the mean duration of ICU stay ($p=0,017$), hospital stay before ICU admission ($p=0,025$) and duration of mechanic ventilation ($p=0,01$) were found to be longer compared to the survivors. Also the worst lactate levels ($p=0,024$), discharge and the worst pH levels ($p=0,000$), worst pCO_2 levels ($p=0,025$) were found to be worse in patients who died in ICU than the survivors. Sepsis ($p=0,000$), acute kidney failure ($p=0,027$) and myocardial infarction ($p=0,029$), tracheostomy need ($p=0,019$), ventilator associated pneumonia ($p=0,002$) were statistically significantly. According to logistic regression analysis admission from Emergency Clinic, developing myocardial infarction in ICU were independent risk factors of death.

We conclude that admission from the Emergency department and myocardial infarction were independent predictors of death in COPD patients admitted ICU.

Preventive measures aimed at these factors may help to decrease the mortality in these patients.

Keywords: COPD, Intensive care, APACHE II

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHSEL BAKIŞ	3
2.2. TANIM.....	4
2.3. KOAH'IN SPİROMETRİK KLASSİFİKASYONU.....	4
2.4. KOAH EVRELERİ	5
2.5. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	7
2.5.1. SİGARA İÇİCİLİĞİ.....	7
2.5.2. ÇEVRE KİRLİLİĞİ.....	9
2.5.3. ENFEKSİYON.....	9
2.5.4. GENETİK FAKTÖRLER	10
2.6. PATOLOJİ.....	10
2.7 TANI VE DEĞERLENDİRME.....	11
2.7.1 KLİNİK BELİRTİLERİ.....	12
2.7.2 FİZİK MUAYENE.....	13
2.7.3 LABORATUAR BULGULAR.....	14

2.7.3.1. Solunum fonksiyon testi.....	14
2.7.3.2. Spirometri.....	14
2.7.3.3. Akciğer volümleri	14
2.7.3.4. Diffüzyon kapasitesi.....	15
2.7.3.5. Arteriyel kan gazları.....	15
2.7.3.6. Görüntüleme.....	15
2.7.3.7. Laboratuvar testler	16
2.7.4. KOAH KOMPLİKASYONLARI.....	17
2.7.5. AYRICI TANI.....	19
2.8. TEDAVİ.....	21
2.8.1. TEDAVİYE GENEL YAKLAŞIM	21
2.8.2. RİSK FAKTÖRLERİNİN AZALTILMASI.....	22
2.8.3. KOAH HASTALIĞININ FARMAKOTERAPİSİ	22
2.8.3.1. Semptomatik tedavi.....	23
2.8.3.2. Bronkodilatatörler	23
2.8.3.3. Beta agonistler.....	23
2.8.3.4. Antikolinergikler	25
2.8.3.5. Metilksantinler	26
2.8.3.6. Kombine bronkodilatatör tedavi	26
2.8.3.7. Bronkodilatatör seçimi	26
2.8.3.8. Kortikosteroidler	27
2.8.3.9. Ekspektoranlar	28
2.8.4. Fizik tedavi.....	28
2.8.4.1. Uzun süreli oksijen tedavisi	29

2.8.4.2 Beslenme	29
2.8.4.3. STABİL KOAH TEDAVİSİ.....	30
2.8.4.4 Bronkodilatatörler öneriler.....	32
2.8.4.5. Kortikosteroidler ve fosfodiesteraz inhibitörleri öneriler	33
2.8.5. AKUT ALEVLENME TEDAVİSİ.....	33
2.8.5.1. Tanımlama.....	33
2.8.5.2. Semptomlar	33
2.8.5.3 Araştırma.....	34
2.8.5.4 Farmakolojik tedavi	35
2.8.5.5 Antibiyotikler	36
2.8.6. SOLUNUM DESTEĞİ	36
2.8.6.1. Oksijen tedavisi.....	36
2.8.6.2. Ventilatör desteği	36
2.8.6.3. İnvaziv mekanik ventilasyon.....	37
2.8.6.4 Taburculuk ve takip.....	38
2.8.7. TAKİP VE MONİTORİZASYON	39
2.8.8. KOAH HASTASINDA CERRAHİ	40
2.8.9. CERRAHİ TEDAVİ	41
2.8.9.1. Bülektomi.....	41
2.8.9.2. Akciğer volüm azaltıcı cerrahi	41
2.8.9.3. Akciğer transplantasyonu.....	42
3. MATERYAL VE METOD	43
3.1. ARAŞTIRMANIN YAPILIŞI	43
3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	43

3.3. ARAŞTIRMADA KULLANILAN ARAÇ-GEREÇ	43
3.4. İNCELENEN VERİLER	43
3.5. VERİ GİRİŞİ VE VERİLERİN İNCELENMESİ.....	44
3.6. VERİ ANALİZİ VE İSTATİKSEL YÖNTEMLER	45
4.BULGULAR.....	46
5.TARTIŞMA	56
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	61
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
8.KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
FEV1	:	Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye
FVC	:	Zorlu vital kapasite
RV	:	Rezidüel volüm
GOLD	:	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
AKG	:	Arter kan gazı
BODE	:	Body, obstruction, dyspnea, exercise indeksi
DLco	:	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
FDA	:	Amerikan gıda ve ilaç kurumu
PaO2	:	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PaCO2	:	Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
mMRC	:	Modifiye Medical Research Council Dispne Skalası
NİMV	:	Noninvaziv mekanik ventilasyon
CAT	:	KOAH değerlendirme testi
TLC	:	Total akciğer kapasitesi
AYBÜ	:	Anesteziyoloji yoğun bakım ünitesi
ARDS	:	Erişkin solunum sıkıntısı sendromu
VİP	:	Ventilatör ilişkili pnömoni
ABY	:	Akut böbrek yetmezliği
KOAH	:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
GCS	:	Glasgow koma skoru
APACHE II	:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	KOAH'ın bronkodilatatör sonrası testine dayalı spirometrik klassifikasyonu.....	6
Tablo 2.	KOAH tanısını düşündüren anahtar belirtiler	12
Tablo 3.	KOAH değerlendirilmesi semptom/risk modeli.....	30
Tablo 4.	KOAH'ın başlangıç farmakolojik tedavisi	32
Tablo 5.	Potansiyel hastanede değerlendirme ve kabul endikasyonları.....	34
Tablo 6.	Ağır ancak hayati tehlikeli olmayan KOAH alevlenme tedavisi.....	35
Tablo 7.	Yoğun bakıma yatış endikasyonları.....	37
Tablo 8.	Noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.....	37
Tablo 9.	İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.....	38
Tablo 10.	Taburculuk kriterleri	38
Tablo 11.	Taburculuk sonrası 4-6 haftada değerlendirilmesi gerekenler.....	39
Tablo 12.	Tüm grubun bazı tanımlayıcı özellikleri.....	46
Tablo 13.	İncelenen tüm grubun bazı tanımlayıcı özellikleri	48
Tablo 14.	Arter kan gazı incelemeleri.....	49
Tablo 15.	Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar	50
Tablo 16.	Balgam kültüründe üreyen mikroorganizmalar	51
Tablo 17.	İki grubun demografik verileri, ek hastalıkları, kabul APACHE II ve GCS skoru, KOAH süresi, sigara içiciliği	52
Tablo 18.	Yoğun bakımda ölen ve ölmeyenlerin diğer özellikleri.....	53
Tablo 19.	İki grubun arter kan gazı verileri, AYBÜ yatış süreleri, yatış öncesi hastanede kalış ve mekanik ventilasyon süreleri	54

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) – progressif ve tam olarak geri dönmeyen havayolu darlığı gelişmesi ile karakterize kronik bir hastalıktır. KOAH terimi kronik obstruktif bronşit (küçük havayollarının kapanması) ve amfizemi (havayollarının genişlemesi, akciğer parankiminin yıkılması, akciğer elastisitesinin kaybı ve küçük havayollarının kapanması) kapsamaktadır[1]. Hastalık yeterince bilinmemekte, yeterince tanı almamakta ve yeterince tedavi edilmemektedir. Dünyada KOAH'lı hastaların ancak %25-40'ı, ülkemizde ise %8.4'ü KOAH tanısı almaktadır. KOAH en önemli ölüm nedenleri arasında, dünyada 4. ve Türkiye'de ise 3. sıradadır. Diğer önde gelen ölüm nedenlerinde ciddi bir düşüş olmasına rağmen KOAH mortalitesinde %163'lük bir artış görülmektedir. 2002 yılı verilerine göre KOAH dünyada en sık sakat bırakan hastalıklar arasında 11. sırada yer alırken, 2030'da 5. sırada yer alacağı ön görülmektedir. Türkiye'de en sık sakat bırakan hastalıklar arasında KOAH 8. sıradadır.

BOLD çalışmasına göre dünyada 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %20, Türkiye BOLD Adana pilot çalışması sonucuna göre %19.1'dir.[2] Sigara tüketimine bağlı olarak KOAH tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde giderek artan bir salgın hastalık haline gelmektedir[3]. KOAH'da tanı ve tedavi harcamaları gibi doğrudan ve sakatlığın ekonomik sonuçları, kaybedilen iş gücü, erken ölüm, hastalık nedeni ile yapılan aile harcamaları gibi dolaylı maliyetler, oldukça yüksek düzeydedir. Gelişmiş ülkelerde KOAH alevlenmelerinin maliyeti, sağlık bütçesi içinde önemli bir yere sahiptir. Avrupa Birliği ülkelerinde; solunum hastalıklarına bağlı ikincil toplam doğrudan maliyetin toplam sağlık hizmeti bütçesinin %6'sını oluşturduğu, KOAH'a ikincil harcamaların da bu maliyetin %56'sı olduğu (38.6 milyar euro) bildirilmiştir. 2002 verilerine göre ABD'de; KOAH'a bağlı doğrudan maliyet 18 milyar dolar, dolaylı maliyet ise 14.1 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Hastalık şiddeti arttıkça, neden olduğu maliyetler de artmaktadır[2]. KOAH hastalığının doğal gidişatı akciğer fonksiyonlarının progressif kötüleşmesi ve semptomların sıklığının artması ve sonuç olarak hastaların hayat kalitesinin negatif yönde etkilenmesi şeklindedir. Hastalığın kademeli olarak

kötüleşmesi yanısıra ara-ara KOAH alevlenmesi şeklinde klinik ve fonksiyonel durumun kötüleşmesi sonucu artmış solunum eforu ve solunum yetmezliği oluşmakta ve yoğun bakıma yatış gerekmektedir[4].

Çalışmamızın amacı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesine yatırılmış KOAH hastalarının retrospektif olarak incelenerek demografik özelliklerini, klinik seyirini, yoğun bakımda yatış sürelerini, yoğun bakım ve hastane içi ölüm oranlarını, mekanik ventilasyon ihtiyaçlarını, tedavi süresince oluşmuş komplikasyonların değerlendirmesi, hastane içi ölümü öngörebilecek bağımsız risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHSEL BAKIŞ

Akciğerin obstruktif hastalıkları antik dönemden itibaren bilinmektedir. Sanayileşme döneminden sonra Avrupada en önemli ölüm nedeni olmuştur. Ancak bu zamana kadar çok iyi öğrenilmemiştir, sebebin o dönemde de sosyoekonomik seviyesi düşük ülkelerde daha çok görülmesi olarak düşünülmektedir. Fletcher ve arkadaşlarının kronik bronşitin detaylı anlatımında KOAH teriminin ilk olarak 1808'de Badham tarafından kullanıldığı belirtilmektedir. Laennec ve diğerleri dahil kronik bronşitle ilgili klinik ve patolojik çalışmalar 19.yüzyılda sürdürülmüş ancak 1952 sonrasında Londrada oluşmuş dumanlı sis sonrası mortalitede akut artış görülmesi hastalığa ilgiyi daha da arttırmıştır. Reid tarafından yürütülen patolojik çalışmalarda mukus bezlerinin büyümesinin gösterilmesi REİD indeksinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Yüzyıllar öncesinden amfizemle ilgili bilgiler mevcuttur. Ruysch tarafından 1691'de akciğerler üzerinde genişlemiş havayolları oluşması gösterilmiştir. Daha sonra 18. yüzyılda Matthew Baillie kısaca amfizemle ilgili bilgiler vermiştir. Laennec hava ile kurutulmuş şişirilmiş akciğer spesimenlerini kullanarak amfizemi tanımlamıştır. O amfizemde periferik hava yollarının primer obstruksiyon bölgesi olduğunu ve muhtemel elastik yapının bozulmasının hava akımı azalmasına neden olduğunu iddia ediyordu. KOAH'a olan ilgi hava akımı obstruksiyonunun patogeneze yönelik birçok hipotezlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Hollandalı bilimadamı Orie ve arkadaşları astım ve bronşiyel hiperreaktivitenin sonuç olarak sabit hava akımı kısıtlamasına neden olduğunu belirtmişler. Buna karşın İngiliz araştırmacılar ise mukus hipersekresyonunun havayolunun yeniden yapılandırılmasına ve akım kısıtlanmasına neden olduğunu belirtmişler. İsveçte Laurell ve Eriksson amfizemin homozigot alpha-1 proteaz inhibitörü ile ilişkisini ortaya çıkartmışlar. Son olarak Amerikalı Averill Liebow tahrip edilmiş onarım fonksiyonunun amfizeme neden olduğunu belirtmiştir. Güncel kanıtlar'a göre tüm yukarıda belirtilen hipotezlerin hepsinin KOAH oluşumuna katkısı vardır. Mekanizmaların çeşitli olması KOAH'ın klinik olarak gruplaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Her hastaya ait altta yatan mekanizmanın

belirlenmesi klinik alt sınıfların belirlenmesinde esas amaçlardır. KOAH'ı alt sınıflara ayırma çabaları yeni değildir. Patolojik çalışmalar havayolu inflamasyonu ve zarar görmesini (bronşit) alveol duvarı bozukluğundan (amfizem) ayırmıştır[5].

2.2 TANIM

GOLD'a göre KOAH önlenemez ve tedavi edilebilir tam olarak geri dönmeyen hava akımı kısıtlanması ile karakterize olan ve hastalığın ciddiyetine katkıda bulunan bazı önemli akciğer dışı değişikliklere neden olan hastalıktır. KOAH'ın pulmoner komponenti tam olarak geri dönmeyen hava akımı kısıtlamasıdır. Hava akımı kısıtlaması genelde ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partiküllere inflamatuvar yanıtı ile beraberdir[6].

2.3 KOAH'IN SPIROMETRİK KLASSİFİKASYONU

Eğitim amacıyla basit olarak dört evreden oluşan spirometrik klassifikasyon önerilmektedir. Spirometri tanı için çok önemlidir ve KOAH'ta oluşan patolojik değişikliklerin derecesini yansıtmaktadır. Spesifik spirometrik sınır değerler (mesela bronkodilatatör sonrası FEV1/FVC <%70) klinik olarak çalışılmamıştır sadece basit olduğu için ve karışık populasyonda yapılmış çalışmalarda tüm yaş gruplarında FEV1/FVC >%70 olarak bulunduğu için kullanılmaktadır. Ancak yaş faktörü akciğer volümlerini etkileyeceği için bu sabit oranların kullanılması yaşlılarda daha fazla KOAH tanısı konmasına ve tam tersi 45 yaşın altında gençlerde daha az tanı konulmasına neden olabilir. Bu yanlış klassifikasyonu önlemek için FEV1/FVC'nin normalin alt limiti (Lower limit of normal-LLN) değerleri kullanılmalıdır. Eğer referans denklemler dahil edilirse tüm programlanmış spirometreler bu hesaplamaları yapabilmektedir, ancak bronkodilatatör sonrası FEV1 değerleri için referans denklemleri belirlemek için acil çalışmalara ihtiyaç vardır. Spirometri yeterli doz bronkodilatatör (400 mcg salbutamol) sonrası yapılmalıdır. Karışık hasta populasyonunda spirometrik referans değerleri saptamak için yapılmış çalışmalarda bronkodilatatör sonrası değerler bronkodilatatör öncesi değerlere göre çok farklı olarak bulunmuştur. Dolayısıyla bronkodilatatör sonrası değerler toplumda KOAH

tanısı olanları belirlemek anlamında etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bronkodilatatör sonrası FEV1 ve FEV1/FVC değerleri KOAH tanısını koymada kullanılsa da havayolu kısıtlamasının geri dönebilme derecesi tanıda, astımla ayrıcı tanıda ve uzun süreli bronkodilatatör ve steroid tedavisine yanıtı değerlendirme de artık önerilmemektedir.

2.4 KOAH EVRELERİ

KOAH'ın hastalara zararlı etkisi sadece havayolu kısıtlamasına bağımlı değildir, aynı zamanda semptomların ağırlık derecesi (özellikle nefes darlığı ve düşük egzersiz kapasitesi) ile de ilişkilidir. Havayolu kısıtlaması ile semptomlar arasında tam olmayan bir ilişki vardır. Bu yüzden spirometrik evreleme pragmatik yaklaşımdır. KOAH'ın karakteristik semptomları kronik ve ilerleyici dispne, öksürük ve balgamdır. Kronik öksürük ve balgam oluşumu hava akımı kısıtlaması gelişmesini birkaç yıl önlemektedir. Bu ilişki sigara içicilerini ve KOAH açısından risk altında olanları belirlemek ve daha hastalık önemli sağlık sorunu olmadan girişimlerde bulunulması için imkan sağlamaktadır. Tam tersi önemli hava akımı kısıtlaması öksürük ve balgam olmadan gelişebilmektedir. KOAH tanısı hava akımı kısıtlamasına göre konulsa da hastalar hayat kalitesini bozan semptomlar olunca tıbbi yardım ihtiyacı göstermektedirler. Dolayısıyla her hangi evrede KOAH tanısı konulabilir.

Tablo 1. KOAH'ın bronkodilatatör sonrası testine dayalı spirometrik klassifikasyonu

Evre I : hafif	FEV1/FVC<0.70 FEV1≥%80
Evre II: orta	FEV1/FVC<0.70 %50 ≤ FEV1≥%80
Evre III: ciddi	FEV1/FVC<0.70 % 30≤FEV1≥%50
Evre IV: çok ciddi	FEV1/FVC<0.70 FEV1<%30 veya <%50+ kronik respiratuar yetmezlik

Evre I : Hafif KOAH- hafif hava akımı kısıtlaması var (FEV1/FVC<0.70 FEV1≥%80). Kronik öksürük ve balgam semptomları vardır, ancak her zaman olmayabilir. Bu evrede hastalar akciğer fonksiyonlarının normal olmadığını farkında değildirler.

Evre II : Orta KOAH- hava akımı kısıtlamasının kötüleşmesi ile karakterizedir (FEV1/FVC<0.70 %50 ≤ FEV1≥%80), egzersizde nefes darlığı oluşmaktadır ve öksürük, balgam da bazen görülebilir. Bu evre hastaların tipik olarak tıbbi yardım aramaya başladıkları evredir.

Evre III : Ciddi KOAH- hava akımı kısıtlaması daha da kötüleşmektedir (FEV1/FVC<0.70 % 30≤FEV1≥%50) nefes darlığı artmıştır, egzersiz kapasitesi düşüktür, yorgunluk vardır ve tekrarlayan, hayat kalitesini bozan alevlenmeler oluşmaktadır.

Evre IV: Çok ciddi KOAH-aşırı hava akımı kısıtlaması (FEV1/FVC<0.70 FEV1<%30 veya <%50+ kronik respiratuar yetmezlik) oluşmuştur. Kronik respiratuar yetmezlik deniz seviyesinde hava soluyan hastada PaCO₂ 50 mmHg'nin üstünde olsun veya olmasın PaO₂'si 60 mmHg'nin altında olması kabul edilmektedir.

Solunum yetmezliği sağ kalp yetmezliğine (cor pulmonale) neden olabilmektedir. Cor pulmonale'nin klinik belirtileri santral venöz basıncın artması ve ayak bileği ödemidir. Hastalarda FEV1>%30 olsa bile cor pulmonale belirtileri varsa evre IV KOAH olarak değerlendirilmelidir. Bu evrede hayat kalitesi kötüdür ve alevlenmeler hayati tehlikelidir.

2.5 ETYOLOJİ VE PATOGENEZ[7]

KOAH hastalığının oluşumunda birkaç faktörün rolü belirlenmiştir. Buraya sigara, çevre kirliliği, genetik faktörler ve enfeksiyon dahildir. Bu dört faktörden en önemlisi sigaradır. Sigara içenlerin yalnız %20'de semptomatik KOAH gelişmesi diğer faktörlerin bu riski modifiye ettiği düşüncesini desteklemektedir.

2.5.1 SİGARA İÇİCİLİĞİ

Sigara akciğeri farklı seviyelerde etkileyebilir: bronş, bronşiyol, akciğer parankimi. Bronşlarda sigara esas olarak mukus sekresyonu yapan bezlerin yapısını ve işlevini bozmaktadır. Mukoid bezlerin sayı ve ölçü olarak artması bronş lümeninde mukus artışına neden olmaktadır. Havayolu duvarı hipertrofiye, hiperplastik mukoz bezlerin aynı zamanda inflamatuvar hücrelerin (özellikle nötrofil , makrofaj ve sitotoksik CD4+ T lenfositler) toplanması sonucu kalınlaşmaktadır. Duvar kalınlaşması sonucu havayolu lümeni daralmaktadır ve mukus sekresyonu artışı da bu durumu daha da kötüleştirmektedir. Farklı inflamatuvar medyatörlerin - lökotrien B4, interlökin-8, tümör nekroz faktörü –alfa sekresyonu doku yıkımına katkıda bulunmakta ve akciğer parankiminde, havayolu inflamasyonunu güçlendirmektedir. Benzer olarak oksidatif stres -sigarada bulunan ve inflamatuvar hücrelerden salınan oksidatif stres ürünleri de tüm patolojik olaya katkıda bulunmaktadır. Büyük hava yollarında ki artmış mukus sigaranın bronş duvarını kaplamış kirpikli hücreleri hasarladığı için temizlenememektedir. Çalışmalar uzun süreli sigara maruziyeti sonrası kirpikli hücrelerde fonksiyonel hasar oluştuğunu ve mukosilier klirensin bozulduğunu göstermiştir[7]. Küçük hava yolları (diametri tahmini olarak 2 mm den küçük bronşiyoller) sigara içme sonucunda

etkilenmektedir. Sigara içme sonucu bronşiyel lümende daralma, inflamasyon, fibrozis sonuç olarak havayolu obstruksiyonu gelişmektedir. Küçük hava yollarında veya bronşiyollerde oluşan değişiklikler hafif KOAH'ta obstruksiyonun oluşma nedeni olarak düşünülmektedir. Sigara içmek nihai olarak akciğer parankiminde amfizeme neden olmaktadır. Sigaranın amfizeme neden olmasını anlamak için proteaz-antiproteaz konseptini bilmek gerekmektedir. Bu teoriye göre amfizem alveollerde olan inflamatuvar hücrelerden salınan proteolitik enzimlerin alveollerin duvarındaki kollajen doku matriksini yıkıma uğratması sonucu oluşur. Çok sayıda hayvan çalışmaları proteolitik enzimlerin havayollarına injeksiyonu sonucu amfizemdekine benzer fizyolojik ve patolojik değişiklikler oluşmaktadır. Hususi olarak amfizem oluşumuna katkı yapan enzimin elastaz olduğu düşünülmektedir. Akciğerde esasen nötrofillerden salgılanmaktadır o yüzden nötrofil elastaz olarak da isimlendirilmektedir. Şans eseri elastazın etkisine karşı inhibisyon yapan alfa 1-antitripsin normalde akciğer dokusunda bulunmaktadır. Bu iki madde arasındaki denge akciğer dokusunu geniş destruksiyondan korur. Denge bozulduğu zaman alveol duvarındaki elastin hasarlanır ve sonuç olarak amfizem gelişir. Sigara içicilerinde bu denge birden fazla yönde değişmiştir. Birincisi nötrofil sayısı arttığı için nötrofil proteaz kaynağı artmıştır. İkincisi ise sigarada bulunan ve nötrofillerden salınan oksidatif stress ürünleri alfa 1-antitripsinin elastaza bağlandığı bölgenin yakınındaki kritik aminoasit kısmını oksidasyona uğrattığı belirlenmiştir. İlave olarak nötrofil elastaz havayollarında elastini yıkıma uğratmakla beraber mukus sekresyonunun stimule eder. Buna karşı havayolu epiteli ve mukus hücreleri sekretuar lökoproteaz inhibitörü salgılamaktadır. Elastaz dışında makrofaj ve nötrofiller tarafından salınan matriks metalloproteinaz isimli enzim grubu alveol duvarındaki farklı yapıları hasara uğratmaktadır. Matriks metalloproteinazların da elastaz da olduğu gibi doku metalloproteinaz inhibitörleri mevcuttur. Sigara içilmesi bu dengeyi de bozabilir ve sonuç olarak alveol duvarının hasarına yol açabilir.

2.5.2 ÇEVRE KİRLİLİĞİ

KOAH patogeneğinde diğer faktörler kantitatif olarak sigaradan daha az önemlidir. Çevre kirliliğinin primer önemi KOAH'ı başlatmada değil önceden varolan hastalığı ağırlaştırmaktan ibarettir. Mesleki kirliliklere ve organik antijenlere (mesela uygun sırayla maden ve tarım işçileri) maruziyet KOAH 'a katkıda bulunan önemli faktörlerdir. Gelişmekte olan ülkelerde kapalı ortamlarda pişirme ile uğraşan işçilerde çevresel etkenlere maruziyet de KOAH gelişiminde rol almaktadır. Yoksulluk açıkça KOAH için risk faktörüdür. KOAH gelişmesi sosyoekonomik durumla ters ilişkili olduğu belirlenmiştir, ancak eviçi ve dışı hava kirliliğinin, zayıf beslenme, enfeksiyon, kalabalık yaşam tarzı gibi düşük sosyoekonomik durum belirteçlerinin bu ilişkiye ne kadar katkıda bulunduğu belirsizdir[5].

2.5.3 ENFEKSİYON

Benzer şekilde enfeksiyon hastalığı başlatmaz, KOAH hastalığı olanlarda semptomlarda ve pulmoner fonksiyonlarda geçici kötüleşmeye neden olur. Solunum yollarında çok sayıda enfeksiyon kaynağı nedeniyle sıklıkla alevlenmeler olmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar muhtemelen daha az rol almaktadır sadece viral enfeksiyonu olanlarda superenfeksiyona neden olurlar. Enfeksiyon'a ilginin artmasının sebeplerinden birisi çocukluk döneminde geçirilmiş respiratuar enfeksiyonların sonradan KOAH gelişmesine katkıda bulunduğunun düşünülmesidir. Çocukluk döneminde geçirilmiş respiratuar enfeksiyon akciğer büyümesi ve fonksiyonunu bozarak KOAH riskine katkıda bulunmaktadır. Sigara içicisi çocukluk döneminde akciğer enfeksiyonu geçirdiyse ağır sigara içiciliğinin doğurduğu fonksiyonel bozukluklardan daha çok etkilenmektedirler[5].

2.5.4 GENETİK FAKTÖRLER

Muhtemelen KOAH oluşma riskine katkı yapmaktadırlar ancak genetik yatkınlığın doğası belirlenmemiştir. Genetik faktörlerden alfa1-antitripsin defisitinin amfizeme yatkınlık oluşturduğu kesin belirlenmiştir. Alfa 1-antitripsin serin proteaz inhibitör ailesinden bir glikoproteindir ve karaciğerde sentezlenerek kanda serbest dolaşmaktadır. Alfa1 –antitripsini kodlayan SERPİNA1 geninde minör değişiklikler biyokimyasal testlerle saptanabilen protein yapısında bozulmalara neden olmaktadır. Alfa1-antitripsinin yüzden fazla alleli mevcuttur. Her insan alfa1-antitripsini kodlayan biri anneden diğeri babadan alınan iki gene sahiptir. Normal allel M alleldir ve normal M gen çifti MM olarak isimlendirilmektedir. MM genotipine sahip insanların kanında tahminen 200 mg/dl proteaz inhibitörü dolaşmaktadır. Variant allellerden birisi olan Z alleleline sahip olanlarda proteinin yapısındaki aminoasit sırası hafif değişmiştir ve karaciğerden salınmasını bozulmuştur. Dolayısıyla anormal protein karaciğer hücrelerinde kalmakta ve çok az bir miktar dolaşıma geçmektedir. Homozigot ZZ genotipe sahip insanlarda normal değerlerin %15'i olan 30 mg/dl kadar alfa1-antitripsine sahiptir. MZ genotipte ise normalin yaklaşık %50-60 kadarı bulunmaktadır. ZZ genotipi amfizem gelişimi için güçlü risk faktörüdür özellikle eğer şahıs sigara içicisi ise bu risk çok daha da fazladır. ZZ genotipinde amfizem hayatın üçüncü veya dördüncü dekadında oluşur. Bir diğeri ilgi çeken faktör daha önceden varolan bronş hiperreaktivitesidir. Veriler bronş hiperreaktivitesi fazla olanlarda akciğer fonksiyonlarında hızlı azalma olduğu hipotezini desteklemektedir. Ancak sigara bronş hiperreaktivitesine neden olabileceğinden burada sebep-sonuç ilişkisini belirlemek zordur. [5]

2.6 PATOLOJİ

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarında submukozal glandların hiperplazisi ve epitelde goblet hücre sayısının artması sonucu gelişir. Buna ek olarak epitel hücrelerinde atrofi, yerel skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayısında azalma görülür. İç çapı 2 mm'den küçük bronş ve bronşiolardan oluşan periferik hava yollarında, müköz tıkaçlar, goblet hücre

metaplazisi, hava yolu duvarında enflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve düz kas hipertrofisi mevcuttur. Bu değişiklikler, hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olarak lümeninde daralmaya yol açmakta ve hava yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunmaktadır. KOAH'da küçük hava yollarında ve kısmen büyük hava yollarındaki enflamasyondan T lenfositler (CD8+) nötrofiller ve makrofajlar sorumludur. KOAH ataklarında enflamasyona eozinofiller de katkıda bulunmaktadır. KOAH'da akciğer parankiminde gözlenen temel değişiklik amfizemdir. Amfizem alveol duvarlarının enzimatik hasara uğramasıyla gelişir. Sentrasiner amfizem terminal bronşiyolden başlar, panasiner amfizem ise daha yaygın hasar ile seyreder. Genişleyen hava boşlukları bülleri oluşturur. Amfizem sonucu elastik geri çekilimin (recoil) azalması ya da kaybı hava yolu obstrüksiyonuna yol açar. İntrapulmoner hava yolları ekspirasyonda erken evrede kapanır. KOAH'da küçük hava yolları obstrüksiyonu ve amfizem bir arada bulunmakla birlikte çoğu hastada amfizemin, bronşiyol-alveol bağlantılarının kaybına yol açarak kronik havayolu obstrüksiyonuna zemin hazırlayan en önemli mekanizmayı oluşturduğu görülmektedir. KOAH'ta akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın doğal gelişiminin erken dönemlerinde başlayan damar duvar kalınlaşması ile karakterizedir. İntimadaki kalınlaşma ilk yapısal değişikliktir. Bunu düz kasta artış ve damar duvarının inflamatuvar hücrelerce infiltrasyonu izlemektedir. KOAH ilerledikçe düz kas, proteoglikanlar ve kollajen miktarının artmasıyla damar duvarı daha da kalınlaşır[3].

2.7 TANI VE DEĞERLENDİRME

KOAH tanısı kronik öksürük, dispne, balgamı olan ve hastalığın risk faktörlerine maruziyeti olan hastalarda düşünülmelidir. Spirometri tanıyı desteklemekte önemlidir. Bronkodilatatör sonrası FEV1/FVC < 0.70 olması sabit hava akımı kısıtlamasını ve KOAH'ı desteklemektedir. Tarama amaçlı spirometrinin KOAH yönetiminde ve önemli semptomlar gelişmeden önceki KOAH hastalarında sonuçları etkilemede etkin olduğunu destekleyen veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla GOLD tarama spirometrisini önermemektedir[8].

hastalık ilerledikçe daha az eforla görülebilmektedir. Dispne hızlı solunumun da katkısıyla akciğer hiperinflasyonu sonucu oluşmaktadır ve çoğu hasta efordan kaçmak amacıyla daha sedanter duruma düşmektedirler. KOAH hastalarında hayat kalitesi anormaldir. Hastalık ilerledikçe artmış öksürük, dispne, balgam, halsizlikle karakterize alevlenmelerin sıklığı artmaktadır. Bunlar genellikle birkaç haftaya gerilemektedir ancak tam iyileşme aylarca sürebilmektedir. Radyolojik ve laboratuvar yöntemler olmadan alevlenmeleri diğer dispne, öksürük ve/ve ya balgam nedenlerinden pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, pnömotorakstan ayırd etmek zor olabilir[5]. KOAH'ın ileri aşamalarında anoreksi ve kilo kaybı görülebilir. Amfizemin egemen olduğu olgularda kilo kaybı daha sık görülür. Kilo kaybı akciğer fonksiyonlarının daha da kötüleşmesine neden olur[3].

2.7.2 FİZİK MUAYENE

Çoğu KOAH hastasında özellikle sakin solunumda yapılan fizik muayenede çok az anormallik saptanabilir. İnspirasyon başlangıcında oluşan kaba rallerin obstruktif akciğer hastalığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Dispne şikayeti olan hastalarda ronküsler daha çok görülmektedir ve hem inspiryum hem de ekspiryumda oluşmaktadır. Wheezing sürekli olan bir bulgu değildir ve obstruksiyon derecesi ile ilişkili değildir. KOAH hastalarında tutarlı bulgulardan biri uzamış ekspiryum zamanıdır. Ekspiryum zamanının normal 4 saniyenin üstüne çıkması ciddi obstruksiyonu gösterir. Hava akımı spirometri gibi çok pahalı olmayan basit yöntemlerle doğru bir şekilde ölçülebilir. KOAH tanısı düşünüldüğünde yapılmalıdır. KOAH ilerledikçe hastalar bariz semptomlar göstermektedirler. Bulnar fiçı göğüs, dudak büzerek soluma, zayıf düşme ve sık kasık fıtığı değildir. Hastalar öne doğru eğilerek oturmayı ya da kollarını geniş açarak üst vücut kısmını destekler pozisyonu (sehpa pozisyonu) tercih ederler. Bu pozisyon omuz kuşağını destekler ve intratorasik volümü maksimize etmeğe yardım eder. KOAH hastalarında pulmoner hipertansiyon gelişebilir ve eforla kötüleşebilir. Bu durumdan kalp seslerinde pulmoner komponentin yükselmesi ile ve kalp seslerinin hiperinflasyon sonucu orta hatta kayması ile şüphe uyandırabilir[5].

2.7.3 LABORATUAR BULGULAR

2.7.3.1 Solunum fonksiyon testi (SFT)

Solunum fonksiyon testi tanı koymada ve KOAH ciddiyetini belirlemede zaruridir. En önemli test spirometridir. Genel olarak özel laboratuvar gerektiren akciğer volüm ve diffüzyon kapasitesi ölçümü hava akımı kısıtlamasının amfizem veya havayolu hastalığına bağlı olduğunu belirlemede yararlıdır

2.7.3.2 Spirometri

Basit spirometri tanı koymada ve evrelendirmede en önemli araçtır. Maksimal derin soluk alma sonrasında mümkün olduğu kadar hızlı soluk verme sırasında hava akımı hacmi zaman fonksiyonu olarak ölçülmektedir. FEV1 en önemli parametredir. Ekshale edilen maksimal hacim zorlu vital kapasitedir (FVC). FEV1/FVC oranında azalma obstruksiyon teşhisidir. FVC ölçüsü değişken olduğu için obstruksiyon tanısını koymada önemli olsada hastalık ilerlemesini izlemede yararlı değildir. Spirometriden havayoluna ait diğer kantitatif ölçümler elde edilebilir ancak bunlar az katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda pik ekspiratuar akım (PEFR) ölçümü de az yararlı olarak kabul edilmektedir. Eğer hava akımı anormal ise bronkodilatatör sonrası test yapılmalıdır. Normal değerlere ulaşılması astım tanısını koymakta ve KOAH tanısını ekarte etmektedir.

2.7.3.3 Akciğer volümleri[5]

FVC spirometrik olarak ölçülebilir. Diğer akciğer volümleri akciğerde kalan hacim dahil özel testler gerektirmektedir. En çok kullanılan yöntem vücut pletizmografisidir. Genel olarak total akciğer kapasitesi amfizemde elastik recoil kaybı sonucu maksimum volüme kadar genişleme olacağı için artmıştır. Rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) de artmıştır. Çünkü RV total akciğer kapasitesinde daha fazla artmıştır ve vital kapasite azalmıştır.

2.7.3.4. Diffüzyon kapasitesi

Alveollerin destrüksiyonu ve alveoler kapiller yatağın kaybı ile karakterize ağır amfizemde diffüzyon kapasitesi hastalığın ilerlemesi ile azalmaktadır. Hafif amfizemde sensitif değildir ve ayrıca alveoler kapiller yatakta bozukluk ile giden hastalıklarda da azalmıştır.

2.7.3.5. Arteriyel kan gazları

KOAH'ın başlangıç evrelerinde AKG'da hiperkapnisiz hafif ve orta düzeyde hipoksemi görülmektedir. İleri evrelerde ise daha da ilerlemiş hipoksemi oluşmaktadır ve beraberinde hiperkapni ve serum bikarbonat seviyesinde artış gözlenmektedir. Kan gazları alevlenmeler döneminde ve uykuda, egzersiz sırasında kötüleşebilir. Kan gazlarında değişiklikler büyük ölçüde ventilasyon perfüzyon ilişkisinde değişikliği yansıtmaktadır. Sonuç olarak hava akımını değerlendiren spirometrik değerlerle kan gazı değişiklikleri arasında ilişki zayıftır. FEV1 değerinin 1L'nin altına düşmesi hiperkapniye neden olmaktadır

2.7.3.6 Görüntüleme

AKCİĞER GRAFİSİ. Akciğer grafisi KOAH hastalarında diğer patolojileri ekarte etmek için yardımcı olabilir. KOAH fonksiyonel bir tanıdır bu şekilde akciğer grafisi sadece bu tanıyı desteklemektedir. Bronş duvarlarında kalınlaşma ve akciğer çizgilerinin belirginleşmesi kronik bronşit belirtileridir ancak ne spesifik ne de sensitiftir. Amfizemin geç döneme ait olsa da iki radyografik paterni vardır. Bunlar pulmoner arteriyel defisit ve akciğer çizgilerinin artışıdır. Şişmiş akciğer, oligemi, bül üçlüsü pulmoner arteriyel defisit paternini oluşturmaktadır. Akciğerlerin şişmesinin en önemli belirtisi superior yüzeyin konkavitesi ile beraber diyafram yassılaşması şeklindedir. Diğer belirtisi retrosternal bölge genişliğinin artmasıdır ancak sensitif değildir. Radyografide aşırı şişme görüldüğü zaman klinik korelasyon çok önemlidir, çünkü astımda da aynı belirti görülebilir. Astımda hava akımı düzelince bu belirti kaybolmaktadır.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ. Bilgisayarlı tomografi konvansiyonel radyografiye göre özellikle amfizemi saptamada daha sensitiftir. KOAH hastalarının bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesinde birkaç yöntem vardır. Amfizemi tomografi dansitesi kullanılarak nicelemek mümkündür, çünkü amfizemde dansite kaybı mevcuttur. Amfizem paternlerini ayırmak için analitik yöntemler geliştirilmiştir. Bülü ayırabilme yeteneği ve hastalığın lokalizasyonunu belirleme hastanın cerrahi müdahale endikasyonu olduğunu belirlemede çok önemlidir. Bir çok çalışma küçük havayollarının değerlendirilebileceğini onaylamıştır.

2.7.3.7. Laboratuvar testler[5]

BİOMARKERLER. KOAH'ın spesifik yüzünü gösterecek biomarkerlerin periferik kanda ve vücut sıvılarında tespit edilmesi merak uyandıran bir alandır. Bu zamana kadar klinik pratiği etkileyecek bir marker tespit edilmemiştir.

ERİTROSİTOZ/ANEMİ. KOAH hastalarında eritrositoz gelişebilir. Bu durum geçici ve ya daimi olarak ortaya çıkabilir. Anemi de bir belirti olabilir. Normal hemoglobin değeri arteriyel kan gazı analizinden vaz geçirmemelidir.

BALGAM MUAYENESİ. Stabil bronşitte balgam mukoiddir, mikroskopik muayene makrofaj üstünlüğünü ve az sayıda bakteri ortaya çıkarır. Alevlenmelerde ise balgam büyük ölçüde nötrofil akımına bağlı pürulan görünümde. Eğer eozinofil görülürse büyük ihtimal tedavi inhale glukokortikoidlere yanıt verecek demektir. Alevlenme ile beraberinde Gram boyamada görülen organizma sayısı artacaktır. Balgam kültüründe üreyen organizmalar genelde Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae'dır. Moraxella catarrhalis gibi orofaringeal flora üyesi organizma da üreyebilir. Stabil KOAH'ta organizma sayısında artış inflamasyon artışına neden olmaktadır [5].

2.7.4 KOAH KOMPLİKASYONLARI[5]

PNÖMOTORAKS. Spontan pnömotoraks normal insanlarda akciğer fonksiyonlarında hafif bozulma ve minör semptomlara neden olmaktadır. KOAH'lı hastalarda ise ağır dispneye ve solunum yetmezliğine neden olur ve hayatı tehdit edici bir durum ortaya çıkabilir. Sınırdaki pulmoner rezerve sahip KOAH hastalarında hafif pnömotoraks bile ağır respiratuar bozukluk yapabilir.

COR PULMONALE. Pulmoner sirkülasyon ve ya akciğer hastalıklarına bağlı ardyükte artış sonucu sağ ventrikül hipertrofisi ve ya dilatasyon gelişmesi olarak belirlenmiştir. İlerlemiş KOAH'ta istirahat pulmoner arter basıncı 30-40 mmHg'ya kadar yükselebilir. Eforla bu değer 50-60 mmHg kadar yüksek değerlere ulaşabilir. KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun bir çok nedeni vardır.

PATOFİZYOLOJİ. Amfizem pulmoner vasküler yatağın kaybına yol açmaktadır. Ancak KOAH'ta vasküler rezistansın artma nedeni alveoler hipoksidir. Sonrasında musküler pulmoner damarların medial tabakasında yeniden yapılanma gelişir ve aynı zamanda nonmusküler damarlarda da düz kaslar oluşmaktadır. Nokturnal hipoksemi tek başına bazı hastalarda pulmoner hipertansiyona neden olabilir. KOAH alevlenmelerinde asidemi hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu güçlendirerek pulmoner arter basınçlarında geçici artışlara neden olabilir. Havayolu obstruksiyonu sonucu hava hapsi intratorasik basıncı arttırarak pulmoner damarlara bası yaparak pulmoner vasküler rezistansın artmasına neden olur. Hipoksemiye sekonder olarak gelişen eritrositoz kanın viskozitesinde artışa ve pulmoner hipertansiyon oluşmasına katkıda bulunmaktadır, ancak bu hipoksik pulmoner vazokonstriksiyondan daha az önemlidir. Cor pulmonale gelişen hastalarda kan volümü sodyum ve su ekskresyonu bozulması sonucu artmıştır. Kan volümünde artış hipoksemiye sekonder kardiyak outputta artışla beraber ortalama pulmoner basınçta artışa katkıda bulunmaktadır. KOAH'a bağlı cor pulmonale'de sol ventrikül disfonksiyonu çok görülmesine de, bu durum artmış pulmoner venöz basınçla beraber pulmoner hipertansiyona neden olabilir. KOAH hastaları kronik pulmoner tromboemboliye yatkındırlar[5]. Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp genişlemesinin noninvazif yöntemlerle saptamak zor olabilir. İki boyutlu ekokardiyografi özellikle özefagus transduseri kullanılırsa çok faydalı olabilir. Pulse doppler ekokardiyografi

ile pulmoner arter basınç hesaplanabilir. Kardiyak sintigrafi nadiren gereklidir. Bazen pulmoner hipertansiyonu teyit etmek için kardiyak kateterizasyon gerekebilir. KOAH'lı hastalarda cor pulmonale'nin başarılı tedavisi altta yatan havayolu obstruksiyonunun optimal yönetimi sayesinde gerçekleştirilebilir. Uzun süreli oksijen tedavisi ile hipokseminin düzeltilmesi çok önemlidir. Çok sayıda pulmoner vazodilatatör ajanların kullanılmasının hemodinamiye ve mortaliteye katkısı olmadığı belirlenmiştir. Bu konu araştırma alanıdır ancak yeni vasküler yapılanmayı etkileyen ajanların olması bu konuda ümitleri arttırmaktadır.

PNÖMONİ. KOAH pnömoni oluşumunda en önemli predispozan durumdur. Aynı zamanda çoğu zaman KOAH'ı pnömoniden ayırmak zor olabilir.

UYKU BOZUKLUKLARI. Uykuda hafif alveolar hipoventilasyonla beraber PaCO₂'nin artması ve oksijen basıncının azalması normal bir durumdur. KOAH hastalarında ise uyku apnesi olmadan da geceleri kan gazları bozulabilir. Nokturnal hipoksemi rutin olarak monitorize etmek uygun görülmemektedir ancak pulmoner hipertansiyonu, eritrositoz, mental bozukluklar gelişen hastalarda intermittan hipoksemi açısından nokturnal oksimetri uygulanabilir.

DEV BÜLLER. KOAH hastalarında toraksın 1/3'den 1/2 'ye kadarını dolduracak kadar büyük buller oluşabilmektedir. Buller bazen enfekte olabilir ve geri kalan akciğer dokusunun fonksiyonunu bozabilir. Akciğer karsinom riski de artmaktadır. Genç hastalarda da oluşmakla beraber daha çok hayatın altıncı dekadında görülmektedir.

SİSTEMİK BELİRTİLER VE KOMORBİDİTELER. KOAH akciğer dışı belirtilerle de karakterize bir hastalıktır. Osteoporoz sık görülmektedir ve kırıklar oluşması açısından önemlidir. İskelet kas güçsüzlüğü KOAH hastalarında yürüme mesafesi ile FEV₁'den daha iyi korelasyon göstermektedir. Yürüme mesafesi ise sağlık durumunun (bazıları hayat kalitesi olarak belirtmekte) FEV₁'e göre daha iyi prediktörüdür. KOAH 'ın bu önemli özelliklerinin havayolu obstruksiyonundan bağımsız olması çok ölçekli skorlama sistemlerinin (BODE- body, obstruction, dyspnea, exercise) geliştirilmesine neden olmuştur[5]. İlginç olarak bu skorlama sistemi havayolu ölçümlerine göre mortaliteyle daha ilişkilidir. KOAH hastalarında ölümün esas nedenlerinden biri koroner arter hastalığıdır ve akciğer fonksiyonlarının azalması uzun zamandır kalp hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak

bilinmektedir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber sistemik inflamasyonun aterosklerozun patogenezinde rol oynayabileceği vurgulanmaktadır. Sistemik inflamasyona bağlı hiperkoagulasyon sonucu derin ven trombozu ve pulmoner emboli insidansında artış görülmektedir. Son olarak ilgi çeken bir nokta da çelişkili de olsa KOAH hastalarında depresyon insidansında artıştır. Yukarıda değinilen klinik özellikler KOAH hastalarında rast gelinen major problemlerdir. KOAH'taki sistemik inflamasyonun tam nedeni bilinmemektedir ancak bazı bağlantılar ortaya konmuştur. Mesela zayıflamanın metabolik bozukluklara bağlı oluşabileceği düşünülmektedir. TNF-alfanın zayıflama ve iskelet kaslarında güçsüzlüğe katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İnterlökin-6'nın hiperkoagulasyonda önemli rol oynadığı ve fibrinojen düzeylerinde artışa neden olduğu ve renin–anjiyotenzin sisteminin polisitemiye sebep olduğu vurgulanmaktadır. Granulosit-makrofaj koloni stimuleddici faktörün (GM-CSF) de katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tüm inflamatuvar sitokinlerin su ve tuz balansını bozduğu ve permeabilite artışına neden olduğu belirlenmiştir.

2.7.5 AYRICI TANI[5]

KOAH'ın tanısı semtomlara dayanarak astım tanısı ise spontan veya bronkodilatatör sonrası havayolu obstruksiyonunun geriye dönmesi ile konulmaktadır. Amfizemde ise bilgisayarlı tomografide alveol yıkımının gösterilmesi ile tanıya varılmaktadır. Öykü ve fizik muayene başlangıç veritabanını oluşturur. Spirometri çok önemlidir çünkü esas belirtiyi –obstruksiyonu ortaya çıkarır. Göğüs filmi diğer hastalıkları ekarte etmek açısından faydalıdır. Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi (DLco) amfizemin olduğunu gösterebilir ancak tomografi daha sensitiftir. Tomografi aynı zamanda amfizemin lokalizasyonunu gösterebilir ve dolayısıyla cerrahiye aday hastaların belirlenmesinde ve diğer patolojileri gösterme anlamında da yardımcı olabilir. En zor klinik sorun KOAH ve astımı ayırd etmektir. Bronkodilatatörsüz ve ya bronkodilatatörlü spirometri en faydalı testtir. Bronkodilatatör sonrası akciğer fonksiyonlarının normale dönmesi KOAH'ı ekarte ettirmektedir. KOAH ve astım beraber görülebilir. Bozulmuş akciğer fonksiyonları kısmen geri dönebilir. Tedavi her iki sorunu da kapsamalıdır.

DİĞER DURUMLAR. Amfizemin en önemli radyolojik belirtisi akciğer volümünün artması ve akciğer vasküler gölgesinin artması dolayısıyla hiperlüsensinin nonamfizematöz akciğer mukayesede artmasıdır. Akciğer grafisinde tek taraflı ve ya lobar hiperlüsensi belirtisi veren patogenezi ve öyküsü amfizemden farklı durumlar görülebilir. Grafide hiperlüsensi göğüs duvarı kaynaklı olabilir, konjenital pectoralis major kasının yokluğu, kadın hastalarda radikal mastektomi sonrası göğüslerin ve pectoralis major kasının alınması da bu duruma neden olabilir.

TEK TARAFLI BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS. 1953'te Swyer ve James ve 1954'te Macleod daha detaylı olarak tek taraflı hiperlüsant akciğer sorunu olan hastalar olduğunu belirtmişler. Sonraki çalışmalarla bu antitenin yamalı bronşit veya bronşiyolitis obliterans bazen bronşektazi ve havayolu genişlemesi sonucu oluştuğu belirlendi. Bu durum daha net olarak hiperinflasyonlu tek taraflı bronşiyolitis obliterans veya literatürde Swyer-James ve ya Macleod sendromu, tek taraflı hiperlüsant akciğer, tek taraflı amfizem olarak isimlendirilmiştir. Tek taraflı bronşiyolitis obliterans 17450 radyografik incelenmede prevalansı %0.01 olarak belirlenmiştir. Bu durum çoğu zaman asemptomatiktir ve göğüs grafisinde tesadüfen bulunur. Tek taraflı bronşiyolitis obliterans destruktif bronşit veya bronşiyolit sonucu oluştuğu, korroziv gazların ve özellikle adenoviruslara bağlı enfeksiyonların rolü olduğu düşünülmektedir. Daha çok çocukluk döneminde akciğerlerin gelişmediği dönemde oluştuğu ancak öncesinde normal akciğerlere sahip erişkinlerde de oluştuğu belirlenmiştir.

KONJENİTAL HİPOPLAZİ. Konjenital hipoplazi veya pulmoner arterin yokluğu küçük hiperlüsant akciğer oluşumuna sebep olabilir. Hiperlüsensinin derecesi bronşiyel arter hiperplazisinin genişliğine bağlı olmaktadır. Tek taraflı hiperlüsant akciğerden farklı olarak etkilenmiş akciğer normal hızda boşalmaktadır.

ATELEKTAZİ. Akciğer lobunun özellikle sol alt lobun atelektazisi nadiren hayali olarak üst lobun aşırı gerilmesi ve hiperlüsant görünümüne neden olabilir. Atelektazinin mevcutluğu ve aşırı gerilmiş lobun normal boşalması kolay tanıya götürebilir. Ana bronşun bronkojenik karsinom tarafından distal hava hapsi ile beraber ekstrensek kompresyonu çoğu zaman diyagnostik zorluk oluşturmamaktadır. Ana bronşun intrabronşiyel neoplazm veya inflamasyon sonrası striktürü tanıda eğer etkilenmiş akciğerde hiperlüsant görünüm oluşursa zorluk yaratabilir. Etkilenmiş

akciğerin boşalması tam olmayacak ve gecikecek, ekspirasyonda kontralateral mediastinal şift oluşacaktır. Lokalize wheezing duyulabilir. Bilgisayarlı tomografik görüntüleme ve bronkoskopi tanı koymada değerlidir.

2.8 TEDAVİ

KOAH hastaları tedaviden fayda görebilirler. Tedavinin birkaç amacı vardır. Bunlar 1) hastalığın progresyonunu önlemek 2) semptomların hafifletilmesi 3)egzersiz toleransını iyileştirmek 4) hayat kalitesini iyileştirmek 5) alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi 6) komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi 7) mortalitenin azaltılmasıdır.

2.8.1 TEDAVİYE GENEL YAKLAŞIM.

KOAH ciddiyetini derecelendirmek için mutabakata varılmış birkaç sistem geliştirilmiştir. GOLD kılavuzu tedavi stratejisinde majör değişiklikleri temsil etmektedir. Daha öncesine ait kılavuzlar (Amerikan Toraks Cemiyeti) sağlık kuruluşlarına spesifik şikayetler sonrasında baş vurmuş hastaların semptomatik tedavilerini içermekte idi[9]. Çoğu hasta tanıya kadar akciğer fonksiyonlarında yavaş yavaş kayıp yaşamaktadır ve sonuç olarak erken tanı koyulmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Tedavide optimal sonuç alınması için farmakoterapi rehabilitasyonla kombine edilmelidir. Kapsamlı tedavi planında komorbiditelerin tedavisi önemli komponentlerden biridir. Psikiyatrik sorunlar direkt olarak egzersiz performansını etkilemezler[10], ancak subklinik psikiyatrik hastalıklar bile artmış morbiditeye neden olmakta[11] ve hastanın entegre tedavi programına katılımını etkilemektedir. KOAH tedavisinde son öneriler hastalık derecesiyle uyumlu kademeli tedavi yönündedir. Hastalık ağırlaştıkça tedavi yoğunluğu artırılmalıdır.

2.8.2 RİSK FAKTÖRLERİNİN AZALTILMASI.

SİGARA BIRAKILMASI. Sigara kullanımı KOAH oluşumunda en önemli risk faktörlerinden biridir, hastaya sigara bırakılması yönünde her türlü çaba

gösterilmelidir. Erken sigara bırakılması KOAH'ın önemli özelliklerinden biri olan hızlanmış akciğer fonksiyon kaybını durdurabilir[12]. Geç dönemlerde sigara bırakılması havayolu enflamasyonu devam edeceğinden çok etkin olmayabilir. Bununla beraber her yaşta sigara bırakılması genel mortaliteyi düşürmektedir[13]. Son öneriler sigara kullananları her sigara bırakmaya adım attıklarında remisyon gelişeceğine inandırmak yönündedir. Bunun için çok iyi farmakolojik ve davranışsal destek programları gerekmektedir. Nikotin replasman tedavisine ek olarak bupropion, varenicline, nortriptilin ve klonidin kullanılmaktadır[14].

DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ. Çevresel ve mesleki olarak duman ve toz maruziyetinin azaltılması muhtemelen hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılmasında faydalı olabilir. Bu tür faktörlere maruziyetin azaltılması hastalığın geç dönemlerinde bile faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[15]. Yaşlı KOAH hastalarında grip aşısının yapılması mortaliteyi azaltabilir[16]. Pnömonokok aşısının faydasını destekleyen az veri olmasına rağmen yapılması yine de önerilmektedir[17]

2.8.3 KOAH HASTALIĞININ FARMAKOTERAPİSİ

KOAH hastalığının tedavisinde bir çok ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavinin farklı amaçları vardır ve her ajan tedavideki amaca ulaşmakta etkinliği, yan etkileri, riskleri göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır. Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) KOAH tedavisinde beş sonuç noktasını önermektedir: havayolu obstruksiyonunun iyileştirilmesi, semptom hafifletilmesi, alevlenmelerin önlenmesi, hastalık ilerleyişini ve mortaliteyi değiştirmek, akciğer yapısını modifiye etmek.

2.8.3.1 Semptomatik tedavi

Semptomatik tedavi primer olarak havayolu düz kas tonusunu ve havayolu enflamasyonunu azaltmaya yöneliktir. KOAH hastalığının etkin tedavisinde

farmakoterapi nonfarmakolojik tedavi yöntemleri özellikle pulmoner rehabilitasyon yöntemleri ile birlikte kullanılmalıdır.

2.8.3.2 Bronkodilatatörler

Astımda olduğu gibi bronkospazm olduğunda bronkodilatatörler hava akımında iyileşme yapabilmektedir. Normal bireylerde havayolu düz kaslarında belli bir tonus vardır ve bronkodilatatörler klinik önemi olmasa da bir miktar havayolu akımını iyileştire bilmektedirler. Bazı KOAH hastalarında bronkodilatatör sonrası hava akımında bariz iyileşme sağlanmaktadır, ancak bazılarında ise normal bireylerdeki gibi hafif etki görülmektedir. Bu duruma sebep olarak da dinlenme tonusundaki değişiklikler gösterilmektedir. Bu hafif iyileşme bile ağır KOAH hastalarında çok faydalıdır. Bronkodilatatörler özellikle hiperinflasyonu olan hastalarda akciğer volümlerinde düzelmeye sağlamaktadır. Sonuç olarak dinlenme spirometrisinde düzelmeye hafif olsa bile KOAH hastalarında dispne ve efor kapasitesinde ilerleme olduğu görülecektir. Nihayetinde KOAH hastalarında bronkodilatatörlere yanıt günden güne değişebilmektedir[18]. KOAH hastalarında her zaman bronkodilatatör denemesi yapılmalıdır, spirometrik ve klinik yanıt etkinlik açısından ölçü olmalıdır. Bronkodilatatörler ihtiyaç halinde ve ya kronik olarak kullanılmaktadır. KOAH hastaları çoğu zaman egzersiz sırasında nefes darlığı duymaktadırlar ve amaç bu epizotları acil ilaçlarla tedavi etmek değil gerekirse idame tedavisi ile önlemek olmalıdır. Bu amaçla uzun etkili ilaçlar daha etkin ve uygun olabilir, acil durumlarda ise kısa etkili ilaçlar kullanılmalıdır.

2.8.3.3 Beta agonistler

Bu grup ilaçlar havayolu düz kaslarındaki beta reseptörlere bağlanarak bronkodilatasyonu ve hava akımını düzeltmektedirler. Aynı zamanda bazı çalışmalarda mukus transportunu ve solunum kaslarının dayanıklılığını arttırdıkları gösterilmiştir[19, 20]. Etki süresine göre iki gruba ayrılmaktadırlar: kısa ve uzun etkili beta-agonistler. Kısa etkili ajanlar inhalasyon sonrası 5-15 dakika gibi kısa bir sürede etki etmekte ve etki süresi 2-4 saat sürmektedir. En sık kullanılan kısa etkili

beta agonist albuterol (salbutamol) dur. Kısa etkili ajanların oral ve inhalasyon formları vardır. İnhalasyon formu terapötik etkisi yan etkisinden fazla olduğu için tercih edilmektedir. Uzun etkili ajanların etkisi uzun süre sonra başlar ancak 12 saatin üzerinde bronkodilatasyon etkileri vardır. Bu gruptan 2 ajan mevcuttur: formoterol ve salmeterol. Formoterolün etkisi kısa etkili ajanlar gibi hızlı başlar, ancak salmeterolün etkisi bir az daha yavaş başlar. Özellikle antiinflamatuvar, ödem azaltıcı ve havayolu epitel hücreleri hasarını azaltıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bronkodilatatörler ölçülü doz inhaler ve ya kuru toz inhalerler şeklinde verilmektedir. Bu şekilde verilme oral yola göre FEV1 değerini iyi yönde etkilemektedir ve yan etkisi daha azdır[21]. Bir çok çalışmalar uygun şekilde kullanıldığı takdirde ölçülü doz inhaler şeklinde kullanım daha ucuzdur. Kullanım kolaylığı açısından ise kuru toz şeklinde olan ajanlar ilerleyen dönemlerde standart kullanım şekli olacak gibi görünse de bazı KOAH hastaları bu formları kullanırken gereken akımı oluşturamayabilirler. Nebulize ilaçlar zayıf hastalarda, mental bozukluğu olanlarda ve inspiratuvar kapasitesi düşük hastalarda daha etkin olabilir.

HAVA AKIMI OBSTRUKSİYONUNDA İYİLEŞME. FEV1 değerlerinin inhalasyon bronkodilatatörlerine yanıtı ile değerlendirilen akciğer fonksiyonlarında iyileşmenin derecesi astımda olduğu gibi iyi değildir, hiçbir zaman normale dönmez.

SEMPTOM HAFİFLEMESİ. Beta agonistler özellikle uzun etkili ilaçlar semptomlarda hafifleme sağlamaktadır. Sağlanan etki hafiftir ancak plaseboya göre daha fazladır. Dispne ve efor kapasitesine etkisi değişkendir, farklılıkları göz önünde bulundurulursa uzun etkili ilaçlar bu anlamda daha etkindir[22, 23].

ALEVLENMENİN ÖNLENMESİ. Uzun etkili ilaçlar alevlenme sıklığını %20-30 azaltmaktadır[22, 24].

HASTALIK İLERLEYİŞİNİN ÖNLENMESİ. Birkaç yıl sonrasında FEV1'deki değişimlerle ölçülmektedir. Veriler beta agonistlerin progresyonu önemli ölçüde etkilemediğini göstermektedir[18].

YAN ETKİLER. Oral formlarında sistemik etkiler fazla olsada beta agonistlerin herhangi bir formulasyonunda bu etkiler görülebilir. Tremor, çarpıntı, anksiyete, uykusuzluk en sık görülen yan etkilerdir. Ventriküler aritmiler ve hipokalemi de görülebilir. Kalp aynı zamanda beta2 reseptorlere sahip olduğu için bu ilaçların kardiyak yan etkilerini açıklamaktadır. Sistemik yan etkiler ölçülü doz inhalerlerin

kullanımı sonrasında ilacın oral ve ya faringeal kavitede toplanması sonrası oluşmaktadır bu anlamda kuru toz şeklinde (DPI) ilaçların kullanımı boşluklarda toplanmadığından sistemik etkileri azaltmada faydalı olabilir. Çoğu KOAH hastasının ek olarak kalp hastalığı vardır ve beta bloker tedaviye kesin endikasyon vardır. Non-selektif beta bloker kullanımından kaçınılmalıdır. Metaanalizlerde beta-1 selektif blokerlerin kullanımının kardiyak hastalığı olanlarda sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir[25]. Stabil olmayan kardiyak hastalığı olanlarda beta agonist ilaçlar dışında bronkodilatatörler kullanılmalıdır[26]. Ancak diğer grup bronkodilatatör ilaçlar artmış kardiyak mortaliteye neden oldukları için bu seçimi yapmak çok zordur[27].

2.8.3.4 Antikolinerjikler

Antikolinerjik ilaçlar asetilkolinin bronş düz kaslarında olan M3 reseptörlere etkisini bloke ederek bronkodilatatör etki gösterirler. Tiyotropium reseptörlerden yavaş ayrıldığı için uzun etkiye sahiptir. Kronik olarak kullanıldığında bronkodilatatör etkisi yavaş artmakta bir hafta sonra maksimal düzeye ulaşmaktadır[28]. Kısa etkili ilaçlardan kullanımda olanı ipratropiyumdur. Etkisi 10-15 dakikada başlar ve 4-6 saat sürer. Uzun etkili tiyotropiumun etkisi ise çok yavaş başlar ve pik etkisi 1-2 saat sonra başlar ve uzun sürer, dolayısıyla günde tek sefer kullanılmaktadır. İpratropiyumun nebulize solüsyon dahil farklı formulasyonları mevcuttur, tiyotropiyumun ise kuru toz kullanımı vardır. Antikolinerjiklerin hava akımı obstrüksiyonun iyileştirme (FEV1'de hafif iyileşme), dispnede azalma, akciğer volümlerinde artış, alevlenmede %20-25 gibi azalma, istatistiksel olarak önemli olmasa da mortalitede azalma gibi etkileri vardır [24, 29-33] . Yan etki olarak lokal toksisite oluşturabilir, direkt göze temas ettiğinde glokom atağını tetikleyebilir. Tiyotropiumun ağız kuruluğu ve idrar retansiyonu yapıcı etkisi vardır. İpratropiyum kullanılan hastalarda kardiyak mortalite artışının saptanması [34, 35] antikolinerjik kullanımına şüphe uyandırır da sonraki çalışmalar tiyotropium kullanılanlarda ise tam tersi kardiyak mortalitenin azaldığı ortaya çıkmıştır[29].

2.8.3.5 Metilksantinler

Kullanımda olan tek ajan teofilindir. Hafif bronkodilatatör etkisine ilave olarak antiinflamatuvar, zayıf inotrop ve diuretik etkileri de vardır. Bronkodilatatör etkisi hafif olsa da subjektif etkisi FEV1 'de objektif artıştan daha fazla olabilir[36]. Son olarak önerilen hedef kan seviyesi 5-10 mcg/ml'dir . Yan etkileri doza bağımlıdır ve bulantı, kusma, nöbet ve aritmileridir.

2.8.3.6 Kombine bronkodilatatör tedavi.

Genel olarak bronkodilatatör tedaviye tek ajanla başlanmaktadır. Çoğu KOAH hastası buna hafif yanıt vermektedir. Diğer gruplardan olan bronkodilatatörlerle kombinasyon klinik faydayı arttırmaktadır. Çalışmalarda kısa ve uzun etkili beta agonistler kısa ve uzun etkili antikolinerjiklerle ve teofilinle kombine edilmiştir. Klinik etkiler hastadan hastaya değişmekle son kılavuzlar bronkodilatatör kombinasyonlarını desteklemektedir. Kısa etkili albuterolun ipratropiumla fiks kombinasyonu bir hayli popülerdir. Çalışmalarda bu kombinasyonun her iki ajanın tek başına kullanımına göre bronkodilatatör etkisinin daha fazla olduğu belirlenmiştir [37].

2.8.3.7. Bronkodilatatör seçimi.

Bu güne kadar tedavide bronkodilatatör seçimi ampirik olarak yapılmıştır. Hasta ve ya doktor tercihine, ücretine bağlı olarak her hangi bir ajan kullanılabilir. Etkinliğine ve kullanım kolaylığına baktığımızda uzun etkili ilaçlar daha avantajlı gibi görünmektedir. Ampirik tedavi başlandığında kısa süreli bir deneme tedavisi başlanır eğer fayda görülürse tedaviye devam edilir. Acilde akut alevlenmelerin tedavisinde ipratropium inhale beta agonistlerle eşit şekilde etkili gibi görünse de, ancak kombine tedaviye ek yarar sağlamamaktadır [38, 39]. Acilde başlanmış beta agonist ve steroid tedavisine ipratropium ilavesi ek yarar sağlamamaktadır[39] Sadece tek çalışma ipratropiumun beta agonist tedavisine eklendiğinde KOAH alevlenmesinin iyileştiğini ve acilde tedavi süresinin kısaldığını belirtmiştir.[40]

2.8.3.8 Kortikosteroidler

Enflamasyonun KOAH hastalığının patogenezinin katkısı düşünüldüğünde antiinflatuar tedavi hastalığın gidişatını etkileyecektir. Ancak bu yaklaşımı destekleyen veri yeterli değildir. İn hale steroidler hava akımında hafif iyileşme sağlamaktadırlar. Bronkodilatatörlerle FEV1’de sağlanan 200-300 ml artışa nazaran inhale steroidlerle 100-200 ml artış sağlamaktadır. Bronkodilatatörler eklendiğinde inhale steroidler ilave fayda sağlayabilirler dolayısıyla kombinasyon tedavisi uygundur[41-43]. Efor kapasitesine önemli etkilerinin olduğu gösterilememiştir[44]. İn hale kortikosteroidler alevlenme sıklığını ve ağırlığını azaltmaktadır[41, 42, 45]. Son kılavuzlar sık alevlenmeleri olan, beklenen FEV1değerinin %50’nin altında olan KOAH hastalarında kullanılmasını önermektedir[46]. İn hale kortikosteroidlerin hastalık ilerleyişini etkilemesi konusunda 4 geniş kapsamlı çalışma yapılmıştır. Bunların hiçbirinde akciğer fonksiyonlarında anlamlı azalma olduğu gösterilememiştir. Bir çok metaanalizde reguler inhale kortikosteroid kullanımının FEV1 değerleri üzerine etksi araştırılmış ancak istatikselsel anlamı olan bir fayda bulunamamıştır[47-50]. Son veriler ışığında akciğer fonksiyonlarında azalmayı önlemek için rutin steroid kullanımı önerilmemektedir[51]. Bir kaç veritabanının retrospektif incelenmesi inhale steroid kullanımının hastane yatış ve mortalite oranını azalttığı belirlenmiştir[52, 53]. İn hale steroidlerin lokal yan etkileri olarak oral kandidiazis ve disfoni görülebilir. Sistemik yan etkileri ise ciltte morarma ve kemik dansitesinde azalmadır. KOAH alevlenme sıklığını azaltsalar da inhale steroidler pnömoni insidansında artış yapmaktadırlar[42]. İn hale steroidlerden fayda görebilecek hastaları öngören model bulunmamaktadır. 1995’de Amerikan Göğüs Cemiyeti oral steroid denemesini önerse de bu tedavi sistemik yan etkileri beraberinde getirmektedir. Ancak son zamanlar bu ampirik tedavi yerine inhale steroid denemesi ile tedaviyi başlatmak daha uygun görülmektedir. Bir haftalık sürede FEV1 değerlerinde iyileşme görülecektir ancak semptomatik fayda aylar sonra görülebilir. Çalışmalar uzun etkili bronkodilatatörler inhale steroidlerin eklenmesinin ilaçların ayrı ayrı yaptığı etkiden daha fazla fayda sağladığı belirlenmiştir[23, 42, 49, 54]. Mümkünse stabil KOAH tedavisinde sistemik steroidlerden kaçınmak gerekir, çünkü mortalite artışına neden olmaktadır[55] Aynı zamanda oral steroidler artmış

yan etkilere sahiptirler. Kromolin, nedokromil ve lökotrien antagonistlerinin KOAH tedavisinde rolü ile ilgili veri bulunmamaktadır. Artmış mukus salgılanması ve mukosilyer klirensin bozulması, balgam ve öksürük daha önce de anlatıldığı üzere KOAH hastalığının karakteristik özellikleridir. Sekresyon kontrolünde yardımcı olmak için bir çok ilaç önerilmiştir, ancak hiçbirisini destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır. Mukolitik ajanlar rutin önerilmese de bazı ajanlar, örneğin N-asetilsistein özellikle Avrupa da popülerdir[46]. Bu ajan antioksidan olmakla beraber hayvan modellerinde epitel metaplazisini geri döndürdüğü belirlenmiş ve dikkatleri çekmiştir, aynı zamanda semptomları iyileştirdiği ve alevlenme sıklığında azalmaya neden olduğu düşünülmekte idi[56]. Sonraki çalışmalar ise alevlenme için steroid almayanlar dışında KOAH hastalarında hiçbir fayda olmadığını gösterdi[57].

2.8.3.9 Ekspektoranlar.

Beta agonistler ve teophylline tedavisi ile mukosilyer klirens artmaktadır. Bronkore oral steroidlerle ve inhale indometasin ve atropinle kontrol altına alınabilir. İpratropium bromid mukus sekresyonunu etkilemek için kullanılmamaktadır. Guaifenesin ve glyceryl guaiacolate gibi oral ekspektoranların mukus klirensini arttırdığı ile ilgili veriler çelişkili olsa da çoğu hastada hafif fayda veya hiç fayda sağlamadıkları yönünde görüş birliği mevcuttur [58].

2.8.4 Fizik tedavi.

Günlük 30 ml'nin üzerinde balgamı olan ve öksürükle balgamını çıkaramayan hastalarda postural drenaj yapılması uygundur. Drenajdan 20-30 dakika önce inhale bronkodilatör alınmalıdır[59]. Eğer bu yöntemle balgam çıkmazsa aile bireylerine avuç içi ile göğüs perküsyonu ve ya elektromekanik perküsyon kullanımı öğretilmelidir, ancak rutin yapılması önerilmemektedir. Balgamı az olan , stabil ve akut alevlenme döneminde olan hastalarda bu yöntemlerin minimal veya hiç faydası yoktur.

2.8.4.1 Uzun süreli oksijen tedavisi.

İki çalışma ağır KOAH tedavisinde uzunsüreli oksijen tedavisinin yerini araştırmıştır[60, 61]. Uzun süreli oksijen tedavisi hipoksemik KOAH'ta yaşam süresini uzatmaktadır; 24 saatlik uygulama 12 saatlik uygulamaya göre daha faydalıdır[61]. Oksijen tedavisinin diğer yararları hematokriti düşürmesi, hafif nöropsikolojik iyileşmedir. Hipoksemik KOAH'ta cor pulmonale insidansının azalması da uzun süreli oksijen tedavisinin rutin kullanımına bağlanmıştır. Oksijen tedavisi aynı zamanda solunum işini ve dispneyi iyileştirmektedir. Uzun süreli oksijen tedavisi hava soluyan hastada dinlenme PO₂'si 55 mmHg'nın altında olan hastalarda uygulanmalıdır. Dinlenme PO₂'si 56-59 mmHg arasında olan hastalarda ise eritrositoz (hematokrit \geq %55) veya cor pulmonale mevcut ise uygulanmalıdır. Oda havası solurken arterial PO₂'si 60 mmHg'nın üstünde olan hastalarda efor sırasında hipoksemi gelişebilir. Çalışmalarda oksijen tedavisinin egzersizde dayanıklılığı arttırdığı gösterilmiştir[62, 63]. KOAH hastalarında, özellikle hafif dinlenme hipoksemisi olanlarda uykuda arteriyel oksijen basıncında düşüş gözlenmektedir. Neden olarak uykuda, özellikle REM fazında alveolar hipoventilasyona neden olan ventilatuar paternde bozukluk gösterilmektedir. Veri eksikliğine rağmen çoğu doktorlar nokturnal desaturasyonu olan hastalarda ilave oksijen tedavisi uygulamaktadırlar[64]. Oksijen tedavisinde en sık kullanılan sistem arteriyel PO₂ 60-75 mmHg olacak (Spo₂ >%90) şekilde nazal kanüldür. Uykuda ve egzersiz dönemlerinde arterial PO₂ düşüşünü engellemek için dinlenme oksijen akımını 1L/dk arttırmak gerekmektedir. Oksijen tedavisinin esas amacı ister evde veya dışarıda olsun hastaların aktif olmalarını sağlamaktır. Bu amaca ulaşmak için ambulasyona izin verecek ekipmana ihtiyaç vardır, oksijen konsantratörleri kısa süre evden dışarıya çıkan hastalarda kullanılmaktadır.

2.8.4.2. Beslenme

İlerlemiş KOAH hastalarında kaşeksiye kadar varan kilo kaybı görülmektedir. Bu kilo kaybının nedeni dinlenme enerji sarfının (artmış solunum işi ve ya inflamatuvar medyatör salınımında artış hesabına) %15-25 artışı da dahildir. Artmış

kilo kaybı inspiratuar ve ekspiratuar solunum kaslarında kuvvet kaybına neden olmakta ve prognozu etkilemektedir[65]. Beslenmeye yönelik iyileşme solunum kaslarında kuvveti ve dayanıklılığı arttırmaktadır, ancak bu iyileşme sadece kilo artışı ile teyit edilmektedir. Bu durumu sağlamak zor olmakla beraber anabolik steroidler bazen kullanılmaktadır ancak nutrisyonu iyileştirmede ve rehabilitasyonu kolaylaştırmadaki rolünü destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır[46].

2.8.4.3. STABİL KOAH TEDAVİSİ

GOLD raporunun önceki versiyonlarında KOAH tedavisi sadece spirometrik veriler ele alınarak yapılması önerilmekte idi. Buna sebep olarak yapılan çalışmaların bazal FEV1 değerleri baz alınarak tedavi etkinliğini göstermiş olması gösterilmektedir. Ancak FEV1 hastalık durumunu göstermede zayıf kalmaktadır ve tedavide hastaların semptomları ve gelecekte alevlenme riski de göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 3. KOAH değerlendirilmesi semptom/risk modeli

Hasta kategorisi	Karakteristik	Spirometrik sınıflama	Yıl başına alevlenme	mMRC	CAT
A	Düşük risk, az semptom	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	<10
B	Düşük risk, fazla semptom	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Yüksek risk, az semptom	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	<10
D	Yüksek risk, fazla semptom	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

KOAH tedavisinde amaç semptomları azaltmak, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak, hayat kalitesini ve egzersiz toleransını iyileştirmektir. Kullanılan ilaçların hastalığın esas özelliği olan zamanla akciğer fonksiyonlarında azalmayı modifiye ettiği gösterilememiştir. A grup hastalar az sayıda semptomları ve düşük alevlenme riski vardır. GOLD evre 1 hastalarda (FEV1>%80) tedavinin etkinliğini gösteren spesifik veri bulunmamaktadır. Ancak tüm grup A hastalar için başlangıç olarak kısa etkili bronkodilatatör önerilmektedir. İkinci seçenek kısa etkili ajanları kombine etmek ve ya uzun etkili ajan başlamaktır. Kombinasyon tedavisini destekleyen az sayıda çalışma vardır. Uzun etkili ajanlarla ilgili ise sadece aşırı hava akımı obstruksiyonu olan hastalarda yapılmış çalışmalar vardır. Grup B hastaların biraz fazla semptomları olsa da alevlenme riskleri yine de azdır. Uzun etkili bronkodilatatörler kısa etkili ajanlara üstündür ve önerilmektedir. Aşırı nefes darlığı olanlarda ikinci seçenek uzun etkili ilaçları kombine etmektir. Bu kombinasyon tedavisi kısa süreli çalışmalarda belirtilmiştir, o yüzden hastalar dikkatli izlenmelidir. Alternatif seçim kısa etkili bronkodilatatör ile teofilin olabilir. C grup hastalar az semptomları vardır ancak alevlenme riski yüksektir. İlk seçenek inhale steroid ile uzun etkili beta 2 agonist veya antikolinergik ajanın sabit kombinasyonudur. Ne yazık ki bu güne kadar bununla ilgili tek çalışma olduğu için iki seçenek arasında kıyaslama yapılamamaktadır. İkinci seçenek iki uzun etkili ajanı ve ya inhale steroid ile uzun etkili antikolinergik kombinasyonudur (kanıta dayalı değil). Uzun etkili beta2 agonist ve antikolinergikler alevlenme riskini azaltmaktadırlar. D grup hastalar çok sayıda semptomlara sahipler ve alevlenme riski yüksektir. Tedavisi grup C hastalarda olduğu gibidir. İkinci seçenek olarak her üç grup ilacın-inhale steroidler, uzun etkili beta2 agonist ve antikolinergikler kombinasyonu önerilmektedir. Bu tedaviyi destekleyen çalışmalar kısa süreli çalışmalardır. Eğer kronik bronşit varsa fosfodiesteraz-4 inhibitörleri ilk seçenek tedavisine eklenebilir. Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri uzun etkili bronkodilatatörlere eklendiği zaman daha etkindir.

Tablo 4. KOAH'ın başlangıç farmakolojik tedavisi

Hasta grubu	İlk seçenek	İkinci seçenek	Alternatif seçenek
A	Kısa etkili beta agonist ve ya kısa etkili antikolinergik	Uzun etkili beta agonist veya antikolinergik veya kısa etkili beta agonist+kısa etkili antikolinergik	Teofilin (gerektiğinde ilk ve ikinci seçenek ilaçlarla kombine edilebilir)
B	Uzun etkili beta agonist ve ya uzun etkili antikolinergik	Uzun etkili beta agonist+uzun etkili antikolinergik	Kısa etkili beta agonist ve/veya kısa etkili antikolinergik Teofilin
C	İnhale steroid+uzun etkili beta agonist ve ya uzun etkili antikolinergik	Uzun etkili beta agonist+uzun etkili antikolinergik	Fosfodiesteraz Kısa etkili beta agonist ve/veya kısa etkili antikolinergik, Teofilin
D	İnhale steroid+uzun etkili beta agonist ve ya uzun etkili antikolinergik	İnhale steroid + uzun etkili antikolinergik veya inhale steroid+uzun etkili beta agonist+uzun etkili antikolinergik veya inhale steroid+uzun etkili beta agonist+fosfodiesteraz-4 inhibitörü veya uzun etkili beta agonist + uzun etkili antikolinergik veya uzun etkili antikolinergik+fosfodiesteraz-4 inhibitörü	Karbosistein Kısa etkili beta agonist ve/veya kısa etkili antikolinergik, Teofilin

2.8.4.4 Bronkodilatatörler – öneriler

1. Uzun etkili preparatlar kısa etkililere tercih edilmelidir.
2. Tekli tedavi ile semptomlar düzelmediği takdirde kısa ve uzun etkili beta agonistler antikolinergiklerle kombine edilmelidir.
3. İnhale bronkodilatatörler etkinlik ve yan etki profili açısından oral ilaçlara tercih edilmelidir.

4. Etkinliği düşük ve yan etkileri fazla olduğu için teofilin sadece diğer uzun etkili ilaçlar olmadığı zaman tercih edilmelidir.

2.8.4.5 Kortikosteroidler ve fosfodiesteraz-4 inhibitörleri –öneriler

1. Diğer ilaçlara ve ya inhale steroidler yanıt verecek hastaları belirlemek amacıyla kısa süreli oral steroid denemesi önerilmemektedir.
2. Uzun etkili bronkodilatatörlerle tedavi edilemeğen ağır ve çok ağır KOAH hastalarında ve ya sık alevlenmelerle olan hastalarda uzun süreli inhale steroidler önerilmektedir.
3. Oral steroidler uzun süreli monoterapi amacıyla kullanılmamalıdır
4. Uzun süreli monoterapi için inhale steroidler kullanılmamalıdır, çünkü tek başına inhale steroid+uzun etkili bronkodilatatör kombinasyonundan daha etkin değildir
5. Fosfodiesteraz inhibitörü-roflumilast uzun etkili bronkodilatatörlerle tedavi edilemeyen sık alevlenmeli ağır ve çok ağır KOAH'ta ve kronik bronşit alevlenmesini azaltmada kullanılabilir.

2.8.5 AKUT ALEVLENME TEDAVİSİ

2.8.5.1 Tanımlama

Alevlenme KOAH hastalığının doğal seyrinde bazal nefes darlığı ve solunum zorluğunda, günlük öksürük ve balgam oluşumunda günlük varyasyonlarda tedaviği değiştirebilecek kadar akut değişiklik olarak tanımlanmaktadır[66]. Alevlenmelerin %50 nedeni alt solunum enfeksiyonlarıdır, geri kalan hallerde ise iç ve dış hava kirliliği, hava değişikliği ve tedaviye uyum gibi sebepler neden olmaktadır[67]. Bazı hallerde ise her hangi bir neden olmaksızın ortaya çıkabilir.

2.8.5.2 Semptomlar

- 1.öksürükte artış
- 2.nefes darlığında artış

3.balgam miktarında ve renginde değişiklik (beyazdan yeşil renge, sarı renkte ve kan olması)

4.ateş

5.göğüs ağrısı

6.artmış yorgunluk

7.oksijen ihtiyacında artış (uzunsürelili oksijen tedavisi alanlarda)

2.8.5.3 Araştırma

Alevlenme tanısı klinik olarak konmaktadır, ancak diğer yöntemler tanı koymada faydalı olmasa da ağırlık derecesini belirlemede ve tedavisi düzenlemede faydalı olmaktadır. Alevlenme tedavisindeki amaç oluşmuş alevlenmenin etkisini minimize etmek ve sonraki alevlenmeleri önlemektir. Alevlenme ciddiyeti ve altta yatan yatan hastalığın ağırlığına göre evde ve ya hastanede tedavi edilebilir.%80 halde alevlenmeler antibiotikler, bronkodilatatörler ve kortikosteroidlerle evde tedavi edilebilir.

Tablo 5. Potansiyel hastanede değerlendirme ve kabul endikasyonları

Semptom şiddetinde ani artış (ani dinlenme dispnesi gelişmesi)
Alta yatan ağır KOAH
Yeni başlangıçlı fiziksel belirtiler (siyanoz, periferik ödem)
Başlangıç medikal tedaviye yanıt vermeme
Ciddi komorbiditelerin varlığı (kalp yetmezliği,aritmiler)
Sık alevlenmeler
Yetersiz ev desteği

Acile gelen alevlenme hastasına yapılacak ilk iş oksijen vermek ve alevlenmenin hayatı tehlikeli olup olmadığını belirlemektir. Eğer hayati tehlike varsa yoğun bakıma yatış planlanmalıdır.

Tablo 6. Ağır ancak hayati tehlikeli olmayan KOAH alevlenme tedavisi

Semptom derecesini, AKG ve göğüs filmini değerlendir
İlave oksijen ver ve seri kan gazı değerleri bak
Bronkodilatatörler:
-dozu veya sıklığını arttır
-kısa etkili beta2 agonistleri antikolinerjiklerle kombine et
-spacer veya air driven nebulizatör kullan
Oral veya intravenöz steroidler ekle
Bakteriyel enfeksiyon varlığında oral veya nadiren iv antibiyotik ekle
Noninvaziv ventilasyon düşün
Her zaman:
-Sıvı dengesini ve beslenmeyi monitörize et
-subkutan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin düşün
-ek hastalığını tedavi et (kalp yetmezliği, aritmiler)

2.8.5.4 Farmakolojik tedavi

Kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen kısa etkili inhale beta 2 agonistler kısa etkili antikolinerjiklerle beraber veya yalnız başına tedavide en çok tercih edilen ajanlardır. İn hale uzun etkili ajanların inhale steroidlerle beraber veya tek başına alevlenme tedavisinde kullanılmasını destekleyen klinik çalışma bulunmamaktadır. Ölçülü doz inhaler ve nebulize formların kıyaslandığı sistematik derlemelerde FEV1 değerleri açısından fark bulunamamıştır, ancak kullanım kolaylığı açısından nebulize ilaçlar düşükün hastalarda daha avantajlı olabilir. İntravenöz metilksantinler (teofilin, aminofilin) kısa etkili ilaçlara yanıt alınamayan durumlarda ikinci seçenek olarak kullanılabilir. Metilksantinlerin önemli yan etkileri vardır ve akciğer fonksiyonlarına klinik anlamda etkileri hafiftir. Çalışmalardan çıkan sonuçlara göre sistemik kortikosteroidler iyileşme zamanını kısaltmakta, FEV1 değerlerini ve arteriyel hipoksemiye iyileştirmekte ve erken relapsları, tedavi başarısızlığını önlemekte, yatış süresini kısaltmaktadır. Günlük 30-40 mg prednizolon 10-14 gün önerilmektedir. Oral prednizolon tercih edilmektedir. Pahalı olmasına rağmen inhale budesonid tekbaşına oral steroidlere alternatif oluşturmaktadır.

2.8.5.5 Antibiotikler

Sonuç olarak antibiyotikler alevlenmesi olan hastalarda 3 esas semptom – dispne, balgam ve balgam pürulansında artış varsa kullanılmalıdır. Semptomlardan biri pürulansta artış olmak şartıyla iki esas semptom varlığı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı da antibiyotik kullanımına endikasyondur. Antibiyotik tedavisi için önerilen süre 5-10 gündür. Antibiyotik seçimi lokal bakteriyel rezistans paternine göre yapılmalıdır. Başlangıç ampirik tedavi aminopenisilin+klavulonik asit, makrolid ve ya tetrasiklidir. Tekrarlayan alevlenmelerde, ağır hava akımı obstruksiyonu, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda balgam kültürü gönderilmelidir. *Pseudomonas* gibi gram negatif etkenler yukarıda belirtilen antibiyotiklere yanıt vermeyebilir. Antibiyotiklerin verilme şekli hastanın oral alımına ve ilacın farmakokinetiğine bağlıdır, tercihen oral verilebilir. Dispne ve balgam pürulansında azalma tedavi başarısını göstermektedir.

2.8.6 SOLUNUM DESTEĞİ

2.8.6.1 Oksijen tedavisi.

Periferik oksijen saturasyonu %88-92 olacak şekilde ayarlanmalıdır. Oksijen tedavisi başladıktan sonra 30-60 dakikada bir kan gazı bakılarak CO₂ retansiyonu olmaksızın yeterli oksijenizasyon değerlendirilmelidir. Venturi maskeler hastalar tarafından çok iyi tolere edilmeseler de daha kontrollü oksijen verilmesine yardımcı olurlar.

2.8.6.2 Ventilatör desteği.

Bazı hastalar acil yoğun bakıma yatış ihtiyacı göstermektedirler. Noninvaziv mekanik ventilasyonun (NİMV) çok sayıda randomize kontrollü çalışmada akut solunum yetmezliğinde %80-85 başarı sağladığı belirlenmiştir. NİMV respiratuar asidozu düzeltmekte, solunum sayısını ve dispneyi, ventilatör ilişkili pnömoniyi ve

yatış süresini azaltmaktadır. En önemlisi ise mortalite ve entübasyon oranını azaltmaktadır.

Tablo7. Yoğun bakıma yatış endikasyonları

Başlangıç acil tedaviye yetersiz yanıt veren ağır dispne
Bilinç durumunda değişiklik (konfüzyon, letarji, koma)
Noninvaziv ventilasyon ve ilave oksijen tedavisine rağmen kötüleşen hipoksemi $PO_2 < 40$ mmHg veya ağır respiratuar asidoz ($pH < 7,25$)
İnvaziv ventilasyon ihtiyacı
Hemodinamik instabilite-vazopresör ihtiyacı

Tablo 8. Noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları

Respiratuar asidoz ($pH < 7.35$ ve/veya $PaCO_2 \geq 45$ mmHg)
Aşırı dispneyle solunum işinin arttığını, solunum kasının yorgunluğunu gösteren paradoksal karın hareketi, aksesuar kasların kullanılması, interkostal çekilmelerin olması

2.8.6.3 İnvaziv mekanik ventilasyon

İnvazif mekanik ventilasyon endikasyonları tablo 9’da görülmektedir ve başlangıç NİMV sonrası başarısızlık da buraya dahildir. Esas dezavantajları ventilatuar ilişkili pnömoni, barotravma, spontan ventilasyonun kazanılamamasıdır. KOAH hastalarının mekanik ventilasyondan ayrılması zor olabilir. Bu hastalarda ventilatöre bağımlılığı belirleyen esas faktör solunum yükü ve bu yükü kaldırarak solunum kasının gücüdür. KOAH hastalarının ventilatörden ayrılması uzun zaman alabilir ve bu güne kadar en iyi yöntem (t-tüp veya basınç destek) belirlenmemiştir. Ekstübe edilemeyen KOAH hastalarında NİMV weaning’i kolaylaştırmakta, tekrar entübasyonu önlemekte ve mortaliteyi azaltmaktadır. Ekstübasyon sonrası erken NİMV uygulanması solunum yetmezliği riskini ve 90 günlük mortaliteyi azaltmaktadır.

Tablo 9. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları

Noninvaziv ventilasyonu tolere edememe veya NİMV başarısızlığı
Respiratuar veya kardiyak arrest
Respiratuar duraklamalar ve bilinç kaybı
Bilinç azalması, sedasyonla kontrol edilemeyen psikomotor ajitasyon
Masif aspirasyon
Respiratuar sekresyonları devamlı atamama
Kalp hızının 50'nin altına düşmesi ve alert olamama
Sıvı veya inotropiklere yanıt vermeyen hemodinamik instabilite
Ventriküler aritmiler
NİMV tolere edemeyen hastalarda hayati tehlikeli hipoksemi

2.8.6.4 Taburculuk ve takip

KOAH hastalarında alevlenme sonrası optimal yatış süresi ile ilgili veriler azdır. Taburculuk öncesi KOAH hastalarına inhale steroidlerle beraber veya tek başına uzun etkili bronkodilatatörler başlanmış olmalıdır. Tabloda 10'da taburculuk kriterleri gösterilmektedir

Tablo 10. Taburculuk kriterleri

İnhale steroidlerle beraber veya tek başına uzun etkili bronkodilatatörler kullanılabilinmelidir
İnhale beta2 agonistler 4 saatden kısa aralıklarla kullanma ihtiyacı gösterilmelidir
Hasta odada dolaşabilmelidir
Yemek yiyebilmeli ve geceleri dispne nedeni ile uyanmamalıdır
Son 12-24 saat klinik olarak stabil olmalıdır
AKG son 12-24 saat stabil olmalıdır
Hasta ilaçları düzgün kullanabilmelidir
Takip ve evde bakım ayarlamaları tamamlanmış olmalıdır
Hasta, aile ve doktor evde bakım ile ilgili emin olmalıdırlar

Taburculuk sonrası 4-6 haftada tabloda gösterilen hususlar dikkate alınmalıdır

Tablo 11. Taburculuk sonrası 4-6 haftada değerlendirilmesi gerekenler

Ortamda baş edebilme
FEV1 ölçülmesi
İnhalasyon tekniğinin yeniden değerlendirilmesi
Önerilmiş tedavi rejiminin anlaşılması
Uzun süreli oksijen tedavisine ve /ve ya evde nebulizatör ihtiyacının değerlendirilmesi
Fiziksel ve ya günlük aktivitelerin yapılma kapasitesi
Komorbidite statüsü

4-6 hafta sonrası takip stabil KOAH'ta olduğu gibidir: sigara içiciliği gözlemlenmeli, spirometrik parametreler ve her bir ilacın etkinliği monitörize edilmelidir.

2.8.7 TAKİP VE MONİTORİZASYON

KOAH'ta rutin takip çok önemlidir. Akciğer fonksiyonlarının çok iyi bakıma rağmen zamanla kötüleşeceği tahmin edilebilir. Başlangıç değerlendirme özellikle yeni oluşmuş ve ya kötüleşmiş semptomların tartışılmasını, fizik muayeneyi içermelidir. Akciğer fonksiyonlarının hızlı azalması yılda bir kere yapılan spirometri ile izlenmektedir. KOAH değerlendirme testi (CAT- COPD assessment test) 2-3 ayda bir yapılabilir. Ölçümlerde değişiklikler ve trendler tek ölçümlerden daha kıymetlidir. Her vizitte öksürük, balgam, nefes darlığı, yorgunluk, aktivite kısıtlanmaları, uyku bozuklukları gibi semptomlarda son vizitten sonra oluşmuş değişiklikleri sorgulamak gerekmektedir. Sigara içiciliğini sorgulamak ve KOAH risk faktörlerine maruziyeti azaltıcı programlarda aktif rol almaya ikna etmek çok önemlidir. Hastalık ilerleyişine uygun tedaviyi düzenlemek için her vizitte son tedavi rejimini sorgulamak lazımdır. Hastanın tedavi sonrasında semptomatik iyileşme sağlandığı şu sorularla belirlenebilir:

1. Tedavi başladıktan sonra farklılık hissettiniz mi?
2. Eğer iyiyse?
 - Nefes darlığımız azaldı mı?
 - Daha çok şey yapabiliyor musunuz?
 - Daha mı iyi uyuyorsunuz?

- Nasıl bir fark yaşadığınızı tanımlayınız
3. Bu değişikliği anlamlı buldunuz mu?

Alevlenme hikayesini araştır

Alevlenmelerin sıklığını, ağırlığını, muhtemel sebeplerini araştır. Balgam volümünde artış, pürülan balgam, akut kötüleşen dispne not edilmelidir. Alevlenmenin ağırlık derecesi bronkodilatatörlere, inhale steroidlere, antibiotiklere ihtiyaç olması ile değerlendirilebilir. Hastaneye yatış olduğu ve süresi, yoğun bakım ve ventilatör destek ihtiyacının olması not edilmelidir.

2.8.8 KOAH HASTASINDA CERRAHİ

Postoperatif pulmoner komplikasyonlar KOAH hastasında cerrahinin oluşturduğu riskin önemli komponentidir. Riske katkıda bulunan faktörler sigara, yaş, obezite, düşük genel sağlık durumu, KOAH ağırlığıdır. Artmış postoperatif pulmoner komplikasyonların riski KOAH ağırlığının derecesi ile değişebilir, insizyon diaframa yaklaştıkça risk artmaktadır. Çoğu raporlar spinal ve epidural anestezinin daha az riskli olduğunu belirtse de sonuçlar aynı değildir. Akciğer rezeksiyonu için hastanın risk faktörleri dikkatli hikaye, fizik muayene , akciğer filmi ve solunum fonksiyon testleri ile belirlenmelidir. Tüm akciğer rezeksiyon adayları bronkodilatatörlü spirometri, dinlenme statik akciğer volümleri, diffüzyon kapasitesi, arteriyel kan gazı testlerine tabi tutulmalıdır. Düşük akciğer fonksiyonlarına sahip ve cerrahi açıdan artmış risk altında olan hastalarda ileri testler-rejyonel perfüzyon dağılımı ve egzersiz kapasitesi testleri yapılmalıdır. Akciğer rezeksiyonu sonrası pulmoner komplikasyon riskinde artış düşük tahmin edilen postoperatif akciğer fonksiyonu (FEV1 veya DLco<%30-40) veya düşük egzersiz kapasitesi (pik V02<10 ml/kg/dk veya <%35) olan hastalarda beklenmektedir. Son kararı cerrah, akciğer hastalıkları uzmanı, hasta ve hastanın primer doktoru beraber vermelidir. Stabil KOAH hastası eğer semptomlarda kötüleşme, egzersiz kapasitesi düşük ise cerrahi öncesi yoğun tedavi edilmelidir, alevlenme varsa cerrahi ertelenmelidir.

2.8.9 CERRAHİ TEDAVİ[6]

2.8.9.1 Bülloktomi

Bülloz amfizem için yapılan cerrahi tedavidir. Gaz değişimine katılmayan bülloz dokunun çıkarılması komşu akciğer dokusunun dekomprese olmasına neden olur. Uygun hastalarda dispne azaltılmasında ve akciğer fonksiyonlarının iyileştirilmesinde faydalıdır. Bülloz hemoptizi, enfeksiyon, göğüs ağrısı gibi lokal semptomların hafifletilmesi ve akciğer dokusunun kompresyonunun düzelmesi için çıkarılmaktadır. Bunlar KOAH hastalarında da esas endikasyonlardır. Cerrahide fayda görüleceğini belirlemek için bülloz dokunu akciğerlere etkisi ve bülloz olmayan dokunun fonksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun için bilgisayarlı göğüs tomografisi, arter kan gazları, kapsamlı solunum fonksiyon testleri dikkatli değerlendirilmelidir. Normal veya hafif azalmış diffüzyon kapasitesi, önemli hipokseminin olmaması, kalan akciğer dokusunda perfüzyonun yeterli olması hastaların cerrahiden fayda göreceklerini göstermektedir. Pulmoner hipertansiyon, hiperkapni, ciddi amfizem mutlak kontrendikasyon oluşturmaz. Bazı araştırmacılar cerrahi ile çıkarılmadan önce bülloz hemitoraksın %50'ni kapsamasını ve komşu akciğer dokusunun yer değiştirmesini önermektedirler.

2.8.9.2 Akciğer volüm azaltıcı cerrahi

Endikasyonlar:

1. Yaş <75
2. Medikal tedavi ve pulmoner rehabilitasyona rağmen aşırı dispne
3. 6 aydan fazla sigara bırakma öyküsü
4. İlerlemiş KOAH tanısını destekleyen önemli hava akımı kısıtlaması (FEV1<%45)
5. DLco<%20 olmaması
6. RV>%150, TLC>%100, RV/TLC artışı
7. Bilgisayarlı tomografide hiperinflasyon ve heterojen dağılımlı amfizem görülmesi (üst lob amfizemi olanlar daha çok fayda görürler)

8. Rehabilitasyon sonrası 6 dakikalık yürüme mesafesi >140 metre

Volüm azaltıcı cerrahi akciğer dokusunun bir kısmının çıkarılıp hiperinflasyonu azaltmak ve solunum kaslarının mekanik gücünü artırarak daha etkin basınç jeneratörü rolünü yapmalarına izin vermektedir. İlave olarak akciğerlerin elastik geriçekilme (recoil) basınçlarını artırarak ekspiratuar akımları iyileştirmektedir. 1200 hastada yapılmış geniş çok merkezli çalışmada (National Emphysema Treatment Trial –NETT) volüm azaltıcı cerrahi ile medikal tedavi kıyaslanmış ve 4,3 yıl sonra üst lob amfizemi, düşük egzersiz kapasitesi olan hastalarda cerrahi tedavi ile daha yüksek sağkalım oranları saptanmıştır (%54' e karşı %39,7). Cerrahi yapılan hastalarda maksimal iş kapasitelerinde ve hayat kalitesinde önemli iyileşme kaydedilmiş, KOAH alevlenmelerinde azalma ve ilk alevlenmenin uzun zaman sonra oluştuğu saptanmıştır. Cerrahi PaO₂'de artış ve idame oksijen tedavisine ihtiyacın azalmasına neden olmuştur. Cerrahi tedavi diğer yerleşimli amfizemlerde ve cerrahi öncesi egzersiz kapasitesi iyi olanlarda daha az fayda sağlamaktadır. Daha önce belirtilen çalışmadan çıkan bir başka sonuç ise cerrahi tedavinin medikal tedaviye göre maliyet etkinliği olan tedavi yöntemi olduğudur. Her ne kadar uygun hastalarda cerrahi tedavi iyi sonuçlar verse de aslında pahalı bir yöntemdir ve ancak dikkatle seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır.

2.8.9.3 Akciğer transplantasyonu

Aşırı ilerlemiş KOAH'ı olan uygun hastalarda transplantasyon hayat kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi arttırmaktadır.

Akciğer transplantasyon endikasyonları:

BODE indeksi 7-10 ve aşağıdakilerden en az bir tanesi

1. alevlenme öyküsü ile PaCO₂>50 mmHg

2. pulmoner hipertansiyon

3. cor pulmonale veya her ikisi

Transplantasyon sonrası KOAH hastalarında görülen komplikasyonlar postoperatif komplikasyonlar dışında akut rejeksiyon, bronşiyolitis obliterans, sitomegalovirus, mantar ve bakteriyel fırsatçı enfeksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklardır[6].

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ocak -2005 ile Ocak- 2012 tarihleri arasında 7 yıllık sürede Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesine dış merkezden veya diğer servislerden yatırılmış hastalar dahil edilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul Onayı (Tarih 05.06.2012 Karar No:LUT 12/52-45) alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

3.1 ARAŞTIRMANIN YAPILIŞI

Ocak -2005 ile Ocak 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesine dış merkezden veya diğer servislerden yatışı yapılmış, takip ve tedavi edilmiş KOAH hastalarının verileri hastanenin bilgi işlem kayıt sisteminden alınarak retrospektif olarak taranmış ve kayıtları bulunan dosyalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dosyasına ulaşılamayan ve eksik verileri olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışma tanımlayıcı tipte bir çalışmadır ve retrospektiftir.

3.3 ARAŞTIRMADA KULLANILAN ARAÇ-GEREÇ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin mevcut bilgisayar kayıt sistemi kullanılmıştır.

3.4 İNCELENEN VERİLER

Hastaların yaş, cinsiyet, komorbiditeleri- diyabetes mellitus, kronik böbrek ve kalp yetmezliği, hipotiroidi, hipertiroidi, miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı, bronşiyel astım, aritmiler, psikiyatrik bozukluklar, anemi, guatr, obezite, serebrovasküler olay, benin prostat hipertrofisi, ülser, hepatit kaydedilmiş, sigara içiciliği paket yıl olarak, yıl olarak KOAH süreleri, kabulde APACHE II [68] ve GCS[69] skorları hesaplanmıştır, yoğun bakıma yatış öncesi hastanede kalış süreleri

gün olarak incelenmiştir. Öncesinde ev tipi ventilatör veya evde oksijen kullanımı araştırılmıştır. Kabulde, yoğun bakımdaki en son değer, taburculuk sırasında veya ölüm gününde arter kan gazında PO₂, PCO₂, pH, bikarbonat ve laktat değerleri bakılmış ve aynı zamanda takip süresince en kötü arter kan gazı değerleri incelenmiştir. Yatış öncesi ve sonrası steroid ve antibiyotik tedavisi başlanması, bronkoalveolar lavaj yayma, kan ve bronkoalveolar lavaj kültürlerinde üremiş mikroorganizmalar, invaziv veya noninvaziv ventilasyon ihtiyacı, invaziv ventilasyon süresine gün olarak, trakeotomi ihtiyacı, hastanede ve yoğun bakımda ölüm oranına bakıldı. Yoğun bakımda ölüm yoğun bakım ünitesinde yatarken ve yoğun bakımdan çıktıktan sonraki ilk 72 saatteki ölümlerdir. Yoğun bakımdan taburculuktan 3 günden daha geç olan ölümler hastane içi ölüm olarak kabul edildi. Takip süresince oluşmuş akut respiratuar distres sendrom (ARDS- solunum sıkıntısının akut olması, PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg , standart akciğer grafisinde bilateral konsolidasyon, PCWP< 18 mmHg), sepsis (kanda bakterinin bulunması ve pozitif kan kültürü kanıtlanması, >38,3 C veya <36 C ateş, solunum sayısının 20/dk veya PaCO₂<32 mmHg olması, kalp atım sayısının>90/dk olması, lökosit sayısının >12000 veya <4000 veya %10 band formasyonu) gastrointesinal kanama, miyokard enfarktüsü, ventilatör ilişkili pnömoni (radyografik olarak pnömoni görülmesi, 38C'nin üstünde ateş ve lökopeni veya lökositoz, yeni başlangıçlı pürulan balgam, öksürük, dispne, taşipne, ral, ronküs, wheezing duyulması, gaz değişiminin bozulmasını gösteren herhangi bir belirti, mikrobiyolojik veriler, bronkoalveolar lavajda üreme) [70], pnömotoraks, pulmoner ödem, akut böbrek yetmezliği gibi muhtemel komplikasyonların oluşum oranı belirlendi. Ayrıca hastaların entübe kabul edilip edilmediği, yatışının nereden (Büyük Acil Polikliniği, servis, ev, dış merkez) yoğun bakıma ilk ve ya tekrar yatışının olduğu, taburculuğunun eve veya diğer servise yapıldığı ile ilgili veriler incelendi. Ev tipi ventilatör ile taburcu olan hastaların oranı belirlendi.

3.5 VERİ GİRİŞİ VE VERİLERİN İNCELENMESİ

Araştırma verileri, Windows SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik paket programına araştırmacı tarafından girilmiş, veri girişi tamamlandıktan sonra veri kontrolü yapılmıştır.

3.5 VERİ ANALİZİ VE İSTATİKSEL YÖNTEMLER

İstatiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistikler frekans (yüzde dağılımı), ortalama+ standart sapma (normal dağılan sayısal veriler), ortanca (en düşük, en yüksek değer), olarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İki grubun (yoğun bakımda ölen ve ölmeyen) karşılaştırılmasında kategorik veriler için ki-kare testi, Fisher'in ki kare testi, sayısal verilerin karşılaştırılmasında ise bağımsız gruplarda T-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İkili analizlerde istatiksel olarak anlamlı bulunan parametreler çoklu lojistik regresyon analizine dahil edildi. %95 güven aralığında $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Bu çalışma Ocak-2005 ile Ocak-2012 tarihleri arasındaki 7 yıl içinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesine kabulü ve yatışı yapılarak izlenen, dosyalarına ulaşabildiğimiz 50 hastadan oluşmaktadır.

Tablo 12. Tüm grubun tanımlayıcı özellikleri. Veriler ortalama±SD (ortanca, en düşük –en yüksek değer) veya frekans (%) olarak verilmiştir.

Değişken	
Yaş	72,4±11,6 (76, 44-88)
Cinsiyet (n=50)	
Kadın	18 (%36)
Erkek	32 (%64)
APACHE II	14,7±8,6 (12, 4-35)
Kabul GCS skoru	13,1±4 (15, 3-15)
KOAH süresi (yıl)	14,7±6,9 (15, 3-30)
Komorbidite (n=50)	
Diyabetes mellitus	14 (%28)
Hipertansiyon	29 (%58)
Entübe kabul etme (n=50)	
Evet	14 (%28)
Hayır	32(%46)
Belirtilmeyen	4 (%66)
Nereden geldiği (n=50)	
Büyük Acil Polikliniği	40 (%88)
Servis	2 (%4)
Ev	2 (%4)
Dış merkez	1 (%2)
Belirtilmeyen	5 (%10)
Evde oksijen kullanımı (n=50)	
Evet	11 (%22)
Hayır	39 (%78)

Tablo 12’de incelenen tüm grubun bazı tanımlayıcı özellikleri sunulmuştur. Yoğun bakıma yatışı yapılmış 50 hastanın 18 hasta ile %36’sı kadın, 32 hasta ile %64 erkeklerden oluşmaktadır. Yaş ortalaması $72,4 \pm 11,6$ yıl olarak bulunmuştur. Tabloda görüldüğü üzere hastaların kabul APACHE II skorları ortalama $14,7 \pm 8,6$ (ortanca 12, en düşük-en yüksek 4-35), kabul GCS skorları $13,1 \pm 4$ (ortanca 15, en düşük-en yüksek 3-15), AYBÜ yatış süresi ortalama $20,14 \pm 25,3$ gün (ortanca 11, en düşük-en yüksek 1-152) olarak saptandı. Mekanik ventilasyon süreleri ortalama $11,6 \pm 16,9$ gün (ortanca 3, en düşük-en yüksek 0-54). Komorbiditelere baktığımızda 3 hastada (%6) anemi, 6 hastada (%12) bronşiyel astım, 2 hastada (%4) guatr, 1 hastada Hepatit B enfeksiyonu (%29), 1 hastada Hepatit C enfeksiyonu (%2), 3 hastada benign prostat hipertrofisi, 14 hastada diabetes mellitus (%28), 1 hastada (%2) hipotiroidi, 29 hastada hipertansiyon (%58), koroner arter hastalığı 17 hasta (%34), kronik böbrek hastalığı 8 hasta (%16), kalp yetmezliği 29 hasta (%58), miyokard enfarktüsü 2 hasta (%2), obezite 3 hasta (%6), obstruktif sleep apne 1 hasta (%2), osteoporoz 1 hasta (%2), psikiyatrik bozukluk 4 hasta (%8), ritm bozukluğu 14 hasta (%28), romatoid artrit 2 hasta (%4), serebrovasküler olay 6 hasta (%12), tüberküloz 2 hasta (%4), ülser 3 hastada (%6) bulunmuştur. Evde oksijen kullanım oranı 11 hasta ile %28’tir. Geldiği yer incelendiğinde hastaların %88’i yani 40 hasta Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Büyük Acil Polikliniğinden, 2 hasta (%4) evden, 2 hasta (%4) diğer servisten ve 1 hasta (%2) dış merkezden kabul edilmiştir. 14 hasta ile %28 hasta yoğun bakıma entübe olarak kabul edilmiştir. Sigara içiciliğine baktığımızda 14 hasta (%28) aktif sigara içicisi, 11 hasta (%24) sigara içmemiş, 1 hasta passif içici olarak belirlendi. Ortalama sigara içiciliği $196,8 \pm 278$ paket/yıl olarak bulundu.

Tablo 13. İncelenen tüm grubun bazı tanımlayıcı özellikleri. Veriler ortalama±SD (ortanca, en düşük –en yüksek değer) veya frekans (%) olarak verilmiştir.

Değişken	
Trakeotomi ihtiyacı	
Evet	11 (%22)
Hayır	38 (%76)
Yoğun bakımda ölüm (n=50)	10 (%20)
Hastanede ölüm (n=50)	6 (%12)
Yoğun bakıma tekrar yatış (n=50)	16 (%32)
AYBÜ yatış süresi (gün)	20,1±25,3 (11, 1-152)
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	11,6±16,9 (3, 0-54)

Tablo 13'te yoğun bakımda trakeotomi ihtiyacı olan hasta oranı 11 hasta ile %22 olduğu görülmektedir. Yoğun bakım mortalite oranı %18 (9 hasta), hastanede ölüm oranı %12 (6 hasta) olarak bulunmuştur. 16 hasta (%32) yoğun bakıma tekrar yatırılmıştır. Tablo 14'de hastaların kabulde, taburculuk ve ya ölüm öncesinde arter kan gazında pH, PCO₂, PO₂, HCO₃, laktat değerleri ve yatış süresince görülmüş kan gazı değerleri arasından en kötü değerleri gösterilmiştir.

Tablo 14. Arter kan gazı incelemeleri

Değişken	Ortalama ±SS	Ortanca	En düşük-en yüksek değer
Kabul PCO ₂	53,67±17,8	50,2	25,3-104,7
Kabul PO ₂	81,14±33,8	72,9	38,1-211,4
Kabul pH	7,34±0,09	7,37	7,05-7,51
Kabul HCO ₃	28,83±8	27,5	11,5-48,1
Kabul laktat	4±8,9	1,4	0,6-48
En son PCO ₂	51,26±15,9	46,9	26-98,2
En son PO ₂	72,74±29,6	62,6	36,9-172
En son pH	7,37±0,08	7,38	7,11-7,55
En son HCO ₃	29,5±7,4	28,5	13,6-46,3
En son laktat	2,84±3,65	1,9	0,5-17
En kötü PCO ₂	74,61±25,4	72,6	31,6-127,6
En kötü PO ₂	44,21±12,2	45,3	22,9-66,0
En kötü pH	7,28±0,16	7,28	6,81-7,60
En kötü HCO ₃	33,58±13,92	31,9	11,5-62,4
En kötü laktat	4,86±5	3,2	1,1-18

Yoğun bakımda takip edilmiş hastaların %62'si (31 hastada) yatış öncesi, 37 hastaya ise (%74) yoğun bakımda steroid tedavisi başlanmıştır. 13 hastada (%26) invaziv ventilasyon, 18 hastada (%36) noninvaziv ventilasyon yapılmış, 7 hastanın (%14) ventilasyon ihtiyacı olmamıştır. 42 hastada (%84) antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyulmuştur. Takip süresince 12 hastada (%24) akut böbrek yetmezliği, 3 hastada (%6) ARDS, 3 hastada (%6) gastrointestinal kanama, 1 hastada (%2) pnömotoraks, 2 hastada (%2) pulmoner ödem, 9 hastada (%18) sepsis, 5 hastada (%10) ventilatör ilişkili pnömoni gelişmiştir. Hastaların bakılmış kan, balgam kültürleri ve bronkoalveolar lavaj yaymaları incelenmiştir. Bronkoalveolar lavaj yaymalarında 27 hastada üreme olmamış, 3 hastada (%6) hücre dışı gram pozitif kok ve bol pmnl, 2 hastada (%4) hücre içi gram pozitif kok, 3 hastada (%6) hücre dışı gram negatif kok, 2 hastada (%4) hücre dışı gram negatif basil, 2 hastada (%4) hücre içi gram negatif basil, 2 hastada (%4) hifli maya ürettiği belirlenmiştir. Tablo 15'de

görüldüğü üzere kan kültürleri incelenmesi sonrasında 9 hastada (%18) gram pozitif kok (3 hastada (%6) *Staphylococcus aureus*, 3 hastada (%6) *Staphylococcus epidermidis*, 3 hastada (%6) hastada *Staphylococcus hemolyticus*), 1 hastada (%2) *Acinetobacter*, 2 hastada (%4) *Pseudomonas*, 2 hastada (%4) *Corynebacterium*, 2 hastada (%4) *Candida*, 1 hastada (%2) *E.coli* ürediği belirlenmiş, 26 hastada üreme olmadığı belirlenmiştir. Takip sonrası hastaların %34'ü (17 hasta) eve, %42'si (21 hasta) servise taburcu edilmiştir.

Tablo 15. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	n (%)
<i>Pseudomonas</i>	2 (4,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6,0)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (6,0)
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	3 (6,0)
<i>Acinetobacter</i>	1 (2,0)
<i>Corynebacterium</i>	2 (4,0)
<i>E.coli</i>	1 (2,0)
<i>Candida</i>	2 (4,0)

Tablo 16'da balgam kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar görülmektedir. *Pseudomonas* 4 hastada (%8), *Staphylococcus* 2 hastada (%4), *Acinetobacter* 3 hastada (%6), 1 hastada (%2) *E.coli*, 1 hastada (%2) *Klebsiella*, 2 hastada (%2) *Corynebacterium*, 1 hastada (%2) *S.pneumoniae*, 2 hastada (%2) *Candida* üremiş, 27 hastada ise üreme bulunamamıştır.

Tablo 16. Balgam kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	n (%)
<i>Pseudomonas</i>	4 (8,0)
<i>Staphylococcus</i>	2 (4,0)
<i>Acinetobacter</i>	3 (6,0)
<i>Corynebacterium</i>	2 (4,0)
<i>E.coli</i>	1 (2,0)
<i>Candida</i>	2 (4,0)
<i>Klebsiella</i>	1 (2,0)
<i>S.pneumoniae</i>	1 (2,0)

İncelenen hastalar yoğun bakımda ölen ve ölmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Kategorik, sayısal değişkenler arasından yoğun bakımda ölümü öngörebilecek değişkenler incelendi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 17. İki grubun demografik verileri, ek hastalıkları, kabul APACHE II ve GCS skoru, KOAH süresi, sigara içiciliği (değerler ortanca,en düşük-en yüksek değer) ve frekanslar (%) olarak verilmiştir

Değişken	Yoğun bakımda ölenler	Yoğun bakımda ölmeyenler	P değeri
Yaş (yıl)	72 (48-85)	76 (44-88)	0,220
Kabul APACHE II	17 (7-35)	11,5 (4-33)	0,074
KOAH süresi(yıl)	3 (3-3)	16,5 (5-30)	0,087
Sigara (paket/yıl)	388 (46-730)	80 (0-730)	0,800
Cinsiyet			
Kadın	3 (%33,3)	15 (%36,6)	0,587
Erkek	6 (%66,7)	26 (%63,4)	
Ek hastalıklar			
Diyabetes mellitus	2 (%22,2)	12 (%29,3)	0,510
Hipertansiyon	4 (%44,4)	25 (%61)	0,293
Koroner arter hastalığı	2 (%22,2)	15 (%36,6)	0,341
Kronik böbrek hastalığı	0 (%0)	8 (%19,5)	0,178
Psikiyatrik bozukluk	0 (%0)	4 (%9,8)	0,440
Hipertiroidi	9 (%100)	41 (%100)	0,820
Hipotiroidi	0 (%0)	1 (%2,4)	0,820
Kalp yetmezliği	5 (%55,6)	24 (%58,5)	0,577

Tablo 17’de yoğun bakımda ölen ve ölmeyenler grubunun demografik verilerini ve ek hastalıklarını, kabul APACHE II VE GCS skorlarını, sigara içiciliği ile ilgili verileri görmekteyiz. İki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmektedir.

Tablo 18. Yoğun bakımda ölen ve ölmeyenlerin diğer özellikleri

Değişken	Yoğun bakımda ölenler (%)	Yoğun bakımda ölmeyenler (%)	p değeri
Entübe kabul etme	5 (%55,6)	9 (%23,7)	0,074
Nereden geldiği			
Büyük acil polkliniği	6 (%66,7)	34 (%94,4)	0,004
Ev	0 (%0)	2 (%5,6)	
Servis	2 (%22,2)	0 (%0)	
Dış merkez	1 (%11,1)	0 (%0)	
Antibiyotik tedavi	7(%77,8)	35 (%92,1)	0,240
Yoğun bakımda steroid tedavisi	7 (%77,8)	30 (%81,1)	0,572
İnvaziv ventilasyon	3 (%33,3)	10 (%28,6)	0,214
Noninvaziv ventilasyon	5 (%55,6)	13 (%37,1)	0,214
Konsantratör kullanımı	1 (%11,1)	10 (%24,4)	0,355
Evde oksijen kullanımı	1(%11,1)	10 (%24,4)	0,355
Önceden steroid kullanımı	5 (%55,6)	26 (%76,3)	0,320
Yoğun bakımda ABY gelişmesi	5 (%55,6)	7 (%17,1)	0,027
Yoğun bakımda ARDS gelişmesi	2 (%22,2)	1 (%2,2)	0,080
Yoğun bakımda enfarktüs gelişmesi	2 (%22,2)	0 (%0)	0,029
Yoğun bakımda pnömotoraks	1 (%11,1)	0 (%0)	0,180
Yoğun bakımda pulmoner ödem	1 (%11,1)	1 (%2,4)	0,331
Sepsis	7 (%77,8)	2 (%4,9)	0,000
Ventilatör ilişkili pnömoni	4 (%44,4)	1 (%2,4)	0,002
Trakeotomi ihtiyacı	5(%55,6)	6 (%15)	0,019

Tablo 18’de her iki grubun diğer özelliklerine ait verileri görüyoruz. Yoğun bakımda ABY gelişmesi (p= 0,027), yoğun bakımda enfarktüs gelişmesi (p= 0,029), ventilatör ilişkili pnömoni (p=0,002), sepsis (p=0,000), trakeotomi ihtiyacı (p=0,019) açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu.

Tablo 19. İki grubun arter kan gazı verileri, AYBÜ yatış süreleri, yatış öncesi hastanede kalış ve mekanik ventilasyon süreleri (veriler ortalama,en düşük –en yüksek değerler) ve frekans (%) olarak verilmiştir.

Değişken	Yoğun bakımda ölenler	ölmeyenler	p değeri
AYBÜ yatış süresi(gün)	21 (1-58)	10 (1-152)	0,017
Yatış öncesi hastanede kalış süresi(gün)	1 (0-24)	1 (0-4)	0,025
En kötü HCO ₃	25 (11,5-56,9)	35,5 (14,4-62,4)	0,261
En kötü laktat	6,7 (5,2-16,0)	2,75 (0,6-18)	0,024
En kötü pCO ₂	87,6 (61,5-127,6)	69,1 (31,6-116)	0,025
En kötü pH	7,118 (6,818-7,227)	7,336 (7,05-7,60)	0,000
En kötü PO ₂	44 (30,8-62,9)	46,9 (22,9-70)	0,499
Kabul HCO ₃	25,6 (11,5-33,4)	27,8 (14,4-48,1)	0,255
Kabul laktat	2,1(0,8-2,9)	1,4 (0,6-48)	0,669
Kabul PCO ₂	49,5 (32,5-78)	50,5 (25,3-104,7)	0,638
Kabul pH	7,333 (7,167-7,420)	7,38 (7,050-7,517)	0,168
Kabul PO ₂	81,5 (38,1-124)	72,9 (41-211,4)	0,929
En son HCO ₃ değeri	25 (13,6-38,6)	29,8 (18,2-46,3)	0,098
En son laktat değeri	3,2 (1,7-4,8)	1,8 (0,5-17)	0,155
En son pCO ₂ değeri	58,4 (36,4-88)	46 (26-98,2)	0,178
En son pH değeri	7,25 (7,118-7,416)	7,395 (7,235-7,55)	0,000
En son pO ₂ değeri	65 (45-92,4)	62,2 (36,9-172)	0,949
Mekanik ventilasyon süresi(gün)	21 (0-51)	1,5 (0-54)	0,01
Yoğun bakıma tekrar yatışta	2 (%22,2)	15 (%36,6)	0,341

AYBÜ yatış süresi (p=0,017), yatış öncesi hastanede kalış (p=0,025) ve mekanik ventilasyon süresi (p=0,01) yoğun bakımda ölenlerde daha uzun bulundu. Ayrıca en kötü laktat düzeyi (p=0,024), taburculuk ve en kötü pH (p=0,000), en kötü pCO₂ (p=0,025) değerlerinin yoğun bakımda ölenlerde daha kötü olduğu görüldü.

Yatış öncesi hastanede kalış süresi ($B=-0,079$; $p=0,711$), yoğun bakımda miyokard enfarktüsü gelişmesi ($B=3,139$; $p=0,011$), nereden geldiği ($B=-1,902$; $p=0,197$), APACHE II ($B=-0,120$; $p=0,067$) dahil edildiği Backward Stepwise yöntemiyle yapılan lojistik regresyon analizinde yoğun bakıma acil polikliniğinden yatış ve yoğun bakımda miyokard enfarktüsü gelişmesi ölümün bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

5.TARTIŞMA

Bu çalışma AYBÜ 'ye yatışı yapılmış, takip ve tedavi edilmiş dosyasına ulaşabildiğimiz 50 KOAH hastasının karakteristik özelliklerini araştırmak ve yoğun bakımda mortaliteyi öngörebilecek faktörleri saptamak amacıyla yapılmıştır. Yoğun bakımda ölenlerde AYBÜ yatış süresi, yatış öncesi hastanede kalış ve mekanik ventilasyon süresi daha uzun bulundu, en kötü laktat, taburculuk ve en kötü pH, en kötü PC0₂ değerlerinin yoğun bakımda ölenlerde daha kötü olduğu görüldü. Sepsis, yoğun bakımda akut böbrek yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gelişmesi, trakeotomi ihtiyacı, ventilatör ilişkili pnömoni açısından da gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Lojistik regresyon analizinde yoğun bakıma acil polikliniğinden yatış ve yoğun bakımda miyokard enfarktüsü gelişmesi ölümün bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. KOAH insidansı erkeklerde kadınlardan daha fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da KOAH insidansı erkeklerde (%64), kadınlardan (%36) daha fazla olarak bulunmuştur. Ortalama yaş ise 72,4±11,6 olarak bulundu. YBÜ'ne kabul edilen 3050 yaşlı (50 yaş ve üzeri) hasta üzerinde yapılan bir çalışma, KOAH'lı hastalar için hastane mortalitesini belirlemede yaşın önemli ancak eşlik eden hastalıklar gibi faktörler olmaksızın yetersiz olduğunu göstermiştir [71]. Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet ölümü öngören bir bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı.

Stabil KOAH'ta komorbiditeler mortalitenin prediktörleri olarak belirlenmiştir[72]. Yatış ihtiyacı duyulan akut alevlenmelerde ise morbidite ilişkisi ile ilgili veriler yetersizdir. Komorbiditeler ile mortalite arasında çalışmalarda ilişki bulunmasa da, bazı spesifik komorbiditelerin -iskemik kalp hastalığı[73-75], konjestif kalp yetmezliği[76, 77], kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, diyabetin hastane içi mortalitenin bağımsız prediktörleri oldukları bazı çalışmalarda belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda yoğun bakım mortalitesi açısından komorbiditelerin prediktif önemi olmadığı ortaya çıktı.

Uzun süreli oksijen tedavisi ile hastane içi mortalite arasında ilişki vardır[78].
İdame oral steroid tedavisi yoğun bakımda tedavi edilen KOAH hastalarında hastane içi mortaliteyi göstermede bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir[79]. Bizim çalışmamızda ise oksijen ve steroid tedavisi ile yoğun bakımda mortalite arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Bazı çalışmalarda mevcut sigara içiciliği[80, 81] ve total sigara içiciliğinin[82] ölümü göstermede bağımsız prediktif değeri olduğunu gösterse de, diğer çalışmalar bu ilişkiyi gösterememiştir[79, 83, 84]. Bizim çalışmamızda sigara içiciliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmalarda hastalık ağırlığı düzeyine ve heterojen hasta popülasyonuna bağlı 20-82% arasında değişen farklı hastane içi mortalite oranları belirlenmiştir.Yoğun bakım mortalitesi farklı çalışmalarda farklı olarak bulunsa da - Rivera-Fernandez ve ark. (%31.8)[85], Connors ve ark. (%11)[86], Sennef ve ark. (%30)[73], Breen ve ark. (%20.3)[87] ve Ai-Ping ve ark. (%24.5)[79], Pincelli ve ark. (%20,83) [4], bizim çalışmamızda yoğun bakımda mortalite oranı 9 hasta ile % 18, hastanede ölüm oranı ise 6 hasta ile %12 literatürle uyumlu olarak belirlendi.

Yoğun bakım ortalama yatış süresi 20,2±25,2 gün olarak bulundu . Yoğun bakımda ölen grupta yatış süresi anlamlı olarak daha uzun bulundu. Knaus ve ark. yaptığı çalışmada ortalama yoğun bakım yatış süresi 6.2±0.4 gün ve mortalite % 21olarak bulunmuştur [88]. Onlara göre yoğun bakım yatış süresi mortaliteği öngörebilir. Diğer çalışmada ise ortalama yatış süresi 7.1±11.6 gün ve yoğun bakım mortalitesi %18,6 olarak bulunmuştur. [71]. Çalışmamızda yoğun bakım yatışının literatüre göre uzun olması ünitemizde genel durumu düzelen hastaların intravenöz antibiyotik tedavisine devam ederken servislere devirde yaşadığımız sıkıntılarla açıklanabilir.

Sun ve ark.[71] yoğun bakımda ölmeyenlerde GCS ile değerlendirilmiş mental düzeyi anlamlı olarak daha iyi bulmuşlar (13.7 ± 2.8 'e karşı 11.2 ± 4.6). Ancak bizim çalışmamızda GCS skoru açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Farklı çalışmalarda kabul APACHE skorları yoğun bakımda mortaliteyi öngörmek açısından kullanılmıştır. Afessa ve ark. yoğun bakıma yatırılmış 180 hastada, Breen ve ark. 74 hastalık çalışmalarında APACHE II skoru ile mortalite arasında ilişki olduğunu saptamışlar. Ancak Seneff ve ark. yaptıkları çalışmada mortalite ile APACHE II skoru arasında ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda muhtemelen hasta sayısı az olduğu için APACHE II skoru açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

Stabil KOAH'ta hiperkapni mortalitenin güçlü bağımsız prediktörüdür[89, 90]. Akut alevlenmelerde ise hastane içi mortaliteyi göstermede hiperkapninin prediktif değeri olmadığı bazı çalışmalarda ortaya konmuştur[73, 83, 91, 92] Bazı otorler [86, 87, 93] kabulde respiratuar asidoz, APACHE II, PaCO₂ değerlerinin mortalite prediktörü olduğunu bulsalar da, Seneff ve ark. yaptığı kapsamlı çalışmada[73] mortalitenin komorbidite, arteriyel pH, invaziv mekanik ventilasyon kullanılması ile ilişkili olmadığı ortaya çıkmıştır. Kabulde hiperkapninin derecesi açıkça uzun süreli mortalite ile ilişkilidir[74, 80, 94]. Ancak Almagro ve ark. yaptıkları çalışmada kabul değil taburculukta PaCO₂ değerlerinin daha prognostik olduğunu bulmuşlar[84]. Bu çalışma bir başka prospektif kohort çalışma ile desteklenmiştir. Kabul ve taburculukta hiperkapnisi (irreversible hiperkapni) olan hastalarda taburculukta hiperkapnisi gerileyen hastalara göre daha fazla 5 yıllık mortalite olduğu bulunmuştur[95]. Bu sonuç Britanya Toraks Cemiyetinin (BTS) solunum yetmezliği gelişmiş akut KOAH alevlenmesi olana hastaların taburculuk öncesi AKG değerleri kaydedilmelidir önerisini desteklemektedir[96]. Bizim çalışmada en kötü PaCO₂ değerleri yoğun bakımda ölen grupta anlamlı olarak kötü bulundu ($p=0,025$), ancak kabul PCO₂ değerleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı. En kötü laktat ve pH değerleri, taburculuk pH değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulundu.

Mekanik ventilasyon süresinin de mortalite için bağımsız prognostik değeri olmadığı belirlenmiştir [93]. Menzies ve ark.[97] mekanik ventilasyon ihtiyacı olan

95 hastayı değerlendirmiş ve kabuldeki arter kan gazı değerlerinin prognostik değeri olmadığını bulmuşlar. Diğer bir çalışmada ise yüksek PaCO₂ değerlerinin sonucu etkileyen faktör olduğu belirlenmiştir [94]. Yukarıda belirtilen çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda yoğun bakımda exitus olan grupta mekanik ventilasyon süresi anlamlı olarak uzun bulunmasına (p=0,01) rağmen mortalite açısından bağımsız bir değişken olarak bulunmamıştır.

Ventilatör ilişkili pnömoni incelendiğinde Saad Nseir ve ark. 2005 senesinde yaptıkları çalışmada VİP yoğun bakım mortalitesini gösteren tek bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (p<0,001)[98]. Bizim alışmamızda VİP her ne kadar mortalitenin bağımsız risk faktörü olmasa da insidansı yoğun bakımda ölen grupta daha fazla olarak bulundu.

Yatış yeri incelendiğinde hastaların nereden geldiği (Büyük Acil Polikliniğinden yatış 40 hasta yatırılmış) bizim çalışmamızda mortalitenin bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. Bu konuyu araştırdığımızda literatürde Aydoğdu ve ark. yaptıkları retrospektif kohort çalışmada 104 hastayı incelemişler (52 hasta göğüs hastalıkları ünitesi ve 52 hasta acilden) ve iki grup arasında yoğun bakım sağkalımı açısından fark bulunmamıştır. Acilden kabul edilen hastalar daha hipoksemik bulunmuş, yüksek APACHE II skoru ve ventilasyon süresi mortalitenin bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Kabul yerinin KOAH hastalarının yoğun bakım gidişatına ve mortalitesine negatif etkisi olmadığı sonucuna varmışlar[99].

Yoğun bakımda kritik hastalarda organ yetmezliğinin gelişmesi artmış mortalite ile ilişkilidir[100]. KOAH hastalarında hastanede ölüm açısından major risk faktörü nonrespiratuar organ disfonksiyonu gelişmesidir[73]. Renal ve kardiyak yetmezliğin gelişmesi KOAH hastalarında kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur[101]. Bizim alışmamızda yoğun bakımda akut böbrek yetmezliği gelişme oranı yoğun bakımda ölen grupta daha fazla olarak bulundu.

Ayrıca sepsis gelişmesi açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Bu sonuç yoğun bakımda mortalitesini etkilemek için enfeksiyon tedavisinin önemini

bir daha vurgulamaktadır. Kalp yetmezliği açısından bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı, ancak miyokard enfarktüsü gelişmesi mortalitenin bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Hasta sayısının az olması, tek merkezde yapılması, retrospektif olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak gösterilebilir. Ayrıca mortalite sadece hastane içinde değerlendirilmiş uzun dönem için sonuçlar yoktur.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

KOAH hastalığı zaman geçtikçe ilerleyen bir kronik hastalık olması ile beraber KOAH hastaları hayatlarının her hangi bir döneminde alevleme, solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakıma yatış ihtiyacı göstermektedirler. Bizim çalışmamızdan çıkan sonuç yoğun bakıma acilden yatış ve yoğun bakımda miyokard enfarktüsü gelişmesi ölümün bağımsız risk faktörleridir. Bizim düşüncemize göre KOAH hastalarının acilden yatışlarına hastalığın agresif tedavi edilmesi, daha sık hasta kontrolü, aşı yapılması gibi yöntemlerle önlem alınması ve yoğun bakıma yatırılmış hastalarda erken dönemde miyokard enfarktüsü tanısı konması, ya da miyokardın oksijen ihtiyacını azaltacak beta bloker tedavisi ile kalp hızının düşürülmesi invaziv yöntemlere kadar giden tedavi rejimi uygulanması mortalitenin azaltılmasında etkili olabilir.

8.KAYNAKLAR

1. Barnes, P. J. *Chronic obstructive pulmonary disease*. The New England journal of medicine, 2000. **343**(4): p. 269-80.
2. *Türk Toraks Derneği: Kronik obstruktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi uzlaşısı raporu.*
3. Erdinç Ertürk: *Kronik obstruktif akciğer hastalığı*
4. Pincelli, M. P. Grumann, A. C., Fernandes, C., Cavalheiro, A. G., Haussen, D. A., Maia, I. S : *Characteristics of COPD patients admitted to the ICU of a referral hospital for respiratory diseases in Brazil*. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 2011. **37**(2): p. 217-22.
5. Mason, Robert J, *Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine 5th edition*. 2010.
6. *Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2010*
7. Weinberger, Steven E, ed. *Principles of pulmonary medicine*. S.E. Weinberger2008, ELSEVIER.
8. Roberto Rodriguez-Roisin, Md: *Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease revised 2011*.
9. Celli B, Snider Gl, Heffner J: *Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging*. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995. **152**:S78–S121.

10. Borak J, Chodosowska E, Matuszewski A, Zielinski J: *Emotional status does not alter exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 1998. **12**: p. 370–373.
11. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ: *Prevalence of subthreshold depression in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Int J Geriatr Psychiatry 2003. **18**: p. 412–416.
12. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP: *Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1*. JAMA 1994. **272**: p. 1497-1505.
13. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P : *Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis*. Am J Respir Crit Care Med 1995. **152**: p. 1262–1267.
14. Public, Treating Tobacco Use and Dependence: U.S., Summary., Health Service Clinical Practice Guideline Executive, Respir Care 2008 update. **53**: p. 1217–1222.
15. Dominici F, Mcdermott A, Zeger SI, Samet JM: *Airborne particulate matter and mortality: Timescale effects in four US cities*. Am J Epidemiol, 2003. **157**: p. 1055–1065.
16. Nichol KI, Margolis KI, Wuorenma J, Von Sternberg T: *The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community*. N Engl J Med, 1994. **331**: p. 778-784.
17. Varkey Jb, Varkey Ab, Varkey B: *Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status*. Curr Opin Pulm Med, 2009. **15**(90-99).

18. Calverley, P. M., Burge, P. S., Spencer, S., Anderson, J. A., Jones, P. W: *Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease.* Thorax, 2003. **58**(8): p. 659-64.
19. Santa Cruz R, Landa J, Hirsch J : *Tracheal mucous velocity in normal man and patients with obstructive lung disease: Effects of terbutaline.* Am Rev Respir Dis, 1974. **109**: p. 458-463.
20. Nava S, Crotti P, Gurrieri G: *Effect of a β 2-agonist (Broxaterol) on respiratory muscle strength and endurance in patients with COPD with irreversible airway obstruction.* Chest 1992. **101**: p. 133-140.
21. Shim CS, Williams Mh JR: *Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Med 1983. **75**: p. 697-701.
22. Appleton S, Poole P, Smith B: *Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease.* Cochrane Database Syst Rev 3:CD001104, 2006.
23. Rodrigo GJ, Nannini Lj, Rodriguez-Roisin R: *Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: A systematic review.* Chest, 2008. **133**: p. 1079-1087.
24. Sin DD, Mcalister FA, Man SF, Anthonisen NR: *Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: Scientific review.*JAMA 2003. **290**: p. 2301-2312.
25. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE: *Cardioselective betablockers for chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis.* Respir Med, 2003. **97**: p. 1094-1101.

26. Au DH, Curtis JR, Every NR: *Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction*. Chest, 2002. **121**: p. 846-851.
27. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J: *Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**: p. 333–339.
28. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP: *Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2000. **161**: p. 1136-1142.
29. Tashkin DP, Celli B, Senn S: *A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2008. **359**: p. 1543-1554.
30. Niewoehner DE, Rice K, Cote C: *Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: A randomized trial*. . Ann Intern Med, 2005. **143**: p.:317–326.
31. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst AP: *Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium*. Eur Respir J, 2002. **19**: p. 209–216.
32. Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED: *A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol*. Chest, 2002. **122**: p. 47–55.
33. Celli B, Zuwallack R, Wang S, Kesten S: *Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes*. . Chest, 2003. **124**: p. 1743–1748.

34. Lee TA, Pickard AS, Au DH: *Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease*. *Ann Intern Med*, 2008. **149**: p. 380–390.
35. Singh S, Loke YK, Furberg CD: *Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and metaanalysis*. *JAMA*, 2008. **300**: p. 1439–1450.
36. Taylor DR, Buick B, Kinney C: *The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction*. *Am Rev Respir Dis*, 1985. **131**: p. 747–751.
37. Group Cias: *In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone*. *Chest*, 1994. **105**: p. 1411–1419.
38. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E: *A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD*. *Chest*, 1990. **98**: p. 835–839.
39. Patrick DM, Dales RE, Stark RM: *Severe exacerbations of COPD and asthma*. *Chest*, 1990. **98**: p. 259-297.
40. Shrestha M, O'Brien T, Haddox R: *Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the addition of ipratropium bromide to beta-agonist therapy*. *Ann Emerg Med*, 1991. **20**: p. 1206–1209.
41. 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**: p. 74–81.

42. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J: *Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial*. Lancet. **361**: p. 449–456.
43. Mahler DA, Wire P, Horstman D: *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**: p. 1084–1091.
44. Yang IA, Fong KM, Sim EH: *Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev 2:CD002991, 2007.
45. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM: *Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations*. Eur Respir J, 2003. **21**: p. 68-73.
46. Gomez, F. P Rodriguez-Roisin, R: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines for chronic obstructive pulmonary disease*. Current opinion in pulmonary medicine, 2002. **8**(2): p. 81-6.
47. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA: *Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking*. N Engl J Med, 1999. **340**: p. 1948–1953.
48. Burge PS, Calverley PM, Jones PW: *Randomised, doubleblind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial*. BMJ open, 2000. **320**: p. 1297–1303.
49. Vestbo J, Sorensen T, Lange P: *Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial*. Lancet. **353**: p. 1819–1823.

50. Group, Lung Health Study Research, *Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2000. **343**: p. 1902–1909.
51. Ats/Ears Task Force, *Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. Version 1.2*. New York: ATS; 2004 [updated 2005]. From: <http://www.thoracic.org/go/copd>.
52. Sin DD, Tu JV: *Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001. **164**: p. 580–584.
53. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB: *Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice*. Eur Respir J, 2002. **20**: p. 819–825.
54. Sin DD, Man SF, Anthonisen NR: *Contemporary Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Scientific Review*. JAMA 2003. **290**: P. 2301-2312.
55. Schols AM, Wesseling G, Kester AD: *Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids*. Eur Respir J 2001. **17**: p. 337–342.
56. Babolini G, Blasi A, Cornia G: *Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis: A double-blind controlled study*. Eur J Respir Dis, 1980. **111**: p. 93-108.
57. Decramer M, Rutten-Van Molken M, Dekhuijzen PN: *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**: p. 1552–1560.

58. Hirsch SR, Viernes PF, Kory RC: *The expectorant effect of glyceryl guaiacolate in patients with chronic bronchitis*. . Chest, 1973. **63**: p. 9-14.
59. Sutton PP, Gemmell HG, Innes N, Et Al: *Use of nebulized saline and nebulized terbutaline as an adjunct to chest physiotherapy*. Thorax, 1988. **43**: p. 57–60.
60. Report of the Medical Research Council Working, *Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema*. Lancet, 1981. **1**: p. 681-686.
61. Kvale PA, Cugell DW, Anthonisen NR: *Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease*. Ann Intern Med, 1980. **93**: p. 391-398.
62. Cotes JE, Gilson JC: *Effect of oxygen on exercise ability in chronic respiratory insufficiency*. Lancet 1956. **1**: p. 872–876.
63. Woodcock AA, Gross ER, Gellert AA: *Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases*. N Engl J Med, 1981. **305**: p. 1611-1616.
64. Lacasse Y, Series F, Martin S, Maltais F: *Nocturnal oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease:a survey of Canadian respirologists*. Can Respir J 2007. **14**: p. 343–348.
65. Schols AM, Slangen J, Vovovics L, Wouters EF: *Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1998. **157**: p. 1791–1797.
66. Wilson R, Tillotson G, Ball P: *Clinical studies in chronic bronchitis: a need for better definition and classification of severity*. J Antimicrob Chemother 1996. **37**: p. 205–208.

67. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrales R: *Risk factors for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**: p. 1002–1007.
68. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: *APACHE II: a severity of disease classification system*. Critical Care Medicine, 1985. **13**: p. 818-29.
69. Teasdale G, Jennett B : *Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale*. The lancet oncology, 1974. **2**: p. 81-4.
70. Hunter, John : *Ventilator associated pneumonia*. BMJ, 2012. **344**.
71. Sun X, Hakim RB, Knaus WA: *Prognosis of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease*.
72. Marti S, Munoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J : *Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy*. Eur Respir J, 2006. **27**: p. 689-96.
73. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA: *Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. JAMA 1995. **274**: p. 1852-7.
74. Fruchter O, Yigla M : *Cardiac troponin-i predicts long-term mortality in chronic obstructive pulmonary disease*. COPD: J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2009. **6**: p. 155-61.
75. Brekke PH, Omland T, Holmedal SH, Smith P, Soyseth V : *Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation*. Eur Respir J, 2008. **31**: p. 563-70.

76. Mcghan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland Er, Welsh C, Make B: *Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD*. Chest, 2007. **132**: p. 1748-55.
77. Kim S, Clark S, Camargo CA: *Mortality after an emergency department visit for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. COPD: J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2006. **3**: p. 75-81.
78. Roche N, Zureik M, Soussan, D Neukirch, F., Perrotin, D., *Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department*. The European respiratory journal 2008. **32**(4): p. 953-61.
79. Ai-Ping, C., Lee, K. H., Lim, T. K: *In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study*. Chest, 2005. **128**(2): p. 518-24.
80. Fruchter O, Yigla M, *Predictors of long-term survival in elderly patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Respirology, 2008. **13**: p. 851-5.
81. Ruiz-Gonzalez A, Lacasta D, Ibarz M, Martinez-Alonso M, Falguera M, Porcel Jm., *C-reactive protein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. . Respirology, 2008. **13**: p. 1028-33.
82. Goel A, Pinckney RG, Littenberg B: *APACHE II predicts longterm survival in COPD patients admitted to a general medical ward*. J Gen Intern Med 2003. **18**: p. 824–30.
83. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E: *Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD*. Eur Respir J, 2005. **26**: p. 234–41.

84. Almagro P, Calbo E, Ochoa DE, Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL: *Mortality after hospitalization for COPD.* Chest, 2002. **121**: p. 1441–8.
85. Rivera-Fernández R, Navarrete-Navarro P, Fernández-Mondejar E, Rodriguez-Elvira M, Guerrero-López F, Vázquez-Mata G: *Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive.* Crit Care Med, 2006. **34**: p. 2317-24.
86. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ: *Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments).* Am J Respir Crit Care Med., 1996. **154**: p. 959-67.
87. Breen D, Churches T, Hawker F, Torzillo PJ: *Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: a long term follow up study.* Thorax, 2002. **57**: p. 29-33.
88. Knaus WA, Wagner DP, Zimmerman JE: *Variations in mortality and length of stay in intensive care units.* Ann Intern Med 1993. **118**: p. 753-61.
89. Foucher P, Baudouin N, Merati M, Pitard A, Bonniaud P, Reybet-Degat O: *Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy.* Chest, 1998. **113**: p. 1580–7.
90. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R: *Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* . Thorax, 2005. **60**: p. 925–31.
91. Fusco L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G: *Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Med, 1995. **98**: p. 272–7.

92. Afessa B, Scanlon P. D, Peters S. G : *Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure*. Critical care medicine, 2002. **30**(7): p. 1610-5.
93. Nevins ML, Epstein SK: *Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation*. Chest, 2001. **119**: p. 1840–1849.
94. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM: *Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD*. Chest, 2003. **124**: p. 459-67.
95. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, Mcnicholas WT: *Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: A distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis*. Am J Med, 1997. **102**: p. 239–44.
96. British Thoracic Society: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care*. London, National Clinical Guideline Centre, 2004.
97. Menzies R, Gibbons W, Goldberg P: *Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure*. Chest, 1989. **95**: p.:398-405.
98. Saad Nseir, Christophe Di Pompeo, Stéphane Soubrier, Béatrice Cavestri, Elsa Jozefowicz, Fabienne Saulnier, Alain Durocher: *Impact of Ventilator-Associated Pneumonia on Outcome in Patients With COPD*. Chest, 2005. **128**: p. 1650-1656.
99. Aydoğdu M, Gürsel G: *Does admission from different sources have any influence on intensive care unit outcome in COPD patients?* Tuberk Toraks, 2008. **56**: p. 375-81.

100. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP: *Prognosis in acute organ-system failure*. Ann Surg, 1985. **202**: p. 685-93.

101. Portier F, Defouilloy C, Muir JF: *Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admitted to an intensive care for acute respiratory failure. A prospective multicenter study. The French Task Group for Acute Respiratory Failure in Chronic Respiratory Insufficiency*. Chest, 1992. **101**: p. 204-10.