T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

KOAH ALEVLENMESİ OLAN HASTALARDA RELAPSIN ÖNGÖRÜLMESİNDE EKSHALE NİTRİK OKSİTİN DEĞERLİLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek DURMAZ

Antalya, 2013

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

KOAH ALEVLENMESİ OLAN HASTALARDA RELAPSIN ÖNGÖRÜLMESİNDE EKSHALE NİTRİK OKSİTİN DEĞERLİLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek DURMAZ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Erkan GÖKSU

"Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir "

Antalya, 2013

"Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2011.04.0103.035 Proje No ile desteklenmiştir"

TEŞEKKÜR

Bana acil tıbbı sevdiren, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof.Dr. Oktay ERAY, Prof.Dr. Yıldıray ÇETE, Doç.Dr. Cem OKTAY'a,

Asistanlık ve tez çalışma sürecimde bana hep ağabeylik yapan, her konuda yardımını gördüğüm tez danışmanım Doç.Dr. Erkan GÖKSU'ya,

Eğitimim boyunca benimle bilgi ve becerisini paylaşan, her zaman sevgi ve saygıyla hatırlayacağım Doç.Dr. Mutlu KARTAL, Doç.Dr. Cenker EKEN, Doç.Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ, Doç.Dr. Fırat BEKTAŞ, Doç.Dr. Özlem YİĞİT, Doç.Dr. Aslıhan YÜRÜKTÜMEN'e,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve tanıdığım için kendimi şanslı saydığım asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız tüm hemşire, sağlık memuru, sekreter, paramedik, personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kısaltmalar Dizini	**v**
Tablolar Dizini	**vi**
Şekiller Dizini	**vii**
1. GİRİŞ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**2**
2.1. Kronik Bronşit Tanım Ve Sınıflama	2
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Risk Faktörleri	4
2.3.1. Genetik faktörler	4
2.3.2. Sigara	4
2.3.3. Çevresel ve mesleki maruziyet	4
2.3.4. İç ve dış ortam hava kirliliği	5
2.3.5. Akciğer gelişimini etkileyen faktörler	5
2.3.6. Havayolu hiperaktivitesi ve astım	6
2.4. Patogenez	6
2.5. Hastalığın Değerlendirilmesi	8
2.5.1. Semptomların değerlendirilmesi	9
2.5.2. Spirometrik değerlendirme	10
2.5.3. Alevlenme riskinin belirlenmesi	12
2.5.4. Komorbiditelerin değerlendirilmesi	12
2.5.5. KOAH´ta birleşik değerlendirme	12
2.5.6. KOAH hastalarında ek incelemeler	14
2.6. Tedavi	15
2.7. KOAH Akut Alevlenme	16
2.7.1. Tanım ve epidemiyoloji	16
2.7.2. Risk faktörleri	18

2.7.3. Alevlenme nedenleri 18
2.7.4. Atağın değerlendirilmesi 19
2.7.5. KOAH akut alevlenme tedavisi 21
2.7.6. KOAH akut alevlenme yatış ve taburculuk kriterleri 25
2.8. Nitrik Oksit 29

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 33

3.1 Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri 33
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri 33
3.3. İstatistiksel Analiz 34

4. BULGULAR 35

5. TARTIŞMA 39

6. SONUÇLAR 43

7. ÖZET 44

8. ABSTRACT 45

9. KAYNAKLAR 46

10. EKLER 53

Ek 1. Çalışma Formu 53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKG	Arter kan gazı
CAT	COPD Assesment Test (KOAH değerlendirme testi)
CRP	C- reaktif protein
EGF	Epidermal büyüme faktörü
e-NO	Ekshale nitrik oksit
ERV	Ekspiratuar Rezerv Volüm
ET-1	Endotelin-1
FEV1	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FRK	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IFN-γ	İnterferon gamma
IL-1β	İnterlökin 1 beta
IL-6	İnterlökin 6
İK	İnspiratuar Kapasite
İMV	İnvaziv mekanik ventilasyon
KOAH	Konik obstrültif akciğer hastalığı
L-NAME	L-NG-Nitroarginine Methyl Ester
L-NMMA	NG-Monomethyl-L-Arginine
mMRC	Modified British Medical Research Council
NİMV	Non-invaziv mekanik ventilasyon
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
$PaCO_2$	Parsiyel karbondioksit basıncı
PaO_2	Parsiyel oksijen basıncı
PEF	Zirve ekspirasyon akımı
SaO_2	Arter oksijen satürasyonu
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
VK	Vital Kapasite
VT	Tidal Volüm

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Bronkodilatatör sonrası FEV1'e göre KOAH şiddetinin sınıflaması	**3**
2.2.	Nefes Darlığının Şiddetini Belirlemede Modifiye MRC (mMRC) Anketi	**9**
2.3.	KOAH Değerlendirme Testi (CAT)	**9**
2.4.	KOAH'ta Semptom / Risk Değerlendirme Modeli	**14**
2.5.	Normal arteriyel kan gazı değerleri	**15**
2.6.	Stabil KOAH´ta farmakolojik tedavi	**16**
2.7.	Antonisen ve arkadaşlarının KOAH alevlenmesi tanımı	**17**
2.8.	KOAH alevlenme nedenleri	**19**
2.9.	KOAH alevlenmelerinin gruplandırılması	**21**
2.10.	KOAH alevlenme şiddetine göre önerilen tanısal işlemler	**21**
2.11.	KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için risk faktörleri	**25**
2.12.	KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburculuk kriterleri	**26**
2.13.	Hastaneye yatış endikasyonları	**27**
2.14.	KOAH alevlenmelerinde yoğun bakıma yatış endikasyonları	**28**
2.15.	Noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları	**28**
2.16.	NİMV için kontrendikasyon yaratan durumlar	**28**
2.17.	İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları	**29**
4.1.	Hastalara ait demografik özellikler ve acil servise başvuru esnasında vital bulguları	**36**
4.2.	Komorbit hastalık dağılımı	**36**
4.3.	Anthonisen sınıflaması göre hasta özellikleri	**36**
4.4.	Çalışma için diğer elde edilen veriler	**37**
4.5.	Taburculuk öncesi hastalara ait önerilen tedavi ve oksijen saturasyonu ve ortalama solunum sayısı bulguları	**38**
4.6.	Lojistik regresyon analizinde modele eklenen değişkenler	**38**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	KOAH´da hava akımı kısıtlanmasında altta yatan mekanizmalar	**2**
2.2.	Akciğer volümleri	**11**

1. GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) geri dönüşsüz havayolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. KOAH, sigara içimi, çevresel ve mesleksel maruziyetler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu hastalık önemli mortalite ve morbidite yaratmasının yanı sıra, sık alevlenmeler nedeniyle sağlık harcamalarının yüksek olduğu pahalı bir hastalıktır. KOAH alevlenmesi acil servislere sık başvuru nedenlerinden biridir. Bu hastaların bir kısmı devam eden şikayetler ile tekrar acil servislere başvurmaktadır. Hangi hastanın tekrar artan nefes darlığı ve geçmeyen şikayetler ile başvuracağı konusunda hekimlerin elindeki parametreler sınırlıdır. Çeşitli yayınlar geçmiş yıl içerisinde sık başvuru olması, artan öksürük durumlarında hastaların tekrar başvurularının olacağını belirtmekle birlikte objektif parametreler yoktur.

Ekshale solunum havasında birtakım belirteçlerin invaziv olmayan yöntemlerle ölçümü inflamatuar akciğer hastalıklarının monitorizasyonunda kullanılmaktadır. Bazı volatil kimyasallar (nitrik oksit, karbon monoksid, amonyak) ve bazı non-volatil moleküller (mediatörler, oksidasyon ve nitrasyon ürünleri ve proteinler) ölçülebilmektedir.

Ekshale Nitrik oksit (e-NO), özellikle astım hastaları olmak üzere, non-invaziv olarak inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. e-NO, sağlıklı bireylerde yaş, cinsiyet ve akciğer fonksiyonlarından etkilenmeyen, diurnal varyasyon göstermeyen bir belirteçtir. Astım hastalarında artmış düzeyleri gösterilmiştir. e-NO düzeyinin KOAH hastalarında değerliliği tartışmalıdır. Stabil KOAH hastalarında, normal bireylerden farklı sonuçlar elde edilmemişken, anstabil hastalarda yüksek NO düzeyleri tespit edilmiştir.

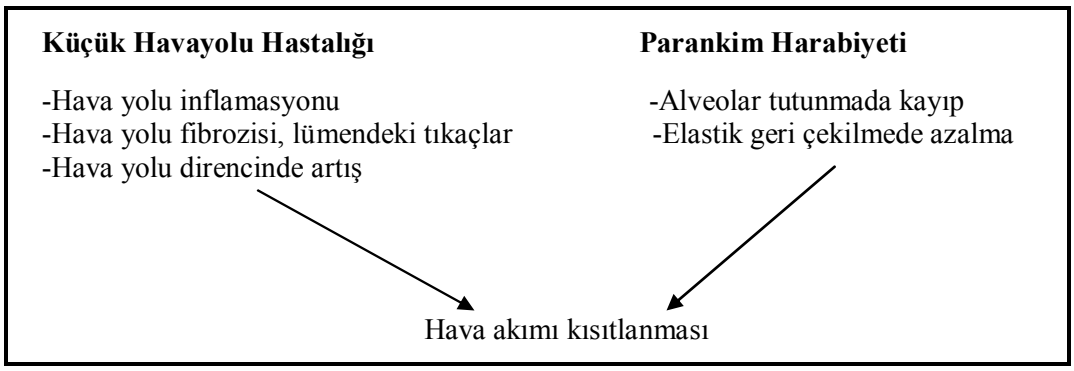
Bu çalışmanın amacı acil servise başvuran ve daha önceden KOAH tanısı almış ve hastalıkta alevlenme düşünülen hastalarda relapsı öngörmede e-NO'nun değerliliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Bronşit Tanım ve Sınıflama

KOAH; geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize, genellikle ilerleyici, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH, zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerin artmış kronik inflamatuar yanıtıyla ilişkilidir. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur (1). KOAH hastalarının yaklaşık %85'i kronik bronşit, %15'i amfizemdir. Kronik bronşit başka bir nedeni bulunmaksızın birbirini izleyen 2 yıl ve her yıl 3 ay süre ile prodüktif öksürüğün bulunması şeklinde tanımlanır. Amfizem ise alveol ve bronşiollerin tahrip olmasıyla meydana gelir. Kronik bronşit klinik bir tanımlama iken, amfizem anatomik bir tanımlamadır (2).

KOAH, kronik hava akımı kısıtlanması, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ve parankim harabiyetinin ortak etkileri sonucu gelişir (Şekil 2.1). Kronik inflamasyon küçük hava yollarında yapısal değişikliklere ve daralmaya neden olur. Akciğerde inflamatuar sürece bağlı olarak gelişen parankim harabiyeti de alveollerin küçük hava yollarına tutunmasında kayıplara ve akciğerlerin elastik geri çekilme özelliğinin azalmasına yol açar. Sonuç olarak bu değişiklikler hava yolunun açık kalabilirliğini azaltır. Hava akımı kısıtlanması spirometri ile ölçülebilir.



Şekil 2.1. KOAH´da hava akımı kısıtlanmasında altta yatan mekanizmalar (1).

Dispne, kronik öksürük, pürülan balgam ve/veya öyküsünde risk faktörü olan hastalarda klinik tanı olarak KOAH akılda bulundurulmalıdır. Spirometri tanı için gereklidir. Bronkodilatör tedavi sonrası FEV1/FVC<0.70 kalıcı hava yolu kısıtlığını, dolayısıyla KOAH´ı destekler (1). Hastalığın şiddeti spirometrik olarak belirlenir. Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), zorlu ekspiratuar hacim (Force

Expiratuar Volume) (FEV1) düzeyine göre belirlenen dört evreden oluşan bir sınıflama önermektedir. (Tablo 2.1) (1). FEV1 değerleri bronkodilatatör uygulama sonrası ölçülen FEV1 değerlerini belirtmektedir. Sınıflama tedaviye yaklaşımda genel bir yol gösterici olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca bu sınıflama sağlık durumu, alevlenme gelişimi, mortalite ve sağlık kaynaklarının kullanımı hakkında öngörü sağlar (3).

Tablo 2.1. Bronkodilatatör sonrası FEV1'e göre KOAH şiddetinin sınıflaması.

GOLD 1: Hafif	FEV1/FVC<0.70 FEV1≥beklenenin %80'i
GOLD 2: Orta	FEV1/FVC<0.70 50% ≤ FEV_1 < beklenenin % 80'i
GOLD 3: Ağır	FEV_1/FVC < 0.70 30% ≤ FEV_1 < beklenenin % 50'si
GOLD 4: Çok ağır	FEV_1/FVC < 0.70 FEV_1 < beklenenin % 30'u

2.2. Epidemiyoloji

KOAH geçmişteki tanımlama sorunları nedeniyle hakkında yeterince epidemiyolojik verinin olmadığı bir hastalıktır (4). Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) 2004 yılında güncellenmiş 2002 raporuna göre KOAH 2001 yılında dünya genelinde önde gelen ölüm nedenleri içinde beşinci sırada yer almaktadır. Önümüzdeki yıllarda hastalığın mortalitesinin daha da artacağı ve 2020 yılında üçüncü sırada ölüm nedeni olacağı ön görülmektedir (5). Türkiye'de mevcut veriler üç milyon kadar KOAH hastası bulunduğu yönündedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre KOAH ülkemizde, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sırada gelen ölüm nedenidir (6). Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19.1 olduğu tespit edilmiştir (7,8).

2002 verilerine göre ABD´de; KOAH´a bağlı doğrudan maliyet 18 milyar dolar, dolaylı maliyet 14.1 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Avrupa Birliği ülkelerinde ise bu maliyet 38.6 milyar avro olarak bildirilmiştir. Hastalık şiddeti arttıkça, neden olduğu maliyetler de artmaktadır.

2.3. Risk Faktörleri

KOAH´da risk faktörlerinin belirlenmesi hem hastalık prevalansının geleceğe dönük azaltılmasında, hem de var olan hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemlidir. Risk faktörlerinin bilinmesi ayrıca hastalık yükünün azaltılmasına yönelik sağlık politikalarının belirlenmesine de katkı sağlar (4).

2.3.1. Genetik Faktörler

Herediter alfa-1 antitripsin eksikliği bilinen en önemli genetik risk faktörüdür (9).

Belirgin risk faktörü olmayan ve 40 yaş altında ortaya çıkan amfizem ağırlıklı, KOAH hastalarında alfa-1 antitiripsin eksikliği düşünülmelidir (4).

2.3.2. Sigara

Sigara bilinen en önemli KOAH nedenidir. Genel anlamda sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20 civarındadır. KOAH gelişiminde; sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı gibi faktörler önemlidir (10). Farklı sigara çeşitleri (nikotini düşük sigaralar, ince sigaralar vb.) ve tütün kullanma seklinin (nargile, pipo vb.) KOAH gelişme riskini azaltmadığı bilinmektedir (11,12).

Son yıllarda yapılan çalısmalarda kadın cinsiyetin sigara dumanına erkeklerden daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (13,14).

2.3.3. Çevresel ve mesleki maruziyet

İşyeri ortamında organik-inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan işçilerde KOAH daha sık görülmektedir. Mesleki riskler arasında kadmiyum, silika ve tozlarla karşılaşmanın KOAH gelişimine neden olduğu konusunda güvenilir kanıtlar bulunmaktadır. Madenlerde, metal işleri/fırınlarda, ulaşımda, odun/kağıt işlerinde, inşaat/beton işlerinde, tahıl ve pamuk işlerinde, hayvan yemi ile ilgili işlerde çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir. Popülasyon çalışmaları, dumanlı ve özellikle de tozlu işyerlerinde çalışanlarda KOAH gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (3).

Mesleki maruziyetin yaşam boyu hiç sigara içmemiş olanlarda görülen KOAH olgularının %31,1'inden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (4).

2.3.4. İç ve dış ortam hava kirliliği

İç ortam hava kirliliğinin en önemli nedeni biomas maruziyetidir. Biomas; ısınma veya yemek pişirmek maksadı ile her türlü organik artığın iyi şekilde izole edilmeden yakılması ve o sırada ortaya çıkan zararlı gaz ve partiküllere soluma yolu ile maruz kalınması olarak tanımlanmaktadır. Biomas yakıtları içine genel anlamda odun, odun kömürü, çalı, çırpı ve tezek gibi ürünler girmekle birlikte, bölgelere ve ülkelere göre biomas yakıt türleri çeşitlilik gösterebilir. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerdeki toplam KOAH olgularının yaklaşık %20'sinden biomas maruziyetinin sorumlu olduğu gösterilmiş olup ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları da benzer niteliktedir (4). Kırıkkale'de 2002 yılında yapılan bir çalışmada hiç sigara içmemiş 40 yaş üstü kadınlar arasında biomas yakıt dumanları ile karşılaşanlarda KOAH prevalansının (%28.5), karşılaşmayanlardan (%13.6) daha yüksek olduğu ve biomas yakıt dumanı ile karşılaşmanın KOAH gelişme riskini 2.6 kat artırdığı ve KOAH gelişiminden %23.1 oranında sorumlu olduğu bildirilmiştir (15).

Hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü tartışmalıdır. Kentlerdeki yüksek düzeydeki kirliliğin kalp ve akciğer hastalığı bulunan kişilerde zararlı etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Dış ortam kirliliğinin KOAH'da alevlenmeleri, hastaneye başvuruları ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Fakat dış ortam kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolünün, sigara dumanı ile karşılaştırıldığında oldukça küçük olduğu düşünülmektedir (16).

2.3.5. Akciğer gelişimini etkileyen faktörler

Akciğerlerin gelişimi gebelik, doğum ve çocukluk dönemi ile ilişkilidir. Bu dönemleri etkileyen olumsuz olaylar KOAH gelişimine yol açabilir. Sigara içen annelerde düşük doğum ağırlığı ve erken doğum daha sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlığı akciğer gelişimini olumsuz etkiler ve bu çocuklarda daha sık solunum yolu enfeksiyonu geliştiğinden, erişkin yaş için beklenen akciğer fonksiyonuna ulaşmaları zorlaşacaktır. Düşük akciğer fonksiyonuna sahip bireylerde KOAH gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (17). Aynı şekilde erken doğum ve düşük doğum ağırlığından bağımsız olarak, çocukluk çağında ağır ve sık solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi de benzer mekanizmayla akciğer fonksiyonunu etkileyerek KOAH gelişimine zemin hazırlar. Geçmişinde akciğer tüberkülozu öyküsü olan bireylerde KOAH'ın 2-4 kat daha sık ortaya çıktığı yönünde bulgular mevcuttur (18).

2.3.6. Havayolu hiperreaktivitesi ve astım

Yapılan geniş tabanlı, prospektif epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre, çocukluk çağından başlayarak bronş aşırı duyarlığı olan ve astım nedeniyle tedavi gören kişilerde, KOAH riski 12.5 kat artmaktadır. Astımlı hastalar üzerinde yapılan uzun süreli prospektif bir çalışmada bu hastaların %20'sinde ilerleyen yaşla birlikte KOAH geliştiği görülmüştür. Astımlı hastalarda yıllar içerisinde ortaya çıkan KOAH oranı rastlantısal olarak ortaya çıkabilecek astım-KOAH birlikteliği yüzdesinden daha yüksektir (4).

2.4. Patogenez

Sigara, KOAH gelişimi için majör bir risk faktörü olmasına rağmen sigara içenlerin %15´inde KOAH gelişir. Mesleki tozlar, hava kirliliği, kimyasal madde maruziyeti, genetik KOAH için diğer risk faktörleridir. α-1 antitripsin eksikliği KOAH hastalarının %1'inden azında mevcuttur (2).

Hava yolu inflamasyonu, KOAH patofizyolojisinde temeldir. Bu inflamatuar süreçte astımdan farklı olarak nötrofiller, CD8 lenfositler, makrofajlar dominant bir role sahiptir. Astımdaki hücresel yanıt ise eozinofil varlığıyla karakterizedir. TNF, LTB4, IL-8 gibi birçok farklı mediator KOAH´da parankim destrüksiyonundan sorumludur. Bu farklı inflamatuar yanıt astımla kıyaslandığında antiinflamatuar tedaviye düşük yanıtını açıklar (19).

KOAH´daki patolojik değişiklikler; proksimal hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda görülür (1). Patolojik değişiklikler; inflamatuar hücre infiltrasyonuna, bu infiltrasyonun neden olduğu kronik inflamasyona ve tamir mekanizmalarının uygunsuz çalışması sonucu gelişen yapısal değişikliklere bağlıdır. Oluşan inflamatuar yanıt; aşırı mukus üretimi, hava yollarında fibrozis ve daralma, parankimal yapılarda ve damarlarda hasara neden olur. Bunun sonucu olarak hava hapsi ve hava akımı kısıtlanması ortaya çıkar ve gaz alışverişi bozulur. Bu yüzden arteryel kan gazı (ABG) analizinde hipoksemi ve hiperkarbi görülür.

İnhale edilen toksik gaz ve partiküller solunum yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarır. Kronik uyarıya maruz kalan epitel hücreleri ve makrofajlar çeşitli medyatörleri (kemotaktik faktörler, proinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri) serbestleştirirler. Serbestleşen kemotaktik faktörler, nötrofillerin ve T-lenfositlerinin hava yolu duvarında, alveol ve damar duvarlarında birikmesine neden olur.

Oksidatif stres; KOAH´da süreci hızlandıran önemli bir mekanizma olabilir ve özellikle alevlenmelerde daha da artar (20). KOAH´da oksidan-antioksidan dengesi, oksidanlar lehine bozulmuştur. Oksidanlar; ekzojen olarak tütün dumanından, inhale partiküllerden ya da endojen olarak fagositlerden ve diğer hücrelerden kaynaklanır. Oksidanlar; akciğer hücrelerini direkt hasara uğratarak, mukus hipersekresyonu yaparak, antiproteazları inaktive ederek, direkt proteazların etkinliğini arttırarak, plazmanın eksüdasyonuna neden olarak, redoks duyarlı transkripsiyon faktörleri üzerinden akciğer inflamasyonunu arttırarak, KOAH hastalarında görülen akciğer patolojisine katkıda bulunurlar.

Benzer şekilde KOAH´da proteaz-antiproteaz dengesizliği mevcuttur. Proteazların akciğer parankiminde önemli bir bağdoku bileşeni olan elastini tahrip etmesinin amfizemin önemli bir özelliği olduğu sanılmaktadır. Bu durum büyük olasılıkla geri dönüşsüz bir süreçtir (1).

Astım ve KOAH´daki inflamasyon öğeleri birbirinden farklı olmakla birlikte ağır astım ve KOAH´daki inflamasyon benzerlik göstermektedir. Bazı KOAH hastalarında astıma benzer biçimde eozinofilik inflamasyon görülürken, bazı sigara içen astım hastalarında KOAH'dakine benzer yapısal değişiklikler gelişebilir (21).

İnflamasyon, fibrozis ve küçük hava yollarındaki eksudanın boyutları, FEV1'deki ve FEV1/FEVC oranındaki azalmayla bağlantılıdır (22). Bu periferik hava yolu obstrüksiyonu ekspirasyon sırasında ilerleyici hava hapsine yol açar, bu da aşırı havalanmayla sonuçlanır. Aşırı havalanma inspiratuar kapasiteyi azaltır, bunun sonucunda fonksiyonel rezidüel kapasite artar (dinamik aşırı havalanma), bu da dispnenin artmasına ve egzersiz kapasitesinin kısıtlanmasına neden olur. Bu faktörler solunum kaslarının kontraktil özelliklerinin bozulmasına katkı yapar; bunun sonucunda lokal proinflamatıar sitokin üretimi artar. Periferik hava yolları üzerine etki eden bronkodilatörler hava hapsini azaltır, böylece akciğer hacmi azalır, semptomlarda ve egzersiz kapasitesinde düzelme sağlanır (23).

KOAH'da lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir (1). Epidermal büyüme faktörü (EGF); goblet hücre hiperplazisi ve aşırı mukus sekresyonu üzerinde önemli rol oynamaktadır. Sigara dumanı gibi uyaranların mukus sekresyonu üzerine etkilerini düzenlemektedir (24).

KOAH'da hastalığın ileri evresinde pulmoner hipertansiyon gelişebilir. KOAH'da pulmoner hipertansiyon prekapiller tiptedir ve pulmoner vasküler direnç artışıyla ilişkilidir. Sigara dumanı ve inflamasyon endotel hücre hasarına ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Endotel fonksiyon bozukluğu vazoaktif faktörler ve büyüme faktörleri arasında dengesizliğe yol açarak damar düz kas hücresi proliferasyonunu tetikler. Endotelin-1 (ET-1), anjiotensin gibi vazokonstriktörler ve nitrik oksit (NO), prostasiklin gibi vazodilatatörler arasındaki denge bozulur. Pulmoner hipertansiyon gelişiminde bir diğer faktör hipoksidir. Akut hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyona neden olurken, kronik hipoksi vasküler yatakta yeniden yapılanmaya (remodeling) yol açar (25).

Akciğer periferindeki inflamasyon, TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak C- reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A, sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Alevlenmeler sırasında bu artış daha da belirgindir. Sistemik inflamasyon iskelet kas atrofisine neden olmakta, komorbid durumları başlatmakta veya hastalığın şiddetini arttırmaktadır.

2.5. Hastalığın Değerlendirilmesi

Kronik öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları ve / veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan hastalarda KOAH düşünülmelidir. Bu klinik bağlamda tanı koyabilmek için spirometri zorunludur; FEV1/FVC'nin < 0.70 olması durumunda kalıcı hava akımı kısıtlanması, dolayısıyla KOAH tanısı doğrulanır. KOAH değerlendirilmesinde hedef, tedaviye ışık tutmak amacıyla hava akımının kısıtlanma derecesi, bunun hastanın sağlık durumu üzerindeki etkisi ve gelecekte karşılaşılabilecek riskleri (alevlenmeler, hastaneye yatırılma ya da ölüm gibi) dahil olmak üzere hastalığın şiddetini belirlemektir. KOAH hastası değerlendirilirken gözönünde bulundurulması gereken dört temel nokta vardır (1).

- Hastanın mevcut semptomlarının derecesi
- Spirometrik anormalliklerin şiddeti
- Alevlenme riski
- Komorbiditelerin varlığı

2.5.1. Semptomların değerlendirilmesi

Ayırt edici KOAH semptomları kronik ve ilerleyici dispne, öksürük ve balgam çıkarmadır**.**

Semptomların değerlendirilmesine yönelik birçok anket formu mevcuttur. GOLD semptomların değerlendirilmesinde, Modified British Medical Research Council (mMRC) ya da KOAH Değerlendirme Testinin (CAT, COPD Assesment Test) kullanılmasını önermektedir. mMRC anketinde yalnız nefes darlığına bağlı engellilik değerlendirilirken; KOAH değerlendirme testi, hastalığın kişinin günlük yaşamı ve iyilik hali üzerindeki etkilerini değerlendirmesi açısından daha kapsamlıdır. mMRC anketi kullanarak dispnenin ölçümü, sağlık durumunun diğer ölçümleriyle oldukça uyumludur ve gelecek mortalite riskini öngörür (1). Tablo 2.2'de mMRC anketi, Tablo 2.3'de CAT testi gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Nefes Darlığının Şiddetini Belirlemede Modifiye MRC (mMRC) Anketi.

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

Tablo 2.3. KOAH Değerlendirme Testi (CAT).

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

Toplam skor hesaplanarak değerlendirilir.

2.5.2. Spirometrik değerlendirme

KOAH'ta solunum fonksiyon testleri; hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde kullanılır (26). KOAH'ta en belirgin bulgu olan ekspiratuar akım hızlarının azalması; spirometrik incelemeler aracılığıyla ayrıntılı olarak incelenebilir (27). Akciğer volümleri Şekil 2.2'de gösterilmiştir.

Soluk Volümü (Tidal Volüm-VT): Sakin solunumda akciğerlere giren ve çıkan gaz hacmidir. Normalde yetişkin sağlıklı bir bireyde 500 ml'dir.

Vital Kapasite (VK): Derin bir inspiryum sonrasında derin ve yavaş bir ekspirasyonla dışarı atılan gaz hacmidir. İnspiratuar kapasite ile ekspiratuar rezerv volümün toplamıdır.

Ekspiratuar Rezerv Volüm (ERV): Sakin solunum sırasında ekspiryum tamamlandıktan sonra derin bir ekspirasyonla rezidüel volüm seviyesine kadar çıkartılan gaz hacmidir. Vital kapasitenin yaklaşık %25'idir.

İnspiratuar Kapasite (İK): Sakin solunum sırasında ekspiryum tamamlandıktan sonra derin bir inspirasyonla akciğerlere alınabilen gaz hacmidir. Soluk volümü ve inspiratuar rezerv volümü içerir. Vital kapasitenin yaklaşık %75'ini oluşturur. KOAH'lı olgularda İK değeri azalır.

Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRK): Sakin solunum sırasında ekspirasyonun bitiminde akciğerler ve hava yollarında bulunan gaz hacmidir. Ekspiratuar rezerv volüm ile rezidüel volümün toplamıdır. İstirahat durumundaki sağlıklı bireyde, solunum kaslarının aktivasyonunun olmadığı ve solunum sisteminin elastik güçlerinin dengede olduğu akciğer volümüdür. KOAH'lı olgularda FRC değeri artar.

Zorlu Vital Kapasite (FVC): Efor kullanılarak derin ve zorlu bir inspirasyonu takiben zorlu, hızlı ve derin bir ekspiryumla akciğerlerden çıkartılabilen gaz hacmidir. FVC sağlıklı kişilerde VK'den en fazla 200 ml daha azdır. Obstrüktif akciğer hastalıklarında, zorlu ekspirasyon sırasında oluşan bronşiyal kollaps nedeni ile FVC ile VK arasındaki fark daha fazladır.

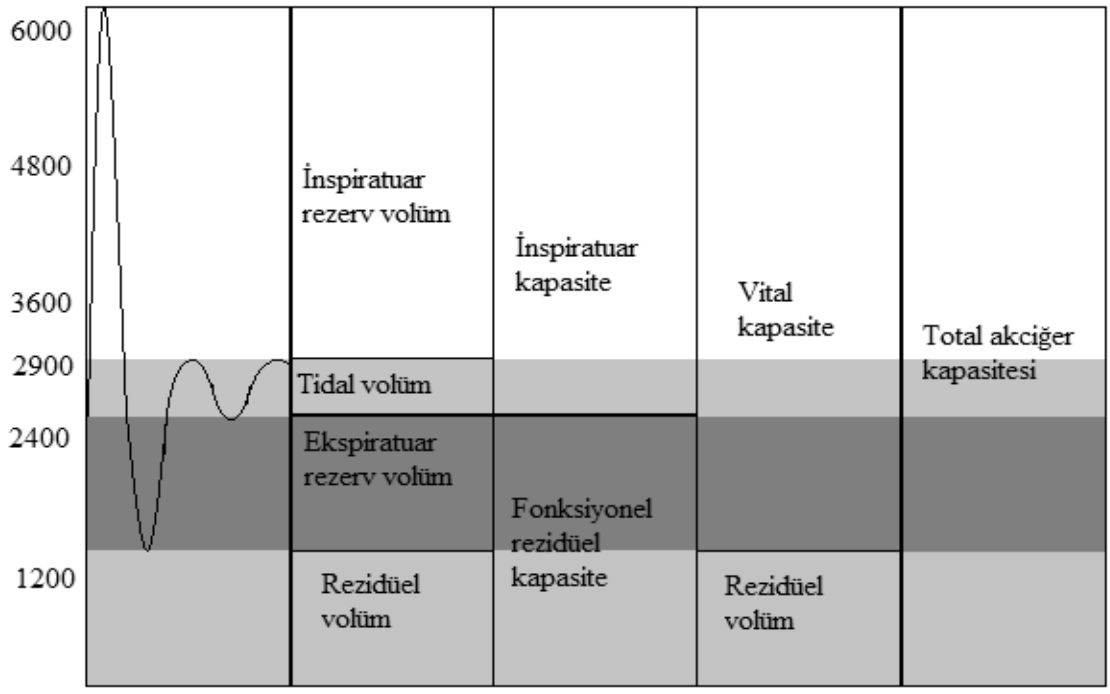
Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV1): Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesi içinde akciğerlerden atılan gaz hacmidir. KOAH'lı olgularda FEV1 değeri düşer.

FEV1/FVC - Tiffeneau Indeksi: FEV1/FVC mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde

obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametredir. FEV1/FVC'nin beklenen değerleri tanımlanmıştır ve yaşla birlikte bu oran giderek azalmaktadır. FEV1/FVC düşük iken FVC düşük değilse KOAH hastalarında olduğu gibi obstrüksiyonu işaret eder. FEV1/FVC normal iken FVC düşük ise restriksiyon, normal değer aralığında ise normal spirogram olarak yorumlanır (28,29,30).

Zirve ekspirasyon akımı (PEF): Tam inspirasyon sonrası maksimum güçle yapılan expirasyonda elde edilen en yüksek akım hızıdır. Test oturur ya da ayakta ancak boyun fleksiyona getirilmeden yapılmalıdır. Üç doğru denemeden en yüksek olanı kaydedilir (31). Özel PEF metreler kullanılarak ölçüm yapılabilir. KOAH tanısı hastalık riski olan kişilerde, bronkodilatatör uygulamayı takiben solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile konur.

Tanı için 400 mikrogram (mcg) salbutamol veya 1000 mcg terbutalin verildikten en az 15-20 dakika sonra ölçülen FEV1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır. Ancak yaşla birlikte bu oran sağlıklı kişilerde de düşebileceği için, ileri yaşlarda KOAH tanısı koyarken dikkatli olunmalıdır (4).



Şekil 2.2. Akciğer volümleri.

2.5.3. Alevlenme riskinin belirlenmesi

Alevlenme riskini belirlemek için, daha önce tedavi edilen alevlenme öyküsü öğrenilmeli ve spirometri kullanılmalıdır. Geçen yıl içinde 2 veya daha fazla alevlenme veya FEV_1 < 50 % (beklenenin) yüksek risk göstergeleridir. GOLD spirometri derecelendirme sistemleri kullanılarak sınıflandırılan hastalara ait veriler; hava akımı kısıtlanması arttıkça alevlenme, hastaneye yatırılma ve ölüm riskinde artış olduğunu göstermektedir. Alevlenmelerin akciğer fonksiyonundaki bozulmayı hızlandırdığı, sağlık durumundaki bozulmayı kötüleştirdiği ve ölüm riskini artırdığı için, alevlenme riski değerlendirmesi genelde kötü sonlanım riski değerlendirmesi olarakta yorumlanabilir (1).

2.5.4. Komorbiditelerin değerlendirilmesi

KOAH genellikle uzun süredir sigara içen orta yaşlılarda geliştiği için hastalarda sigara içme ve yaşlanmaya bağlı başka hastalıklar da sık görülür (32). KOAH´ın kendisinin de kilo kaybı, beslenme anormallikleri, iskelet kası işlev bozukluğu gibi ekstrapulmoner etkileri vardır. KOAH hastalarında sık görülen diğer komorbiditeler; kardiyovasküler hastalık, iskelet kası işlev bozukluğu, depresyon, akciğer kanseri, metabolik sendrom ve osteoporozdur. Komorbiditeler mortalite ve hastaneye yatış üzerine bağımsız etki yapar (33). Bu nedenle bütün KOAH hastalarında komorbiditeler rutin olarak araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.

2.5.5. KOAH'ta birleşik değerlendirme

KOAH´ın hasta üzerindeki etkilerini anlamak için semptomları, spirometrik sınıflandırması ve/veya atak riskinin birlikte değerlendirilmesi gerekir.

İlk olarak semptomlar değerlendirilir. Yukarıda belirtildiği gibi, semptom değerlendirmesinde MRC ya da CAT ölçeği kullanılması ve yüksek semptom düzeyi olarak mMRC'de ≥2 derecesinin ya da CAT sonucunda ≥10 skorunun temel alınması tavsiye edilmektedir. Hastalığın semptomatik etkisini daha kapsamlı değerlendirdiği için CAT skoru tercih edilmektedir; CAT skoru yoksa mMRC skoru da kullanılabilir. Ancak birden fazla ölçek kullanmaya gerek yoktur (1).

- Eğer mMRC 0-1 veya CAT < 10: Daha az semptom (Hasta kategorisi A veya C)
- Eğer mMRC ≥ 2 veya CAT ≥ 10: Daha çok semptom (Hasta kategorisi B veya D)

(C)	(D)
(A)	(B)
mMRC0-1 CAT<10	mMRC≥2 CAT≥10

Semptomlar
(mMRC veya CAT skoru)

Daha sonra alevlenme riski değerlendirilir: Alevlenme riskinin değerlendirilmesinde iki yöntem vardır. Birinci yöntemde GOLD spirometri sınıflaması kullanılır (Bkz. Tablo 2.1).

Diğer yöntemde ise hastanın alevlenme öyküsü temel alınmaktadır ve önceki yılda 2 veya daha fazla alevlenme olması yüksek risk olarak kabul edilmektedir (34).

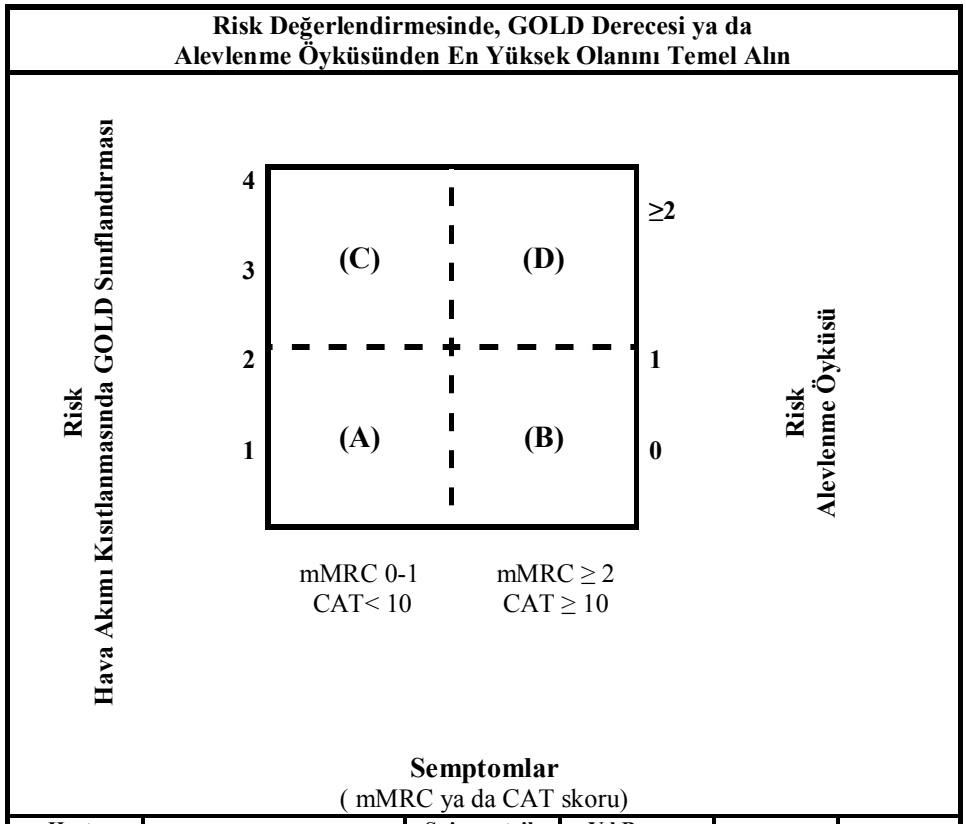
Eğer GOLD 1 veya 2 ve her yıl sadece 0 veya 1 alevlenme: Düşük Risk (A veya B)

Eğer GOLD 3 veya 4 veya her yıl iki veya daha fazla alevlenme: Yüksek Risk (C veya D)

Eğer iki yöntem arasında uyumsuzluk varsa en yüksek riske işaret eden değerlendirme gözönünde bulundurulmalıdır.

Potansiyel komorbidite değerlendirmesiyle birlikte ele alındığında bu yaklaşım KAOH'ın karmaşıklığını azaltmakta ve geçmişte hastalık evrelerini belirlemede kullanılan tek boyutlu hava akımı kısıtlanması analizinden daha iyi yansıtmakta ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı rehberinin temelini oluşturmaktadır (1).

GOLD raporunun eski baskılarında, KOAH tedavisine ilişkin tavsiyelerde yalnızca spirometri temel alınmaktaydı. Oysa hastalık durumunu açıklamada tek başına FEV1 yeterli değildir. Bu nedenle stabil KOAH'taki tedavi stratejisinde her bir hastanın semptomları ve gelecekteki alevlenme riskide gözönünde bulundurulmalıdır. Bu kişiselleştirilmiş değerlendirme Tablo 2.4'de özetlenmektedir.



Hasta Kategorisi	Özellikler	Spirometrik Sınıflandırma	Yıl Başına Alevlenmeler	mMRC	CAT
A	Düşük Risk, Az Semptom	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	<10
B	Düşük Risk, Çok Semptom	GOLD 1-2	≤ 1	≥2	≥10
C	Yüksek Risk, Az Semptom	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	<10
D	Yüksek Risk, Çok Semptom	GOLD 3-4	≥ 2	≥2	≥10

Tablo 2.4. KOAH'ta Semptom / Risk Değerlendirme Modeli.

2.5.6. KOAH hastalarında ek incelemeler

Görüntüleme

Akciğer grafisi, KOAH tanısında yararlı değildir, ancak diğer tanı seçeneklerini dışlama ve eşzamanlı solunum sistemi hastalıkları, iskelet bozuklukları ve kalp hastalıkları gibi önemli komorbiditeleri saptama açısından faydalıdır.

Arter Kan Gazı Analizi (AKG)

KOAH'lı hastalarda en belirgin özellik hipoksemi ve bazı olgularda buna eklenen hiperkapnidir. Hipokseminin en önemli fizyopatolojik nedeni ventilasyon/perfüzyon oranında bozulma ve alveoler hipoventilasyondur. KOAH'lı hastalarda ventilasyon/

perfüzyon oranının dağılımı altta yatan patolojiye göre değişiklikler gösterir. Amfizemde parankim harabiyeti sonucunda perfüzyon bozulur. Bu yüzden hipoksemi ileri dönemlere kadar hafiftir ve hiperkapnide belirgin değildir. Kronik bronşitte ise hava yollarında daralma nedeniyle ventilasyon bozulur. Erken dönemde hipoksemi derinleşir ve hiperkapni de mevcut tabloya eklenir (35).

FEV1 < %50, FEV1 ≤ 1 litre, pulmoner hipertansiyon-kor pulmonale veya solunum yetmezliği ile uyumlu bulgular ve klinik tablo ile örtüşmeyen nefes darlığı durumunda deniz seviyesinde solunan havada SaO_2 < %90 ise AKG incelemesi yapılmalıdır (36). Deniz seviyesinde oda havasında solurken istirahatte alınan AKG'de PaO_2 < 60 mmHg ve/veya $PaCO_2$ > 50 mmHg ise, bu durum solunum yetmezliği olarak tanımlanır (4).

Normal AKG değerleri Tablo 2.5'de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Normal arteriyel kan gazı değerleri.

pH	7.35-7.45	Std HCO_3	22-26 mEq/L (plazma)
$PaCO_2$ (pCO_2)	35-45 mmHg	Aktüel HCO_3	22-26 mEq/L (plazma
PaO_2 (pO_2)	80-100 mmHg	Total CO_2	25-29 mEq/L (kan)
SaO_2 (SO_2)	%95-97	**Baz fazlası**	-2.5 ile +2.5 mEq/L

2.6. Tedavi

KOAH´ın önlenmesi ve tedavisinde maruz kalınan risk faktörlerinin saptanması ve azaltılması önemli adımlardır. Sigara içen herkes bırakmaya teşvik edilmelidir. FEV1 düzeyi hastalığın kişiler üzerine etkisini değerlendirmeye yeterli değildir, bu nedenle de stabil KOAH´ta kişiye özgü semptom değerlendirilmesi ve gelecekteki alevlenme riski de tedavi stratejisine dahil edilmelidir. Tablo 2.6'da kişiselleştirilmiş semptom ve alevlenme riski değerlendirilmesi ışığında başlangıçtaki farmakolojik KOAH tedavisine ilişkin bir model sunulmaktadır. Farmakolojik tedavinin amaçları; hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, semptomların giderilmesi, egzersiz kapasitesinin arttırılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, alevlenme ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi ile mortalitenin azaltılmasıdır. KOAH hastalarında influenza için aşılamayla ciddi hastalık ve ölüm riski azaltılabilir (1).

Tablo 2.6. KOAH´ta farmakolojik tedavinin başlatılması [*].

Hasta Grubu	İlk Seçenek	İkinci Seçenek	Alternatif Tedavi**
A	Kısa etkili antikolinerjik, gereksinime göre ya da Kısa etkili β2 agonist, gereksinime göre	Uzun etkili antikolinerjik ya da Uzun etkili β2 agonist ya da Kısa etkili β2 agonist ve kısa etkili antikolinerjik	Teofilin
B	Uzun etkili antikolinerjik ya da Uzun etkili β2 agonist	Uzun etkili antikolinerjik ve uzun etkili β2 agonist	Kısa etkili β2 agonist ve/veya Kısa etkili antikolinerjik Teofilin
C	İnhale kortikosteroid + uzun etkili β2 agonist ya da Uzun etkili antikolinerjik	Uzun etkili antikolinerjik ve uzun etkili β2 agonist	Fosfodiesteraz-4 inhibitörü Kısa etkili β2 agonist ve/veya Kısa etkili antikolinerjik Teofilin
D	İnhale kortikosteroid + uzun etkili β2 agonist ya da Uzun etkili antikolinerjik	İnhale kortikosteroid ve Uzun etkili antikolinerjik ya da İnhale kortikosteroid + uzun etkili β2 agonist ve Uzun etkili antikolinerjik ya da İnhale kortikosteroid + uzun etkili β2 agonist ve fosfodiesteraz-4 inhibitörü ya da Uzun etkili antikolinerjik ve uzun etkili β2 agonist ya da Uzun etkili antikolinerjik ve fosfodiesteraz-4 inhibitörü	Karbosistein Kısa etkili β2 agonist ve/veya Kısa etkili antikolinerjik Teofilin

* Her bir kutudaki ilaçlar alfabetik sırayla verilmiştir ve mutlak tercih sırasını belirtmemektedir.

** Bu sütundaki ilaçlar tek başına ya da birinci ya da ikinci sütundaki diğer seçeneklerle kombinasyon halinde kullanılabilir.

2.7. KOAH Akut Alevlenme

2.7.1. Tanım ve epidemiyoloji

KOAH atak; hastanın solunumsal semptomlarının normal günlük değişkenliğin ötesinde ve tedavide değişikliğe yol açacak boyutta akut olarak bozulması şeklinde tanımlanır (37). KOAH atak, özellikle dispne, öksürük ve/veya balgam miktarı gibi semptom ve bulguların akut değişikliği ile presente olur (1). KOAH atakta astım atağın aksine FEV1 ve peak flow değerlerinde major düşüşle ilişki şart değildir (19).

Antonisen ve arkadaşları KOAH alevlenmelerini 'nefes darlığında artış, balgam miktarında artış ve/veya pürülansında artış' olarak tanımlamışlardır (38). Alevlenmeler bu belirtilerden bir, iki veya üçünün bir arada olması ve bu semptomlara ilave minör semptomların varlığına göre Tip 1, 2, 3 olarak sınıflandırılmıştır. Antonisen ve arkadaşlarının KOAH alevlenmesi ile ilgili sınıflaması Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Antonisen ve arkadaşlarının KOAH alevlenmesi tanımı.

Tip	Semptomlar	İlave Minör Semptomlar
1	*Nefes darlığında artış *Balgam miktarında artış *Balgam pürülansında artış	
2	***Herhangi ikisi*** *Nefes darlığında artış *Balgam miktarında artış *Balgam pürülansında artış	
3	***Bir semptom ve en az bir minör semptom*** *Nefes darlığında artış *Balgam miktarında artış *Balgam pürülansında artış	*Son 5 günde burun akıntısı veya boğaz ağrısı olması *Başka nedeni olmayan ateş *Artmış hışıltılı solunum *Artmış öksürük *Solunum hızı bazal değerinin üzerinde %20'lik artış *Kalp hızı bazal değerinin üzerinde %20'lik artış

KOAH hastalarında ortalama alevlenme sıklığı 0.8 ile 4 atak/yıl arasında değişmektedir, ancak genel olarak 1.1 ile 2.5 atak/yıl arasında yer almaktadır (39). Ancak hafif şiddette KOAH atağı geçiren hastaların %50'si doktora başvurmaz (40). Ağır KOAH'lı hastalarda hem alevlenme sıklığı, hem de alevlenme şiddeti artmaktadır (39). Yılda iki ya da daha fazla atak geçiren hasta ´sık alevlenme geçiren hasta´ olarak tanımlanır (34). Asıl amacı KOAH alevlenme epidemiyolojisini değerlendirmek olan "Perception of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease" (PERCEIVE) çalışması, 6 ülke dahilinde 83,592 kişinin taranması ile elde edilen 1100 hastayı kapsamaktadır. Bu çalışmada hastaların %89'u bir önceki yıl en az 1 alevlenme geçirmiş ve bu hastaların %21'i alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılmışlardır. Hastaların yıllık alevlenme sayısı ortalama 5.1 olarak bulunmuş, ortalama alevlenme semptom süresi bu çalışmada 10.5 gün olarak saptanmıştır. Yaş ile birlikte alevlenme sıklığı ve süresinde artış görülürken, alevlenme semptom süresinin, 40-60 yaş arası 9.8 gün, 60 yaşın üzerinde 14.4 güne yükseldiği tespit edilmiştir (41).

2.7.2. Risk faktörleri

İleri yaş, KOAH süresi, balgamlı öksürük, son bir yıl içinde alevlenme nedeni ile hastaneye yatış veya önceki iki yılda üç ya da daha fazla alevlenme geçirmiş olmak, artmış bronkodilatör veya kortikosteroid kullanım ihtiyacı antibiyotik kullanımı, eşlik eden bir veya daha fazla komorbid hastalık (iskemik kalp hastalığı, kronik kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, gastroözofagial reflü gibi) varlığı, alevlenme açısından riskli bulunmuştur (39,40). Bunlara ilave olarak, FEV1 değerinin yüksek olması alevlenme riskini azaltmaktadır (40).

2.7.3. Alevlenme nedenleri

KOAH atak pek çok faktörle presipite olabilir. Atak en sık kış aylarında görülür. En yaygın neden viral üst solunum yolu enfeksiyonları ve trakeobronşial enfeksiyonlardır (1). En sık viral etkenler RSV, corona virüs ve influenza virüstür (19). Bronkoskopi çalışmalarında KOAH alevlenmeleri sırasında hastaların en az %50´sinde alt solunum yollarında bakteriler saptanmıştır (42,43). Bu hastaların önemli bir bölümünde hastalığın stabil döneminde de alt solunum yollarında bakteri kolonileri gözlenebilmektedir. Öte yandan, bazı bulgular KOAH atak esnasında bakteri yükünün arttığına (44) ve hasta için yeni olan bakteri suşlarının edinilmesinin KOAH ataklarla ilişkili olduğuna işaret etmektedir (45). Atak esnasında pürülan balgam varlığı atak esnasında ampirik antibiyotik başlamak için yeterli bir endikasyon olabilir. H. influenza, Streptococcus pneumonia ve Moraxella catarhalis atak esnasında görülen en yaygın bakteriyel patojenlerdir (43). GOLD sınıflamasında evre 3 ve 4 hastalarda, Pseudomonas aeruginosa önemli hale gelir. Enfeksiyöz ataklarda başlangıç antibiyotik tedavisine yanıt alınamazsa; balgam kültür ve antibiyotik sensitivite testi uygulanmalıdır (3).

KOAH alevlenmeleri hava kirliliğiyle de tetiklenebilir (46). Hava kirliliği KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %10'undan sorumludur (4).

KOAH ayırıcı tanıda atakları taklit edebilen ve/veya ağırlaştıran pnömoni, pulmoner emboli, konjestif kalp yetmezliği, aritmiler, pnömotoraks, plevral efüzyon gibi hastalıklar üzerinde durulmalı ve varsa bunlar tedavi edilmelidir (37).

Sistolik kan basıncı düşük veya düşme eğilimindeyse ve oksijen tedavisine rağmen oksijen basıncı artırılamıyorsa pulmoner emboliden şüphelenilmelidir (40). KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan olgularda pulmoner tromboemboli sıklığı %18-31 gibi yüksek değerlere ulaşabilmektedir. Bu nedenle hastalara proflaktik dozda subkutan

heparin uygulaması önerilmektedir (4). Alevlenme tedavisinin etkinliği açısından nedeni saptamak önemli olmakla birlikte şiddetli KOAH atakların yaklaşık üçte birinde neden saptanamamaktadır. KOAH hastalarında olası alevlenme nedenleri Tablo 2.8'de gösterilmiştir (40).

Tablo 2.8. Alevlenme nedenleri.

Trakeobronşiyal infeksiyonlar
Hava kirliliği
Pulmoner emboli
Sağ veya sol kalp yetmezliği
Aritmiler
Pnömotoraks
Düzensiz oksijen kullanımı
İlaçlar (hipnotik, trankilizan, diüretikler)
Reflü ve/veya aspirasyon
Metabolik hastalıklar (diyabetes mellitus, elektrolit dengesizlikleri)
Beslenme bozukluğu
Son dönem solunum hastalığı

2.7.4. Atağın değerlendirilmesi

KOAH alevlenmeleri şu nedenlerle önemlidir:

- Hastanın yaşamını olumsuz etkiler (47).
- Semptomlar ve akciğer fonksiyonu üzerindeki etkileri birkaç hafta sürer (48).
- Akciğer fonksiyonundaki azalmayı hızlandırır (49).
- Özellikle hastaneye yatırılması gereken hastalarda mortaliteyle önemli derecede ilişkilidir.
- Sosyoekonomik maliyeti yüksektir (50).

Hastanın tıbbi hikayesi, hastalık şiddetinin klinik bulguları ve laboratuar testleri ile atak değerlendirilir.

Medikal öyküde; havayolu kısıtlığının derecesi, kötüleşme süresi, yeni semptomlar, önceki atakların sayısı (hastaneye yatışlar), komorbiditeleri, tedavi rejimi, geçmiş mekanik ventilasyon uygulanma öyküsü sorgulanır.

Atak esnasında hastalık şiddetini değerlendiriken; yardımcı solunum kasları kullanımı, paradoksal göğüs duvarı hareketi, artan veya yeni başlayan santral siyanoz, periferal ödem gelişmesi, hemodinamik instabilite, kötüleşen mental durum sorgulanmalıdır. Bu bulguların varlığı ağır alevlenme varlığına işaret eder (1). Alevlenme şiddeti değerlendirilirken öncelikle alevlenme öncesi tıbbi durumun iyi bir şekilde sorgulanması gerekir. Böylece alevlenme sırasındaki semptom ve bulguların şiddeti daha iyi anlaşılır. Hastanın alevlenme öncesi yapılan testlerine göre değişim, alevlenme sırasındaki testlerin mutlak değerlerinden daha önemlidir (40).

Atağın şiddetini değerlendirmede dikkate alınabilecek testler:

- Pulse oksimetre izlemde ve/veya ilave oksijen tedavisini ayarlamada faydalıdır.
- Akciğer grafisi alternatif tanıları dışlamada faydalıdır
- EKG, birlikte görülebilen kardiyak patolojilerin tanısında yardımcıdır.
- Tam kan sayımı; polisitemi, anemi veya lökositozu tanımlamada yardımcıdır
- Başlangıç antibiyotik tedavisine yanıt alınamazsa; balgam kültür ve antibiyotik sensitivite testi istenmelidir
- Elektrolit bozukluğu ve hiperglisemi gibi biyokimyasal test anormallikleri atakla ilişkili olabilir. Bununla birlikte bu anormalliklerin hastaların komorbiditelerinden dolayı da olabildiği akılda tutulmalıdır.
- Spirometri, atak esnasında uygulanması ve doğru ölçüm yapmanın zorluğu nedeniyle önerilmemektedir.

KOAH alevlenmesi şiddetinin değerlendirilmesinde, farklı öneriler vardır. ATS/ERS tarafından hafiften ağıra doğru düzey I, II ve III olarak gruplandırılma, tanısal işlemlerin ve tedavi yerinin seçiminde yol göstermektedir (Tablo 2.9 ve Tablo 2.10) (4).

Diğer bir sınıflama önerisi, Antonisen ve arkadaşlarınca yapılmıştır (Tablo 2.7). Bu sınıflama antibiyotik tedavi endikasyonunun belirlenmesinde kullanılmaktadır (38).

Tablo 2.9. KOAH alevlenmelerinin gruplandırılması.

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

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

Tablo 2.10. KOAH alevlenme şiddetine göre önerilen tanısal işlemler.

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

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

2.7.5. KOAH akut alevlenme tedavisi

KOAH atağında tedavinin hedefi atağa etki etmek ve daha sonraki atakları önlemektir (51). Sigaranın bırakılması, influenza, pnömokok aşılaması, uzun etkili bronkodilatör tedavisi, inhale kortikosteroid, fosfodiesteraz-4 inhibitörleri gibi tedaviler atak sayısını ve hastaneye yatışı azaltabilir (1). KOAH´ın yükünü azaltmak için önleme, erken tanı ve atakların hızla tedavisi hayati önem taşır (52).

Farmakolojik tedavi

KOAH atakta en sık üç çeşit medikasyon kullanılır. Bu medikasyonlar bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir. Sistemik kortikosteroidler ve antibiyotikler; iyileşme zamanını kısaltabilir, akciğer fonksiyonlarında (FEV1) ve arteryel hipoksemide (PaO_2) iyileşme sağlayabilir, erken relaps riskini, hastanede kalış süresini azaltabilirler (1).

Bronkodilatör tedavi

KOAH alevlenmelerinde bronkodilatasyon amacıyla kullanılan ilaçlar β2-agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinlerdir (53).

β_2-Adrenerjik Agonistler

β_2-adrenoreseptörler trakeadan terminal bronşiyollere kadar tüm hava yolu düz kaslarında bulunur (53). Yeteri sayıda kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen bronkodilatör tedavide kısa etkili inhaler ß2 agonistler yalnız veya kısa etkili antikolinerjiklerle birlikte tercih edilir (kanıt düzeyi c) (3). Kısa etkili β_2 agonistlerin (SABA- Short Acting Beta Agonists) etkileri inhalasyon yoluyla dakikalar içinde başlamakta, 15-30 dakikada maksimum düzeye ulaştıktan sonra 4-6 saat devam etmektedir. Düzenli kullanımdan çok, gereğinde kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaları önerilmektedir (4).

Uzun etkili β_2 agonistlerden (LABA- Long Acting Beta Agonists) "Salmeterol" parsiyel agonist, "Formoterol" tam agonist olup etkileri en az 12 saat sürmektedir. KOAH'da tek doz ile yapılan çalışmalar, formoterol ve salmeterolün benzer bronkodilatatör etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Formoterol ve salmeterol ile yapılan çalışmalarda uzun etkili β_2 agonistlerin bazal akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı, semptomları azalttığı, egzersiz kapasitesini arttırdığı, solunum fonksiyon parametrelerinde artış sağladığı, alevlenmeleri azalttığı ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (4).

Temel yan etki beta adrenerjik reseptörlerin direkt stimülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan tremordur. Taşikardi, QT aralığında uzama en sık tanımlanmış kardiyak yan etkilerdir. Oral formlarda yan etkilerin daha fazla görülmesi nedeniyle, öncelikle inhalasyon preparatları tercih edilmelidir (4).

Antikolinerjikler

KOAH'ta hava yolu obstrüksiyonunun geri döndürülebilir bileşenlerinden en önemlisi vagal tonustur (4). Hava yollarındaki otonom sinir sistemi innervasyonunun büyük bölümü N. vagus tarafından sağlanır. Çeşitli uyarılarla parasempatik aktivitenin artırılması bronşlarda daralmaya neden olur. Parasempatik sistemin sinir uçlarındaki transmitteri asetilkolindir. Parasempatik sistemin reseptörleri nikotinik ve muskarinik reseptörlerdir. Nikotinik reseptörler halen kullanılan antikolinerjik ilaçlardan belirgin şekilde etkilenmezler. Muskarinik reseptörler daha çok postganglionik parasempatik sinirler tarafından innerve edilen efektör hücrelerde bulunurlar. Bunların 5 alt tipi olmakla beraber akciğerde 3 tanesi bulunmaktadır. M1 ve M3 reseptörlerin uyarılması bronkokonstrüksiyona ve sekresyon artışına neden olur. M2 reseptörlerin uyarılması ise asetilkolin oluşumunu engelleyerek bronkokonstrüksiyonu önler. Günümüzde kullanılmakta olan ipratropium, oksitropium, tiotropium ve araştırma aşamasındaki telenzepin ve tikuizium ise kuarterner amonyum bileşikleri olup, yağda çözünmediklerinden biyolojik bariyerleri geçmeleri zordur. Bu nedenle emilimleri az olduğundan sistemik yan etkileri de daha azdır. Antikolinerjik ilaçların yan etkileri, paradoksal bronkokonstrüksiyon, glokom, acı tat, ağız kuruluğu, idrar yapmada zorluk ve kabızlıktır (53).

Kısa etkili antikolinerjik ipratropium bromür: M_1, M_2 ve M_3 reseptörlerinin seçici olmayan bir antagonistidir. Etkisi 30-60 dakikada başlar, 1-2 saat içinde maksimum düzeye ulaşır ve 6-8 saatte sonlanır. Doz-yanıt ilişkisi altı sıkıma kadar devam eder (4).

Uzun etkili antikolinerjik tiotropium M_2 reseptörden hızla ayrılır ve M_1 ve M_3 reseptörlerde daha selektif bir antagonizma oluşturur. Bu reseptörlerden yavaşça ayrılması sayesinde 36 saate kadar uzun süreli bronkodilatasyon sağlar. Etki başlangıcı ortalama 30 dakika olup zirve etkisi yaklaşık 3 saat sürer. Sürekli alındığında etkisi 7 günde maksimuma ulaşır (4). Tiotropium alevlenmeleri ve alevlenme ile hastaneye yatışları azaltır, semptomlarda iyileşme sağlar (kanıt düzeyi A) (54) ve pulmoner rehabilitasyonun etkisini artırır (kanıt düzeyi B) (55).

Metilksantinler

Fosfodiesteraz enzim inhibisyonu, adenozin reseptör antagonizması, adrenal medulladan adrenalin sekresyonunu artırma, inflamatuar mediatör ve intrasellüler kalsiyum salınımının inhibisyonu gibi mekanizmalarla etkili oldukları ileri sürülmektedir.

Teofilin ayrıca histon deasilazı aktive ederek glukokortikoidlerin KOAH'taki anti-inflamatuar etkilerini artırmaktadır. Teofilinin dispne hissini azaltma, pulmoner arter basınç ve rezistansı ile sağ ve sol ventrikül diyastol sonu basıncında düşme, ejeksiyon fraksiyonunda artma, bronkodilatasyon, diafragma kas gücünde artış ve solunum kas yorgunluğunda gecikme sağladığını gösteren çalışmalar vardır (53).

Metilksantinlerin önemli yan etkileri bulantı, kusma, baş ağrısı, huzursuzluk, gastro-özofagial reflü, diürez, aritmi (plazma düzeyi >20 mg/L) ve epileptik ataklardır (plazma düzeyi >30 mg/L) (53). İntravenöz metilksantinler (teofilin veya aminofilin) 2. basamak tedavide sadece kısa etkili bronkodilatörlere yanıtsız seçilmiş hastalarda düşünülmelidir (kanıt düzeyi B) (56).

Kortikosteroidler

KOAH atakta sistemik kortikosteroidler iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonunu (FEV1) ve arteryel hipoksemiyi (PaO_2) iyileştirir (kanıt düzeyi A). Aynı zamanda erken relaps riskini, hastanede kalış süresini azaltır (57). Prednizolon 10-14 gün boyunca günde 30-40 mg önerilir (kanıt düzeyi D). Oral tedavi tercih edilir (58). Atağın tedavisinde tek başına nebülize budesonid oral kortikosteroide alternatif olabilir (59).

Antibiyotikler

KOAH atakta viral veya bakteriyel ajanlar rol almasına rağmen, atakta antibiyotik kullanmak halen tartışmalıdır. KOAH ataktaki hastalarda antibiyotik önerisi ve kanıt düzeyleri şu şekildedir (60).

- Üç kardinal semptom da (dispnede artma, balgam miktarında artma, balgam pürülansında artma) mevcutsa (kanıt düzeyi B),
- İki kardinal semptom var ve bunlardan biri balgam pürülansında artmaysa (kanıt düzeyi C)
- İnvaziv ya da non invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı varsa (kanıt düzeyi B)

Önerilen antibiyoterapi süresi genellikle 5-10 gündür. Antibiyotik seçimi lokal bakteriyel rezistansa göre yapılmalıdır. Genellikle başlangıç ampirik tedavi aminopenisilin +/- klavulanik asit, makrolid veya tetrasiklindir. Hafif alevlenme geçiren ve risk faktörü olmayan hastalarda oral olarak beta-laktam antibiyotikler (penisilin, ampisilin, amoksisilin) kullanılabilir. Alternatif olarak betalaktam/betalaktamaz inhibitörü (ko-amoksiklav gibi), makrolidler (klaritromisin, azitromisin), 2. veya 3. kuşak

sefalosporinler kullanılabilir. Orta derecede alevlenme geçiren hastalarda oral yolla beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (ko-amoksiklav gibi), alternatif olarak da levofloksasin, moksifloksasin gibi florokinolonlar kullanılabilir. Bu antibiyotikler ve 2. ya da 3. kuşak sefalosporinler intravenöz olarak da uygulanabilir. Şiddetli alevlenme geçiren ve psödomonasa bağlı enfeksiyon riski olan hastalarda oral veya parenteral yolla siprofloksasin, levofloksasin veya parenteral yolla P. aeruginosa'ya karşı etkili beta-laktamların kullanılması uygun olur (53). Sık alevlenme, şiddetli hava akımı kısıtlanması (61) ve/veya mekanik ventilasyon gerektiren alevlenme gelişen hastalarda (44) gram negatif bakteriler (örn: psödomonas türleri) ya da başlangıçtaki antibiyoterapiye dirençli patojenler bulunabileceği için balgam ya da akciğerden alınan diğer örneklerin kültürü yapılmalıdır. Dispnenin ve balgam pürülansının azalması klinik başarıyı düşündürür.

Oksijen tedavisi

Ek oksijen tedavisi hastanın hedef satürasyonu %88-92 olacak şekilde titre edilerek verilmelidir. Yüksek dozlarda oksijen tedavisi karbondioksit birikimi ve asidoza neden olabilir (62). Oksijen tedavisi başladıktan 30-60 dakika sonra AKG ile değerlendirilmelidir. Venturi maskeleri (yüksek akımlı cihazlar), nazal kanüllerden daha doğru ve daha kontrollü oksijen uygulamasına olanak verir (3). Kronik solunum yetmezliği olan ve istirahat halinde şiddetli hipoksemisi olan hastalarda günde 15 saat ve üzerinde uzun süreli oksijen tedavisinin KOAH'ta sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir (kanıt düzeyi B) (63).

Tablo 2.11. KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı/erken nüks için risk faktörleri (4).

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

2.7.6. KOAH akut alevlenme yatış ve taburculuk kriterleri

Atağın şiddetine ve/veya altta yatan hastalığın şiddetine bağlı olarak hastalar ayaktan izlenebilir veya hastaneye yatırılabilir. Atakla gelen hastaların %80'den fazlası ayaktan bronkodilatör, kortikosteroid ve antibiyotik tedavisiyle izlenebilir (34).

KOAH alevlenmesi ile başvuran ve değerlendirme sonucunda evde tedavisine karar verilen hastanın öncelikle bronkodilatör tedavisi düzenlenir. Önceden bronkodilatör kullanmayan hastalarda ölçülü doz inhaler ile kısa etkili bir β_2-agonist ile tedaviye başlanabilir. Daha önceden kullanıyorsa bu durumda ilacın dozu ve sıklığı artırılır. Tedaviye yeterince yanıt alınamadığında tedaviye antikolinerjik eklenir; önceden kullanıyorsa dozu ve sıklığı artırılır. Evde tedavi edilebilecek hastalarda bu ilaçların nebülizer ile kullanımına genellikle gerek duyulmaz. Bronkodilatör ilacın spacer ile birlikte kullanılan ölçülü doz inhaler veya nebülizatörle verilmesinde etkinlik açısından fark yoktur (53).

Evde tedavisi uygun olan hastalarda inhale steroid başlanabilir veya kullanıyorsa dozu artırılabilir; spacer kullanımı ve yeterli dozun verilmesi bu tip hastaların çoğunda etkili olur (53). FEV1'i beklenenin %50'sinden düşük olan hastalarda oral steroid kullanılabilir (1). Sistemik steroid doz ve süresi hakkında kesinleşmiş bir bilgi olmamakla beraber 30-40 mg/gün prednizolonun 7-10 gün kullanılması uygundur (36).

Tablo 2.12. KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburculuk kriterleri.

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

Hastanede tedavi

Hasta acil servise başvurduğunda ilk olarak destek oksijen tedavisine başlanmalı ve atağın yaşamı tehdit edici olup olmadığını karar verilmelidir. Eğer böyle bir durum sözkonusu ise yoğun bakım desteği sağlanmalıdır. Hastaneye yatış endikasyonları Tablo 2.13'de belirtilmiştir (1). Oksijen tedavisinin amacı yeterli oksijenasyonun (PaO_2 > 60 mmHg veya SaO_2 %90) sağlanmasıdır (4).

KOAH alevlenmelerinde kısa etkili bronkodilatatörler kullanılır. Hastanedeki tedavide de hastanın önceden almakta olduğu bronkodilatatörlerin dozu ve/veya sıklığı arttırılır. Doz artırımı sırasında hastalar yan etkiler açısından yakından izlenmelidir. Ağır

alevlenmelerde ve yeterli inhalasyon yapamayacak durumda olan hastalarda nebülize form tercih edilmelidir (4). Tedaviye β_2-agonist ile başlanabilir. β_2-agonistlerin yetersiz kaldığı durumlarda ipratropium bromür tedaviye eklenir. β_2-agonistler veya antikolinerjiklerden birinin tercih edilmesini destekleyen yeterli veri yoktur (53).

Tedavi rehberlerinde yan etkileri dikkatli takip edilmek koşuluyla şiddetli alevlenmelerde intravenöz aminofilin uygulamasının tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Aminofilin serum düzeyi 8-12 μg/ml olacak şekilde verilir. Önceden kullanmayanlarda 30 dakikada verilen 5-6 mg/kg yükleme dozu uygulanır, daha sonra 0.5 mg/kg/saat olarak idame dozu ayarlanır. Önceden kullananlarda ve klirensi azaltacak bir durum varlığında yükleme dozu ve idame dozu azaltılır (53).

Sistemik kortikosteroidlerin (tercihan oral prednizolon) 7-10 gün süresince 30-40 mg/gün dozda önemli kontrendikasyonun bulunmadığı çoğu olguda kullanılması önerilmektedir. Daha uzun süreli kortikosteroid kullanımının olumlu etkisinin olmadığı aksine yan etki riskinin arttığı bildirilmiştir (36).

Özellikle hastanede tedavisi gereken hastalarda sıvı dengesinin ve gerekiyorsa beslenme desteğinin sağlanması, immobil, polisitemik ve dehidrate hastalarda tromboemboli profilaksisi ve gerekirse tedavisinin yapılması uygundur (53). Daha önce hastaneye yatırılmış olma, oral kortikosteroidler, uzun süreli oksijen tedavisi, yaşam kalitesinin kötü olması, rutin fiziksel aktivite yapmamanın yeniden hastaneye yatırılma açısından öngörücü olduğu belirlenmiştir (64). Hastaneye yatışta respiratuar asidozu olan hastaların hastane içi mortaliteleri yaklaşık %10'dur (65). Mekanik ventilasyon uygulanması gereken hastalarda taburcu edildikten sonraki bir yıllık mortalite %40'a çıkar.

Tablo 2.13. Hastaneye yatış endikasyonları.

Semptomların şiddetinde belirgin artış, örneğin ani gelişen istirahat dispnesi
Altta yatan şiddetli KOAH
Yeni başlayan fizik muayene bulguları (siyanoz, periferik ödem vs.)
Başlangıç atak tedavisine yetersiz yanıt
Kalp yetmezliği, yeni başlayan aritmi vs. gibi komorbiditelerin varlığı
Sık atak varlığı
İleri yaş
Evde yetersiz bakım

Tablo 2.14. KOAH alevlenmelerinde yoğun bakıma yatış endikasyonları.

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

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV)

NİMV uygulaması, solunumsal asidozu iyileştirir, solunum sayısını, ventilatörle ilişkili komplikasyonları ve hastanede kalış süresini azaltır (kanıt düzeyi A). NİMV ile mortalite ve entübasyon ihtiyacı azalır (kanıt düzeyi A) (66).

Tablo 2.15. Noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları (3).

Solunumsal asidozun varlığı (pH ≤7.35 ve/veya $PaCO_2 \geq$ 45mmHg)
Şiddetli dispne varlığı
Artmış solunum işini gösteren bulgular (yardımcı solunum kaslarının kullanılması, abdomenin paradoksal hareketi, interkostal çekilmeler)

Tablo 2.16. NİMV için kontrendikasyon yaratan durumlar (3).

Solunumun durması
Stabil olmayan kardiyovasküler durum (hipotansiyon, aritmi, miyokard enfarktüsü)
Bilinç durum değişikliği veya uyumsuzluk
Yapışkan ya da koyu sekresyon veya aspirasyon riskinin yüksek olması
Yakın zamanda yüz cerrahisi ya da gastrointestinal cerrahi, kafa ve yüz travması varlığı
Diğer (Nazofarenks anomalileri, yanık ve aşırı obezite)

Hiperkapniye bağlı bilinç bozukluğu NİMV uygulaması için kontrendikasyon değildir. NİMV başarısı, 1-2. ve 4-6. saatlerde alınan AKG'ları ve hastanın kliniği ile değerlendirilmelidir. Solunumsal asidozun düzelmesi ve nefes darlığının gerilemesi NİMV'nin başarılı olduğunu gösterir (4).

İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV)

İMV endikasyonları Tablo 2.17'de gösterilmiştir.

Tablo 2.17. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.

NİMV başarısızlığı (veya bunun için uygun olmaması)
Masif aspirasyon varlığı
Hayatı tehdit eden hipoksemi varlığı
Yanıtsızlıkla birlikte kalp hızı <50 /dk
Solunumsal veya kardiyak arrest varlığı
Bozulmuş mental durum varlığı
Respiratuar sekresyonları kalıcı olarak temizleyememe durumu
Kardiyovasküler komplikasyonlar (ciddi ventriküler aritmiler, vazoaktif ilaçlar ve sıvıya yanıtsız hemodinamik instabilite)

İMV uygulanan hastalarda görülebilecek önemli riskler arasında ventilatörle ilişkili pnömoni, barotravma ve spontan solunuma geçişin başarısız olması bulunmaktadır.

KOAH atakta mortalite riski; solunumsal asidoz gelişmesi, önemli komorbiditelerin varlığı ve ventilasyon desteği gereksinimi ile yakından ilişkilidir (65).

2.8. Nitrik Oksit (NO)

Hava yolu hastalıklarının bazılarının patogenezinde hava yolu inflamasyonunun önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklardaki inflamasyonun gösterilmesinde en değerli yöntem bronşiyal biyopsi örneklerinin değerlendirilmesidir. Biyopsi dışında, bronkoalveoler lavaj sıvısının incelenmesi, bronş aşırı duyarlılığı testleri inflamasyonun gösterilmesinde kullanılan diğer yöntemlerdir. Ancak, bu invazif yöntemlerle ilgili zorluklar ve hücresel inflamasyon ile fonksiyonel inflamasyon arasındaki zayıf korelasyon, otoriteleri hava yolu inflamasyonunun izlenmesinde invazif olmayan yöntemler geliştirmeye yönlendirmiştir. İnvazif olmayan bu yöntemlerden birisi, indükte balgam incelemeleri iken, diğeri ise soluk havasının çeşitli belirteçler açısından incelenmesidir. Soluk havasının analizi; solunum sistemi inflamasyonunun ölçümü ve monitörizasyonu için potansiyel değerli noninvaziv bir yöntemdir. İnflamasyonun izlenmesinin klinik olarak en önemli olduğu hastalık bronşial astımdır. Bu nedenle, bu konudaki çalışmaların çoğu astımdaki inflamasyonun izlenmesine yönelik yapılmıştır. Nitrik oksit solunum sistemi inflamasyonu açısından şimdiye kadar çalışılmış en bilinen belirteçtir (67).

Ekspirasyon havasında NO'nun varlığı Lars Gustafsson ve ark. tarafından ilk kez 1991'de tariflendikten sonra, NO ölçümüne olan ilgi artmıştır. Bundan sonra birkaç yıl içinde, astımlı hastalarda ekspirasyon havasında NO düzeyinin artmış olduğunun yayınlanması ile bu basit ve noninvaziv yöntemin astım değerlendirilmesinde kullanılabileceği görüşü gündeme gelmiştir (68).

NO; nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla sentez edilir. Değişik izoformları olan NOS enzimi, yarı-esansiyel bir aminoasit olan L-Arginin'i, L-Sitruline kataliz ederken NO, sentez edilir (69). NOS enziminin 2 temel izoformu vardır. Bunlardan birincisi hücrelerde yapısal olarak bazal bir düzeyde bulunan cNOS (constitutive/yapısal-NOS), ikincisi ise bazı uyarılardan sonra yapılıp aktivasyon kazanan iNOS'dur (inducible/indüklenebilir-NOS) (70). cNOS aracılığıyla epitel hücresi, endotel hücresi, bazı nöronlar, trombosit ve mast hücrelerinde kısa sürede ve az miktarda sentezlenen NO, guanilat siklazı aktive ederek, bronş ve damar düz kas gevşemesi, trombosit agregasyon inhibisyonu, nörotransmisyon gibi bazı fizyolojik olayların düzenlenmesinde rol oynar.

iNOS ise hücrelerde bazal düzeyde bulunmaz, IL-1, TNF-α, IFN-γ gibi sitokinler, endotoksin ve lipopolisakkaritlerin uyarısı ile sentezlenir. iNOS aracılığıyla sentezlenen NO, cNOS'a göre çok daha fazla miktardadır. NO sentezi akciğerlerde makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, fibroblastlar, düz kas hücreleri, endotel ve epitel hücrelerinde yapılabilmektedir. Astım hastalarında inflamatuar hücrelerden açığa çıkan sitokinler aracılığı ile iNOS aktive olur ve yüksek konsantrasyonda NO sentezlenir. Ortamda NO konsantrasyonunun artmasının cNOS'un inhibisyonuna ve guanilat siklazın desensitizasyonuna neden olup cNOS'un sağladığı bronkodilatör yanıtı kırıp bronkokonstriksiyona neden olduğu düşünülmektedir. Yüksek düzeyde NO'un CD4 lenfositlerin Th2 olarak farklılaşmasında da rolü olabileceği düşünülmektedir (71). Endojen nitrik oksitin havayolunun fizyolojik regülasyonunda anahtar rolü olduğuna dair giderek artan kanıtlar mevcuttur (25). Astımlı hastalarda bronş biyopsilerinde inflamasyonlu bölgelerde epitelde iNOS ekspirasyonunun gösterilmesi de astımda inflamasyon ile ekspirasyon havasındaki NO (e-NO) arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (72). Normal sigara içicileri ile kıyaslandığında, KOAH hastalarındaki hastalık progresyonuna katkıda bulunan durumun bu artan iNOS olabileceği düşünülmektedir (73).

e-NO, astımda detaylı olarak araştırılmış ve eozinofilik hava yolu inflamasyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. European Respiratory Society ve American Thoracic Society astım hastalarında e-NO ölçümünü önermektedir (74). Ayrıca e-NO değerlerinin astımlı hastalarda semptom sıklığı, kısa etkili beta agonist kullanım sıklığı ile iyi korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. Ağır astımlı hastalarda, semptom skorları ile e-NO'nun solunum fonksiyon testi parametrelerinden daha iyi bir korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir (75). e-NO'nun astımlı hastalarda antiinflamatuar tedavinin izlenmesinde de kullanılabileceği belirtilmiştir (76). Steroid tedavisi ile e-NO değerlerinde doza bağımlı düşme olduğu gösterilmiştir (77). Steroid tedavisine çok duyarlı olan e-NO'nun nebülizer steroid tedavisinden sonra 6 saat, inhaler steroid tedavisinden sonra da 2-3 gün içinde düşüş gösterdiği belirlenmiştir (78).

Stabil KOAH ve kronik bronşitte ise; e-NO seviyeleri, sigara içen veya içmeyen astım hastalarından düşüktür ve normal kişilerden farklı değildir. Beraberinde astım olan KOAH hastalarında kortikosteroide yanıt belirgindir, bu hastalarda e-NO düzeyi de artmıştır. Bu önermeye göre e-NO düzeyi; KOAH hastalarının uzun etkili inhale kortikosteroid tedaviye yanıtını öngörmede faydalı olabilir (79).

Stabil olmayan KOAH hastaları, stabil olan hastalarla kıyaslandığında yüksek e-NO seviyelerine sahiptir. Bu durum artmış nötrofilik inflamasyon ve oksidan/antioksidan dengesizliğiyle açıklanabilir. e-NO ölçümünün; inflamasyonun, KOAH hastalık progresyonunun ve antiinflamatuar yanıtın monitörizasyonunda faydalı olduğu söylenmiştir (80). Yapılan bir çalışmada stabil KOAH hastalarında inhale steroid tedavisinden sonra e-NO değerlerinin düştüğü gösterilmiştir (81).

Başka bazı çalışmalarda da ise, e-NO ölçümünün; KOAH hastalarında daha az yararlı olduğu ve ölçülen değerlerin atak haricinde genellikle normal ya da hafif yüksek olduğu şeklinde raporlanmıştır (82).

NO ölçümü noninvaziv, kolay ve tekrarlanabilir bir uygulamadır. Hastalar portabl NO ölçüm cihazını evde kullanarak hemen tedaviye başlayıp atağın iyileşmesini hızlandırabilir (83). Portabl cihazlarla ölçüm yapılarak elde edilen e-NO düzeyleri kullanılarak KOAH alevlenmesi erken tanınabilir ve akciğerdeki inflamasyonun rezolüsyonunu takip edilebilir. Laurentiis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ayaktan takip olan KOAH hastalarında e-NO'nun bir yıllık ölçümlerine bakılmış ve e-NO değerleri ile hastalık alevlenme sıklığı arasında önemli ilişki bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları e-NO değerlerinin KOAH hastalarında sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu göstermiştir.

Hava yollarında NO üretimiyle ilgili bilgiler ve ekspirasyon havasındaki NO konsantrasyonunu etkileyen faktörler ortaya konduktan sonra, e-NO ölçüm yöntemleri son yıllarda gelişmiştir. Çok merkezli çalışmaların yapılabilmesi için farklı merkezlerde yapılan ölçümlerin standardizasyonu gerekliliği gündeme gelmiştir. Bu konuda Avrupa Solunum Derneği'nin (ERS) başlattığı çalışmalar ile Amerikan Toraks Derneği'nin (ATS) çalışmaları, metodolojiye rehber olacak şekilde yayınlanmıştır (84,85). e-NO ölçümü kemoluminisans analizör ile yapılmaktadır. Ölçüm, analizör içinde ekspirasyon havasındaki NO ile ozon gazının fotokimyasal reaksiyonu esasına dayanır. e-NO değerleri bazı faktörlerden etkilenebilir. Ölçüm öncesi ağız çalkalanmalıdır. NO'nun bir diğer kaynağı enzimatik olmayan mekanizma ile orofarenkste yapılan NO'dur. Tüketilen marul ve ıspanak gibi yeşil sebzelerde bol miktarda bulunan nitrat ve nitrit indirgenerek NO oluşumuna neden olur. Nazal NO konsantrasyonu, alt solunum yoluyla kıyaslandığında daha yüksek miktardadır (86).

Ekshale ve nazal NO sağlıklı kişilerde yaş, cinsiyet ve akciğer fonksiyonundan bağımsızdır.

Ölçümler sağlıklı kişilerde tekrarlanabilir ve önemli diurnal varyasyon kanıtlanmamıştır İntravenöz, inhale ya da oral L-arginine (NOS substratı), NO, ozon, chlorine dioksit gibi çevresel faktörlerin e-NO seviyelerini artırdığı tespit edilmiştir. Nebulize L-NMMA ve L-NAME (NOS nonspesifik inhibitörü); ekshale ve nazal NO düzeylerini azaltır (79). Bronkodilatör etkili ß agonistler e-NO´i artırırken, bronkokonstrüksiyon azaltır (87). Tekrarlanan spirometri testleri, fiziksel egzersiz, balgam indüksiyonu e-NO´yu geçici olarak azaltabilir, mensturial siklusun farklı fazları e-NO´yu etkileyebilir. Sigara ve alkol alımı e-NO düzeyini azaltır (79).

e-NO düzeyleri diğer bazı hastalıklardan etkilenebilmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonları ekshale ve nazal NO düzeylerini anlamlı şekilde artırır (79). Sıklıkla KOAH'da, atağı tetikleyen nezlenin başlangıcında soluk havasındaki nitrik oksit artmıştır (88). Ayrıca pulmoner tüberkülozlu hastalarda NO düzeylerinin arttığı ve antitüberküloz tedavi ile düştüğü gösterilmiştir (89). Bronşiektazili hastalarda hastalığın yaygınlığı ile orantılı olarak NO düzeylerinin arttığı, e-NO ile BT skorları arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (90). Pulmoner fibroziste hastalık aktivitesi (BAL hücre sayısı) ile orantılı olarak e-NO yüksekliği bulunmuştur (91). Kor pumonale olan KOAH hastaları düşük e-NO seviyelerine sahiptir ki bu bozulmuş endotelyal NO salınımını yansıtır (79). Kistik fibrozis ve HIV infeksiyonunda düşük e-NO değerleri tanımlanmıştır (92,93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu ileriye dönük kesitsel klinik çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisinde 19 Aralık 2011 ile 7 Aralık 2012 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu´ndan onay alındı. Çalışmaya alınacak hastalardan imzalı onam formu alındı. Çalışma öncesi acil serviste çalışan ve çalışmayı yürütecek akademik personel çalışma formu ve e-NO ölçüm için kullanılacak olan cihazın kullanımı konusunda bilgilendirildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

1. 18 yaş üzerinde olan
2. KOAH akut atak ile acil servise başvuran ve sonrasında taburcu edilen hastalar

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. Aktif pulmoner tüberküloz şüphesi olan hastalar
2. Kistik fibrozis tanısı olan hastalar
3. Bronşektazi tanısı olan hastalar
4. Akciğer kanseri olan hastalar
5. Bilinen AIDS hastalığı olan hastalar
6. Çalışmaya katılmayı istemeyen hastalar
7. Vital bulguları stabil olmayan hastalar olarak belirlendi.

Acil servise nefes darlığı ile başvuran ve KOAH atak olan ve çalışmaya katılmak için onam veren hastalar için çalışma formu doldurulduldu (Ek-1). Çalışma formuna hastaların; yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, sigara kullanım durumu (geçmişte kullanmış, halen kullanmakta, hiç kullanmamış), acil servise giriş ve çıkış vital bulguları (Kan basıncı, oksijen saturasyonu, solunum sayısı, nabız hızı, ateşi), AKG değerlerinde anormallik olup olmadığı (pH< 7.35 veya PaO_2> 60 mmHg veya PCO_2 > 45 mmHg değerleri anormal olarak kabul edilmiştir), komorbid hastalıkları (Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Koroner Arter Hastalığı, Konjestif Kalp Yetmezliği, Kronik Böbrek Yetmezliği, Kronik Karaciğer Hastalığı), evde oksijen ve nebulizatör tedavi alıp almadığı, özgeçmişinde servis ya da yoğun bakım yatışı gerekip gerekmediği, entübe

edilip edilmediği, sistemik steroid kullanımı, son bir yıldaki acil servis başvuru sayısı, vücut kitle indeksi, akciğer grafisi anormalliği olup olmadığı (akciğer grafisinde eski ya da yeni değişiklikler anormal olarak kabul edilmiştir), acil serviste uygulanan tedavi (ß2 mimetik, ipratropium bromür, steroid uygulaması ve dozu), Anthonisen kriterlerinin varlığı/yokluğu, alevlenmeyi tetikleyen olası faktör (enfeksiyon, ilaç uygunsuz kullanımı, neden belirsiz) taburculuk ya da yatış öncesi tedavi rejimi (antibiyotik tedavisi, steroid tedavisi), taburculuk/yatış durumu, telefon numaraları kayıt edildi. Nazal NO ölçümü 5-1700 ppb aralığında, 5 mL/saniye akım hızında örneklem yöntemiyle (NIOX MINO, Aerocrine, Sweden) yapıldı. Hastaların ölçüm öncesinde ekshalasyon ile akciğerlerini boşaltmaları sağlandı. Takiben, bir burun deliği kapatılıp diğer burun deliğine yerleştirilen nazal aparat ile pasif ölçüm yapıldı ve forma kayıt edildi. Mümkün ise hastalardan acil servise ilk başvuruları esnasında, bunun mümkün olmadığı hastalarda ise taburculuk ya da yatış öncesi soluk havasında nazal NO (NIOX MINO) ölçümü yapıldı. Acil servisten taburcu edilen hastalar 15 gün sonra telefonla aranarak, aynı yakınmayla herhangi bir sağlık kurumuna acil müracaat açısından sorgulandı ve cevapları kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik analiz programı kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler için ortalama±SD, normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca ve çeyreklikler arası oran ve frekans değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Normal dağılıma uyan iki grup karşılaştırılması Student t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için χ 2 testi uygulandı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak lojistik regresyon analizi ile inceleme yapıldı. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'nde 19 Aralık 2011 ile 7 Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran 160 hastada KOAH atak düşünülmüş ve bu hastaların e-NO düzeyleri ölçülmüştür. 62 hasta yatırıldığı için; 3 hasta astım atak, 1 hasta pulmoner emboli ve 1 hasta pnömotoraks tespit edildiği için dışlandıktan sonra kalan 92 hastanın verileri analiz edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 73'ü (%79) erkek ve 19'u (%20) kadın idi. Yaş ortalaması 65±10 idi. Çalışma populasyonunun ortalama oksijen saturasyonu %91±5, ortalama solunum sayısı 30±7 soluk/dakika idi ve relaps gelişen ve gelişmeyen hasta populasyonu arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.01) (Bkz. Tablo 4.1). Hastaların başvuru esnasında kan basınçları değerlendirildiğinde sistolik kan basıncı ortalaması 136±20 mmHg ve diyastolik kan basıncı 78±12 mmHg olarak tespit edildi. Başvuru esnasında ortalama nabız 102±17 atım/dakika olarak tespit edildi. Bir önceki yıl ortanca atak sayısı 3 olup, relaps gelişen grupta 5 ve relaps gelişmeyen hasta grubunda 2 olarak tespit edildi ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01). Çalışma populasyonunu oluşturan 62 hasta herhangi bir dönemde akut KOAH atağı nedeniyle normal servise ve 24 hastada yoğun bakım yatışı tespit edildi. Evde oksijen tedavisi alan hasta sayısı 23'tü ve relaps gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcut idi (p=0.03) ve nebulizatör kullanan hasta sayısı ise 48'di ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut idi (p=0.01). Yedi hastada KOAH atağı nedeniyle entübasyon ve 5 hastada sistemik steroid kullanım öyküsü mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın 50'sinde akciğer grafisinde eski ya da yeni bir anormallik tespit edilirken, 26 hastada kan gazı anormalliği tespit edildi (Bkz. Tablo 4.4). Hastaların 51'inde ilk başvuru esnasında nazal NO düzeyi ölçüldü ve ortalama NO düzeyi 249±142 ppb olarak tespit edildi ve taburculuk esnasında tüm hastaların nazal NO düzeyleri ölçüldü ve ortalama 276±185ppb olarak tespit edildi.

Hastalara ait demografik özellikler ve acil servise başvuru esnasında vital bulguları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografi verileri ve başvuru esnasında vital bulguları.

Değişken	Hasta Populasyonu	Relaps yok	Relaps var	p-değeri
Hasta sayısı	92	64	28	
Ortalama Yaş (yıl±SD)	65±10	65±9.9	66±12	0.42
Erkek Kadın	73 19	49 15	24 4	
Başvuru ort. O_2 saturasyonu (%)	91±5	91±4	91±6	0.7
Başvuru ort. solunum hızı/dk	30±7	28±6	34±7	0.01
Başvuru kan basıncı (mmHg) Sistolik Diyastolik	 136±20 78±12	 135±19 77±11	 137±22 78±12	 0.81 0.98
Başvuru ortalama nabız (dk)	102±17	100±16	107±19	0.14

Hastalara ait komorbit hastalıklar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Komorbit hastalık dağılım.

	Hasta Populasyonu	Relaps yok	Relaps var	p-değeri
Hipertansiyon	38	25	13	0.50
Diabetes Mellitus	23	16	7	1.00
Koroner arter hastalığı	19	16	3	0.11
Konjestif kalp yetmezliği	9	6	3	0.84
Kronik böbrek yetmezliği	2	2	0	0.34
Kronik karaciğer hastalığı	3	2	1	0.91

KOAH atağının derecesini belirlemek için kullanılan ve Anthonisen ve arkadaşları tarafından geliştirilen sınıflamaya göre; 53 hastada atak derecesi 3, 15 hastada 2 ve 21 hastada 1'dir. KOAH atak ciddiyet sınıflaması Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Anthonisen Sınıflama Tablosu.

Anthonisen Kriterleri	Hasta Populasyonu	Relaps yok	Relaps var	p-değeri
Artmış dispne	86/92	58/64	28/28	0.09
Artmış balgam	38/92	26/64	12/28	0.84
Balgam pürülansında artma	18/92	18/64	10/28	0.46
ÜSYE	39/92	24/64	15/28	0.15
Akciğer dışı ateş odağı	4/92	3/64	1/28	0.80
Artmış Wheezing	54/92	36/64	18/28	0.47
Artmış öksürük	59/92	40/64	19/28	0.62

Çalışmada elde edilen diğer veriler Tablo 4.4'de gösterilmiştir:

Tablo 4.4. Çalışmadan elde edilen diğer parametreler.

Değişken	Hasta Populasyonu	Relaps yok	Relaps var	p-değeri
Geçen yıl içerisinde atak sayısı	3	2	5	0.01
KOAH nedeniyle yatış				
Servis	62/92	40/64	22/28	0.13
Yoğun Bakım	24/92	16/64	8/28	0.72
Evde oksijen Tedavisi	23/92	12/64	11/28	0.03
Evde nebul tedavisi	48/92	28/64	20/28	0.01
Entübasyon öyküsü	7/92	5/64	2/28	0.91
Sistemik steroid kullanımı	5/92	2/64	3/28	0.14
Relapsı Tetikleyen Faktör				
Enfeksiyon	54/92	35/64	19/28	0.23
Neden belli değil	66/92	45/64	21/28	0.64
İlaç uygunsuzluğu	21/92	16/64	5/28	0.45
Akciğer Grafisi				0.03
Anormal	50	30	20	
Normal	42	34	8	
AKG taburculuk				0.33
Normal	26	44	22	
Anormal	66	20	6	
e-NO başvuru esnasında	249±142	259±145	218±133	0.37
e-NO taburculuk esnasında	276±185	288±176	248±167	0.14
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	26±7	26±7	26±7	0.75

Taburcu edilen hastaların 44'ünde tedavide modifikasyon, 33 hastada sistemik steroid tedavisi ve 68 hastada antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Relaps gelişen ve gelişmeyen grup arasında antibiyotik başlanması istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p=0.02). Taburcu edilen hastaların ortalama oksijen saturasyonu %93±2 ve ortalama solunum sayısı 24±5/dakika olarak tespit edildi. Taburculuk öncesi önerilen tedavi ve oksijen saturasyonu ve ortalama solunum sayısı Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Taburculuk öncesi önerilen tedavi ve vital parametreleri.

Taburculuk	Hasta Populasyonu	Relaps yok	Relaps var	p-değeri
Tedavi modifikasyonu	44/92	28/64	16/28	0.23
Sistemik steroid	33/92	24/64	9/28	0.62
Antibiyotik	68/92	43/64	25/28	0.02
Taburculuk ortalama oksijen saturasyonu (%)	93±2	93±2	93±2	0.44
Taburculuk ortalama solunum sayısı/dk	24±5	23±5	25±4	0.21

Univaryant analiz sonrasında başvuru esnasında ortalama solunum sayısı, geçen yıl içerisinde atak sayısı, evde oksijen ve nebul kullanımı ve taburculuk esnasında başlanan antibiyotik tedavisinin relapsı öngörmede anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Multivaryant analiz yapıldığında başvuru esnasında solunum sayısının (OR:1.11; %95 CI: 1.09-1.21) ve taburculuk esnasında antibiyotik başlanmasının (OR:0.22 ;%95 CI:0.05-0.94) anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.6. Lojistik regresyon analizinde modele eklenen değişkenler.

Değişken	OR	(%95 CI)	p-değeri
Başvuru solunum sayısı	1.11	1.09-1.21	0.01
Taburculuk esnasında AB	0.22	0.05-0.94	0.04
Bir yıl içerisinde başvuru sayısı	1.055	0.97-1.21	0.16
Evde oksijen kullanımı	0.999	0.26-3.71	0.99
Evde nebul kullanımı	0.769	0.22-2.64	0.67
Akciğer grafisinde anormallik	0.386	0.12-1.17	0.09

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre acil servise akut alevlenme ile başvuran KOAH hastalarında tedavi öncesi ve sonrası e-NO relapsı ön görmede değerli bir parametre değildir.

KOAH hastaları akut alevlenme durumunda sıklıkla acil servise başvururlar. Hastaların tedavi planlarının uygun ve etkin yapılabilmesi, kötüye gidebilecek klinik durumun tespit edilmesi ve bedel etkinlik gibi faktörler hastaların taburculuktan sonraki relapslarını ön görebilmeyi önemli duruma getirmektedir. Relaps durumunda hastalara daha yoğun tedaviler verilmekte, non invaziv ya da invaziv hava yolu girişimleri yapılabilmekte, tekrarlayan laboratuvar analizleri ve görüntüleme teknikleri uygulanmaktadır. Bu durum bedel etkinlik, hasta ve hekim memnuniyeti ile tıbbi bakım kalitesi açısından ciddi olumsuzluklar doğurabilmektedir. Daha önceki çalışmalarda; aktivitede kısıtlanma, başlangıç solunum sayısı, evde oksijen tedavisi alıyor olmak, yoğun bakıma KOAH nedeniyle yatış öyküsü, KOAH nedeniyle entübasyon, son bir yıl içindeki acil servise KOAH'a bağlı nefes darlığı ile başvuru sayısı ve artmış öksürük gibi parametreler relapsı ön görmede kullanışlı bulunmuştur (94,95). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde başvuru esnasında ortalama solunum sayısı ve taburculuk öncesinde reçete edilen antibiyotik tedavisinin relapsı öngörmede anlamlı olduğu tespit edildi.

Uygun parametrelerle relapsı ön görmek hem tıbbi açıdan hem bedel etkinlik açısından hem de hasta konforu açısından ciddi avantajlar sağlayacaktır. Soluk havasının analizi non-invaziv, tekrarlanabilir ve kolay ugulanabilir bir yöntem olması sebebiyle bu hastaları değerlendirmede kullanılabilir. Şimdiye kadar literatürde e-NO'nun relapsla ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılmış araştırma yoktur. Biz çalışmamızda, KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastalarda ölçülen e-NO ile relapsın öngörülmesini amaçladık. Çalışmamız sonuçlarına göre e-NO relapsı ön görmek açısından uygun bir değerlendirme aracı değildir.

e- NO düzeyleri sıklıkla kemilüminesans yöntemiyle ölçülmektedir ve bu ölçüm yöntemi acil serviste e-NO'nun kullanımını kısıtlamaktadır. Yakın zamanda kullanıma giren ve özellikle astım hastalarının evde kendi takiplerinde de kullanabildikleri portable cihazlar gelişmiştir. Çalışmamızda portable bir cihaz olan NIOX MINO (Aerocrine, İsveç) ile ölçümler yapılmıştır. Laurentiis ve arkadaşları, çalışmalarında kemilüminesans

ölçüm yöntemiyle, bu portabl cihazı karşılaştırmış ve iki cihaz arasında iyi bir uyum (r=0.96) tespit etmişlerdir (96). Bu nedenle çalışmamızda KOAH atak ile acil servise başvuran hastalarda e-NO düzeyi bu portabl cihaz ile değerlendirilmiştir.

NO, şimdiye kadar soluk havasında en sık çalışılmış belirteçtir. e-NO günümüze kadar inflamasyonun ve antiinflamatuar tedaviye cevabın izlenmesi yönünden daha çok astım hastalarında çalışılmış olmakla birlikte, KOAH hastalarında da yapılmış çalışmalar mevcuttur. Stabil KOAH hastalarında ve sigara içenlerde e-NO değerleri normal veya düşük bulunurken, hastalık aktivitesi ile orantılı olarak e-NO değerlerinin yükseldiği ve atakların izlenmesinde kullanılabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır (84). Beg ve arkadaşlarının çalışmasında, stabil KOAH, astım ve kontrol grubunda e-NO düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada e-NO düzeyleri stabil KOAH hastalarında kontrol grubundan daha yüksek (56.54±28.01 vs 22.00±6.69; p=0.0001), astım hastaları ile karşılaştırıldığında ise e-NO düzeyi daha düşük (56.54±28.01 vs 84.78±39.32 p=0.02) olarak tespit edilmiştir (97). Başka bazı çalışmalarda bu durumu destekler şekilde stabil KOAH hastalarında artmış e-NO düzeyi tespit etmişler ve bu durumun bazı KOAH hastalarında eşlik eden astım komponenti ile açıklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır (98). Maziak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada e-NO değerlerini stabil olmayan KOAH hastalarında yüksek bulmuşlardır ve hastalık şiddetinin monitörizasyonunda yardımcı olabileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca bir başka çalışmada, e-NO düzeyleri ile FEV1 değeri şeklinde ölçülen akciğer fonksiyonları arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (99).

Agusti ve arkadaşlarının çalışmasında, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan ve intravenöz steroid tedavisi alan 17 hastada seri e-NO ölçümü yapılmıştır. Bu çalışmada diğer çalışmalar ile benzer şekilde, KOAH alevlenme döneminde e-NO düzeyinin normalden daha yüksek olduğu, e-NO düzeyindeki normalizasyonun intravenöz tedavinin hemen sonrasında değil, aylar sonra gerçekleştiği tespit edilmiştir (100). e-NO ölçümü ve astımla ilgili çalışmalarda, KOAH'ın aksine steroid tedavisi ile birlikte e-NO düzeylerinin normalize oluyor olması astım ve KOAH'taki farklı patofizyolojik süreçler ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bununla birlikte bazı KOAH hastalarında, astım hastalığına ait komponentler eşlik edebilmektedir. Agusti ve arkadaşlarının çalışmalarının sonucunda e-NO düzeylerinin aylar sonra normalize olduğu gösterilmiştir. Bu durumda KOAH hastalarında inflamasyonun klinik gidiş ve klinik bazı testlere rağmen uzun süre devam edebildiği sonucu çıkmaktadır. Bu sonuçlar bizim

çalışmamızda relapsı öngörmede e-NO düzeyinin niçin öngörücü olmadığı konusunda bilgi verebilir. Yapılan bir çalışmada, balgamda yüksek eozinofil sayısı olan KOAH hastalarında e-NO düzeylerinin daha yüksek tespit edildiği belirtilmekte ve KOAH hastalarında e-NO düzeyi ölçümünün steroide cevap verecek hastaları ayırt etmede faydalı olabileceği önermesi sunulmaktadır (101).

KOAH'ta görülen kronik inflamasyon temelde, havayollarında, parankimde ve pulmoner vasküler yatakta makrofajlar, T lenfositleri (ağırlıklı olarak CD8+) ve nötrofilleri içermektedir. Ferreira ve arkadaşları KOAH hastalarında inhale kortikosteroid tedavisi ve e-NO düzeylerini 20 hastada değerlendirmişlerdir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, beklametazon tedavisi ile iki hafta içerisinde e-NO düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir. Bu çalışmada KOAH hastalarına bir miktar eozinofilik inflamasyonun da eşlik ettiği ve bu cevabı oluşturduğu hipotezi öne sürülmüştür (81). Yukarıdaki çalışmalardan çıkan sonuç bazı KOAH hastalarında eozinofilik inflamasyonunda bulunduğu ve bu durumun e-NO ölçümü ile tespit edilip, steroid tedavisinden fayda görecek alt grubun belirlenmesine katkı sağlayabileceği yönündedir.

KOAH alevlenmesine sıklıkla üst havayolları enfeksiyonu eşlik etmektedir. Bu durumda e-NO düzeyleri artmaktadır. Hastalarda bu aşamada sıklıkla alevlenmeye ait bulgu yoktur. e-NO düzeyleri hastalar semptomatik hale gelmeden önce ölçülebilmekte ve artmış düzeyler hastaların daha erken hastane başvurusu ve atağın daha hızlı sağaltımını sağlayabilir (83). KOAH hastalarında atak ortalama 10.7 gün sürmektedir ve atağın sona ermesi semptomlar, balgam pürülansındaki değişiklik ve akciğer fonksiyonları değerlendirilerek izlenmektedir. Fakat birçok hastada atak sağaltımı tam yapılamamaktadır. Bunun nedeni sıklıkla alt havayollarındaki bakteriyel kolonizasyondur ve perifer kaynaklı e-NO düzeyleri takip edilerek hastalarda antibiyotik tedavisine cevabı değerlendirmek mümkün olabilir (83). NO etkileri nedeniyle faydalı ya da zararlı etkilere sahip olabilir. Gelecekte gerek NOS inbitörleri ya da substratlarının üretilmesi ile örneğin steroid dirençli astım yada KOAH'ı olan hastalarda faydalı olabilir (83). e-NO düzeyleri KOAH alevlenmesinin erken dönemlerinden itibaren yükselmektedir. Bu artışın hastada semptomların ağırlaşmasından hemen önce tespiti, alevlenme için tedavinin ve muhtemelen tedaviye cevabın erkenden uygulanmasını sağlayabilir (83).

KOAH alevlenmesi ile hastaneye başvuran hastaların mortalite ve morbiditelerini ve bu durumdan kaynaklı harcamaları azaltmak amacıyla relapsı öngörmek için geçmişte birçok çalışma yapılmış ve relapsı öngörmek için klinisyenlere objektif kriter sunulmaya

çalışılmıştır. Relaps ile ilgili bazı çalışmalarda acil servise KOAH atak nedeniyle bir önceki sene başvuru sayısı ve acil servise başvuru esnasındaki solunum sayısı, bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı bulunmuştur (102). Başka bazı çalışmalarda ise taburculuk öncesi antibiyotik reçete edilmesinin relapsı öngörmede anlamlı olduğunu göstermişlerdir (103). Diğer bazı çalışmalarda altta yatan iskemik kalp hastalığı varlığının relaps ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (104). Genel olarak KOAH alevlenmesi ile relaps ilişkisini sorgulayan çalışmalarda geçmiş yıl içerisinde KOAH alevlenme ile başvuru varlığı, taburculuk öncesi reçete edilen antibiyotik, başvuru esnasında solunum sayısının yüksek olmasının hastalarda relapsı etkilediği gösterilmiştir. Bu hastalarda bu faktörlerinin göz önünde bulundurulması KOAH relaps sıklığını azaltabilir.

Bu çalışmanın acil servis şartlarında uygulanabilmesi bazı kısıtlılıkları da beraberinde getirmiştir. Çalışma tasarlanırken hastalara çalışmadan kaynaklı standart bir tedavi planlanmamıştır. Buna karşın hastalar uluslararası rehberlere göre tedavi almışlardır. Bunun gerçek hayat durumunu daha iyi yansıtacağı düşünülmüştür. KOAH atak tedavisi halen uluslararası kılavuzlarda da belirtildiği üzere, betamimetikler, antikolinerjikler, steroidler ve oksijenden oluşmaktadır. Çalışma hasta grubunda bunların dışında tedavi alan hasta yoktur. Geçmişte yapılan bir çalışmada NO'nun nebülizer steroid tedavisinden sonra 6 saat, inhaler steroid tedavisinden sonra da 2-3 gün içinde düşüş gösterdiği belirlenmiştir (78). Bu durumda çalışma hastalarına evde ya da acil servisde uygulanan steroid tedavisi ölçülen e-NO değerlerini etkilemiş olabilir. Çalışma hasta grubumuzda tüm hastaların taburculuk öncesi e-NO değerleri ölçülmüş fakat başvuru anında hasta ve acil servis uygunluk durumuna bağlı olarak tüm hastaların e-NO değerleri ölçülememiştir. Acil serviste her hastaya standart tedavi uygulanmaması taburculuk öncesi e-NO değerlerini etkileyebilir. Her ne kadar çalışmaya katılan hastaların üst havayolları ilgilendiren kronik patolojileri olanlar (alerjik rinit, nazal polip, kistik fibrozis, primer silier diskinezi) çalışmaya dahil edilmemiş ise de aralarında tanı almamış hasta olabilir. Bunun dışında üst havayollarından kaynaklanan NO değerleri ölçümü etkilemiş olabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın verileri değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda relapsı öngören faktörlerle ilgili literatürde görüş birliği yoktur.
2. KOAH alevlenmesi olan hastlarda relapsı objektif olarak öngörebilecek parametreler morbidite, morbiditeyi azaltıp bedel etkin bir yaklaşım sağlayabilir.
3. KOAH alevlenmesi olan hastalarda, e-NO relapsı öngörmede ilk defa değerlendirilmiştir.
4. Relaps gelişen ve gelişmeyen hastalarda e-NO düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktur.
5. Logistik regresyon analizinde relapsı öngören faktörler olarak hastaların acil servise başvuru esnasında ortalama solunum sayıları ve acil servisten taburcu edilmeden önce reçete edilen antibiyotik tedavisi anlamlı bulunmuştur.

7. ÖZET

KOAH ALEVLENMESİ OLAN HASTALARDA RELAPSIN ÖNGÖRÜLMESİNDE EKSHALE NİTRİK OKSİTİN DEĞERLİLİĞİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. KOAH hastalarının; KOAH semptomlarında kötüleşme ile ilk başvurularından sonraki iki hafta içindeki acil servis ya da primer hekimlerine tekrar başvurmaktadır. Bu duruma relaps denilmektedir. Literatürde relapsın belirleyicileri, çelişkili ve kısıtlı sonuçlara sahiptir.

KOAH hastalarında e-NO ölçümü ile ilgili çalışmalar, çelişkili sonuçlara sahip görünmektedir. Birçok çalışmada KOAH hastalarında yüksek e-NO düzeyleri bulunurken, bazı çalışmalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında e-NO düzeyleri yüksek saptanmamıştır. Biz çalışmamızda; acil servise KOAH atakla başvuran hastalarda relapsın öngörülmesinde e-NO'in rolünü belirlemeyi amaçladık. Kesitsel, ileriye dönük olarak yürüttğümüz çalışmada, acil servise KOAH atakla başvuran hastaları değerlendirdik. Relaps olan 28, relaps olmayan 64 olmak üzere 92 hastanın verilerini karşılaştırdık. KOAH atakla acil servise başvuran hastalarda e-NO düzeyleri ile relaps arasında ilişki saptayamadık.

Univariet analizde; başvuru esnasında ortalama solunum sayısı, geçen yıl içerisinde atak sayısı, evde oksijen ve nebul kullanımı, anormal akciğer X-Ray bulgusu olması ve taburculuk esnasında başlanan antibiyotik tedavisinin artmış relaps riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte multivariet analiz yapıldığında; başvuru esnasında solunum sayısının (OR:1.11; %95 CI: 1.09-1.21) ve taburculuk esnasında antibiyotik başlanmasının (OR:0.22 ;%95 CI:0.05-0.94) anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız sonuçlarına göre; KOAH atakla acil servise başvuran hastalardaki e-NO değerleri ile relaps arasında ilişki bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: KOAH, e-NO, relaps.

8. ABSTRACT

THE ROLE OF EXHALED NITRIC OXIDE IN PREDICTING RE-VISIT OF COPD EXACERBATED PATIENTS

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by airflow limitation that is not fully reversible. Many COPD patients come back to ED or primary physicians for worsening of COPD symptoms within two weeks of their initial visit of ED. This situation is called relapse. The determinants of relapse in the literature have shown conflicting and sparse results. Studies on e-NO measurement in COPD patients have shown conflicting results. Several studies have demonstrated high level of e-NO in COPD patients while some others have not demonstrated high levels of e-NO compared to controls. The aim of the present study was to characterize ED use of patients with COPD and to determine the role of e-NO in predicting the relapse of COPD exacerbated patients in the ED.

This is a prospective cohort study on patients with exacerbated COPD in an ED. Data of 28 revisit versus 64 no revisit, a total of 92 patients variables were compared. We didn't find a relation between e-NO level and relapse in COPD exacerbated patients. Mean respiratory rate at presentation, home oxygen therapy, home nebulizator therapy, antibiotics prescribed upon discharge, abnormal chest x-ray and the number of ED visits in the previous year were associated with increased risk of revisit in univariate analysis. However, after multivariate analysis, Mean respiratory rate at presentation (OR: 1.11; 95% CI: 1.09-1.21) and antibiotics prescribed upon discharge (OR: 0.22; 95% CI: 0.05-0.94) were stil significant. In our study, there was no relation between e-NO level and relapse in COPD exacerbated patients.

Key words: COPD, e-NO, relapse.

9. KAYNAKLAR

1- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2011.

2- Bates C, Cydulka KR. Chronic Obstructive Pulmonary disease in: Tintinalli EJ, Stapczynski JS, Cline MD, Ma OJ, Cydulka KR. Editors: Tintinalli's Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide. 7th ed. New York: McGraw-Hill 2011; 511.

3- Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-46.

4- Türk Toraks Derneği kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi uzlaşı raporu 2010. http://www.toraks.org.tr/pdf/koah_rehberi/KOAH_tum.pdf

5- Tatlıcıoğlu T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve geleceği. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2007; 55: 303-18.

6- Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkililik Çalısması, Hastalık Yükü Final Raporu 2004, Ankara. http://www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/nbd/raporlar/maliyetetkililik TR.pdf

7- Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, Unalan T, Umut S, Cakir B. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3: A543.

8- Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741-50.

9- Laurell CB, Ericsson A. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1963; 15: 132-40.

10- Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 195-205.

11- US Surgeon General. The health consequences of smoking:chronic obstructive pulmonary disease. Washington, D.C.:US Department of Health and Human Services; 1984.

12- Al-Fayez SF, Salleh M, Ardavi M, Azahran FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary functions of Saudi males and females. Trop Geogr Med 1988; 40: 115-23.

13- Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. Eur Respir J 1994; 7: 1056-61.

14- Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2152-8.

15- Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Akin A, Arslan M, Kara T. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. Environ Res 2005; 99: 93-8.

16- Rijcken B, Britton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Monog 1998; 3: 41-72.

17- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. BMJ 1991; 303: 671-5.

18- Menezes AM, Perez-Padilla P, Jardim JR. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366:1875-81.

19- Stuart P. Swadron and Diku P. Mandavia Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rosen's Emergency Medicine 7th edition 2010; 904-12.

20- Rahman I. Oxidative stres in pathogenesis of chronic obstrüktive pulmonary disease: cellular and molecular mchanisms. Cell Biochem Biophys 2005; 43: 167-88.

21- O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic pulmonary disease-2007 update. Can Respir J 2007; 14: 5B-32B.

22- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S. The nature of small-airway obstruction in chronic obstuctive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 2645-53.

23- O Donnell DE, Lavenezia P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. COPD 2007; 4: 225-36.

24- Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. Detection and clinical implications. Chest 2000; 117: 219-23.

25- Barnes PJ, Celli BE. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33: 1165-85.

26- Erturan S. Spirometrik inceleme. Nurhayat Yıldırım (Editör). Akciger Fonksiyon Testleri Fizyolojiden Klinik Uygulamaya. Turgut Yayıncılık 2004; 35-40.

27- Saryal SB. Solunum fonksiyon testleri. Sevgi Bartu Saryal, Turan Acıcan (Editörler). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2003; 35-48.

28- American Thorasic Society. Standart for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120.

29- Ruppel GL. Manuel of Pulmonary Function Testing. Mosby, 7th ed 1998; 1-23.

30- Huges JM, Pride NB. Lung Function Tests Psysiological Principles and Clinical Applications, WB Saunders Co 1999; 1-25.

31- Quanjer PHH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1997; 10: 2–8.

32- Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest 2005; 128: 2099-107.

33- Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008; 82: 962.

34- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A. Susceptibility to exacerbation in COPD. N Engl J Med 2010; 363: 1128-38.

35- Umut S, Erdinç E. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Toraks Kitapları 2000; 12.

36- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009.

37- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117: 398-401.

38- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196-204.

39- Gülbaş G, Günen H. KOAH Alevlenmesi Tanımı ve Epidemiyolojisi. Solunum 2009; KOAH Alevlenmesi Ek Sayısı: 2-6.

40- Sercan EÖ. KOAH'ta Alevlenme Nedenleri ve Alevlenmenin Değerlendirilmesi. Solunum 2009; KOAH Alevlenmesi Ek Sayısı: 7-10.

41- Miravitlles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patients's perception of exacerbations COPD-the PERCEIVE study. Respiratory Medicine 2007; 101: 453-60.

42- Monso E, Rosell A, Bonet G. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. Eur Respir J 1999; 13: 338-42.

43- Sethi S, Muphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359: 2355-65.

44- Soler N, Torres A, Ewig S. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of COPD requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1498-505.

45- Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-spesific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 448-53.

46- Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. Thorax 2011; 66: 591-6.

47- Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. Eur Respir J 2004; 23: 698-702.

48- Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1608-13.

49- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmık A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847-52.

50- Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. Respir Med 2003; 97: 51-9.

51- Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 101-24.

52- Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbation of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 1298-303.

53- İlvan A. KOAH Alevlenmesinde Farmakolojik Tedavi. Solunum 2009; KOAH Alevlenmesi Ek Sayısı: 14-7.

54- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database of systematic reviews 2005: CD002876.

55- Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement ın self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3: 127-36.

56- Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of teophylline on diaphragmatic sterngth and fatigue in patients with COPD. N Engl J Med 1984; 311: 349-53.

57- Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbation of COPD: a prospective randomised controlled trial. Lancet 1999; 54: 456-60.

58- de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, Van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomised, controlled, double-blind study. Chest 2007; 132: 1741-7.

59- Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. Eur Respir J 2007; 29: 660-7.

60- Woodhead M, Blasi F, Ewig S. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005; 26: 1138-80.

61- Adams SJM, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse ratesin outpatient with acute exacerbations of COPD. Chest 2000; 117: 1345-52.

62- Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walter EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in COPD patients in prehospital setting: randomised controlled trial. BMJ 2010; 341: 54-62.

63- Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. Chest 2010; 138: 179-87.

64- Bahadori K, FitzGerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation-systematic review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007; 2: 241-51.

65- Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstruktive lung disease. The SUPPORT investigators. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 959-67.

66- Brochard L, Mancebo J, Wysocki M. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of COPD. N Engl J Med 1995; 333: 817-22.

67- Oğuzülgen İK. Hava yolu hastalıklarında ekspirasyon havasındaki inflamasyon göstergeleri. Türk Toraks Dergisi 2000; 1: 65-70.

68- Barnes PJ, Alving K, Cheeseman K, Kharitonov SA. Introduction. Eur Respir Rev 1999; 9: 207.

69- Moncada S, Higgs A. The l-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993; 329: 2002-12.

70- Türktaş H. In: Astma Patogenezi. Nitrik oksit. 1. Baskı. Ankara: Bozkır Matbaacılık 1996; 61-75.

71- Nijkamp FF, Folkerts G. Nitric oxide and bronchial reactivity. Clin Exp Allergy 1994; 24: 905-14.

72- Kharitonov S, Barnes PJ. Nitric oxide in exhaled air is a new marker of airway inflammation. Gazi Medical Journal 1998; 9: 25-30.

73- Keating VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-a in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 530–4.

74- ATS Workshop proceedings: exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 131–45.

75- Massaro AF, Gaston B, Kita D. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 800-3.

76- Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 454-7.

77- Jatakanon A, Kharitonov SA, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers ofairway inflammation in patents with mild asthma. Thorax 1999; 54: 108-14.

78- Kharitonov SA, Barnes PJ, O'Connor BJ. Reduction in exhaled nitric oxide after a single dose of nebulised budesonide in patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 799.

79- Sergei A. Kharitonov and Peter J. Barnes. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. Biomarkers 2002; 7: 1-32.

80- Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. Eur Respir J 2005; 26: 52–9.

81- Ferreira IM, Hazari MS, Gutierrez C, Zamel N, Chapman KR. Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of inhaled beclomethasone. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1012–5.

82- Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1693–722.

83- Sergei A. Kharitonov and Peter J. Barnes Exhaled biomarkers Chest 2006; 130: 1541-6.

84- Kharitonov SA, Alving K, Barnes PJ. ERS Task Force Report: Exhaled and nazal nitric oxide measurements: recommendations. Eur Respir J 1997; 10: 1683-93.

85- Alving K. Methodological aspects of exhaled nitric oxide measurements. Eur Respir Rev 1999; 9: 208-11.

86- Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Knorr M, Falke KJ. Autoinhalation of nitric oxide after endogenous synthesis in nasopharynx. Lancet 1994; 343: 518–9.

87- Mitsufuji H, Kobayashi H, Imasaki T, Ichikawa T, Kawakami T, Tomita T. Acute changes in bronchoconstriction influences exhaled nitric oxide level. Jpn J Physiol 2001; 51: 151-7.

88- Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory infections. Eur Respir J 1995; 8: 295–7.

89- Wang CH, Liu CY, Lin HC. Increased exhaled nitric oxide in active pulmonary tuberculosis due to inducible NO synthase upregulation in alveolar macrophages. Eur Respir J 1998; 11: 809.

90- Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ. Elevated levels of nitric oxide in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1889-93.

91- Paredi P, Kharitonov SA, Loukides S. Exhaled nitric oxide: a marker for disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. Chest 1999; 115: 1352-6.

92- Grasemann H, Ioannidis I, Tomkiewicz RP, de Groot H, Rubin BK, Ratjen F. Nitric oxide metabolites in cystic fibrosis lung disease. Arch Dis Child 1998; 78: 49–53.

93- Loveless MO, Phillips CR, Giraud GD, Holden WE. Decreased exhaled nitric oxide in subjects with HIV infection. Thorax 1997; 52: 185–6.

94- Göksu E, Oktay C, Kartal M, Oskay A and Sayrac AV. Factors affecting revisit of COPD exacerbated patients presenting to emergency department. Eur Jour of Em Med 2010; 17: 283-5.

95- Kim S, Emerman CL, Cydulka RK, Rowe BH, Clark S, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of relapse following emergency department treatment of COPD exacerbation. Chest 2004; 125: 473–81.

96- de Laurentiis G, Maniscalco M, Cianciulli F, Stanziola A, Marsico S, Lundberg JO, et al. Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer. Pul Pharmacol Ther 2008; 21: 689-93.

97- Beg MFS, Alzoghaibi MA, Abba AA, Habib SS. Exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease. Ann Thorac Med 2009; 4(2): 65-70.

98- van Beurden WJC, Dekhuijzen PNR, Smeenk FWJM. Exhaled biomarkers in COPD: their potential role in diagnosis treatment and prognosis Monaldi Arch Chest Dis 2002; 57: 258-67.

99- Mazıak W, Loukıdes S, Culpıtt S, Sullıvan P, Kharıtonov SA, Barnes PJ. Exhaled Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease AM J Respır Crıt Care Med 1998; 157: 998-1002.

100- Agusti AG, Villaverde JM, Togores B, Bosch M. Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease Eur Respir J 1999; 14: 523-8.

101- Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, Ciaccia A, Fabbri LM, partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinohilia in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1773-7.

102- Kim S, Emerman CL, Cydulka RK, Rowe BH, Clark S, Camargo CA. Prospective multicenter study of relapse following emergency department treatment of COPD exacerbation. Chest 2004; 125:473–481.

103- Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. Chest 2000; 117:1345–1352.

104- Miravitlles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Eur Respir J 2001; 17:928-933.

10. EKLER

EK-1. Çalışma Formu.

Form No:

KOAH Alevlenmesi olan Hastalarda Relapsın öngörülmesinde Ekshale Nitrik Oksitin Değerliliği

Adı Soyadı: Başvuru tarihi: Telefon numarası:	Dosya No: Cinsiyeti: Yaş:		
VİTAL BULGULARI: Tansiyon arteriyel Pulse oksimetre (giriş) Solunum hızı Nabız sayısı Ateş	 mmHg % /dk /dk C		
Sigara kullanımı (şu anda, geçmişte, hiç kullanmamış)	Halen kullanıyor	Geçmişte kullanmış	Hiç kullanmamış
Sigara paket /yıl			
Kan gazı:	**ALINDI**	**ALINMADI**	
Ekshale nitrik asit düzeyi			
Komorbid hastalıklar	**VAR**	**YOK**	
HT			
DM			
KAH			
KKY			
KBY			
Kronik karaciğer hastalığı			
Diğer			
Kangazı: ph: pO_2: pCO_2: HCO_3: SO_2:			
Evde oksijen tedavisi	ALIYOR	ALMIYOR	
Evde nebulizatör tedavisi	ALIYOR	ALMIYOR	

Geçmişte herhangi bir zamanda yoğun bakım yatış (solunum sıkıntısı nedeniyle)	VAR	YOK				
Geçmişte herhangi bir zamanda servis yatış (solunum sıkıntısı nedeniyle)	VAR	YOK				
Geçmiş zamanda entübasyon (solunum sıkıntısı nedeniyle)	VAR	YOK				
Sistemik steroid kullanımı (ilaçları arasında var mı?)	VAR	YOK				
*Son 12 ayda acil servise solunum sıkıntısı ile başvuru sayısı (bu başvuru hariç)	VAR	YOK				
Vücut Kütle İndeksi	Boy:	Kilo:				
PA AC Grafisi (Anormallik)	VAR	YOK				
Acil serviste verilen tedavi	Ventolin nebul	X	X	X	X	
	Atrovent nebul	X	X	X	X	
	Pulmicort nebul	X	X	X	X	
	Prednol	Mg IV				
	Oksijen	L/dk				
	Diğer					
Anthonisen kriterleri						
Artmış dispne	VAR	YOK				
Artmış balgam miktarı	VAR	YOK				
Balgam pürülansında artma	VAR	YOK				
Üst solunum yolu enfeksiyonu	VAR	YOK				
Başka bir nedeni olmayan ateş (Akciğer dışında)	VAR	YOK				
Artmış Wheezing	VAR	YOK				
Artmış öksürük	VAR	YOK				
Alevlenmeyi tetikleyen faktör						
Enfeksiyon	VAR	YOK				
İlaç uygunsuz kullanımı	VAR	YOK				
Nedeni belli değil	EVET	HAYIR				
Taburcu Olurken						
Oksijen saturasyonu						
Solunum sayısı/dakika						
Sistemik steroid başlandı mı ?						
Tedavi modifikasyonu uygulandı mı?						
Antibiyotik başlandı mı? (hangi AB)						
Taburcu	Yatış					

DAHİL ETME KRİTERLERİ:

- 18 yaşın üzerindeki KOAH hastaları

DIŞLAMA KRİTERLERİ:

- Aktif pulmoner TBC şüphesi
- Kistik Fibrozis tanısı
- Bronşiektazi tanısı
- Akciğer Kanseri tanısı
- Bilinen AIDS hastalığı olam
- Çalışmaya katılmayı istemeyen hastalar
- Vital bulguları anstabil olan hastalar