

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim

GOLD Girişimine Koşulsuz Eğitim Desteği Sunan Firmalar:

Almirall
AstraZeneca
Boehringer Ingelheim
Chiesi
Dey Pharmaceuticals
Forest Laboratories
GlaxoSmithKline
Grupo Ferrer
Merck Sharp and Dohme
Nonin Medical
Novartis
Nycomed
Pearl Therapeutics
Pfizer



**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALIĞININ TANISI, TEDAVİSİ VE
ÖNLENMESİ İÇİN
KÜRESEL STRATEJİ**

2011 GÜNCELLEMESİ

GOLD'un web sitesini www.goldcopd.org adresinden ziyaret edebilirsiniz
© 2011 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Hakan Günen

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

e-posta: hgunen@yahoo.com



Content Ed Net, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ile yapılmış olan sözleşmeye göre "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi İçin Küresel Strateji - 2011 Güncellemesi"nin Türkçe tıpkıbasım haklarının tek sahibidir. Content Ed Net adına Probiz Ltd. Şti tarafından yayımlanmaktadır (2012)

"Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Revised 2011"

© 2011 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Bu yayım yalnızca Türkiye içinde dağıtım içindir.

GOLD Tanı ve Tedavi Rehberi'nin Türkiye'de basım ve dağıtımını Deva Holding tarafından desteklenmiştir.

Tüm hakları saklıdır. Bu yayımın hiçbir bölümü yayıncılardan önceden izin alınmaksızın tamamen veya kısmen çoğaltılamaz, tercüme edilemez, bir kayıt sisteminde saklanamaz, herhangi bir yolla (elektronik, mekanik, fotokopi, kayıt ve diğer) gönderilemez veya dağıtılamaz.

Yayım ve Basım: Probiz Dan. Rek. Tur. Org. ve Paz. Ltd. Şti., Tomtom Mah. Camcı Fevzi Sok. N: 32 Beyoğlu, 34433, İstanbul

Baskı: Golden Print Matbaacılık ve Tic. A.Ş., 100. Yıl Mah. Matbaacılar Sitesi 1. Cad. No:88 Bağcılar, İstanbul, (0212) 629 00 24

Baskı Tarihi: Temmuz 2012

ISBN: 678-605-87409-5-2

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINA
KARŞI KÜRESEL GİRİŞİM

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ TANISI, TEDAVİSİ
VE ÖNLENMESİ İÇİN KÜRESEL STRATEJİ
2011 GÜNCELLEMESİ**



© 2011 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ TANISI, TEDAVİSİ VE ÖNLENMESİ İÇİN KÜRESEL STRATEJİ (GÜNCELLENMİŞ 2011 RAPORU)

GOLD YÜRÜTME KURULU*

Roberto Rodriguez-Roisin, MD, Başkan
Thorax Institute, Hospital Clinic
University of Barcelona, *Barselona, İspanya*

Antonio Anzueto, MD
(Amerikan Toraks Derneği Temsilcisi)
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, ABD

Jean Bourbeau, MD
McGill University Health Centre
Montreal, Quebec, Kanada

Teresita S. deGuia, MD
Philippine Heart Center
Quezon City, Filipinler

David S.C. Hui, MD
Chinese University of Hong
Hong Kong, Çin

Fernando Martinez, MD
University of Michigan School of Medicine
Ann Arbor, Michigan, ABD

Michiaki Mishima, MD
(Asya Pasifik Solunum Derneği Temsilcisi)
Kyoto University, *Kyoto, Japonya*

Damilya Nugmanova, MD
(WONCA Temsilcisi)
Kazakhstan Association of Family Physicians
Almaty, Kazakistan

Alejandra Ramirez, MD
(Latin Amerika Toraks Derneği Temsilcisi)
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Calzada de Tlalpan, Meksika

Robert Stockley, MD
University Hospital, *Birmingham, Birleşik Krallık*

Jorgen Vestbo, MD
Hvidovre University Hospital, Hvidovre, *Danimarka*
ve University of Manchester, *Manchester, Birleşik Krallık*

GOLD BİLİMSEL DİREKTÖRÜ

Suzanne S. Hurd, PhD
Vancouver, Washington, ABD

GOLD BİLİM KURULU*

Jorgen Vestbo, MD, Başkan
Hvidovre University Hospital, Hvidovre, *Danimarka*
ve University of Manchester
Manchester, İngiltere, Birleşik Krallık

A. G. Agusti, MD
Thorax Institute, Hospital Clinic
Univ. Barcelona, Ciberes
Barselona, İspanya

Antonio Anzueto, MD
University of Texas Health Science Center
San Antonio, Texas, ABD

Peter J. Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
Londra, İngiltere, Birleşik Krallık

Leonardo M. Fabbri, MD
University of Modena&ReggioEmilia
Modena, İtalya

Paul Jones, MD
St George's Hospital Medical School
Londra, İngiltere, Birleşik Krallık

Fernando Martinez, MD
University of Michigan School of Medicine
Ann Arbor, Michigan, ABD

Masaharu Nishimura, MD
Hokkaido University School of Medicine
Sapporo, Japonya

Roberto Rodriguez-Roisin, MD
Thorax Institute, Hospital Clinic
University of Barcelona
Barselona, İspanya

Donald Sin, MD
St Paul's Hospital
Vancouver, Kanada

Robert Stockley, MD
University Hospital
Birmingham, Birleşik Krallık

Claus Vogelmeier, MD
University of Giessen and Marburg
Marburg, Almanya

*GOLD Komitelerinin çıkar açıklamaları www.goldcopd.org adresindeki GOLD Web sitesinde verilmiştir.

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ TANISI, TEDAVİSİ VE ÖNLENMESİ İÇİN KÜRESEL STRATEJİ (GÜNCELLENMİŞ 2011 RAPORU)

DAVETLİ DEĞERLENDİRMECİLER

Joan-Albert Barbera, MD
Hospital Clinic, Universitat de Barcelona
Barselona, İspanya

A. Sonia Buist, MD
Oregon Health Sciences University
Portland, OR, ABD

Peter Calverley, MD
University Hospital Aintree
Liverpool, İngiltere, Birleşik Krallık

Bart Celli, MD
Brigham and Women's Hospital
Boston, MA, ABD

M. W. Elliott, MD
St. James's University Hospital
Leeds, İngiltere, Birleşik Krallık

Yoshi Fukuchi, MD
Juntendo University
Tokyo, Japonya

Masakazu Ichinose, MD
Wakayama Medical University
Kimiidera, Wakayama, Japonya

Christine Jenkins, MD
Woolcock Institute of Medical Research
Camperdown, NSW, Avustralya

H. A. M. Kerstjens, MD
University of Groningen
Groningen, Hollanda

Peter Lange, MD
Hvidovre University Hospital
Kopenhag, Danimarka

M. Victorina López Varela, MD
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Maria Montes de Oca, MD
Hospital Universitario de Caracas
Caracas, Venezüella

Atsushi Nagai, MD
Tokyo Women's Medical University
Tokyo, Japonya

Dennis Niewoehner, MD
Veterans Affairs Medical Center
Minneapolis, MN, ABD

David Price, MD
University of Aberdeen
Aberdeen, İskoçya, Birleşik Krallık

Nicolas Roche, MD, PhD
University Paris Descartes
Paris, Fransa

Sanjay Sethi, MD
State University of New York
Buffalo, NY, ABD

GOLD ULUSAL LİDERLERİ (Yorumlarını Sunan)

Lorenzo Corbetta, MD
University of Florence
Floransa, İtalya

Alexandru Corlateanu, MD, PhD
State Medical and Pharmaceutical University
Moldova

Le Thi Tuyet Lan, MD, PhD
University of Pharmacy and Medicine
Ho Chi Minh Şehri, Vietnam

Fernando Lundgren, MD
Pernambuco, Brezilya

E. M. Irusen, MD
University of Stellenbosch
Güney Afrika

Timothy J. MacDonald, MD
St. Vincent's University Hospital
Dublin, İrlanda

Takahide Nagase, MD
University of Tokyo
Tokyo, Japonya

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD, PhD
Jagiellonian University Medical College
Krakow, Polonya

Magvannorov Oyunchimeg, MD
Ulan Bator, Moğolistan

Mostafizur Rahman, MD
NIDCH
Mohakhali, Dakka, Bangladeş

ÖNSÖZ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Dünya Bankası/ Dünya Sağlık Örgütü'nce yayımlanan bir çalışmaya göre, 2020'de dünya çapında hastalık yüküyle beşinci sırayı alacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca, son yıllarda tıp dünyasında KOAH'la giderek daha fazla ilgilenilmekle birlikte, bu hastalık gerek toplum, gerekse halk sağlığı ve hükümet görevlileri tarafından hâlâ tam olarak bilinmemekte ya da ihmal edilmektedir.

1998'de KOAH'a, tedavi ve önlenmesine daha fazla dikkat çekme çabasıyla bir grup kararlı bilim insanı Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim'i (GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) kurmuştur. GOLD'un önemli amaçları arasında, KOAH'a ilişkin farkındalığı artırmak ve bu hastalık ya da komplikasyonları nedeniyle erken yaşta ölen milyonlarca KOAH'lıya yardım etmek bulunmaktadır.

2001'de GOLD programı KOAH'ın Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi İçin Küresel Strateji uzlaşısı raporunu yayımlamıştır; bu belge 2006'da gözden geçirilmiştir. Yayımladığımız gözden geçirilmiş 2011 raporunda 2001 ve 2006 raporlarının formatı korunmakta, ancak 2006'dan bu yana yayımlanan çok sayıda çalışma da kapsamaktadır.

2001 GOLD raporunun yayımlanmasını izleyen on yıl içinde gerçekleşen birçok bilimsel ve klinik başarı temelinde gözden geçirilen bu metinde, eldeki bilimsel kanıtlar ışığında stabil KOAH için yeni bir paradigma sunulmaktadır. Bu güncelleme, değerli zamanlarını ayırarak bilimsel literatürü tarayan ve KOAH hastalarının bakımıyla ilgili tavsiyeleri hazırlayan GOLD Bilim Kurulu üyelerinin çabalarıyla gerçekleştirilmiştir. Önümüzdeki yıllarda GOLD Bilim Kurulu bu yeni yaklaşımı daha da geliştirmek için çabalarını sürdürecektir ve geçmişte olduğu gibi yayımlanan literatürü gözden geçirmeye ve güncelleştirilmiş yıllık raporlar hazırlamaya devam edecektir.

GOLD'un şansı sağlık alanında farklı dallardan çok sayıda seçkin uzmanı kapsayan uluslararası bir ağla çalışma olanağına sahip olmasıdır. Bu uzmanların çoğu, ülkelerinde KOAH nedenlerini ve prevalansını araştıran çalışmalar yürütmekte ve KOAH tedavi rehberlerinin yaygınlaşması ve uygulanması için yaratıcı yaklaşımlar geliştirmektedirler. Özellikle de GOLD Ulusal Liderleri'nin KOAH hastaları için yürüttükleri çabaların altını çizmek istiyoruz. GOLD girişimi

GOLD Ulusal Liderleri'yle ve konuyla ilgili diğer sağlık profesyonelleriyle birlikte çalışarak, hükümetlerin, toplum sağlığı görevlilerinin, sağlık çalışanlarının ve genel olarak toplumun dikkatini KOAH'a çekmeye, KOAH'ın oluşturduğu yükün anlaşılmasını sağlamaya ve erken tanı, önleme ve tedavi yaklaşımlarını kapsayan programlar geliştirmeye devam edecektir.

Sınırsız eğitim destekleriyle bu raporun geliştirilmesini olanaklı kılan Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Dey Pharma, Ferrer International, Forest Laboratories, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme Nonin Medical, Novartis, Nycomed, Pearl Therapeutics ve Pfizer'e çok teşekkür ederiz.

Roberto Rodriguez Roisin, MD

GOLD Yürütme Kurulu Başkanı
Tıp Profesörü
Hospital Clínic, Universitat de Barcelona
Barcelona, İspanya

Jørgen Vestbo, MD

GOLD Bilim Kurulu Başkanı
Hvidovre University Hospital
Hvidovre, Danimarka (ve)
University of Manchester
Manchester, Birleşik Krallık

İÇİNDEKİLER

Önsöz	iv	3. Tedavi Seçenekleri	19
Giriş	vii	Başlıca Noktalar	20
1. Tanım ve Genel Bakış	1	Sigarayı Bırakma	20
Başlıca Noktalar	2	Sigarayı Bırakmaya Yönelik Farmakolojik	
Tanım	2	Tedaviler	20
KOAH Yüğü	2	Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi	21
Prevalans	3	İlaçlara Genel Bakış	21
Morbidite	3	<i>Bronkodilatörler</i>	21
Mortalite	3	<i>Kortikosteroidler</i>	24
Ekonomik Yüğü	3	<i>Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri</i>	25
Sosyal Yüğü	4	<i>Diğer Farmakolojik Tedaviler</i>	25
Hastalığın Gelişme ve İlerlemesini Etkileyen		Farmakolojik Olmayan Tedaviler	26
Faktörler	4	Rehabilitasyon	26
Genler	4	Pulmoner Rehabilitasyon Programlarının	
Yaş ve Cinsiyet	4	Bileşenleri	27
Akciğerin Büyümesi ve Gelişmesi	4	Diğer Tedaviler	29
Partiküllere Maruz Kalma	5	Oksijen Tedavisi	29
Sosyoekonomik Durum	5	Ventilatör Desteğı	29
Astım/Bronşiyal Hiperreaktivite	5	Cerrahi Tedaviler	29
Kronik Bronşit	5	4. Stabil KOAH Tedavisi	31
Enfeksiyonlar	5	Başlıca Noktalar	32
Patoloji, Patogenez ve Fizyopatoloji	6	Giriş	32
Patoloji	6	Maruz Kalınan Risk Faktörlerini Belirleyin ve	
Patogenez	6	Azaltın	33
Fizyopatoloji	6	Tütün Dumanı	33
2. Tanı ve Değerlendirme	9	Mesleki Maruz Kalma	33
Başlıca Noktalar	10	İç ve Dış Ortamda Hava Kirliliğı	33
Tanı	10	Stabil KOAH Tedavisi	33
Semptomlar	11	Klinik Çalışmalardan Rutin Uygulamalara	
Tıbbi Öykü	12	Yönelik Tavsiyelere Geçiş	33
Fizik Muayene	12	Farmakolojik Olmayan Tedavi	34
Spirometri	12	<i>Sigarayı Bırakma</i>	34
Hastalığın Değerlendirilmesi	12	<i>Fiziksel Aktivite</i>	34
Semptomların Değerlendirilmesi	13	<i>Rehabilitasyon</i>	34
Spirometrik Değerlendirme	13	<i>Aşılar</i>	35
Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi	13	Farmakolojik Tedavi	35
Komorbiditelerin/Eşlik Eden Hastalıkların		<i>Bronkodilatörler - Tavsiyeler</i>	37
Değerlendirilmesi	14	<i>Kortikosteroidler ve Fosfodiesteraz-4</i>	
Bileşik KOAH Değerlendirmesi	15	<i>İnhibitörleri - Tavsiyeler</i>	37
Ek İncelemeler	16	İzleme ve Değerlendirme	37
Ayırıcı Tanı	17	<i>Hastalığıdaki İlerlemeyi ve Gelişen</i>	
		<i>Komplikasyonları İzleyin</i>	37
		<i>Farmakoterapi ve Diğer Medikal Tedavileri</i>	
		<i>İzleyin</i>	37

<i>Alevlenme Öyküsünü İzleyin</i>	38	Tablo 2.4. Nefes Darlığının Şiddetini Değerlendirmede Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi	13
<i>Komorbiditeleri İzleyin</i>	38	Tablo 2.5. Bronkodilatör Sonrası FEV ₁ Temelinde KOAH Şiddetinin Spirometrik Sınıflandırması	14
<i>KOAH Hastalarında Cerrahi Tedavi</i>	38	Tablo 2.6. KOAH'TA RISK: TORCH, Uplift ve Eclipse çalışmalarından plasebo kolu verileri	14
5. Alevlenmelerin Tedavisi	39	Tablo 2.7. KOAH ve Ayırıcı Tanı	17
Başlıca Noktalar	40	Tablo 3.1. Tütün Kullanımı ve Bağımlılığı Tedavisi: Klinik Uygulama Rehberi—Başlıca Bulgular ve Tavsiyeler	20
Tanım	40	Tablo 3.2. Bırakmaya İstekli Hastaya Yardımcı Olacak Kısa Stratejiler	21
Tanı	40	Tablo 3.3. KOAH'ta İlaç Formülleri ve Tipik Dozlar	22
Değerlendirme	41	Tablo 3.4. Stabil KOAH'ta Bronkodilatörler	23
Tedavi Seçenekleri	41	Tablo 3.5. KOAH'ta Pulmoner Rehabilitasyonun Yararları	27
Tedavinin Uygulanma Yeri	41	Tablo 4.1. Stabil KOAH Tedavisinde Hedefler	32
Farmakolojik Tedavi	41	Tablo 4.2. KOAH'ta Semptom/Risk Değerlendirme Modeli	33
Solunum Desteği	43	Tablo 4.3. KOAH'ta Farmakolojik Olmayan Tedaviler	34
Hastaneden Taburcu Edilme ve İzleme	44	Tablo 4.4. KOAH'ta Farmakolojik Tedavinin Başlatılması	36
Alevlenmelerin Evde Tedavisi	45	Tablo 5.1. KOAH'ta Alevlenme Değerlendirmesi: Tıbbi Öykü	41
KOAH'ta Alevlenmelerin Önlenmesi	45	Tablo 5.2. KOAH'ta Alevlenme Değerlendirmesi: Şiddetli Atak Bulguları	41
6. KOAH ve Komorbiditeler	47	Tablo 5.3. Potansiyel Hastane Değerlendirmesi ya da Hastaneye Yatırılma Endikasyonları	41
Başlıca Noktalar	48	Tablo 5.4. Yaşamı Tehdit Edici Nitelikte Olmayan Şiddetli Alevlenme Tedavisi	42
Giriş	48	Tablo 5.5. Hastanedeki Tedavinin Bileşenleri	42
Kardiyovasküler Hastalık	48	Tablo 5.6. YBB'ye Yatırılma Endikasyonları	43
Osteoporoz	49	Tablo 5.7. Noninvazif Mekanik Ventilasyon Endikasyonları	43
Anksiyete ve Depresyon	50	Tablo 5.8. İnvazif Mekanik Ventilasyon Endikasyonları	43
Akciğer Kanseri	50	Tablo 5.9. Taburcu Etme Kriterleri	44
Enfeksiyonlar	50	Tablo 5.10. Taburculuk Esnasında Üzerinde Durulması Gereken Noktalar	44
Metabolik Sendrom ve Diyabet	50	Tablo 5.11. Taburcu Edildikten 4-6 Hafta Sonraki İzleme Muayenesinde Değerlendirilmesi Gereken Noktalar	44
Kaynaklar	51		
Şekiller			
Şekil 1.1. KOAH'ta Hava Akımı Kısıtlanmasında Altta Yatan Mekanizmalar	2		
Şekil 2.1A. Spirometri - Normal Eğri	13		
Şekil 2.1B. Spirometri - Obstrüktif Hastalık	13		
Şekil 2.2. Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi, Bronkodilatör Sonrası FEV ₁ ve Spirometrik GOLD Sınıflandırması Arasındaki İlişki	14		
Şekil 2.3. Semptomlar, Spirometrik Sınıflandırma ve Gelecekteki Alevlenme Riski Arasındaki Bağlantı	15		
Tablolar			
Tablo A. Kanıt Düzeylerinin Tanımı	ix		
Tablo 2.1. KOAH Tanısını Düşündüren Başlıca Göstergeler	10		
Tablo 2.2. Kronik Öksürük Nedenleri	11		
Tablo 2.3. Spirometri Yapılırken Dikkate Alınacak Noktalar	12		

KOAH'IN TANISI, TEDAVİSİ VE ÖNLENMESİ İÇİN KÜRESEL STRATEJİ

GİRİŞ

On yıl önce ilk GOLD raporu olan *KOAH'ın Tanı, Tedavi ve Önlenmesi için Küresel Strateji (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD)* metninin yayımlanmasından bu yana pek çok değişiklik gerçekleşmiştir. Bu kapsamlı güncellemede özgün tavsiyelerin güçlü yönleri temel alınmakta ve bunlar yeni bilgilerle birleştirilmektedir.

Özgün metnin güçlü yönlerinden biri tedavi hedefleriydi. Bu hedefler zamanın sınavından geçmiştir, ancak artık iki grupta ele alınmaktadır: semptomları anında gidermeye ve etkilerini azaltmaya yönelik hedefler ve hastayı gelecekte herhangi bir aşamada etkileyebilecek istenmeyen sağlık olayları riskini azaltmaya yönelik hedefler. (Bu gibi olaylara bir örnek alevlenmelerdir.) Böylece klinik hekimlerin KOAH'ın hastalar üzerindeki hem kısa dönemli, hem de uzun dönemli etkilerine odaklanmaları gerektiği vurgulanmaktadır.

Özgün stratejinin ikinci güçlü yönü KOAH şiddetini sınıflandırmada kullanılan esin verici basit sistemdi. Metnin kaleme alındığı dönemde hastaların çoğunda hastalığın hava akımı kısıtlanmasının şiddetine göre ilerleme gösterdiği düşünülüyordu için, bu sistemde FEV₁ temel alınmakta ve yaklaşım sınıflandırma sistemi olarak adlandırılmaktaydı. Günümüzde farklı GOLD evrelerindeki hastaların alevlenme riski, hastaneye yatırılma ve ölüm gibi özellikleri konusunda birçok bilgi bulunmaktadır. Ancak tek tek hastalar düzeyinde nefes darlığının şiddeti, egzersiz kısıtlanması ve sağlık durumunun bozulması açılarından FEV₁ güvenilir bir gösterge değildir. GOLD sınıflandırması gelecekteki istenmeyen olaylar açısından tahmin göstergesi oluşturduğu için bu raporda bu sistem korunmaktadır, ancak "Evre" terimi yerine "Derece" terimine geçilmiştir.

Özgün raporun yayımlandığı dönemde GOLD tedavi hedefleri hem semptomlarda, hem de sağlık durumunda düzelmeyi kapsıyordu, ancak semptom değerlendirme tedavi seçimiyle doğrudan bağlantılı değildi ve sağlık durumunu değerlendiren ölçümler büyük ölçüde klinik çalışmalarla sınırlı karmaşık bir işlemle gerçekleştiriliyordu. Oysa günümüzde rutin klinik uygulamalarda kullanılmak üzere hazırlanmış basit ve güvenilir anketler bulunmaktadır. Bunlar birçok dile çevrilmiştir. Bu gelişmeler semptomların hasta üzerindeki etkisi ile sağlık açısından gelecekte yaşanabilecek ciddi istenmeyen olay riskini birlikte ele alan yeni bir değerlendirme sistemi geliştirilmesine olanak vermiştir. Bu yeni değerlendirme sistemi de, değerlendirmeyi tedavi hedefleriyle eşleştiren yeni bir tedavi yaklaşımı geliştirilmesinin önünü açmıştır. Yeni tedavi yaklaşımının dünyanın herhangi bir yerinde bütün

klinik ortamlarda uygulanması mümkündür ve bu yaklaşım KOAH tedavisini hastanın gereksinimleriyle daha yakından ilişkilendiren kişiselleştirilmiş bir tedavi doğrultusunda ilerletmektedir.

ÖNBİLGİ

Dünyada başta gelen dördüncü ölüm nedeni olan¹ Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) önlenbilir ve tedavi edilebilir nitelikte önemli bir toplum sağlığı sorunudur. KOAH dünyada başlıca kronik morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir; pek çok kişi yıllar boyunca bu hastalığı çekmekte ve hastalık ya da komplikasyonları nedeniyle erken yaşta yaşamını yitirmektedir. KOAH'la ilgili risk faktörlerine maruz kalmanın devam etmesi ve nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle, önümüzdeki yıllarda küresel KOAH yükünün daha da artacağı tahmin edilmektedir.²

1998'de Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (National Heart, Lung, and Blood Institute), NIH ve Dünya Sağlık Örgütü ile işbirliği yapılarak Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) oluşturulmuştur. Girişimin hedefleri KOAH'ın oluşturduğu yükün daha fazla farkında olunmasını sağlamak ve dünya çapında bütün boyutlarıyla sağlık bakımıyla uğraşan ve sağlık politikalarıyla ilgilenen tüm tarafların ortak çabasıyla bu hastalığın önlenmesi ve tedavisinde ileri adımlar atılmasını sağlamaktır. Bu yaygın hastalıkla ilgili önemli bir başka hedef de araştırmalara gösterilen ilginin artmasını teşvik etmektir.

2001'de GOLD, ilk raporu olan *KOAH'ın Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi için Küresel Strateji'yi (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD)* yayımlamıştır. Bu rapor KOAH konusunda kapsamlı bir ders kitabı olarak tasarlanmamış, raporda alandaki mevcut durumu özetlemek hedeflenmiştir. Bu rapor KOAH araştırmalarında ve hasta bakımında uzman kişiler tarafından geliştirilmiştir ve raporda en uygun tedavi ve önleme stratejilerine ilişkin mevcut kanıtlar yanında, o tarihlerde KOAH patogeneziyle ilişkin doğrulanmış en güçlü yaklaşımlar temel alınmıştır. Raporda akciğer uzmanlarına ve konuyla ilgilenen diğer hekimlere KOAH konusunda en yeni ve gelişmiş bilgiler sağlanmış ve belge diğer kesimler ile iletişimi sağlayan Yönetici Özeti,³ Sağlık Çalışanları için Cep Rehberi ve Hasta Rehberi gibi yayınlara kaynaklık etmiştir.

2001'de ilk GOLD raporunun yayınlanmasından hemen sonra, GOLD Yürütme Kurulu tarafından bir Bilim Kurulu oluşturulmuş ve kurul yayımlanan araştırmaları gözden geçirerek ve bu araştırmaların GOLD belgelerindeki

tedavi tavsiyeleri üzerindeki etkisini değerlendirerek GOLD belgelerinin güncel gelişmelere ayak uydurmasını sağlamak ve yılda bir kez bu belgeleri güncelleştirerek GOLD web sitesinde yayınlamak üzere görevlendirilmiştir. GOLD raporunun ilk güncellemesi, Ocak 2001 ile Aralık 2002 sonu arasındaki yayınlar temelinde 2003 Temmuz'unda yayınlanmıştır. İkinci güncelleme Temmuz 2004'te, üçüncüsü de Temmuz 2005'te yayınlanmış ve her birinde önceki yılın Ocak ayıyla Aralık sonu arasındaki yayınların etkileri kapsamıştır. Ocak 2005'te GOLD Bilim Kurulu GOLD raporunun kapsamlı bir güncellemesini hazırlamayı amaçlayan bir çalışma başlatmıştır; bu güncelleme de 2006'da yayımlanmıştır. Yıllık güncelleme belgelerinin ve gözden geçirilmiş 2006 raporunun hazırlanmasında kullanılan yöntemler metinlerin başında açıklanmaktadır.

2006 ile 2010 arasındaki dönemde yıllık güncellemelerin hazırlanmasına ve GOLD Web sitesinde yayınlanmasına devam edilmiş ve bu metinlerde belgelerin hazırlanmasında kullanılan yöntem ve değerlendirilen yayımlanmış literatür listesine de yer verilerek, bunların yıllık güncellemelerdeki tavsiyeler üzerindeki etkilerinin incelenbilmesine olanak tanınmıştır. 2009'da GOLD Bilim Kurulu, özellikle KOAH tanısı ve tedavi yaklaşımları alanlarında önemli ölçüde yeni bilgi biriktiğine ve kapsamlı biçimde gözden geçirilmiş bir rapor hazırlama zamanının geldiğine karar vermiştir. Bu yeni güncellemeye yönelik çalışma 2009 ortalarında, Kurul'un 2010 güncellemesini hazırlamasıyla eşzamanlı olarak başlatılmıştır.

YÖNTEM

Eylül 2009'da ve Mayıs ve Eylül 2010'da yıllık güncelleştirilmiş raporların (<http://www.goldcopd.org>) hazırlığı sırasında, Bilim Kurulu üyeleri KOAH tanısı ve tedavisi başta olmak üzere önde gelen tavsiyeleri etkileyen yayınları saptamaya başlamışlardır. Kurul üyelerine değişiklik önerileri için inceleyecekleri konular dağıtılmış ve kısa süre içinde hedef kitleye –KOAH tanısı konulmasına neden olabilecek solunum semptomlarıyla başvuran hastaların karşılaştıkları ilk hekim olan genel pratisyen hekimlere ve dünya çapında birinci basamaktaki kliniklerde çalışan kişilere– ulaşabilmek için raporda önemli değişiklikler yapılması gerektiği konusunda görüş birliğine varılmıştır. 2010 yazında önerilen konu başlıklarını özetlemek üzere bir yazı kurulu oluşturulmuş ve bunlar 2010 yılında Barselona'da yapılan Avrupa Solunum Derneği Sempozyumu'na sunulmuştur. Yazı kurulu 2010 sonbaharı ve 2011 baharında bu oturumda dile getirilen önerileri değerlendirmiştir. Aynı dönemde, GOLD Yürütme Kurulu'na ve GOLD Ulusal Liderleri'ne önerilen başlıca yeni yönelimlerin özetleri sunulmuştur. 2011 yazında belge gözden geçirilmek üzere GOLD Ulusal Liderleri ve çeşitli ülkelerde KOAH alanındaki diğer kanaat önderleri arasında dolaştırılmıştır. Metni inceleyerek görüşlerini bildiren kişilerin adları bu raporun başında verilmiştir. Eylül 2011'de GOLD Bilim Kurulu yorumları değerlendirmiş ve nihai tavsiyeleri hazırlamıştır. Rapor Kasım 2011'de Asya

Pasifik Solunum Derneği ev sahipliğinde gerçekleştirilen bir sempozyumda açıklanmıştır.

BU RAPORDA ELE ALINAN YENİ KONULAR

1. KOAH konusunda ön bilgi niteliğindeki bilgiler 1. Bölüm'le sınırlandırılarak, belge önemli ölçüde kısaltılmıştır. KOAH fizyopatolojisine ilişkin daha kapsamlı bilgilere ulaşmak isteyen okurlar geçtiğimiz on yılda yayımlanan çok sayıda mükemmel ders kitabına başvurabilirler.
2. İkinci Bölümde KOAH'ta tanı ve değerlendirme konusundaki bilgiler ele alınmaktadır. KOAH tanısında önemli bir değişiklik yapılmamıştır, ancak daha iyi anlaşılması için metin yeniden yazılmıştır.
3. KOAH değerlendirmesinde hastanın semptomlarının düzeyi, gelecekteki alevlenme riski, spirometrik anormalliklerin şiddeti ve komorbiditelerin saptanması temel alınmaktadır. Geçmişte spirometri KOAH tanısını destekleyen bir yöntem sayılırken, artık güvenli bir KOAH tanısı için gerekli bir yöntem olarak ele alınmaktadır.
4. Hava akımı kısıtlanması tanımında sabit bir oran olarak bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC değerinin <0.70 olması kabul edilmekte ve bu temelde spirometrik hava akımı kısıtlanması dört dereceye ayrılmaktadır (GOLD 1, Hafif; GOLD 2, Orta; GOLD 3, Ağır; GOLD 4, Çok Ağır). Sabit oran (FEV₁/FVC) kullanılmasının, akciğer hacimleri ve akımları yaşlanma sürecinden etkilendiği için normal olarak hafif KOAH'lı olan yaşlı erişkinlerde fazladan tanıya, 45 yaşın altındaki genç erişkinlerde ise eksik tanıya yol açacağı bilinmektedir. Tek başına FEV₁ değerini temel alan bir evreleme sisteminin yetersiz olması ve alternatif bir evreleme sistemini destekleyen kanıtlar bulunmaması nedeniyle, evreleme yaklaşımı terk edilmiştir. En ağır spirometrik derece olan GOLD 4'te solunum yetmezliğine gönderme yapılması keyfi bir yaklaşım sayılarak, bu göndermeden vazgeçilmiştir.
5. Tedavi yaklaşımlarına ilişkin yeni bir bölüm (3. Bölüm) eklenmiştir. Bu bölümde gerek farmakolojik, gerekse farmakolojik olmayan tedavilerle ilgili tanımlayıcı bilgiler verilmekte ve varsa istenmeyen etkiler üzerinde durulmaktadır.
6. KOAH tedavisi üç bölümde ele alınmaktadır: Stabil KOAH Tedavisi (4. Bölüm), KOAH Alevlenmelerinin Tedavisi (5. Bölüm) ve KOAH ve Komorbiditeler (6. Bölüm); bu son bölümde hem KOAH hastalarında gelişen komorbiditelerin tedavisi, hem de komorbidite bulunan hastalarda KOAH tedavisi üzerinde durulmaktadır.
7. Stabil KOAH tedavisinin ele alındığı 4. Bölüm'de KOAH için tavsiye edilen farmakolojik ve farmakolojik olmayan yaklaşımlar ele alınmaktadır. Bölümün başında risk faktörlerinin saptanması ve azaltılmasının önemi üzerinde

durulmaktadır. Sigara dumanı en sık rastlanan KOAH risk faktörü olarak ele alınmaya devam etmektedir ve bu risk faktörünün ortadan kaldırılması KOAH'ın kontrol altına alınmasında önemli bir adımdır. Bununla birlikte, KOAH'la ilgili diğer risk faktörlerinin önemini ortaya koyan veriler giderek artmaktadır ve mümkün olan her durumda bunların da göz önünde bulundurulması gerekir. Bunlar arasında mesleki tozlar ve kimyasallar ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda yeterli havalandırması olmayan konutlarda yemek pişirme ve ısınmada biyoyakıt kullanımına bağlı hava kirliliği üzerinde durulmaktadır.

8. Önceki GOLD belgelerinde, KOAH tedavisine yönelik tavsiyelerde yalnızca spirometrik kategori temel alınmaktaydı. Ancak, FEV₁ düzeyinin hastalık statüsü için zayıf bir gösterge olduğuna işaret eden kanıtların giderek arttığı göz önünde tutularak, stabil KOAH tedavisinde hem hastalığın (esas olarak semptom yükü ve aktivite kısıtlanması ile değerlendirilen) etkisini, hem de gelecekte ilerleme (özellikle alevlenme) riskini temel alan bir strateji tavsiye edilmektedir.

9. Alevlenmelerin Tedavisi başlıklı 5. Bölüm'de gözden geçirilmiş bir KOAH alevlenmesi tanımı sunulmaktadır.

10. Komorbiditeler ve KOAH başlıklı 6. Bölüm'de kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, anksiyete ve depresyon, akciğer kanseri, enfeksiyonlar ve metabolik sendrom ve diyabet üzerinde durulmaktadır.

KANIT DÜZEYLERİ

Uygun durumlarda tedavi tavsiyeleri için kanıt düzeyleri bildirilmektedir. Kanıt düzeyleri, ilişkili açıklamadan sonra bir parantez içinde koyu harflerle gösterilmektedir – örn. (**Kanıt A**). Meta analizlerde elde edilen kanıtların kullanılmasına ilişkin metodolojik sorunlar dikkatle ele alınmaktadır. Önceki GOLD raporlarında temel alınan bu kanıt düzeyi şeması (**Tablo A**), bu belgenin hazırlanması sırasında da kullanılmıştır.⁴

Tablo A. Kanıt Düzeylerinin Tanımı

Kanıt Sınıfı	Kanıt Kaynakları	Tanım
A	Randomize kontrollü çalışmalar, (RKÇ'ler). Çok sayıda veri.	Tavsiyenin yapıldığı topluluktan tutarlı bulgu örnekleri sağlayan iyi tasarlanmış RKÇ'lerin sonuçlarından elde edilen kanıtlar. A sınıfı, çok sayıda katılımcının yer aldığı çok sayıda çalışmayı gerektirir.
B	Randomize kontrollü çalışmalar, (RKÇ'ler). Sınırlı sayıda veri.	Sadece sınırlı sayıda hastanın yer aldığı girişim çalışmalarının sonuçlarından, RKÇ'lerin <i>post hoc</i> ya da alt grup analizlerinden ya da RKÇ'lerin meta analizinden elde edilen kanıtlar. Genel olarak B sınıfı, tavsiyenin hedef aldığı topluluktan farklı bir toplulukta gerçekleştirilmiş ya da sonuçları bir biçimde tutarlı olmayan, küçük ölçekli az sayıda randomize çalışma olması durumunda kullanılır.
C	Randomize olmayan çalışmalar. Gözlem çalışmaları.	Kontrolsüz ya da randomize olmayan çalışmaların ya da gözlem çalışmalarının sonuçlarından elde edilen kanıtlar.
D	Uzman Paneli Konsensus Kararı.	Bu sınıf sadece, bazı rehber ilkeler sunulmasının yararlı bulunduğu, ancak klinik literatürün konuyu diğer sınıflardan birine yerleştirmeyi haklı kılacak ölçüde yeterli olmadığı durumlarda kullanılır. Uzman Paneli Konsensus Kararı, yukarıda sıralanan ölçütlere uygun olmayan klinik deneyime ya da bilgiye dayanır.

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

BÖLÜM

1

TANIM VE GENEL BAKIŞ

1. BÖLÜM: TANIM VE GENEL BAKIŞ

BAŞLICA NOKTALAR:

- *Önlenebilir ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalık olan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) hava yollarında ve akciğerlerde zararlı partikül ya da gazlara karşı güçlü bir kronik enflamatuar yanıtla ilişkili ve genellikle ilerleyici nitelikte kalıcı hava akımı kısıtlanmasıyla ayırt edilir. Hastalarda hastalığın şiddetine alevlenmeler ve komorbiditeler katkı yapar.*
- KOAH dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve giderek artan, önemli boyutlarda ekonomik ve sosyal yükten sorumludur.
- Solunan sigara dumanı ve biyoyakıt dumanı gibi etkenlerden kaynaklanan diğer zararlı partiküller akciğerde enflamasyona neden olur, ancak aslında normal olan bu yanıtın KOAH hastalarında değişikliğe uğradığı düşünülmektedir. Bu kronik enflamatuar yanıt parenkim dokusunda harabiyete yol açabilir (bunun sonucunda amfizem gelişir) ve normal onarım ve savunma mekanizmaları bozulur (bu da küçük hava yollarında fibrozise neden olur). Bu patolojik değişiklikler hava hapsine ve ilerleyici hava akımı kısıtlanmasına yol açar, bu da nefes darlığına ve diğer karakteristik KOAH semptomlarına neden olur.

dahil edilmemiştir. Amfizem ya da akciğerin gaz değişim yüzeylerindeki (alveoller) harabiyet, KOAH'lı hastalarda birkaç yapısal anormallikten sadece birini anlatan bir patoloji terimidir ve yanlış olarak çoğu zaman klinik bir terim anlamında kullanılmaktadır. Kronik bronşit ise

Şekil 1.1. KOAH'ta Hava Akımı Kısıtlanmasında Altta Yatan Mekanizmalar



birbirini izleyen iki yıl boyunca yılda en az 3 ay süreyle öksürük ve balgam çıkarma olarak tanımlanır ve klinik ve epidemiyolojik açılarından yararlı bir terim olma özelliğini korumaktadır. Bununla birlikte, kronik öksürük ve balgam çıkarmanın (kronik bronşit) hava akımı kısıtlanmasından önce ya da sonra gelişen başlı başına bir hastalık olduğu ve sabit hava akımı kısıtlanmasının gelişmesine yol açabileceği gibi, hava akımı kısıtlanmasının artmasıyla bağlantılı bir etken de olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Kronik bronşit spirometri değerleri normal olan kişilerde de gelişebilir.

TANIM

Önlenebilir ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalık olan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) hava yollarında ve akciğerlerde zararlı partikül ya da gazlara karşı güçlü bir kronik enflamatuar yanıtla ilişkili ve genellikle ilerleyici nitelikte kalıcı hava akımı kısıtlanmasıyla ayırt edilir. Hastalarda hastalığın şiddetine alevlenmeler ve komorbiditeler katkı yapar.

KOAH'ın ayırt edici özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, kişiden kişiye değişen katkılarla küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parenkim harabiyetinin (amfizem) ortak etkileri sonucunda gelişmektedir (**Şekil 1.1**). Kronik enflamasyon küçük hava yollarında yapısal değişikliklere ve daralmaya neden olur. Akciğerlerde yine enflamatuar süreçlere bağlı olarak gelişen parenkim harabiyeti de alveollerin küçük hava yollarına tutunma noktalarında kayıplara ve akciğerlerin elastik geri çekilme özelliğinin azalmasına yol açar; sonuç olarak bu değişiklikler ekspirasyon sırasında hava yollarının açık kalabilme kabiliyetini azaltır. Hava akımı kısıtlanması, en kolay erişilebilen ve tekrarlanabilen akciğer fonksiyon testi olan spirometri ile ölçülmektedir.

Birçok KOAH tanımında vurgulanan "amfizem" ve "kronik bronşit" terimleri, bu ve önceki GOLD raporlarında tanıma

KOAH YÜKÜ

KOAH dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir ve önemli boyutlarda ve giderek artan bir ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır.^{2,5} KOAH'ta prevalans, morbidite ve mortalite ülkeden ülkeye, ülkeler içinde de farklı gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. KOAH onyıllar boyunca maruz kalınan faktörlerin kümülatif sonucudur. Çoğu zaman KOAH prevalansı doğrudan tütün içme prevalansı ile ilişkilidir, ancak birçok ülkede de KOAH'ta önde gelen risk faktörleri dış ortamdaki, mesleki ortamdaki ya da yakıt olarak odun ya da diğer biomasların kullanılmasına bağlı iç ortamdaki hava kirliliğidir.⁶ KOAH risk faktörlerine maruz kalmanın devam ettiği ve dünya nüfusunun yaş dağılımının değiştiği (uzun yaşayan, dolayısıyla da uzun süre boyunca KOAH risk faktörlerine maruz kalan kişilerin sayısındaki artış) göz önünde tutularak, önümüzdeki onyıllar boyunca KOAH prevalansının ve yükünün giderek artacağı tahmin edilmektedir.⁵ **Dünya Sağlık Örgütü** (WHO, World Health Organization) (<http://www.who.int>) ve **Dünya Bankası**/

2 TANIM VE GENEL BAKIŞ

Dünya Sağlık Örgütü Küresel Hastalık Yüğü Çalışması (http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease) gibi uluslararası web sitelerinde KOAH yüküne ilişkin bilgilere erişilebilir. Yaşlanma KOAH için başlı başına bir risk faktörüdür ve yaşlanmayla hava yollarında ve akciğer parenkiminde gerçekleşen değişikliklerin bir bölümü KOAH ile bağlantılı yapısal değişikliklere benzerdir.⁷

Prevalans

Araştırma yöntemleri, tanısız ölçütler ve analitik yaklaşımlardaki farklılıklara bağlı olarak, mevcut KOAH prevalans verilerinde dikkat çekici bir değişkenlik gözlenmektedir.⁸ En düşük prevalans tahminleri, kişinin kendisine hekim tarafından KOAH ya da eşdeğer bir durum tanısı konulduğunu bildirmesini temel alan oranlardır. Örneğin, ulusal verilerin çoğu erişkin nüfusta kendilerinde KOAH olduğunu bildirmiş kişi oranının %6'nın altında olduğunu göstermektedir.⁸ Bu da KOAH'ın yeterince bilinmediğini ve eksik tanıların yaygın olduğunu gösteren bir veri olabilir.⁹

Bütün karmaşıklığına rağmen, KOAH prevalansı konusunda bazı sonuçlara varmaya olanak veren veriler giderek artmaktadır ve bunun önemli nedenlerinden biri de verilerle ilişkili kalite kontrolünün artmasıdır. 1990 ile 2004 arasında 28 ülkede yürütülen çalışmalarını kapsayan bir sistematik inceleme ve meta analizde⁸ ve Japonya'da yapılan diğer bir çalışmada¹⁰ elde edilen kanıtlar, KOAH prevalansının sigara içmeyenlere göre geçmişte ya da halen sigara içenlerde, 40 yaşın altındakilerde göre 40 yaşın üzerindeki ve kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olduğunu göstermektedir. PLATINO çalışmasında (Obstrüktif Akciğer Hastalığını Araştıran Latin Amerika Projesi)¹¹ her biri farklı bir Latin Amerika ülkesinden –Brezilya, Şili, Meksika, Uruguay ve Venezüella– beş büyük kentte 40 yaşın üzerindeki kişilerde bronkodilatör sonrası hava akımı kısıtlanması prevalansı incelenmiştir. Her bir ülkede KOAH prevalansının yaşla hızla arttığı ve en yüksek prevalans değerlerine 60 yaşın üzerindeki kişilerde rastlandığı görülmüştür; genel nüfusta en düşük orana %7.8'le Meksika'nın Mexico Kenti'nde, en yüksek orana ise %19.7 ile Uruguay'ın Montevideo kentinde rastlanmıştır. Salzburg gibi Avrupa kentlerindeki bulgulardan¹² farklı olarak, bütün kentlerde/ülkelerde erkeklerde prevalans kadınlardan önemli ölçüde daha yüksektir.¹¹ Obstrüktif Akciğer Hastalıkları Yüğü programında (BOLD, Burden of Obstructive Lung Diseases program) dünyanın farklı birçok bölgesinde araştırmalar gerçekleştirilmiş¹³ ve ağır hastalık oranının geçmişe göre daha yüksek olduğu ve hiç sigara içmemiş kişiler arasında önemli boyutlarda KOAH prevalansı (%3-11) saptandığı bildirilmiştir.

Morbidite

Morbidite ölçütleri geleneksel olarak hekim başvuruları, acil servis başvuruları ve hastaneye yatışları kapsar. Gerçi bu sorunlanım parametreleri için KOAH veritabanlarına erişim olanağı daha azdır ve genellikle bunların güvenilirliği mortalite veritabanlarından daha düşüktür, ama eldeki

sınırlı veriler KOAH'la ilişkili morbiditenin yaşla arttığını göstermektedir.¹⁰⁻¹² KOAH'ta morbidite KOAH'la ilişkili komorbid kronik durumlardan (örn., kardiyovasküler hastalık, müskuloskeletal bozukluk, diabetes mellitus) etkilenebilir ve bu komorbid sorunlar hastanın sağlık durumunu etkilediği gibi, KOAH tedavisine de olumsuz etki yapabilir.

Mortalite

Dünya Sağlık Örgütü her yıl seçilmiş bazı ölüm nedenleri için bütün DSÖ bölgelerini kapsayan mortalite istatistikleri yayınlamaktadır; **WHO Evidence for Health Policy Department** web sitesinden (<http://www.who.int/evidence>) ek bilgilere ulaşılabilir. Bununla birlikte, KOAH terminolojisi tutarlı bir biçimde kullanılmadığı için bu veriler ihtiyatlı yorumlanmalıdır. ICD'nin gözden geçirilmiş 10. versiyonunda, KOAH ya da kronik hava yolu obstrüksiyonuna bağlı ölümler "KOAH ve benzeri durumlar" geniş kategorisi içinde ele alınmaktadır (ICD-10 kod J42-46).

KOAH'ın yeterince tanınmaması ve eksik tanıları, mortalite verilerinin doğruluk derecesini etkilemeye devam etmektedir.^{14,15} Çoğu zaman birincil ölüm nedeni olmasına karşın, KOAH genellikle katkı yapan durumlar arasında ele alınmakta ya da ölüm sertifikasında hiç anılmamaktadır.¹⁶ Oysa, birçok ülkede KOAH'ın en önemli ölüm nedenlerinden biri olduğu açıktır. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda 1990'da altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın, 2020 yılında dünya çapında başlı çeken üçüncü ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir; daha yeni bir tahminde 2030 yılında KOAH'ın dördüncü ölüm nedeni olacağı hesaplanmıştır.⁵ Mortalitedeki bu artış esas olarak sigara içme salgınının giderek yayılmasına, (iskemik kalp hastalığı, enfeksiyon hastalıkları gibi) diğer yaygın nedenlere bağlı mortalitenin azalmasına ve dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlıdır.

Ekonomik Yüğü

KOAH dikkat çekici boyutlarda bir ekonomik yüğü bağlantılıdır. Avrupa Birliği'nde, solunum yolu hastalıklarına bağlı toplam doğrudan maliyetin sağlık bütçesi toplamının %6'sını kapsadığı, solunum yolu hastalıklarıyla ilgili bu bütçenin %56'sının da (38.6 milyar Euro) KOAH maliyeti olduğu bildirilmektedir.¹⁷ ABD'de doğrudan KOAH maliyetinin 29.5 milyar dolar, dolaylı maliyetin ise 20.4 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir.¹⁸ Sağlık sisteminde KOAH'la ilişkili toplam yükün en büyük bölümü KOAH alevlenmelerine bağlıdır. Beklendiği gibi, KOAH'ın şiddeti ile bakım maliyeti çarpıcı ölçüde doğru orantılıdır ve hastalık ilerledikçe maliyet dağılımı değişmektedir. Örneğin, KOAH'ın şiddeti arttıkça hastaneye yatış ve ayaktan oksijen maliyeti hızla tırmanmaktadır. KOAH hastalarına aile üyelerinin sağladığı bakımın ekonomik değeri ihmal edildiği için, evde bakımla ilgili doğrudan tıbbi harcama hesaplarında evde bakımın toplumsal maliyeti her zaman eksik hesaplanmaktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde KOAH'ın doğrudan tıbbi maliyeti, işyerinde ve evde üretkenlik üzerindeki etkisine göre daha

düşük olabilir. Sağlık sektöründe ileri derecede engellilik yaşayan kişilere uzun dönemli destek bakımı sağlanmadığı için, KOAH iki kişiyi işten ayrılmaya zorlayabilmektedir— hasta kişi ve engelli yakınının bakımı için evde kalmak zorunda olan aile üyesi. Gelişmekte olan ülkelerde insan sermayesi çoğu zaman en önemli ulusal servet olduğu için, KOAH'la ilişkili dolaylı maliyet bu ülkelerin ekonomileri için ciddi bir tehdit oluşturabilecektir.

Sosyal Yük

Kişide bir hastalığın oluşturduğu yükü anlamak açısından mortalitenin katkısı sınırlı olduğu için, tutarlı ve farklı ülkeler arasında karşılaştırma yapmaya elverişli başka hastalık ölçütleri bulunmasında yarar vardır. Küresel Hastalık Yükü Çalışması'nın (Global Burden of Disease Study) yazarları başlıca hastalıklarla ve yaralanmalarla ilişkili tahmini mortalite ve engellilik oranlarının hesaplanmasında kullanılmak üzere, her bir sağlık sorunu için Engellilik Açısından Düzeltmiş Yaşam Yılı (DALY, Disability-Adjusted Life Year) adı verilen bileşik bir ölçütün temel alındığı bir yöntem geliştirmişlerdir.^{2,19,20} Herhangi bir sağlık sorununda DALY kayıpları hesaplanırken, erken ölüm nedeniyle kaybedilen yıllar ile engellilik derecesi açısından düzeltme yapılarak hesaplanmış engelli yaşanan yıllar toplanmaktadır. 1990'da KOAH'ın dünya çapında başı çeken 12. DALY kayıp nedeni olduğu ve toplam DALY kayıplarının %2.1'inden sorumlu olduğu hesaplanmıştır. Yapılan tahminler 2030'da KOAH'ın 7. DALY kayıp nedeni olacağını göstermektedir.⁵

HASTALIĞIN GELİŞME VE İLERLEMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Sigara içme en iyi araştırılmış KOAH risk faktörü olmakla birlikte, tek faktör değildir ve epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de kronik hava akımı kısıtlanması olabileceğini gösteren tutarlı kanıtlar elde edilmiştir.²¹⁻²⁴ KOAH risk faktörlerine ilişkin kanıtların çoğu, neden-sonuç ilişkileri üzerinden değil bağlantıları saptayan kesitsel epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmektedir. Grupların ve genel nüfusun 20 yıla kadar süreyle izlendiği birkaç uzun dönemli çalışma bulunmasına rağmen,²⁵ bu çalışmaların hiçbirinde hastalığı ilerleme bütün hastalık süreci boyunca izlenmemiştir ve kişinin gelecekteki KOAH riskini oluşturmada önemli bir rolü olabilecek prenatal ve perinatal dönemler ele alınmamıştır. Dolayısıyla, günümüzde KOAH risk faktörlerine ilişkin bilgilerimiz birçok açıdan yetersiz olmaya devam etmektedir.

KOAH gen ve çevre etkileşimi sonucunda gelişmektedir. Hastalığa genetik yatkınlık ya da yaşam süresi arasındaki farklılıklar nedeniyle, sigara içme öyküsü birbirinin aynı olan kişilerin hepsinde KOAH gelişmeyecektir. KOAH risk faktörleri daha karmaşık biçimlerde de birbiriyle ilişkili olabilir. Örneğin, cinsiyet kişinin sigara içip içmeyeceğini ya da bazı mesleki ya da çevresel risklere maruz kalıp kalmayacağını etkileyebilir; sosyoekonomik durum (akciğer

büyüme ve gelişmesini, buna bağlı olarak da hastalığa yatkınlığı etkileyen) doğum ağırlığıyla ilişkili olabilir, yaşam beklentisinin uzaması da yaşam boyunca daha fazla risk faktörüne maruz kalmaya yol açacaktır. Risk faktörleri arasındaki ilişki ve etkileşimlerin anlaşılabilmesi için, bunların daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

Genler

En iyi belgelenmiş genetik risk faktörü, dolaşımdaki başlıca serin proteaz inhibitörlerinden biri olan şiddetli doğumsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir.²⁶ Alfa-1 antitripsin eksikliği dünya nüfusunun görece küçük bir bölümünü ilgilendirse de, genler ile maruz kalınan çevresel etkenler arasındaki etkileşimin nasıl KOAH'a yol açtığını ortaya koyan bir örnek oluşturmaktadır.

Ağır KOAH hastalarının sigara içen kardeşlerinde ailesel hava akımı kısıtlanması riskinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir;²⁷ bu da çevresel faktörlerle birlikte genetik faktörlerin de bu yatkınlığı etkiliyor olabileceğini düşündürmektedir. Matriks metalloproteinaz 12 (MMP12) enzimini kodlayan gen gibi bazı genlerin tek başına akciğer fonksiyonunda azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.²⁸ Genom çapında bağlantıların araştırıldığı birkaç çalışmada alfa-nikotinik asetilkolin reseptörü geninin, ayrıca hedgehog etkileşim proteini geninin ve belki de bir ya da iki başka genin olası rolüne işaret eden sonuçlara rağmen, KOAH ve akciğer fonksiyon analizleri ve genom çapında bağlantı çalışması analizleri ile aday gen analizleri arasındaki tutarsızlıklar varlığını sürdürmektedir.²⁹⁻³³

Yaş ve Cinsiyet

Yaş çoğu zaman KOAH için bir risk faktörü sayılmaktadır. Ancak sağlıklı bir yaşlanmanın mı KOAH'a yol açtığı, yoksa yaşın yaşam boyu maruz kalınan faktörlerinin birikmiş ortak etkisini mi yansıttığı belli değildir. Geçmişteki çalışmaların çoğunda erkeklerde KOAH prevalans ve mortalitesinin kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmekteydi, ancak gelişmiş ülkelerde elde edilen veriler^{18,34} kadınlarla erkekler arasında hastalık prevalansının neredeyse eşitlendiğini ortaya koymakta, bunun da tütün içme alışkanlığı dağılımındaki değişiklikleri yansıttığını düşündürmektedir. Hatta bazı çalışmalar kadınların tütün dumanının etkilerine erkeklerden daha hassas olabileceğini akla getirmektedir.³⁵⁻³⁸

Akciğerlerin Büyüme ve Gelişmesi

Akciğerlerin büyümesi gestasyon ve doğum sırasındaki süreçlerle ve çocukluk çağı ve ergenlikte maruz kalınan etmenlerle ilişkilidir.^{39,40} Erişilen (spirometri ile ölçülen) maksimal akciğer fonksiyonunun düşük olması temelinde KOAH gelişme riski altındaki kişileri saptamak mümkündür.⁴¹ Gestasyon ve çocukluk çağındaki akciğerlerin büyümesini etkileyen her faktör, söz konusu kişide KOAH gelişme riskini artırma potansiyeli taşır. Örneğin, geniş kapsamlı bir çalışmada ve meta analizde doğum ağırlığı ile erişkin yaşta FEV₁ arasında pozitif bağlantı olduğu doğrulanmıştır⁴² ve

4 TANIM VE GENEL BAKIŞ

birkaç çalışmada erken çocukluk çağında geçirilen akciğer enfeksiyonlarının etkisi de gösterilmiştir. Bir çalışmada yaşamın erken evrelerinde “çocukluk çağındaki dezavantaj faktörleri” adı verilen bazı faktörlerin, erişkin çağın başlarında akciğer fonksiyonu için çok sigara içme kadar önemli tahmin göstergeleri olduğu ortaya konulmuştur.⁴³

Partiküllere Maruz Kalma

Sigara içme dünya çapında KOAH açısından en sık rastlanan risk faktörüdür. Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içen kişilerde solunum yolu semptomları ve akciğer fonksiyonu anormallikleri prevalansı daha yüksektir, FEV₁ değerindeki yıllık düşüş daha hızlıdır ve KOAH mortalitesi daha yüksektir.⁴⁴ Diğer tütün tipleri (örn., pipo, puro, nargile⁴⁵) ve esrar/marihuana⁴⁶ da KOAH için risk faktörüdür.^{47,48} Pasif olarak tütün dumanına maruz kalma da (çevresel tütün dumanı ya da ÇTD olarak da adlandırılmaktadır), akciğerlerle solunan toplam partikül ve gaz yükünü artırarak solunum yolu semptomlarına⁴⁹ ve KOAH'a⁵⁰ katkı yapabilir.^{51,52} Gebelik sırasında sigara içmenin, rahimde akciğer büyüme ve gelişmesini olumsuz etkileyerek, ayrıca belki de bağışıklık sistemini antijenle karşılaştırarak fetus için risk faktörü oluşturabileceği düşünülmektedir.^{53,54}

Mesleki ortamda organik ve inorganik tozlara ve kimyasal madde ve buharlara maruz kalma da KOAH açısından yeterince üzerinde durulmayan bir risk faktörüdür.⁵⁵⁻⁵⁷ ABD'de toplumda 30-75 yaş arasındaki 10.000'e yakın erişkin arasında yürütülen geniş kapsamlı NHANES III analizinde, KOAH'ta işle ilişkili faktörlerin genel nüfusta %19.2 iken, hiç sigara içmemiş kişiler arasında %31.1 olduğu hesaplanmıştır.⁵⁸ Bu tahminler Amerikan Toraks Derneği tarafından yayımlanan ve KOAH'la ilişkili semptomların ya da işlev bozukluğunun %10-20'sinin mesleki ortamda maruz kalınan faktörlere bağlı olduğu sonucuna varılan açıklamalarla uyumludur.⁵⁹ Çalışma ortamının yasalarla daha az denetim altında tutulduğu ülkelerde mesleki ortamda maruz kalınan risklerin, Avrupa ve Kuzey Amerika'dan bildirilen çalışmalardan çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Genellikle açık ocaklarda ya da iyi çekmeyen sobalarda yakılan odun, tezek, hasat artıkları ve kömür iç ortamda yüksek düzeyde hava kirliliğine yol açabilir. Havalandırmamanın yetersiz olduğu konutlarda yemek pişirme ve ısınmada biyoyakıt kullanılmasına bağlı ev içi hava kirliliğinin KOAH açısından önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar artmaya devam etmektedir.⁶⁰⁻⁶⁶ Dünya çapında 3 milyara yakın kişi yemek pişirme, ısınma ve evle ilgili diğer ihtiyaçlarda başlıca enerji kaynağı olarak biyoyakıt ve kömür kullanmaktadır, dolayısıyla dünya çapında çok geniş bir nüfus risk altındadır.^{63,67}

Yüksek düzeyde kentsel hava kirliliği de kalp ya da akciğer hastalığı olan kişiler için zararlıdır. KOAH nedeni olarak dış ortamdaki hava kirliliğinin rolü net değildir, ancak sigara içme ile karşılaştırıldığında daha küçük olduğu düşünülmektedir. Ayrıca uzun süre atmosferik hava

kirliliğine maruz kalma durumunda tek bir hava kirlleticinin etkilerini değerlendirmede de güçlük çekilmektedir. Bununla birlikte, kentlerde motorlu taşıt emisyonları başta olmak üzere fosil yakıt tüketimine bağlı hava kirliliği de solunum fonksiyonunda azalmayla bağlantılıdır.⁶⁸ Yüksek dozda kısa dönemli ve düşük dozda uzun dönemli maruz kalmaların görece etkileri konusu henüz çözülmemiştir.

Sosyoekonomik Durum

Yoksulluğun KOAH için bir risk faktörü olduğu açıktır, ancak bunda yoksulluğun farklı bileşenlerinin katkıları sorusu henüz yanıtlanmamıştır. KOAH gelişme riskinin sosyoekonomik durumla ters orantılı olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır.⁶⁹ Bununla birlikte, bu paternin iç ve dış ortamda hava kirliliğine maruz kalma, kalabalık hane, kötü beslenme, enfeksiyonlar ya da düşük sosyoekonomik durumla ilişkili diğer faktörlerden hangilerini yansıttığı bilinmemektedir.

Astım/Bronşiyal Hiperreaktivite

Astım KOAH gelişmesi açısından bir risk faktörü olabilir, ancak kanıtlar bu konuda sonuca varmaya olanak vermemektedir. Tucson Obstrüktif Hava Yolu Hastalığı Epidemiyolojik Çalışması'nda uzun dönemli izlenen bir kohorta ilişkin bir bildiriye, sigara içme açısından düzeltme yapıldığında astımlı erişkinlerde zaman içinde KOAH gelişme riskinin, astımı olmayan erişkinlerden on iki kat daha fazla olduğu belirtilmektedir.⁷⁰ Astımlı kişileri kapsayan bir başka uzun dönemli çalışmada katılımcıların yaklaşık %20'sinde geri dönüşsüz hava akımı kısıtlanması ve transfer katsayısında azalma olduğu bildirilmiş,⁷¹ hasta bildirimini temelinde astımlı kişileri kapsayan bir başka uzun dönemli çalışmada genel nüfusta astımın FEV₁ değerinde aşırı azalma ile bağlantılı olduğu belirlenmiştir.⁷² Avrupa Topuluğu Solunum Sağlığı Araştırması'nda, bronşiyal hiperreaktivitenin başta gelen KOAH risk faktörleri arasında sigara içmeden sonra ikinci sırada yer aldığı, genel nüfusta atfedilebilir riskin %15'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (sigara içme için genel nüfusta atfedilebilir risk %39'dur).⁷³ Sigara içen ve içmeyen astımlılar arasında kronik hava akımı kısıtlanması patolojisi açısından belirgin farklılıklar vardır, bu da akciğer fonksiyonunda benzer bir azalma olsa bile bu iki hastalık arasındaki farklılığın sürebileceğini düşündürmektedir.⁷⁴ Bununla birlikte, klinikte astımı KOAH'tan ayırt etmek kolay olmayabilir.

Klinik astım tanısı olmadan da bronşiyal hiperreaktivite var olabilir ve genel nüfusta yürütülen çalışmalarda bronşiyal hiperreaktivitenin KOAH açısından bağımsız bir risk faktörü,⁷⁵ ayrıca hafif KOAH'lı hastalarda akciğer fonksiyonunda aşırı azalma riski açısından bir tahmin göstergesi olduğu ortaya konulmuştur.⁷⁶

Kronik Bronşit

Fletcher ve çalışma arkadaşlarının yeni ufuklar açan çalışmalarında, kronik bronşitin akciğer fonksiyonunda

azalmayla bağlantılı olmadığı belirlenmiştir.⁷⁷ Bununla birlikte, sonraki çalışmalarda mukus hipersekresyonu ile FEV₁'deki azalma arasında bağlantı olduğu⁷⁸ ve sigara içen genç erişkinlerde kronik bronşitin KOAH gelişme olasılığında artışla bağlantılı olduğu bildirilmiştir.^{79,80}

Enfeksiyonlar

Çocukluk çağında şiddetli solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün erişkin yaşta akciğer fonksiyonunda azalma ve solunum yolu semptomlarında artışla bağlantılı olduğu saptanmıştır.^{39,73} Enfeksiyonlara yatkınlık KOAH alevlenmelerinde rol oynamaktadır, ancak hastalığın gelişmesi üzerindeki etkisi bu kadar açık değildir. HIV enfeksiyonunun sigara içmeyle ilişkili amfizem başlangıcını hızlandırdığı gösterilmiştir.⁸¹ Tüberkülozun KOAH için bir risk faktörü oluşturduğu belirlenmiştir.^{82,83} Ayrıca, tüberküloz KOAH açısından hem bir ayırıcı tanıdır, hem de bir komorbidite olabilir.^{83,84}

PATOLOJİ, PATOGENEZ VE FİZYOPATOLOJİ

Solunan sigara dumanı ve biyoyakıt dumanı gibi nedenlere bağlı diğer zararlı partiküller akciğerlerde enflamasyona neden olur, ancak aslında normal olan bu yanıtın KOAH hastalarında değişikliğe uğradığı düşünülmektedir. Bu kronik enflamatuar yanıt parenkim dokusunda harabiyete yol açabilir (bunun sonucunda amfizem gelişir) ve normal onarım ve savunma mekanizmaları bozulur (bu da küçük hava yollarında fibrozise neden olur). Aşağıda kısaca KOAH'taki patolojik değişiklikler, bu değişikliklerin hücresel ve moleküler mekanizmaları ve hastalığın karakteristik anormalliklerinin ve semptomlarının temelini bunların nasıl oluşturduğu üzerinde durulacaktır.⁸⁵

Patoloji

KOAH'taki karakteristik patolojik değişiklikler hava yollarında, akciğer parenkiminde ve pulmoner damarlarda gözlemlenir.⁸⁶ Bu patolojik değişiklikler arasında akciğerin farklı bölümlerindeki özgül enflamatuar hücre tiplerinin sayısında artışa neden olan kronik enflamasyon ve yinelenen hasar ve onarım sonucu oluşan yapısal değişiklikler yer alır. Hava yollarındaki enflamatuar ve yapısal değişiklikler, genellikle hastalığın şiddetiyle artar ve sigaranın bırakılmasına rağmen varlığını sürdürür.

Patogenez

KOAH'lı hastaların solunum yollarındaki enflamasyonun, solunum yolunun sigara dumanı gibi kronik iritanlara verdiği enflamatuar yanıtın değişikliğe uğraması sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Enflamasyondaki bu artışın mekanizmaları henüz anlaşılmamıştır, ancak genetik faktörler belirleyici olabilir. Sigara içmeyen bazı hastalarda da KOAH gelişebildiği açıktır, ancak bu hastalarda enflamatuar yanıtın nasıl geliştiği

bilinmemektedir. Oksidatif stres ve akciğerlerdeki proteinaz fazlalığı enflamasyonu daha da değiştirir. Bu mekanizmalar hep birlikte, KOAH'taki karakteristik patolojik değişikliklere yol açar. Akciğerlerdeki enflamasyon sigara bırakıldıktan sonra da sürer. Bunun mekanizması bilinmemektedir, ancak bu süreçte otoantijenlerin ve kalıcı mikroorganizmaların rolü olabilir.⁸⁷

Oksidatif Stres. Oksidatif stres KOAH'ta süreci hızlandıran önemli bir mekanizma olabilir.⁸⁸ KOAH hastalarında ekshale soluk kondensatı, balgam ve sistemik dolaşımdaki biyolojik oksidatif stres göstergelerinde (örn., hidrojen peroksit, 8-izoprostan) artış vardır. Oksidatif stres alevlenmelerde daha da artar. Oksidanlar sigara dumanı ve diğer inhale partiküller tarafından oluşturulur, ayrıca makrofajlar ve nötrofiller gibi aktive enflamatuar hücrelerden salınır. Birçok antioksidan geni düzenleyen Nrf2 adlı transkripsiyon faktöründeki azalma sonucunda, KOAH hastalarında endojen antioksidanlarda azalma olabileceği de tahmin edilmektedir.⁸⁹

Proteaz-Antiproteaz Dengesizliği. KOAH hastalarının akciğerlerinde bağ dokusu bileşenlerini yıkan proteazlar ile buna karşı koruma sağlayan antiproteazlar arasında bir dengesizlik olduğuna ilişkin inandırıcı kanıtlar sunulmuştur. KOAH hastalarında enflamatuar hücrelerden ve epiteliyal hücrelerden köken alan birkaç proteazda artış vardır. Bunlar arasında etkileşim olabileceğini gösteren kanıtlar artmaktadır. Proteazların akciğer parenkiminde önemli bir bağ dokusu bileşeni olan elastini tahrip etmesinin amfizemin önemli bir özelliği olduğu sanılmaktadır ve bu büyük olasılıkla geri dönüşsüz bir süreçtir.

Enflamatuar Hücreler. KOAH'ta yalnızca sigara içen kişilerde gelişen ve CD8+ (sitotoksik) Tc1 lenfositlerinin sayısında artışla ayırt edilen özgül bir enflamasyon paterni gözlemlenmektedir.⁸⁵ Nötrofil ve makrofajlarla birlikte bu hücrelerden enflamatuar mediyatörler ve enzimler salınmakta ve bu hücreler böylece hava yolları, akciğer parenkimi ve pulmoner damarlardaki yapısal hücrelerle etkileşime girmektedir.⁹⁰

Enflamatuar Mediyatörler. KOAH hastalarında farklı birçok enflamatuar mediyatörün miktarında artış olduğu gösterilmiştir;⁹¹ bu mediyatörler dolaşımdan enflamatuar hücreleri çağırmakta (kemotaktik faktörler), enflamatuar süreci yoğunlaştırmakta (proenflamatuar sitokinler) ve yapısal değişikliklere neden olmaktadır (büyüme faktörleri).⁹²

KOAH'ta ve Astımda Gelişen Enflamasyon Arasındaki Farklılıklar. Gerek KOAH, gerekse astım solunum yollarında kronik enflamasyonla bağlantılı olsa da, iki hastalıkta rolü olan enflamatuar hücreler ve mediyatörler arasında farklar vardır; bu da fizyolojik etkiler, semptomlar ve tedaviye yanıt arasında farklılıklara yol açmaktadır.⁷⁴ Bazı KOAH hastalarında astımla uyumlu özelliklerin ve eozinofillerde artışın gözlemlendiği karma bir enflamatuar patern saptanabilmektedir.

6 TANIM VE GENEL BAKIŞ

Fizyopatoloji

KOAH'ta hastalık sürecinin ayırt edici nitelikteki fizyolojik anormalliklere ve semptomlara nasıl yol açtığı artık iyi bilinmektedir. Örneğin, enflamasyon ve periferik hava yollarındaki daralma FEV₁ azalmasına neden olmaktadır. Amfizeme bağlı parenkim harabiyeti de hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunmakta ve gaz değişiminin azalmasına yol açmaktadır.

Hava Akımı Kısıtlanması ve Hava Hapsi. Enflamasyonun, fibrozisin ve küçük hava yollarındaki lümenal eksüdanın boyutları FEV₁'deki ve FEV₁/FVC oranındaki azalmayla, ayrıca belki de FEV₁ değerinde KOAH'ın ayırt edici özelliği olan hızlı düşüşle bağlantılıdır.⁹⁰ Bu periferik hava yolu obstrüksiyonu ekspirasyon sırasında ilerleyici hava hapsine yol açar, bu da giderek aşırı havalanmayla sonuçlanır. Amfizem FEV₁ azalmasından çok gaz değişimi anormallikleriyle bağlantılı olsa da, ekspirasyon sırasında gaz hapsine katkı yapar. Özellikle hastalığın ağırlaştığı aşamalarda alveollerin küçük hava yollarına tutunma noktaları tahrip oldukça bu daha da belirginleşir. Aşırı havalanma inspiratuar kapasiteyi azaltır; bunun sonucunda özellikle egzersiz sırasında fonksiyonel rezidüel kapasite artar (dinamik aşırı havalanma), bu da dispnenin artmasına ve egzersiz kapasitesinin kısıtlanmasına neden olur. Bu faktörler solunum kaslarının intrinsik kontraktıl özelliklerinin bozulmasına katkı yapar; bunun sonucunda da lokal proenflamatuar sitokin üretimi artar. Aşırı havalanmanın hastalığın erken evrelerinde geliştiği ve eforla ortaya çıkan dispnenin başlıca mekanizmasını oluşturduğu düşünülmektedir.^{93,94} Periferik hava yolları üzerinde etki gösteren bronkodilatörler hava hapsini azaltır, böylece akciğer hacmi azalır ve semptomlarda ve egzersiz kapasitesinde düzelme sağlanır.⁹³

Gaz Değişimi Anormallikleri. KOAH'ta gaz değişimi anormallikleri hipoksemi ve hiperkapniye yol açar ve birkaç mekanizmayla gelişir. Genellikle, hastalık ilerledikçe oksijen ve karbon dioksit gaz transferi kötüleşir. Ventilasyondaki azalma solunum dürtüsündeki (drive) azalmaya da bağlı olabilir. Buna şiddetli obstrüksiyon ve aşırı havalanma nedeniyle solunum çabasındaki artışın ve solunum kaslarındaki bozulmanın eklenmesi de karbon dioksit tutulmasıyla sonuçlanır. Alveoler ventilasyondaki bu anormallikler ve pulmoner vasküler yatakta azalma V_A/Q anormalliğinin daha da kötüleşmesine neden olur.⁹⁵

Aşırı Mukus Salgılanması. Kronik prodüktif öksürüğe yol açan aşırı mukus salgılanması kronik bronşitin bir özelliğidir ve mutlaka hava akımı kısıtlanmasıyla bağlantılı değildir. Ayrıca, KOAH'lı bütün hastalarda semptomatik aşırı mukus salgılanması yoktur. Mevcut olduğunda bu sigara dumanı ve diğer zararlı maddelerle kronik hava yolu iritasyonuna yanıt olarak goblet hücre sayısındaki artışa ve submukozal bezlerdeki genişlemeye bağlıdır. Aşırı mukus salgılanmasını birkaç mediyatör ve proteaz uyarır ve bunların çoğu epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin (EGFR) aktivasyonu yoluyla etki gösterir.⁹⁶

Pulmoner Hipertansiyon. KOAH'ın geç evrelerinde pulmoner hipertansiyon gelişebilir; bu süreç esas olarak küçük pulmoner arterlerde hipoksik vazokonstriksiyon sonucunda giderek intimal hiperplazi, daha sonra da düz kas hipertrofisi/hiperplazisi gibi yapısal değişiklikler gelişmesine bağlıdır.⁹⁷ Damarlarda, hava yollarında görülene benzer bir enflamatuar yanıt ve endotelial hücre işlev bozukluğu geliştiğine işaret eden kanıtlar elde edilmiştir. Amfizeme bağlı pulmoner yatak kayıpları da pulmoner dolaşımdaki basınç artışına katkıda bulunuyor olabilir. İlerleyici pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül hipertrofisine ve sonunda sağ kalp yetmezliğine yol açabilir.

Alevlenmeler. KOAH hastalarında bakteriyel ya da viral (ya da karma) enfeksiyonlar, çevre kirliliği ya da bilinmeyen nedenlerle tetiklenme sonucunda sık sık solunum semptomlarında alevlenmeler gözlemlenir. Bakteriyel ya da viral ataklar geçiren hastalarda enflamasyon artışıyla ayırt edilen tipik bir yanıt vardır. Solunumla ilgili alevlenmelerde dispnenin artma nedeni aşırı havalanma ve gaz hapsindeki artış ve ekspiratuar akımdaki azalmadır.⁹⁸ Ayrıca V_A/Q anormalliklerindeki artış hipoksemiyle sonuçlanabilir.⁹⁹ Diğer bazı durumlar da (pnömoni, tromboemboli ve akut kalp yetmezliği) KOAH alevlenmelerini taklit edebilir ya da ağırlaştırabilir.

Sistemik Özellikler. Birçok KOAH hastasında komorbiditeler bulunduğu ve bunların yaşam kalitesi ve sağkalım üzerinde önemli bir etkisi olduğu giderek daha iyi anlaşılmaktadır.¹⁰⁰ Hava akımı kısıtlanması, özellikle de akciğerlerde aşırı havalanma kalp işlevini ve gaz değişimini olumsuz etkiler.¹⁰¹ Dolaşımdaki enflamatuar mediyatörler iskelet kasında kütle kaybına ve kaşeksiye katkıda bulunabilir ve iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, normositik anemi, diyabet, metabolik sendrom ve depresyon gibi komorbiditeleri başlatabilir ya da bu tabloları ağırlaştırabilir.

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

BÖLÜM

2

**TANI
VE
DEĞERLENDİRME**

2. BÖLÜM: TANI VE DEĞERLENDİRME

BAŞLICA NOKTALAR:

- Dispne, kronik öksürük ya da balgam çıkarma ve/veya KOAH risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan her hastada klinik KOAH tanısı dikkate alınmalıdır.
- Bu klinik bağlamda tanı koyabilmek için spirometri zorunludur; bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC'nin <0.70 olması durumunda kalıcı hava akımı kısıtlanması, dolayısıyla da KOAH tanısı doğrulanır.
- KOAH değerlendirmesinde hedef, tedaviye ışık tutmak amacıyla hava akımının kısıtlanma derecesi, bunun hastanın sağlık durumu üzerindeki etkisi ve (alevlenmeler, hastaneye yatırılma ya da ölüm gibi) gelecekte karşılaşılabilecek riskleri dahil olmak üzere hastalığın şiddetini belirlemektir.
- KOAH hastalarında kardiyovasküler hastalık, iskelet kası işlev bozukluğu, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon ve akciğer kanseri gibi komorbiditeler sık görülür. Hafif, orta ya da ağır hava akımı kısıtlanması olan hastalarda rastlanabilen ve mortalite ve hastaneye yatışları etkileyen bağımsız bir faktör olan komorbiditeler aktif bir biçimde araştırılmalı ve varsa gerekli tedaviler uygulanmalıdır.

kortikosteroidler öncesinde ve sonrasında ölçülmesi) artık tavsiye edilmemektedir. Geri dönüşlülük derecesinin tanıya, astımla ayırıcı tanıya ya da uzun dönemli bronkodilatör ya da kortikosteroid tedavisine yanıtın tahmin edilmesine herhangi bir katkısı olduğu gösterilememiştir.

Tablo 2.1. KOAH Tanısını Düşündüren Başlıca Göstergeler

Kırk yaş üzerindeki bir kişide şu göstergelerden herhangi birinin varlığı durumunda KOAH'ı düşünün ve spirometri yapın. Bu göstergeler kendiliklerinden tanı koydurucu değildir, ancak birden fazla önemli göstergenin varlığı KOAH tanısı olasılığını artırır. KOAH tanısını kabul etmek için spirometri gerekir.

Dispne: İlerleyici (zaman içinde kötüleşen).
Genellikle egzersizle kötüleşen.
Kalıcı.

Kronik öksürük: Aralıklı olabilir ve prodüktif olmayabilir.

Kronik balgam çıkarma:
Herhangi bir kronik balgam çıkarma durumu KOAH göstergesi olabilir.

Risk faktörlerine maruz kalma öyküsü:
Tütün dumanı (yaygın kullanılan yerel preparatlar dahil).
Evide yemek pişirme ve ısınmada kullanılan yakıtların dumanı.
Mesleki toz ve kimyasallar.

Ailede KOAH Öyküsü

TANI

Dispne, kronik öksürük ya da balgam çıkarma ve/veya KOAH risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan her hastada klinik KOAH tanısı dikkate alınmalıdır (**Tablo 2.1**). Bu klinik bağlamda tanı koyabilmek için spirometri zorunludur; bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC'nin <0.70 olması durumunda kalıcı hava akımı kısıtlanması, dolayısıyla da KOAH tanısı doğrulanır.

Bronkodilatör sonrası sabit bir oran olarak FEV₁/FVC değerinin <0.70 olması hava akımı kısıtlanması için spirometrik ölçüt olmaya devam etmektedir. Bu ölçüt basittir, referans değerlere gerek duymaz ve tedavi tavsiyelerimizin dayandığı kanıt tabanını sağlayan çok sayıda klinik çalışmada bu tanım kullanılmıştır. Uzman olmayan yoğun klinik hekimler için tanısal basitlik ve tutarlılık belirleyici önem taşımaktadır.

Bronkodilatör sonrası spirometrinin KOAH'ta tanı ve şiddet değerlendirmesi açısından zorunlu olmasına karşın, hava akımı kısıtlanmasının geri dönüşlülük derecesinin belirlenmesi (örn., FEV₁'in bronkodilatör ya da

Toplumda spirometri taramasının rolü tartışmalıdır. Gerek FEV₁, gerekse FVC bütün nedenlere bağlı mortalite açısından sigaradan bağımsız bir tahmin göstergesidir ve tütün içenler arasında anormal akciğer fonksiyonu temelinde akciğer kanseri riski yüksek olan bir alt grup saptanabilmektedir. Genel sağlık değerlendirmesi aracı olarak spirometri taramasını savunan görüşler buna dayanmaktadır.^{102,103} Ancak, önemli boyutlarda semptom gelişmeden önce saptanan hastalarda tedavi kararlarını yönlendirme ya da KOAH sonlanımlarını iyileştirme açısından, spirometri taramasının etkili olduğunu gösteren veri yoktur.¹⁰⁴ Dolayısıyla, GOLD spirometri taramasını değil, aktif olgu bulma yöntemini savunmaktadır.

Hava akımı kısıtlanması tanımında FEV₁/FVC değerleri için bir eşğin temel alındığı normalin alt sınırı (LLN; lower limit of normal) değeri yerine sabit FEV₁/FVC oranının kullanılması yaşlılarda KOAH tanısının daha sık,¹⁰⁵ 45 yaşın altındaki kişilerde ise daha seyrek konulmasına¹⁰⁶ neden olacaktır. Bu LLN değerlerinde normal dağılım temel alınmakta ve sağlıklı nüfusun %5'in altındaki bölümü anormal sayılmaktadır. Bilimsel

bakış açısından KOAH tanısında bu ölçütlerden hangisinin doğru olduğunu belirlemek güçtür¹⁰⁷ ve bu bu iki yaklaşımı temel alan klinik tanıları karşılaştıran herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, LLN değerleri seçiminde bronkodilatör sonrası FEV₁'i temel alan geçerli referans değerlerin seçilmesi belirleyici önem taşımaktadır; oysa ne LLN değerlerinin geçerliliğini gösteren uzun dönemli çalışmalar yapılmıştır, ne de sigara içmenin başta gelen KOAH nedeni olmadığı toplumlara ait referans değerleri temel alan çalışmalar mevcuttur. Öte yandan, tanıda semptomlar ve risk faktörleri de değerlendirilmektedir ve spirometri klinik KOAH tanısında kullanılan parametrelerden yalnızca biridir; bu nedenle de tanı ölçütü olarak sabit oranın kullanılmasına bağlı yanlış tanı ve tek tek hastalarda gereksiz tedavi riski sınırlıdır.

Semptomlar

Ayırt edici nitelikteki KOAH semptomları kronik ve ilerleyici dispne, öksürük ve balgam çıkarmadır. Kronik öksürük ve balgam çıkarma hava akımı kısıtlanmasından yıllarca önce mevcut olabilir. Bu semptomların görüldüğü kişiler, özellikle KOAH risk faktörlerine maruz kalanlar muayene edilmeli ve altta yatan neden (nedenler) ve uygun tedavi girişimleri araştırılmalıdır. Öte yandan, önemli boyutlarda hava akımı kısıtlanması kronik öksürük ve balgam çıkarma olmaksızın da gelişebilir. KOAH hava akımı kısıtlanması temelinde tanımlansa da, pratikte hekime başvurma kararında (dolayısıyla da tanı konulabilmesi için) belirleyici etmen semptomların hastanın günlük yaşamı üzerindeki etkisidir. Kişi hekime kronik semptomlar ya da ilk alevlenme nedeniyle başvurabilir.

Dispne. KOAH'ın temel semptomu olan dispne, bu hastalıkla bağlantılı engellilik ve anksiyetenin başta gelen nedenidir. Tipik KOAH hastaları dispneyi nefes almak için daha fazla çaba harcama, bunalma, hava açlığı ya da solumada zorluk hissi olarak tanımlar.¹⁰⁸ Ancak dispneyi tanımlamada kullanılan terimler kişilere ve kültürlere göre değişir.¹⁰⁹

Öksürük. KOAH'ta genellikle ilk semptom olan kronik öksürük sıklıkla sigara içmenin ve/veya çevresel etkenlere maruz kalmanın beklenen bir sonucu olarak düşünülür ve hasta tarafından önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir; ancak sonra her gün, çoğu zaman gün boyunca görülür. KOAH'ta kronik öksürük prodüktif olmayabilir.¹¹¹ Bazı olgularda öksürük olmaksızın önemli boyutlarda hava akımı kısıtlanması gelişebilir. **Tablo 2.2'**de diğer bazı kronik öksürük nedenleri görülmektedir.

Balgam çıkarma. KOAH hastaları genellikle öksürük nöbetinden sonra az miktarda koyu kıvamlı balgam çıkarır.

İki ardışık yıl içinde 3 ay ya da daha fazla bir süre düzenli olarak balgam çıkarma (bunu açıklayabilecek başka bir durum olmadığında) epidemiyolojik açıdan kronik bronşit tanımıdır,¹¹² ancak bu, KOAH hastalarında balgam çıkarma yelpazesini yansıtmadığı için bir ölçüde keyfi bir tanımdır. Hastalar, önemli kültür ve cinsiyet farklılıklarına bağlı bir alışkanlık olarak balgamı tükürmek yerine yutabilir; bu da çoğu zaman balgam çıkarmasının değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Çok miktarda balgam çıkaran hastalarda altta yatan bronşiektazi olabilir. Pürülan balgamın varlığı enflamatuvar mediyatörlerde bir artışı yansıtır¹¹³ ve bu gelişme bir alevlenme göstergesi olabilir.¹¹⁴

Tablo 2.2. Kronik Öksürük Nedenleri

Intratorasik

- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Astım
- Akciğer kanseri
- Tüberküloz
- Bronşiektazi
- Sol kalp yetmezliği
- İnterstisyel akciğer hastalığı
- Kistik fibrozis
- İdiyopatik öksürük

Ekstratorasik

- Kronik alerjik rinit
- Üst Hava Yolu Öksürük Sendromu
- Gastroözofageal reflü
- İlaçlar (örn., ACE inhibitörleri)

Hışıltılı Solunum ve Göğüste Sıkışma Hissi. Hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi, günden güne ve gün içinde değişim gösterebilen özgül olmayan semptomlardır. Duyulabilen hışıltı laringeal düzeyden kaynaklanabilir ve hışıltıya oskültasyon anormalliklerinin eşlik etmesi gerekmez. Buna karşılık, göğüs dinlendiğinde yaygın inspiratuvar ya da ekspiratuvar hışıltı duyulabilir. Göğüste sıkışma hissi çoğu zaman eforla oluşur, iyi lokalize edilemez, kas ağrısına benzer ve interkostal kasların izometrik kontraksiyonundan kaynaklanabilir. Hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi olmaması KOAH tanısını dışlamaz, bu semptomların varlığı ise astım tanısını doğrulamaz.

Ağır Hastalıkta Görülen Diğer Özellikler. Ağır ve çok ağır KOAH'ta halsizlik, kilo kaybı ve anoreksi sık görülen sorunlardır.¹¹⁵ Bunlar prognoz açısından önemlidir¹¹⁶ ve başka hastalıkların (örn., tüberküloz, akciğer kanseri) belirtisi olabilir ve bu nedenle mutlaka araştırılmalıdır. Uzun süren öksürük nöbetleri sırasında intratorasik basınçtaki hızlı artışa bağlı olarak öksürük senkopu oluşabilir. Öksürük nöbetleri bazen asemptomatik olan kaburga kırıklarına da neden olabilir. Ayak bileklerinde şişme kor pulmonalenin tek semptomatik göstergesi olabilir. Depresyon ve/veya anksiyete semptomları KOAH'ta

sık görüldüğü¹¹⁷ ve alevlenme riskinde artış ve sağlık durumunda kötüleşme olasılığıyla bağlantılı olduğu için, klinik öyküde bunlar üzerinde özel olarak durulmalıdır.

Tıbbi Öykü

KOAH'lı olduğu bilinen ya da düşünülen yeni hastaların ayrıntılı tıbbi öykülerinde şunlar değerlendirilmelidir:

- *Hastanın* sigara içme ve mesleki ve çevresel etkenler gibi *risk faktörlerine maruz kalması*
- Astım, alerji, sinüzit ya da nazal polipler, çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonları ve diğer solunum yolu hastalıkları dahil *geçmiş tıbbi öykü*
- *KOAH ya da diğer kronik solunum yolu hastalıklarına ilişkin aile öyküsü*
- *Semptom gelişme paterni*: KOAH tipik olarak erişkin yaşta gelişir ve hastaların çoğu tıbbi yardım aramaya başlamadan birkaç yıl önceden itibaren giderek artan nefes darlığının, daha sık gelişen ya da daha uzun süren “kış soğuk algınlıklarının” ve bazı sosyal kısıtlanmaların farkındadır
- *Alevlenmeler ya da solunum yolu hastalığı nedeniyle hastaneye yatış öyküsü*: Ataklar KOAH alevlenmesi olarak saptanmış olmasa bile, hasta semptomların dönem dönem kötüleştiğini fark etmiş olabilir
- Kalp hastalığı, osteoporoz, kas-iskelet sistemi bozuklukları ve maligniteler gibi aktivite kısıtlanmasına katkıda bulunabilen *komorbiditelerin varlığı*¹¹⁸
- Aktivite kısıtlanması, iş kaybı ve ekonomik etkiler, aile alışkanlıkları üzerindeki etkiler, depresyon ya da anksiyete duyguları, iyilik hali ve cinsel yaşam dahil, *hastalığın yaşam üzerindeki etkileri*
- *Hastaların yararlanabileceği sosyal destek ve aile desteği*
- *Sigarayı bırakma başta olmak üzere, risk faktörlerini azaltma olanakları*

Fizik Muayene

Hasta bakımının önemli bir parçası olsa da, fizik muayene ile KOAH tanısı koymak nadiren mümkündür. Hava akımı kısıtlanmasının fizik muayene bulguları, akciğer fonksiyonunda önemli boyutlarda bozulma olana kadar ortaya çıkmaz^{119,120} ve bu bulguların duyarlılık ve özgüllüğü oldukça düşüktür. KOAH'ta bir dizi fizik bulgu olabilir, ancak bunların yokluğu tanıyı dışlamaz.

Spirometri

Spirometri en objektif ve tekrarlanabilir hava akımı kısıtlanması ölçütüdür. Zirve ekspiratuar akım ölçümü duyarlı bir test olmakla birlikte, yeterince özgül olmadığı için tek başına güvenilir bir tanı testi değildir.¹²¹ Bütün sağlık merkezlerinde kaliteli spirometrik ölçüm olanakları

olmalıdır ve KOAH hastalarına bakan bütün hekimler spirometriye erişebilmelidirler. **Tablo 2.3'**te doğru test sonuçları elde etmek için gerekli faktörlerin bir bölümü özetlenmiştir. Spirometri ile maksimal inspirasyon noktasından zorlu ekspirasyonla atılan hava hacmi (zorlu vital kapasite, FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde atılan hava hacmi (1 saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, FEV₁) ölçülmeli ve bu iki değerlerin oranı (FEV₁/FVC) hesaplanmalıdır. Zaman zaman FEV₁/FVC oranı yerine, FEV₁ ile yavaş vital kapasite (VC) arasındaki oranı gösteren FEV₁/VC değeri kullanılmaktadır. Bu durum özellikle önemli boyutlarda hava akımı kısıtlanması olan kişilerde daha düşük değerlere ulaşılmasına yol açacaktır; ancak eşik değer olarak 0.70 değerinin temel alınmasına devam edilmelidir. Spirometri değerleri yaş, boy, cinsiyet ve ırkı temel alan referans değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir.¹²²

Tablo 2.3. Spirometri Yapılırken Dikkate Alınacak Noktalar

Hazırlık

- Spirometrelerin düzenli aralıklarla kalibrasyonu gerekir.
- Spirometreler, teknik hataların saptanmasına olanak vermek için ekspirasyon eğrisinin çıktısını ya da dijital görüntüsünü vermeli ya da tatmin edici olmayan testleri ve nedenlerini saptamaya olanak veren otomatik bir uyarıya sahip olmalıdır.
- Etkili bir performans için testi yöneten kişinin eğitilmesi gerekir.
- Değerlerin eksik saptanmasını, dolayısıyla da tanı ve tedavide hataları önlemek için testin gerçekleştirilmesinde hastanın maksimum çabası gerekir.

Bronkodilatasyon

- Olası doz protokollerine göre 400 mcg beta₂ agonist, 160 mcg antikolinerjik, ya da ikisi birlikte.¹²² FEV₁ kısa etkili beta₂ agonist verildikten 10-15 dakika sonra ya da kısa etkili antikolinerjik ya da kombinasyon uygulandıktan sonra 30-45 dakika sonra ölçülmelidir.

Uygulama

- Spirometride yayımlanmış standartlara uygun teknikler kullanılmalıdır.¹²³
- Ekspiratuar hacim/süre eğrileri düzgün olmalı ve düzensizlikler içermemelidir.
- Kayıt süresi, hacim platosuna erişmeye yetecek kadar uzun olmalıdır; bu da ağır hastalıkta 15 saniyeden daha uzun sürebilir.
- Hem FVC, hem de FEV₁'de teknik açıdan tatmin edici 3 eğride elde edilmiş en yüksek değer temel alınmalı ve bu üç eğrideki FVC ve FEV₁ değerleri, (hangisi daha büyükse) %5'in ya da 100 ml'nin üzerinde değişkenlik göstermemelidir.
- FEV₁/FVC oranı en büyük FVC ve FEV₁ toplamı bulunan, teknik açıdan kabul edilebilir nitelikteki eğriden alınmalıdır.

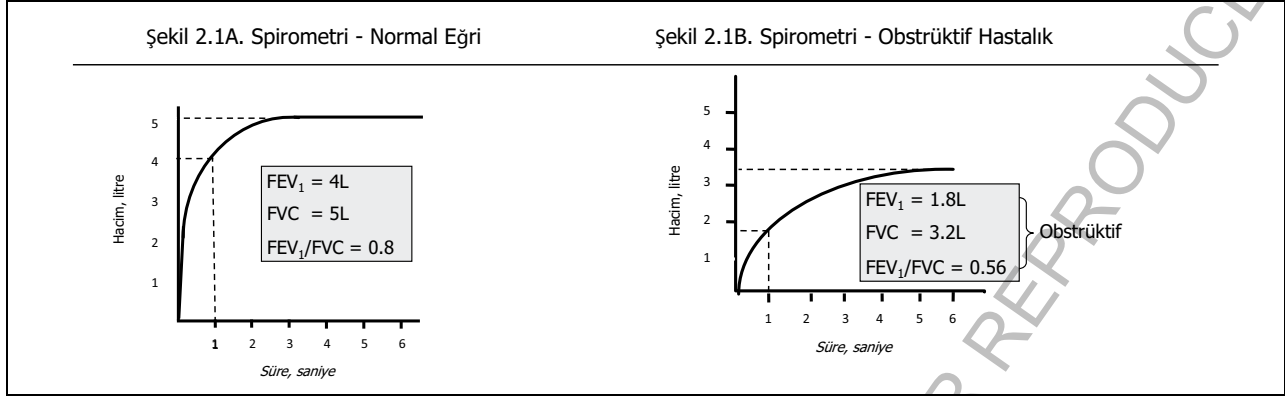
Değerlendirme

- Spirometri ölçümleri sonuçların yaş, boy, cinsiyet ve ırk açılarından uygun referans değerleriyle karşılaştırılmasıyla değerlendirilir.
- Bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC'nin <0.70 olması durumunda hava akımı kısıtlanması doğrulanır.

Şekil 2.1A'da normal eğrisi görülmektedir; **Şekil 2.1B'**de ise obstrüktif hastalık bulunan bir hastaya ait tipik spirometri eğrisi verilmiştir. KOAH hastalarında genellikle hem FEV₁, hem de FVC azalmıştır.

HASTALIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ

KOAH değerlendirmesinde tedaviye yön vermek amacıyla hastalığın şiddetini, kişinin sağlık durumu üzerindeki etkilerini ve gelecekte karşılaşılabilecek (alevlenmeler,



hastaneye yatışlar ya da ölüm gibi) olay riskini belirlemek hedeflenir. Bu hedeflere ulaşmak için, KOAH değerlendirmesinde hastalığın aşağıdaki boyutları ayrı ayrı ele alınmalıdır:

- Hastanın mevcut semptom düzeyi
- Spirometrik anormalliğin şiddeti
- Alevlenme riski
- Mevcut komorbiditeler

Semptomların Değerlendirilmesi

KOAH hastalarında semptomları değerlendirmek için geçerliliği gösterilmiş birkaç ölçek bulunmaktadır. GOLD'un önerisi Modifiye Britanya Tıbbi Araştırma Konseyi anketi (mMRC, Modified British Medical Research Council) ya da KOAH Değerlendirme Testi'nin (CAT, COPD Assessment Test) kullanılmasıdır. Tanınmış bir test olan mMRC anketinde yalnızca nefes darlığına bağlı engellilik değerlendirilmektedir; oysa KOAH Değerlendirme Testi, hastalığın kişinin günlük yaşamı ve iyilik hali üzerindeki etkileri açısından daha kapsamlıdır.

Modifiye Britanya Tıbbi Araştırma Konseyi (mMRC) Anketi Yardımıyla Nefes Darlığı Değerlendirmesi (Tablo 2.4).

Bu anket sağlık durumunu değerlendiren diğer ölçeklerle uyumludur⁹¹ ve gelecekteki mortalite riskini değerlendirmektedir.⁹²

KOAH Değerlendirme Testi (CAT). KOAH Değerlendirme Testi KOAH'ta sağlık durumundaki bozulmayı ölçen, tek boyutlu 8 maddeli bir testtir.¹²⁴ Dünya çapında uygulanabilmesi hedeflenerek hazırlanmış ve birçok dile çevrilmiştir. Skor 0 ile 40 arasında değişmektedir; St. George Solunum Anketi (SGRQ) ile değerlendirilen sağlık durumuyla yakından bağlantılıdır ve güvenilir ve iyi yanıt alınan bir ölçektir (<http://www.catestonline.org>).¹²⁵

Spirometrik Değerlendirme

Tablo 2.5'te KOAH'ta hava akımı kısıtlanmasının şiddet sınıflandırması görülmektedir. Konuyu sadeleştirmek

Tablo 2.4. Nefes Darlığının Şiddetini Değerlendirmede Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi

LÜTFEN SİZE UYAN KUTUYU İŞARETLEYİNİZ (TEK BİR KUTU)

- | | |
|---|--------------------------|
| mMRC Derecesi 0. Sadece zorlu egzersizle nefessiz kalıyorum. | <input type="checkbox"/> |
| mMRC Derecesi 1. Düz zeminde hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefes darlığı çekiyorum. | <input type="checkbox"/> |
| mMRC Derecesi 2. Nefes darlığı nedeniyle düz yolda yaşatlarımdan daha yavaş yürüyorum ya da düz yolda kendi hızımla yürürken nefes almak için durmak zorunda kalıyorum. | <input type="checkbox"/> |
| mMRC Derecesi 3. Yüz metre kadar ya da düz yolda birkaç dakika yürüdüktan sonra nefes almak için duruyorum. | <input type="checkbox"/> |
| mMRC Derecesi 4. Evden çıkmak için nefesim yetmiyor ya da giyinip soyunurken nefessiz kalıyorum. | <input type="checkbox"/> |

amacıyla özgül spirometrik eşik değerler kullanılmıştır. Değişkenliği en aza indirmek için, spirometri uygun dozda bir kısa etkili inhale bronkodilatör uygulamasından sonra yapılmalıdır.

Bununla birlikte, FEV₁ ile semptomlar ve hastanın sağlıkla ilişkili yaşam kalitesindeki bozulma arasında yalnızca zayıf bir ilişki vardır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesiyle bronkodilatör sonrası FEV₁ arasındaki bağlantının gösterildiği^{126,127} ve bu çerçeveye GOLD spirometri sınıflandırmasının eklenmesi **Şekil 2.2'**de görülebilmektedir. Şekil, her bir kategoride hastaların sağlık durumunun görece iyi olabileceği gibi, çok kötü de olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, formel bir semptomatik değerlendirmenin de yapılması gerekmektedir.

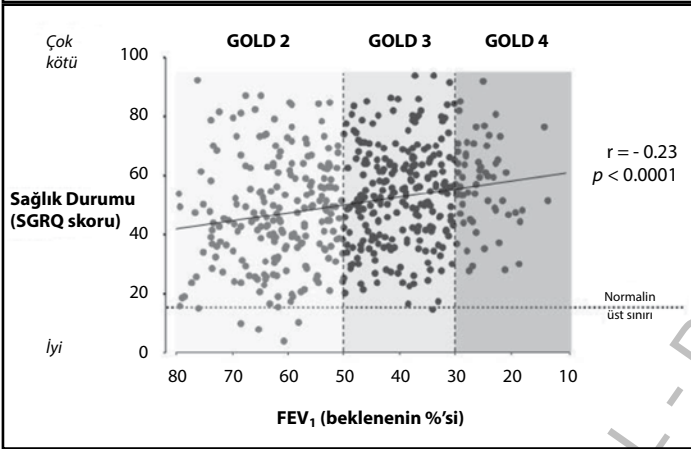
Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi

KOAH alevlenmesi hastada solunum yolu semptomlarını günlük normal değişkenliklerin ötesinde ve ilaç tedavisinde değişiklik gerektirecek ölçüde kötüleştiren akut olay

Tablo 2.5. Bronkodilatör Sonrası FEV₁ Temelinde KOAH Şiddetinin Spirometrik Sınıflandırması

FEV ₁ /FVC'nin <0.70 olduğu hastalarda:		
GOLD 1:	Hafif	FEV ₁ beklenenin ≥ %80'i
GOLD 2:	Orta	FEV ₁ beklenenin ≥%50'si ile <%80'i
GOLD 3:	Ağır	FEV ₁ beklenenin ≥%30 ile <%50'si
GOLD 4:	Çok Ağır	FEV ₁ beklenenin <%30'u

Şekil 2.2. Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi, Bronkodilatör Sonrası FEV₁ ve Spirometrik GOLD Sınıflandırması Arasındaki İlişki (Jones;¹²⁷den uyarlanmıştır)



şeklinde tanımlanmaktadır.¹²⁸⁻¹³⁰ Alevlenme sıklığı hastadan hastaya çok değişir.¹³¹ Sık alevlenme (yılıda 2 ya da daha sık alevlenme) gelişmesi açısından en iyi tahmin göstergesi daha önce tedavi edilen alevlenme öyküsüdür.¹³² Ayrıca, hava akımı kısıtlanmasının artması alevlenme prevalansında ve ölüm riskinde artışla bağlantılıdır.

GOLD spirometri derecelendirme sistemleri kullanılarak sınıflandırılan hastalara ait çok sayıda veri birikmiştir. Bu veriler hava akımı kısıtlanması arttıkça alevlenme, hastaneye yatırılma ve ölüm riskinde artış olduğunu göstermektedir. **Tablo 2.6'**daki veriler prospektif olarak geniş ölçekli orta vadeli klinik çalışmalardan elde edilmiştir.¹³²⁻¹³⁴ Bunlar her hastaya uygulanabilecek kesin tahmin değerleri değildir, ancak spirometrik düzeye bağlı olarak alevlenme ve ölüm riskinin nasıl arttığını açıkça göstermektedir. Kabaca, GOLD 2'de (Orta dereceli hava akımı kısıtlanması) antibiyotik ve/veya sistemik kortikosteroid tedavisi gerektiren alevlenmelerin sık geliştiği hasta oranı %20 dolaylarındayken,¹³² GOLD 3 (Ağır) ve GOLD 4'te (Çok Ağır) alevlenme riski anlamlı

ölçüde daha yüksek oranlara ulaşmaktadır. Alevlenmeler akciğer fonksiyonundaki bozulmayı hızlandırdığı, sağlık durumundaki bozulmayı kötüleştirdiği ve ölüm riskini artırdığı için, alevlenme riski değerlendirmesi genelde kötü sonlanım riski değerlendirmesi olarak da yorumlanabilir.

Tablo 2.6: KOAH'TA RİSK: TORCH,^{134*} Uplift^{133†} ve Eclipse^{132‡} çalışmalarından plasebo kolu verileri

Spirometrik GOLD düzeyi	Alevlenmeler (yıl başına)*†‡	Hastaneye yatışlar (yıl başına)*‡	3 yıllık Mortalite*†
GOLD 1: Hafif	?	?	?
GOLD 2: Orta	0.7 – 0.9	0.11 – 0.2	%11*†
GOLD 3: Ağır	1.1 – 1.3	0.25 – 0.3	%15*
GOLD 4: Çok ağır	1.2 – 2.0	0.4 – 0.54	%24*

* KOAH Sağlıkta Bir Devrime Doğru çalışması (TORCH)¹³⁴

† Tiotropiumun Potansiyel Uzun Süreli İşlevsel Etkilerini Anlama çalışması (UPLIFT)¹³³

‡ Tahmin Göstergesi Niteliğindeki Son Noktaları Saptamak İçin Uzun Dönemli KOAH Değerlendirmesi çalışması (ECLIPSE)¹³²

Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

KOAH çoğu zaman uzun süredir sigara içen orta yaşlılarda geliştiği için, hastalarda sigara içme ya da yaşlanmayla bağlantılı çeşitli başka hastalıklar da sık görülür.¹³⁵ KOAH'ın kendisinin de, kilo kaybı, beslenme anormallikleri ve iskelet kası işlev bozukluğu gibi ekstrapulmoner (sistemik) etkileri vardır. Bu son durum hem sarkopeni (kas hücresi kaybı), hem de geriye kalan hücrelerde işlevsel anormallikle ayırt edilir.¹³⁶ Nedenleri birden çok faktöre bağlı olabilir (hareketsizlik, yetersiz beslenme, enflamasyon, hipoksi) ve KOAH hastalarında egzersiz toleransındaki azalmaya ve sağlık durumundaki bozulmaya katkı yapabilir. Öte yandan, egzersiz toleransındaki azalmaya kaynaklık eden faktörler arasında iskelet kası işlev bozukluğunun düzeltilebilecek bir faktör olduğu gözden kaçırılmamalıdır.¹³⁷

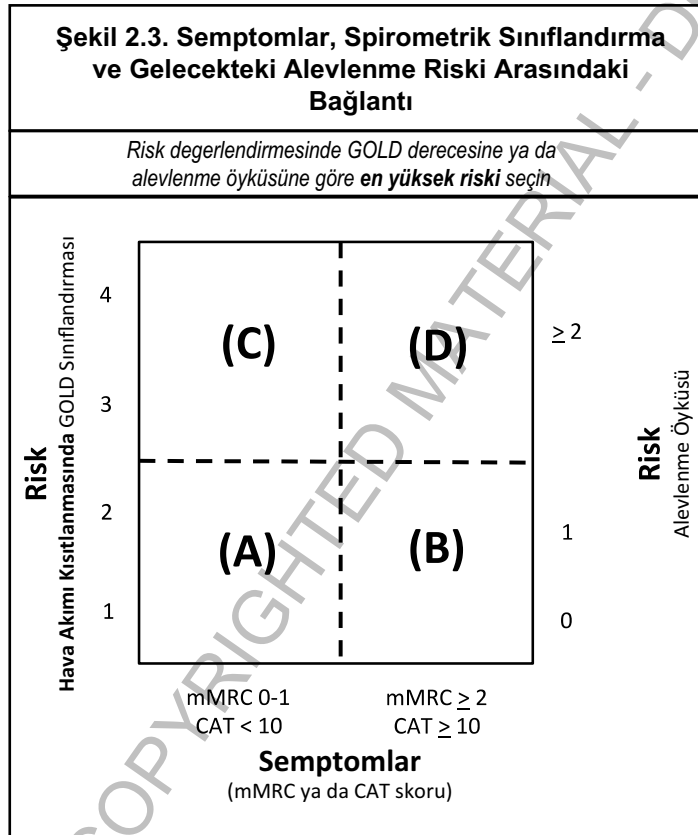
KOAH hastalarında sık görülen komorbiditeler kardiyovasküler hastalık, iskelet kası işlev bozukluğu, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon ve akciğer kanseridir. Diğer hastalıklarla ilişkili riskin artmasına KOAH da yol açıyor olabilir; özellikle KOAH ve akciğer kanseri arasındaki ilişkide bu bağ çarpıcı boyutlardadır.¹³⁸⁻¹⁴¹ Bu bağlantının (sigara içme gibi) ortak risk faktörlerine mi, duyarlılık genlerinin oynadığı role mi, yoksa karsinojen klirens bozukluğuna mı bağlı olduğu belli değildir. Komorbiditeler hafif, orta ya da ağır hava akımı

kısıtlanması bulunan hastalarda gelişebilir,¹³¹ mortalite ve hastaneye yatış üzerinde bağımsız etki yapar¹⁴² ve özgül tedavi gerektirir. Dolayısıyla, bütün KOAH hastalarında komorbiditeler rutin olarak araştırılmalı ve gerektiği gibi tedavi edilmelidir. KOAH hastalarında komorbiditelerin ağırlık derecesi değerlendirmeleri ve tedavilerine ilişkin rehber ilkeler diğer hastalarla aynıdır. KOAH ve komorbiditelerin tedavisine ilişkin daha ayrıntılı bilgiler 6. Bölümde verilmiştir.

Bileşik KOAH Değerlendirmesi

KOAH'ın hastaların her biri üzerindeki etkisini anlamak için, semptomatik değerlendirme spirometrik sınıflandırmayla ve/veya alevlenme riskiyle birlikte ele alınmalıdır. Bu bileşik değerlendirme yaklaşımı **Şekil 2.3**'te verilmiştir.

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 bir biçimde değerlendirdiği için CAT skoru tercih edilmektedir; CAT skoru yoksa, mMRC skoru da dispnenin etkisini değerlendirme olanağı sağlar. Ancak, birden çok ölçek kullanmaya gerek yoktur.)



Alevlenme riskinin değerlendirilmesinde kullanılacak iki yöntem vardır. Toplamı temel alan GOLD spirometri sınıflandırmasını kullanan birinci yöntemde GOLD 3 ya da GOLD 4 kategorileri yüksek riske işaret etmektedir (**Tablo 2.5**). Diğer yöntemde ise her bir hastanın alevlenme öyküsü temel alınmakta,¹³² önceki yılda iki ya da daha fazla alevlenme olması yüksek risk kabul edilmektedir. (Spirometrik sınıflandırma temelinde değerlendirilen risk kategorisi ile alevlenme öyküsünü temel alan risk kategorisi arasında uyumsuzluk varsa, en yüksek riske işaret eden değerlendirme göz önünde bulundurulmalıdır.)

Şekil 2.3'ü kullanmak için, önce mMRC ya da CAT ölçeğiyle semptomlar değerlendirilmeli ve hastanın kutunun sol tarafına mı –Daha Az Semptom (mMRC 0-1 derece ya da CAT <10)– yoksa sağ tarafına mı –Daha Fazla Semptom (mMRC derece ≥ 2 ya da CAT ≥ 10)– uygun olduğu belirlenmelidir.

Daha sonra alevlenme riski değerlendirilerek hastanın kutunun alt bölümüne mi – Düşük Risk – yoksa üst bölümüne mi – Yüksek Risk – uygun olduğu belirlenmelidir. Bu da iki yöntemden herhangi biriyle gerçekleştirilebilir: (1) GOLD spirometrik hava akımı kısıtlanma derecesini temel almak (GOLD 1 ve GOLD 2 kategorileri Düşük Risk, GOLD 3 ve GOLD 4 kategorileri ise Yüksek Risk sayılmaktadır) ya da (2) hastanın son 12 ay içinde yaşadığı alevlenme sayısını temel almak (0 ya da 1 alevlenme Düşük Risk, 2 ya da daha fazla alevlenme ise Yüksek Risk sayılmaktadır). Bazı hastalarda alevlenme riskini değerlendirmede bu iki yöntemle aynı risk düzeyine ulaşılamaz; bu durumda, risk belirlemede Yüksek Riske işaret eden yöntem kullanılmalıdır.

Örnek: CAT skoru 18, FEV₁ beklenenin %55'i ve son 12 ay içinde 3 alevlenme öyküsü olan bir hasta düşünün. CAT ile semptom değerlendirmesine göre hasta Daha Fazla Semptom (CAT ≥ 10) grubundadır, dolayısıyla hasta B ya da D grubunda yer alacaktır. Hasta GOLD 3 (Ağır hava akımı kısıtlanması) kategorisinde olduğu için spirometrik değerlendirme Yüksek Riske işaret eder, ancak hastada son 12 ay içinde 3 alevlenme öyküsü olması Yüksek Riske işaret eder ve spirometriyi temel alan risk değerlendirmesine ağır basar. Dolayısıyla hasta D grubunda yer alacaktır.

Gruplar şöyle özetlenebilir:

- **Hasta Grubu A – Düşük Risk, Daha Az Semptom**
Tipik olarak GOLD 1 ya da GOLD 2 (Hafif ya da Orta hava akımı kısıtlanması) ve/veya yılda 0-1 alevlenme ve mMRC 0-1 derece ya da CAT skoru <10
- **Hasta Grubu B – Düşük Risk, Daha Fazla Semptom**
Tipik olarak GOLD 1 ya da GOLD 2 (Hafif ya da Orta

- hava akımı kısıtlanması) ve/veya yılda 0-1 alevlenme ve mMRC ≥ 2 derece ya da CAT skoru ≥ 10
- **Hasta Grubu C – Yüksek Risk, Daha Az Semptom**
Tipik olarak GOLD 3 ya da GOLD 4 (Ağır ya da Çok Ağır hava akımı kısıtlanması) ve/veya yılda ≥ 2 alevlenme ve mMRC derecesi 0-1 ya da CAT skoru <10
 - **Hasta Grubu D – Yüksek Risk, Daha Fazla Semptom**
Tipik olarak GOLD 3 ya da GOLD 4 (Ağır ya da Çok Ağır hava akımı kısıtlanması) ve/veya yılda ≥ 2 alevlenme ve mMRC derecesi ≥ 2 ya da CAT skoru ≥ 10

Bu sınıflandırma sistemini destekleyen kanıtlar şunlardır:

- Yüksek alevlenme riski olan hastalar daha çok 3. ve 4. GOLD kategorilerinde yer almaktadır (Ağır ya da Çok Ağır hava akımı kısıtlanması, **Şekil 2.3**) ve bu hastaların öyküleri güvenilir bir biçimde saptanmalarına olanak vermektedir.¹³²
- Yüksek alevlenme oranları FEV₁ değerinin daha hızlı düşmesiyle¹⁴³ ve sağlık durumunun daha fazla bozulmasıyla bağlantılıdır.¹⁴⁴
- CAT skorunun ≥ 10 olması sağlık durumunun önemli ölçüde bozulmasıyla bağlantılıdır.¹⁴⁵

Sık alevlenme olmaması durumunda bile, GOLD 3 ve 4 kategorilerindeki hastalarda hastaneye yatırılma ve ölüm riski daha yüksek olabilir (**Şekil 2.3**). Önemli boyutlardaki bu risk artışları, bu gibi hastaları “Yüksek Risk” gruplarına dahil etmenin gerekçesini oluşturmaktadır.

Potansiyel komorbidite değerlendirmesiyle birlikte ele alındığında bu yaklaşım KOAH'ın karmaşıklığını, geçmişte hastalık evrelerini belirlemede kullanılan tek boyutlu hava akımı kısıtlanması analizinden daha iyi yansıtmakta ve 4. Bölümde sunulan kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı rehberinin temelini oluşturmaktadır.

Ek İncelemeler

Aşağıdaki ek incelemeler KOAH tanı ve değerlendirmesinin bir parçası olarak ele alınabilir:

Görüntüleme. Toraks grafisi KOAH tanısı açısından yararlı değildir, ancak diğer tanı seçeneklerini dışlama ve eşzamanlı solunum sistemi hastalıkları (pulmoner fibrozis, bronşiektazi, plevral hastalıklar), iskelet bozuklukları (örn., kifoskolyoz) ve kalp hastalıkları (örn., kardiyomegali) gibi önemli komorbiditeleri saptama açısından yararlıdır. KOAH'la bağlantılı radyolojik değişiklikler arasında akciğerlerde aşırı havalanma bulguları (lateral göğüs filminde diyafram düzleşmesi ve retrosternal hava boşluğunda hacim artışı), akciğerlerde hiperlüksens ve

vasküler izlerin hızla silinmesi dikkati çeker. Göğsün bilgisayarlı tomografisi (BT) rutin olarak tavsiye edilmez. Ancak, KOAH tanısı konusunda kuşku varsa, BT görüntülemesi eşzamanlı hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Ayrıca, akciğer hacim azaltma cerrahisi gibi bir girişim düşünülüyorsa, cerrahi girişimin uygun olup olmaması açısından en önemli belirleyici faktörlerden biri amfizemin dağılımı olduğu için, göğsün BT görüntülemesi gereklidir.¹⁴⁶

Akciğer Hacimleri ve Difüzyon Kapasitesi. KOAH hastalarında hastalığın erken evrelerinden itibaren gaz hapsi (rezidüel hacimde artış) gelişir ve hava akımı kısıtlanması arttıkça statik aşırı havalanma (toplam akciğer kapasitesinde artış) ortaya çıkar. Bu değişiklikler vücut pletismografisi ile ya da doğruluk düzeyi daha düşük olmakla birlikte helyum dilüsyon yöntemi kullanılarak akciğer hacim ölçümüyle belgelenebilir. Bu ölçümler KOAH şiddetini belirlemek açısından yararlıdır, ancak hastanın tedavisi açısından zorunlu değildir. Difüzyon kapasitesinin (DL_{CO}) ölçülmesi KOAH'ta amfizeme bağlı işlevsel bozukluğun etkisine ilişkin bilgi sağlar ve hava akımı kısıtlanmasının derecesiyle orantısız nefes darlığı çeken hastalarda yararlı olabilir.

Oksimetri ve Arteriyel Kan Gazı Ölçümü. Pulse oksimetri hastada oksijen saturasyonunu ve oksijen desteği gerekli olup olmadığını değerlendirmede kullanılabilir. FEV₁ değeri beklenenin $<35\%$ 'i olan ya da solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği klinik bulguları saptanan stabil hastaların hepsinde pulse oksimetri ölçülmelidir. Periferik saturasyon $<92\%$ ise, arteriyel kan gazları değerlendirilmelidir.¹⁴⁷

Alfa-1 Antitripsin Eksikliği Taraması. Dünya Sağlık Örgütü alfa-1 antitripsin eksikliği prevalansının özellikle yüksek olduğu bölgelerdeki KOAH hastalarında bu genetik bozukluk için tarama yapılmasını tavsiye etmektedir.¹⁴⁸ Bununla birlikte, genellikle tipik hastalar alt lob amfizemiyle görece erken yaşta (<45 yaş) başvurmaktadır. Aile üyeleri arasında başkaları da saptanabilir ve uygun danışmanlık hizmeti sunmak açısından aile taraması yararlıdır. Serum alfa-1 antitripsin konsantrasyonunun normal değerinin $15-20\%$ 'si olması homozigot alfa-1 antitripsin eksikliğini düşündüren önemli bir bulgudur.

Egzersiz Testi. Hastanın kendi hızıyla yürüme mesafesinde azalmayla¹⁴⁹ ya da laboratuvarında basamaklı olarak artan egzersiz testiyle¹⁵⁰ objektif olarak ölçülmüş egzersiz kısıtlanması sağlık durumunda bozulmaya işaret eden güçlü bir göstergesi ve prognoz faktörüdür.¹⁵¹ Yürüme testleri engellilik derecesini belirlemede yararlı olabilir ve pulmoner rehabilitasyonun etkililik düzeyini değerlendirmede kullanılır. Bu amaçla hem hız kontrollü

mekik yürüme testleri,^{152,153} hem de hız kontrolsüz 6 dakika yürüme testi kullanılabilir.¹⁵⁴ Bisiklet ya da yürüyüş bandı ergometrisi kullanılan laboratuvar testleri yardımıyla eşzamanlı ya da alternatif durumlar, örn., kalple ilgili tanılar saptanabilir. Fiziksel aktivitenin izlenmesi, egzersiz kapasitesini değerlendirmekten çok prognoz açısından anlamlı olabilir.¹⁵⁵ Bu da akselerometreler ya da multisensör cihazlarla yapılabilir.

Bileşik Skorlar. FEV₁, yürüme mesafesi ya da zirve oksijen tüketimi ile değerlendirilen egzersiz toleransı, kilo kaybı ve arteriyel oksijen basıncında azalma gibi birkaç değişken yardımıyla mortalite riskinde artış olan hastalar saptanabilir. Hastalığın şiddetini belirlemek için, yukarıdaki değişkenlerin çoğunun kullanıldığı görece basit bir yaklaşım önerilmiştir. BODE yönteminde gelecekte sağkalım açısından tek başına ele alınan bütün bileşenlerden daha iyi bir tahmin göstergesi olan bileşik bir skor kullanılmakta (Vücut kitle indeksi, Obstrüksiyon, Dispne ve Egzersiz)¹⁵⁶ ve ölçüm aracı olarak bu skorun özellikleri halen incelenmektedir. Egzersiz testini kapsamayan daha basit seçenekler üzerinde de durulmuştur, ancak bütün bu yaklaşımların rutin klinik kullanıma uygun olduğunu doğrulamak için, geniş bir yelpazedeki hastalık şiddetleri açısından ve farklı klinik ortamlarda geçerli olduklarını göstermek gerekmektedir.^{157,158}

Ayırıcı Tanı

Kronik astımlı bazı hastalarda, güncel görüntüleme ve fizyolojik test teknikleriyle tablonun KOAH'tan açıkça ayırt edilmesi mümkün değildir ve bu hastalarda astım ve KOAH'ın birlikte var olduğu varsayılmaktadır. Bu gibi olgularda, güncel tedavi yaklaşımında antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmalıdır ve diğer tedavilerin kişisel gereksinimlere uyarlanması gerekmektedir. Diğer olası tanıları KOAH'tan ayırt etmek çoğu zaman daha kolaydır (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. KOAH ve Ayırıcı Tanı

Tanı	Hastalığı Düşündüren Özellikler
KOAH	Başlangıç orta yaşlarda. Yavaş tempoda ilerleyici semptomlar. Tütün içme ya da diğer dumanlara maruz kalma öyküsü.
Astım	Erken yaşlarda (genellikle çocukluk çağında) başlangıç. Günden güne çok değişen semptomlar. Semptomların gece/sabahın erken saatlerinde ağırlaşması. Hastada alerji, rinit ve/veya egzama da bulunması. Ailede astım öyküsü.
Konjestif Kalp Yetmezliği	Göğüs grafisinde kalpte dilatasyon, pulmoner ödem. Akciğer fonksiyon testlerinde hava akımı kısıtlaması değil, hacim kısıtlanması var.
Bronşiektazi	Bol miktarda pürülan balgam. Çoğu zaman bakteriyel enfeksiyonla bağlantılı. Göğüs grafisinde/BT'de bronşiyal dilatasyon, bronş duvarında kalınlaşma.
Tüberküloz	Her yaşta görülebilir. Göğüs grafisinde akciğerde infiltrasyon. Mikrobiyolojik doğrulama. Yüksek yerel tüberküloz prevalansı.
Obliteratif Bronşiyolit	Başlangıç daha genç yaşlarda, sigara içmeyen kişilerde. Romatoid artrit ya da akut dumana maruz kalma öyküsü olabilir. Akciğer ya da kemik iliği naklinden sonra görülebilir. Ekspirasyon sırasında BT'de hipodens alanlar.
Diffüz Panbronşiyolit	Ağırlıklı olarak Asya kökenli hastalarda görülür. Hastaların çoğu erkektir ve sigara içmemektedir. Hemen hepsinde kronik sinüzit vardır. Göğüs grafisi ve Yüksek Çözünürlüklü BT'de diffüz küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve aşırı havalanma görülür.

Bu özellikler genellikle ilişkili hastalıkların ayırt edici özellikleridir, ama her hastada görülmesi gerekmez. Örneğin, hiç sigara içmemiş bir kişide KOAH gelişebilir (bu özellikle diğer risk faktörlerinin sigara içmekten daha önemli olabileceği gelişmekte olan ülkelerde gözlemlenir); erişkinlerde, hatta yaşlılarda da astım gelişebilir.

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

BÖLÜM

3

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

3. BÖLÜM: TEDAVİ SEÇENEKLERİ

BAŞLICA NOKTALAR:

- Sigara içen kişilerde sigarayı bırakmak çok önemlidir. Farmakoterapi ve nikotin yerine koyma tedavisi uzun süre sigara içmeme oranlarının güvenilir ölçüde artmasını sağlar.
- Uygun farmakolojik tedaviyle KOAH semptomları hafifler, alevlenme sıklığı ve şiddeti azalır ve sağlık durumu ve egzersiz toleransı iyileşir.
- Bugüne kadar, mevcut ilaçlardan hiçbirinin uzun dönemde akciğer fonksiyonunda azalmayı değiştirdiği kesin olarak gösterilmemiştir.
- Bütün farmakolojik tedavi rejimlerinin, semptomların şiddeti, alevlenme riski, ilaçlara erişim olanakları ve hastanın yanıtı kılavuzluğunda hastaya özgü bir yaklaşımla belirlenmesi gerekir.
- Bütün KOAH hastalarına influenza ve pnömokok aşısı önerilmelidir; bu aşılar görece yaşlı hastalarda ve daha şiddetli hastalık ya da kardiyak komorbidite bulunan kişilerde daha etkili olabilir.
- Düz yolda kendi hızıyla yürürken nefes darlığı çeken bütün hastalara rehabilitasyon olanağı sağlanmalıdır; rehabilitasyon semptomları azaltabilir, yaşam kalitesini iyileştirebilir ve günlük yaşam etkinliklerine fiziksel ve duygusal katılımı kolaylaştırabilir.

SİGARAYI BIRAKMA

Sigarayı bırakma KOAH'ın doğal seyrini etkileme kapasitesi en yüksek girişimdir. Uzun dönemli, çok merkezli bir çalışmada sigara bırakma bileşeni değerlendirmesi, sigara bırakmaya etkili boyutlarda kaynak ve zaman ayrılırsa uzun vadeli sigara bırakma oranının %25'e ulaşabileceğini göstermiştir.¹⁵⁹

Sigarayı Bırakmaya Yönelik Farmakolojik Tedaviler

Nikotin Yerine Koyma Ürünleri. Nikotin Yerine Koyma tedavilerinin bütün tipleri (nikotin sakızı, inhaler, nazal sprey, transdermal band, dilaltı tablet ya da pastil) uzun dönemli sigara bırakma oranlarını güvenilir ölçüde artırmaktadır.¹⁶⁰⁻¹⁶² ve plasebodan anlamlı ölçüde daha etkilidir. Optimum etkinliğe ulaşmak için, hastalar bu ürünlerin düzgün kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir. Nikotin yerine koyma tedavisinin tıbbi kontrendikasyonları arasında kararsız koroner arter hastalığı, tedavi edilmemiş peptik ülser hastalığı ve yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü ya da inme bulunmaktadır.¹⁶³ Sürekli nikotin sakızı çiğnenmesi ağız mukozasından emilmek yerine yutulan salınlara neden olur, emilimi azaltır ve bulantıya

yol açabilir. Asitli içecekler, özellikle kahve, meyve suları ve meşrubat nikotin emilimine müdahale eder.

Farmakolojik. Vareniklin,¹⁶⁴ bupropion¹⁶⁵ ve nortriptilin uygulamalarının uzun dönemli sigara bırakma oranlarını artırdığı gösterilmiştir,^{161,163,166} ancak bunlar tek başına değil, daima destekleyici bir programın bir parçası olarak kullanılmalıdır. Bu ilaçlarla daha fazla çalışma yapılması gerekmesine rağmen, danışmanlık ve destek ile yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada bir yılda ulaşılan başarı tek başına yavaş salımlı bupropion ile %30, yavaş salımlı bupropion artı nikotin bandıyla da %35 olmuştur.¹⁶⁵ Yan etkileri nedeniyle, antihipertansif ilaç klonidinin yararı sınırlıdır.¹⁶¹

Tablo 3.1'de tütün kullanımı ve bağımlılığı tedavisine ilişkin tavsiyeler özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Tütün Kullanımı ve Bağımlılığı Tedavisi: Klinik Uygulama Rehberi—Başlıca Bulgular ve Tavsiyeler¹⁶⁰

1. Tütün bağımlılığı uzun süreli ya da kalıcı bırakmaya ulaşılan kadar tedavinin tekrarını gerektiren kronik bir durumdur.
2. Tütün bağımlılığı için etkili tedaviler vardır ve tüm tütün kullananlara bunlar sunulmalıdır.
3. Hekimler ve sağlık hizmeti sistemleri sürekli olarak her muayenede tütün kullanıcılarının belirlenmesini, belgelenmesini ve tedavisini kurumsallaştırmalıdır.
4. Tütünü bırakmada kısa süreli danışmanlık etkilidir ve her tütün kullanıcısına sağlık hizmeti sağlayanlarla her temasta bu tür öneriler sunulmalıdır.
5. Tütün bağımlılığı danışmanlığında yoğunluk ile etkililik arasında güçlü bir doz-yanıt ilişkisi vardır.
6. Üç tip danışmanlığın özellikle etkili olduğu belirlenmiştir: pratik danışmanlık, tedavinin bir parçası olarak sosyal destek ve tedavi dışında düzenlenen sosyal destek.
7. Tütün bağımlılığı için ilk seçenek ilaç tedavileri—vareniklin, bupropion SR, nikotin sakızı, nikotin inhaler, nikotin burun spreyi ve nikotin bandı—etkilidir ve kontrendikasyon yoksa bu ilaçlardan en az biri reçetelenmelidir.
8. Tütün bağımlılığı tedavileri diğer tıbbi yaklaşımlar ve hastalığı önleme girişimlerine göre maliyet-etkindir.

Beş basamaklı bir girişim programı (**Tablo 3.2**) hastalarının sigara içmeyi bırakmalarına yardım etmek isteyen sağlık hizmeti sunucularına yararlı bir stratejik çerçeve sağlamaktadır.^{160,167-169} Tütün bağımlılığı kronik bir hastalık olduğu için,¹⁶⁰ hekimler yinelemelerin sık görüldüğünü ve bağımlılığın kronik niteliğini yansıttığını anlamalı, bunu bir hekim ya da hasta başarısızlığı olarak ele almamalıdır.

Hekimler ve diğer sağlık çalışanları tarafından sunulan danışmanlıkla, kişinin kendi başlattığı stratejilere göre anlamlı ölçüde daha yüksek bırakma oranları sağlanmaktadır (**Kanıt A**).¹⁷⁰ Sigara içen bir kişiyi

bırakmaya teşvik eden kısa (3 dakikalık) bir danışmanlıkla bile %5-10'luk sigara bırakma oranlarına ulaşılmaktadır.¹⁷¹ Danışmanlığın yoğunluğu ile bırakma başarısı arasında güçlü bir doz-yanıt ilişkisi vardır.^{172,173} Tedaviyi yoğunlaştırma yolları arasında tedavi seanslarını uzatmak, tedavi seanslarının sayısını artırmak ve tedavi uygulanan hafta sayısını uzatmak sayılabilir. Hekimlere eğitim ve geri bildirim olanakları sunulması danışmanlık seanslarıyla birleştirildiğinde, 6 aydan uzun süreli bırakma oranı %10.9 olmuştur.¹⁷⁴ Daha karmaşık girişimlerle bırakma oranları %20-30'a çıkabilir.¹⁷² Çok merkezli kontrollü bir klinik çalışmada, hekim tavsiyesi, grup desteği, beceri geliştirme eğitimi ve nikotin yerine koyma tedavisi birlikte uygulandığında 1 yılda %35 bırakma oranına, 5 yılda da %22 uzun süreli bırakma oranına ulaşılmıştır.¹⁵⁹

Tablo 3.2. Bırakmaya İstekli Hastaya Yardımcı Olacak Kısa Stratejiler^{160,167-169}

- SORUN:** Sistemli bir biçimde her muayenede tütün kullananları saptayın. Merkezinizin bütününde HER hastaya HER klinik ziyarette tütün kullanma durumunun sorulmasını güvence altına alan bir sistem uygulayın.
- ÖNERİN:** Tütün kullanan herkesi güçlü bir biçimde bırakmaya teşvik edin. Açık, güçlü ve kişiselleştirilmiş bir tavırla, her tütün kullancısını bırakmaya teşvik edin.
- DEĞERLENDİRİN:** Bırakma girişiminde bulunmak için istekliliği değerlendirin. Her tütün kullancısına o sırada (örn. izleyen 30 gün içinde) bırakma çabası göstermeye istekli olup olmadığını sorun.
- YARDIMCI OLUN:** Tütünü bırakmada hastaya yardım edin. Hastaya bir bırakma planı yapması için yardım edin; pratik danışmanlık sağlayın; tedavi sırasında sosyal destek sağlayın; hastanın tedaviye ek olarak sosyal destek elde etmesine yardım edin; özel durumlar dışında onaylanmış ilaç tedavileri kullanmasını tavsiye edin; takviye edici materyaller sağlayın.
- DÜZENLEYİN:** Ziyaret programlayın. Ya kişisel olarak ya da telefon aracılığıyla ziyaretleri programlayın.

STABİL KOAH'TA FARMAKOLOJİK TEDAVİ

İlaçlara Genel Bakış

Farmakolojik KOAH tedavisinde semptomları hafifletmek, alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltmak ve sağlık durumu ve egzersiz toleransını artırmak amaçlanır. Bugüne kadar, klinik çalışmalarda birincil ya da ikincil sonlanım olarak test edilen mevcut ilaçlardan hiçbirinin uzun dönemde akciğer fonksiyonundaki azalmayı kesin olarak değiştirdiği gösterilmemiştir.^{126,159,175,176} Uzun etkili bronkodilatörler ve/veya inhale kortikosteroidlerin^{133,143} böyle bir etkisi olduğuna ilişkin *post-hoc* kanıtların özgül olarak tasarlanmış çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir.

Tablo 3.3'te KOAH tedavisinde yaygın kullanılan ilaç sınıfları gösterilmiştir. Her bir ilaç sınıfı içinde yapılan seçimde, ilaca erişim olanakları, ilaç maliyeti ve hastanın yanıtı göz önünde bulundurulur. Semptomların ağırlığı,

hava akımı kısıtlanması derecesi ve alevlenme şiddeti arasındaki ilişki hastadan hastaya farklılık göstereceği için, tedavi rejimleri hastaya özgü olmalıdır.

İnhale tedavi uygulanacaksa, ilacın etkili bir şekilde alınmasına dikkat etmek ve hastayı inhaler tekniği konusunda eğitmek zorunludur.¹⁷⁷ İnhaler cihazı seçiminde belirleyici faktörler erişim olanakları, maliyet, reçeteyi yazan hekim ve hastanın beceri ve yetileridir. KOAH hastalarında koordinasyon sorunları olabilir ve hastalar ölçülü doz inhaler (ÖDİ) kullanmakta güçlük çekebilirler. İnhaler tekniğinin doğru olduğundan emin olmak ve her görüşmede bu konuyu yeniden gözden geçirmek çok önemlidir.

Nefesle aktive olan ya da hazneli cihaz seçenekleri de vardır. KOAH'taki sabit hava akımı kısıtlanması ve düşük inspiratuar akım hızları koşullarında kuru toz inhaler (KTİ) kullanıldığında, genellikle partiküller daha merkezi hava yollarında çökme eğilimi göstermektedir.^{178,179} Öte yandan, astımda gösterildiği gibi hastalar bazı kuru toz inhalerleri kullanmakta güçlük de çekebilirler. ÖDİ'lere büyük ya da küçük bir hazne eklenmesi yoluyla koordinasyon sorunları çoğu zaman aşılabılır ve ilacın alt hava yollarına erişmesi artarak, daha fazla klinik yarar elde edilmesi mümkün olur. Birçok ilacın nebülizatör çözeltisi formu da vardır ve aşırı havalanmanın çok şiddetli, dolayısıyla da inspiratuar akım hızının çok düşük olduğu hastalarda nebülizatör kullanma teorik olarak daha avantajlı olabilir. Bununla birlikte, bu yöntemin diğer cihazlara göre daha yararlı olduğunu gösteren randomize çalışma kanıtları azdır ve çoğu zaman nebülizatör kullanma yerel tercihlere, erişim olanaklarına ve fiyatlara bağlı olacaktır. Yararın değerlendirilmesinde semptomlar temel alınmalı, akciğer fonksiyonundaki değişikliğin küçük boyutta olabileceği ve tekrarlanabilirlik limiti sınırları içinde kalabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Nebülize tedavi yalnızca hastanın daha basit, daha ucuz ve daha portatif seçeneklerle ulaşılamayan düzeyde semptomatik yarar bildirmesi durumunda sürdürülmelidir.

Bronkodilatörler

Genellikle hava yolunda düz kas tonusunu değiştirerek FEV₁'i artıran ya da diğer spirometrik değişkenleri etkileyen ilaçlar bronkodilatör olarak adlandırılır;¹⁸⁰ nitekim bu ilaçlarla ekspiratuar akımda gözlemlenen artış akciğerlerin elastik geri çekilmesini değil, hava yollarının genişlemesini yansıtır. Bu ilaçlar akciğerlerin daha fazla boşalmasını sağlar, istirahat halinde ve efor sırasında dinamik aşırı havalanmayı azaltabilir^{181,182} ve egzersiz performansını artırır. Özellikle ağır ve çok ağır KOAH hastalarında bu ilaçlarla sağlanan değişikliklerin boyutlarını FEV₁'de sağlanan düzelmeye kolayca tahmin etmek mümkün değildir.^{183,184}

Tablo 3.3. KOAH'ta İlaç Formülleri ve Tipik Dozlar*

İlaç	İnhaler (mcg)	Nebülizatör Çözeltilisi (mg/ml)	Oral	Enjeksiyon için Flakonlar (mg)	Etki Süresi (saat)
Beta₂ agonistler					
<i>Kısa etkili</i>					
Fenoterol	100-200 (ÖDİ)	1	%0.05 (Şurup)		4-6
Levalbuterol	45-90 (ÖDİ)	0.21, 0.42			6-8
Salbutamol (albuterol)	100, 200 (ÖDİ & KTİ)	5	5 mg (Tablet), %0.024 (Şurup)	0.1, 0.5	4-6
Terbutalin	400, 500 (KTİ)		2.5, 5 mg (Tablet)		4-6
<i>Uzun etkili</i>					
Formoterol	4.5-12 (ÖDİ & KTİ)	0.01¶			12
Arformoterol		0.0075			12
İndakaterol	75-300 (KTİ)				24
Salmeterol	25-50 (ÖDİ & KTİ)				12
Tulobuterol			2 mg (transdermal)		24
Antikolinergikler					
<i>Kısa etkili</i>					
İpratropium bromür	20, 40 (ÖDİ)	0.25-0.5			6-8
Oksitropium bromür	100 (ÖDİ)	1.5			7-9
<i>Uzun etkili</i>					
Tiotropium	18 (KTİ), 5 (SMI)				24
Tek bir inhalede kısa etkili beta₂ agonist artı antikolinergik kombinasyonu					
Fenoterol/İpratropium	200/80 (ÖDİ)	1.25/0.5			6-8
Salbutamol/İpratropium	75/15 (ÖDİ)	0.75/0.5			6-8
Metilksantinler					
Aminofilin			200-600 mg (Tablet)	240	Değişken, 24 sa. kadar
Teofilin (SR)			100-600 mg (Tablet)		Değişken, 24 sa. kadar
İnhale kortikosteroidler					
Beklometazon	50-400 (ÖDİ & KTİ)	0.2-0.4			
Budesonid	100, 200, 400 (KTİ)	0.20, 0.25, 0.5			
Flutikazon	50-500 (ÖDİ & KTİ)				
Tek bir inhalede uzun etkili beta₂ agonistler artı kortikosteroid kombinasyonu					
Formoterol/Budesonid	4.5/160 (ÖDİ) 9/320 (KTİ)				
Salmeterol/Flutikazon	50/100, 250, 500 (KTİ) 25/50, 125, 250 (ÖDİ)				
Sistemik kortikosteroidler					
Prednizon			5-60 mg (Tablet)		
Metil prednizon			4, 8, 16 mg (Tablet)		
Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri					
Roflumilast			500 mcg (Tablet)		24

ÖDİ=ölçülü doz inhale; KTİ=kuru toz inhale; SMI=hafif buharlı inhale

*Bütün formüller ülkelerin hepsinde yoktur; bazı ülkelerde diğer formüller bulunabilir.

¶Nebülize formoterol çözeltileri birim doz 2.0 ml'de 20 mcg formoterol içeren flakonlarda sunulmuştur.

Bütün bronkodilatör sınıflarında sonlanım olarak FEV₁'i temel alan doz-yanıt ilişkileri oldukça düzdür.¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ Toksikite de dozla ilişkilidir. Özellikle nebulizatörle uygulanan beta₂ agonist ya da antikolinerjik dozunu on kat artırmanın akut ataklarda sübjektif yarar sağladığı,¹⁸⁹ ancak stabil hastalıkta mutlaka yararlı olmadığı gösterilmiştir.¹⁹⁰

Semptomları önlemek ya da azaltmak amacıyla, bronkodilatör ilaçlarda gerektiğinde ya da düzenli uygulama temel alınır (**Kanıt A**) (Tablo 3.4).¹⁸⁵⁻¹⁸⁸

Beta₂ agonistler. Beta₂ agonistlerin başlıca etkisi, siklik AMP'yi artıran ve bronkokonstriksiyon üzerinde işlevsel antagonist etki yapan beta₂ adrenerjik reseptörleri uyararak hava yolu düz kasını gevşetmektir. Kısa etkili beta₂ agonistlerin bronkodilatör etkileri genellikle 4 ile 6 saatte kaybolur.^{191,192} Kısa etkili beta agonistlerin düzenli ya da gerektiğinde kullanılmasıyla FEV₁'de ve semptomlarda düzelleme sağlanır (**Kanıt B**).¹⁹³ Uzun etkili bronkodilatörlerle tedavi edilen hastalarda gerektiğinde yüksek doz kısa etkili beta₂ agonist kullanılması kanıtlarla desteklenmemektedir, sınırlayıcı yan etkileri olabilir ve tavsiye edilemez. Görüldüğü kadarıyla, KOAH'ta gerektiğinde tek doz kullanım açısından levalbuterol geleneksel bronkodilatörlere üstün değildir.¹⁹⁴

Tablo 3.4. Stabil KOAH'ta Bronkodilatörler

- Bronkodilatör ilaçlar semptomatik KOAH tedavisinin temelini oluşturur.
- İn hale tedavi tercih edilir.
- Beta₂ agonist, antikolinerjik, teofilin ya da kombinasyon tedavisi arasındaki seçimde semptomların giderilmesi ve yan etkiler açısından her bir hastanın yanıtı temel alınır.
- Bronkodilatörler semptomları önlemek ya da azaltmak için gerektiğinde ya da düzenli kullanım için reçetelenir.
- Uzun etkili inhale bronkodilatörler semptomlar üzerinde uzun süreli etki sağlaması açısından, kısa etkili bronkodilatörlerden daha kullanışlı ve daha etkilidir.
- Tek bir bronkodilatörün dozunu artırmakla karşılaştırıldığında, farklı farmakolojik sınıflardan bronkodilatörleri birlikte uygulamak etkinliği artırabilir ve yan etki riskini azaltabilir.

Uzun etkili inhale beta₂ agonistlerin etki süresi 12 saat ya da daha uzundur. Formoterol ve salmeterol FEV₁ ve akciğer hacimleri, dispne, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve alevlenme hızında anlamlı ölçüde düzelleme sağlar (**Kanıt A**),¹⁹⁵⁻²⁰⁰ ancak mortalite ve akciğer fonksiyonundaki azalma üzerinde herhangi bir etki yapmaz. Salmeterol hastaneye yatış oranını düşürür (**Kanıt B**).¹⁹⁵ İndakaterol etkisi 24 saat süren yeni bir uzun etkili beta₂ agonisttir.^{201,202} FEV₁, dispne ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde anlamlı düzelleme sağlamaktadır (**Kanıt A**).

İstenmeyen etkiler. Beta₂ adrenerjik reseptörlerin uyarılması istirahat halinde sinüs taşikardisine neden

olabilir ve duyarlı hastalarda kardiyak ritim bozukluklarını tetikleme potansiyeli taşır, ancak görüldüğü kadarıyla bunların klinik etkisi dikkat çekici ölçüde düşüktür. Uygulama yolu ne olursa olsun yüksek doz beta₂ agonistlerle tedavi edilen bazı yaşlı hastalarda gözlemlenen abartılı somatik tremor rahatsız edicidir ve tolere edilebilen dozu sınırlandırır. Özellikle tedavi tiazid grubu diüretiklerle kombinasyon halinde uygulandığında hipokalemi oluşabilir²⁰³ ve istirahat koşullarında oksijen tüketimi artabilir,²⁰⁴ ancak bu metabolik etkiler bronkodilatör etkilerden farklı olarak zamanla azalır (taşifilaksi). Hem kısa etkili, hem de uzun etkili beta₂ agonist uygulaması ardından PaO₂'de hafif düşüşler gerçekleşebilir,^{205,206} ancak bu değişikliklerin klinik önemi kuşkuludur. Birkaç yıl önce astım tedavisinde beta₂ agonistlerle ilgili bazı kuşku lar dile getirilmiştir, ancak daha sonra yapılan ayrıntılı araştırmalarda KOAH'ta beta₂ agonist kullanımı ile akciğer fonksiyon kaybının hızlanması ya da mortalite artışı arasında herhangi bir bağlantı bulunamamıştır.

Antikolinerjikler. Görüldüğü kadarıyla KOAH hastalarında ipratropium, oksitropium ve tiotropium bromür gibi antikolinerjik ilaçların en önemli etkisi asetilkolinin muskarinik reseptörler üzerindeki etkisini bloke etmektir. Mevcut kısa etkili ilaçlar M2 ve M3 reseptörleri bloke eder ve preganglionik kavşaktaki iletimi değiştirir, ancak görüldüğü kadarıyla KOAH'ta bu etkiler daha az önemlidir.²⁰⁷ Uzun etkili antikolinerjik tiotropiumun M3 ve M1 reseptörlerine karşı farmakokinetik seçiciliği vardır.²⁰⁸ Kısa etkili inhale antikolinerjiklerin bronkodilatör etkisi kısa etkili beta₂ agonistlerden daha uzun sürer ve belli ölçüde bronkodilatör etki genellikle uygulamadan 8 saat sonraya kadar sürebilir.¹⁹¹ Tiotropiumun etki süresi 24 saatten daha uzundur.²⁰⁹⁻²¹¹ Tiotropium alevlenmeleri ve alevlenmelerle ilişkili hastaneye yatışları azaltır, semptomlarda ve sağlık durumunda iyileşme sağlar²¹² (**Kanıt A**) ve pulmoner rehabilitasyonun etkisini artırır (**Kanıt B**).²¹³ KOAH hastalarını kapsayan geniş ölçekli, uzun dönemli bir klinik çalışmada tiotropiumun diğer standart tedavilere eklenmesinin akciğer fonksiyonundaki azalma hızı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı ve kardiyovasküler risk kanıtı bulunmadığı bildirilmiştir.²¹⁴ Geniş ölçekli bir başka çalışmada, aradaki fark küçük olmakla birlikte, alevlenmeleri azaltma açısından tiotropiumun salmeterole üstün olduğu gösterilmiştir.²¹⁵

İstenmeyen etkiler. Antikolinerjik ilaçların emilimi zayıftır, bu da atropin tedavisinde görülen rahatsızlık verici sistemik etkileri sınırlar.²¹⁶ Geniş bir doz yelpazesinde ve farklı klinik ortamlarda yaygın bir biçimde uygulanan bu inhale ilaç sınıfının son derece güvenli olduğu gösterilmiştir. Başlıca yan etki ağız kuruluğudur. Yirmi bir gün boyunca kuru toz olarak günde 18 mcg inhale tiotropium uygulaması akciğerlerden mukus klirensini geciktirmemiştir.¹⁴⁴ Zaman

zaman prostatla ilgili semptomlar bildirilmekle birlikte, gerçek bir neden-sonuç ilişkisi olduğunu kanıtlayan veri yoktur. İpratropium kullanan bazı hastalar acı, metalik bir tat bildirmektedirler. Düzenli ipratropium bromür tedavisi uygulanmakta olan bazı KOAH hastalarında kardiyovasküler olaylarda beklenmedik küçük bir artış bildirilmiştir ve bu konunun daha fazla araştırılması gerekmektedir.^{217,218} Bir meta analiz sonuçları RespiMat cihazıyla kullanıldığında tiotropiumun potansiyel toksisitesi olabileceğine işaret etmektedir ve bu uygulamanın yeni çalışmalarda Handihaler ile tiotropium uygulamasıyla karşılaştırılması gerekmektedir.²¹⁹ çözeltilerin yüz maskesiyle kullanılmasının akut glokomu tetikleyebileceği bildirilmiştir; bunun çözeltinin göz üzerindeki doğrudan etkisine bağlı olduğu tahmin edilmektedir.

Metilksantinler. Ksantin türevlerinin tam olarak nasıl etki yaptığı konusundaki tartışmalar sürmektedir. Seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitörü olarak etki yapıyor olabilirler, ancak bronkodilatör etki dışında, önemi tartışmalı farklı bir dizi etki de bildirilmiştir.²²⁰⁻²²⁴ KOAH'ta geleneksel, hatta yavaş salımlı ksantin preparatlarının etki süresine ilişkin veri yoktur.

En yaygın kullanılan metilksantin olan teofilin karma fonksiyonlu sitokrom P450 oksidazlar ile metabolize edilir. İlacın klirensi yaşla azalır. Teofilin metabolizmasını değiştiren başka birçok fizyolojik değişken ve ilaç bulunmaktadır. Teofilin tedavisi uygulanan hastalarda solunum kasları işlevinde değişiklik olduğu bildirilmekle birlikte,²²⁰ bunun spirometrik değişiklikleri mi yansıttığı, yoksa kas üzerinde birincil bir etki mi olduğu açık değildir. Teofilinin etkili olduğunu gösteren bütün KOAH çalışmalarında yavaş salımlı preparatlar kullanılmıştır.

Teofilin inhale uzun etkili bronkodilatörlerden daha az etkilidir ve daha az tolere edilir²²⁵ ve bu ilaçlara erişim olanağı varsa ve maliyeti karşılanabiliyorsa teofilin kullanılması tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte, ilacın stabil KOAH'ta plaseboya göre hafif bir bronkodilatör etkisi olduğunu gösteren kanıtlar vardır (**Kanıt A**).²²⁶ Ayrıca, plaseboyla karşılaştırıldığında belli ölçüde semptomatik yararı olduğu da kanıtlanmıştır.²²⁷ Salmeterole teofilin eklendiğinde FEV₁ ve nefes darlığında, tek başına salmeterole göre daha fazla düzelme sağlandığı gösterilmiştir (**Kanıt B**).²²⁸ Düşük doz teofilin alevlenmeleri azaltır, ancak bronkodilatör sonrası akciğer fonksiyonunda düzelme sağlamaz (**Kanıt B**).²²⁷

İstenmeyen etkiler. Ksantin türevlerinde toksisite dozla ilişkilidir ve terapötik aralıkların dar olması ve yararın çoğunun yalnızca toksik doza yakın düzeylerde elde edilmesi nedeniyle, bu özellikle önemli bir sorundur.^{221,223,229} Metilksantinler bütün fosfodiesteraz enzim altgrupları üzerinde özgül olmayan inhibitör etki yapar ve bu da geniş

toksik etki yelpazelerini açıklar. Bu sorunlar arasında (ölümcül olabilen) atriyal ve ventriküler aritmiler ve (önceki epilepsi öyküsünden bağımsız olarak gelişebilen) grand mal konvülsiyon öyküsü vardır. Diğer yan etkiler baş ağrısı, uykusuzluk, bulantı ve mide yanmasıdır ve bunlar serum teofilin düzeylerinin terapötik aralığında oluşabilmektedir. Bu ilaçların ayrıca dijital, kumadin gibi yaygın kullanılan bazı ilaçlarla önemli etkileşimleri de vardır. Diğer bronkodilatör sınıflarından farklı olarak, ksantin türevleri (bilerek ya da kazara) aşırı doz riski de taşıyabilir.

Bronkodilatör Kombinasyon Tedavisi. Mekanizmaları ve etki süreleri birbirinden farklı olan bronkodilatörleri birlikte kullanmak, eşit ya da daha az yan etkiyle bronkodilatasyon derecesini artırmaya olanak verebilir.²³⁰ Örneğin, kısa etkili bir beta₂ agonist ve bir antikolinergik kombinasyonu ile FEV₁'de bu ilaçların tek başına kullanılmasına göre daha fazla ve daha uzun süreli düzelme sağlanmıştır ve 90 günlük tedavide taşıfilaksi kanıtı görülmemiştir.^{191,231,232} Bir beta₂ agonist, bir antikolinergik ve/veya teofilin kombinasyonu ile akciğer fonksiyonunda^{191,224,228,231-235} ve sağlık durumunda ek düzelmeler sağlanabilmektedir.^{191,236} Formoterol ve tiotropium ile kısa süreli bir kombinasyon tedavisinin FEV₁ üzerinde her bir bileşenden daha büyük bir etki yaptığı gösterilmiştir (**Kanıt B**).^{237,238} Kısa etkili beta₂ agonist ve antikolinergik kombinasyonu da, FEV₁'de ve semptomlarda düzelme sağlamak açısından iki ilacın tek başına uygulanmasına göre daha etkilidir (**Kanıt B**).²³¹

Kortikosteroidler

Inhale Kortikosteroidler. KOAH'ta inhale kortikosteroidlerin doz yanıt ilişkisi ve uzun dönemli güvenliği bilinmemektedir. Uzun süreli klinik çalışmalarda yalnızca orta ve yüksek dozlar kullanılmıştır. Astımda inhale kortikosteroidlerin etkinliği ve yan etkileri kortikosteroid dozuna ve tipine bağlıdır,²³⁹ ancak bunun KOAH'ta da geçerli olup olmadığı açık değildir. KOAH hastalarında kortikosteroidlerin pulmoner ve sistemik enflamasyon üzerindeki etkileri tartışmalıdır ve stabil KOAH tedavisindeki rolleri özgül bazı endikasyonlarla sınırlıdır.

FEV₁ değeri beklenenin <%60'ı olan KOAH hastalarında düzenli inhale kortikosteroid tedavisiyle semptomlarda, akciğer fonksiyonunda ve yaşam kalitesinde düzelme sağlanmış ve alevlenme sıklığı¹⁴⁴ azalmıştır (**Kanıt A**).^{195,240-244} Bazı hastalarda inhale kortikosteroid tedavisinin kesilmesi alevlenmelere yol açabilir.²⁴⁵ KOAH hastalarında düzenli inhale kortikosteroid tedavisi FEV₁'de uzun dönemde gerçekleşen düşüşü ya da mortaliteyi etkilemez (**Kanıt A**).^{126,175,176,195,246,247}

İstenmeyen etkiler. İn hale kortikosteroid tedavisi oral kandidiyaz, seste boğuklaşma ve deride morartı prevalansında artışla bağlantılıdır.^{126,175} Ayrıca inhale

kortikosteroid tedavisi pnömoni riskinde artışla bağlantılıdır.^{195,246-248} Triamsinolon asetonid ile uzun süreli tedavinin kemik dansitesinde azalma riskinde artışla bağlantılı olmasına karşın, diğer inhale kortikosteroidlere ilişkin kanıtlar tartışmalıdır. Uzun süreli bir çalışmada budesonidin kemik dansitesi ya da kırık oranı üzerinde herhangi bir etkisi gösterilememiştir^{175,249} ve osteoporoz prevalansı yüksek KOAH hastalarından oluşan bir toplulukta üç yılı aşkın bir süre tek başına ya da salmeterolle birlikte günde iki kez 500 mcg flutikazon propionat tedavisinin kemik dansitesinde azalmayla bağlantılı olmadığı saptanmıştır.²⁵⁰

Inhale Kortikosteroid/Bronkodilatör Tedavi

Kombinasyonu. İn hale kortikosteroidlerin uzun etkili bir beta₂ agonist ile birlikte uygulanması orta KOAH'tan (**Kanıt B**) çok ağıra (**Kanıt A**) kadar KOAH hastalarında akciğer fonksiyonunu ve sağlık durumunu iyileştirme ve alevlenmeleri azaltma açılarından, her bir bileşene göre daha etkilidir.^{195,240,243,244,246,251-253} Geniş ölçekli prospektif bir klinik çalışmada kombinasyon tedavisinin mortalite üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi gösterilememiştir,¹⁹⁵ ancak daha sonraki bir meta analizde kombinasyonun, tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (NNT) 36 olmak koşuluyla mortaliteyi azaltabileceği bildirilmiştir (**Kanıt B**).²⁵⁴ Kombinasyon tedavisi pnömoni riskinde artışla bağlantılıdır,²⁵⁵ ancak önemli başka herhangi bir yan etkisi yoktur (**Kanıt A**). Tiotropium tedavisine uzun etkili beta₂ agonist/ inhale kortikosteroid kombinasyonu eklenmesi akciğer fonksiyonunda ve yaşam kalitesinde^{256,257} düzelmeye sağlamakta ve alevlenmeleri daha da azaltmaktadır (**Kanıt B**), ancak üçlü tedavinin daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.²⁵⁸

Oral Kortikosteroidler. Oral kortikosteroidlerin birçok yan etkisi vardır. KOAH'ta uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin önemli bir yan etkisi miyopati²⁵⁹⁻²⁶¹ ve miyopati çok ağır KOAH hastalarında kas zaafına, işlev bozukluğuna ve solunum yetmezliğine katkı yapmaktadır. Oral kortikosteroidlerle uzun süreli tedavinin toksisitesi iyi bilindiği için, KOAH'ta bu ilaçların uzun süreli etkilerini araştıran prospektif çalışmalar sınırlıdır.^{262,263}

Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz-4 inhibitörlerinin başlıca etkisi intraselüler siklik AMP yıkımını inhibe ederek enflamasyonu azaltmaktır.^{264,265} Fosfodiesteraz-4 inhibitörü roflumilastın kullanımı yalnızca bazı ülkelerde onaylanmıştır. Salmeterol ya da tiotropium tedavisi gören hastalarda FEV₁'de düzelmeye sağladığı gösterilmiş olmakla birlikte, oral yoldan günde bir kez uygulanan bu ilacın doğrudan bronkodilatör aktivitesi yoktur.²⁶⁴ Roflumilast kronik bronşit, ağır ya da çok ağır KOAH ve alevlenme öyküsü

olan hastalarda kortikosteroidlerle tedavi edilen orta ve şiddetli alevlenmelerde %15-20 azalma sağlamaktadır (**Kanıt A**).²⁶⁶ Akciğer fonksiyonu üzerindeki etkileri uzun etkili bronkodilatör tedavisine roflumilast eklendiğinde de görülmektedir (**Kanıt A**);²⁶⁶ buna karşılık, hastayla ilişkili sonuçlarımlar, özellikle de alevlenmeler üzerindeki etkileri tartışmalı olmaya devam etmektedir.²⁶⁵ Roflumilast ve inhale kortikosteroidlerin karşılaştırıldığı ya da ek tedavi olarak uygulandığı çalışmalar yapılmamıştır.

İstenmeyen etkiler. Fosfodiesteraz-4 inhibitörlerinin istenmeyen etkileri inhale KOAH ilaçlarından daha fazladır.²⁶⁴⁻²⁶⁶ En sık görülen istenmeyen etkiler bulantı, iştah azalması, karın ağrısı, ishal, uyku bozuklukları ve baş ağrısıdır. Klinik çalışmalarda istenmeyen etkiler roflumilast uygulanan grupta çalışmadan ayrılan hasta sayısının artmasına neden olmuştur. İstenmeyen etkiler görüldüğü kadarıyla tedavinin başlarında ortaya çıkmaktadır, geri dönüşlüdür ve tedavi devam ettirildiğinde zaman içinde azalmaktadır. Kontrollü çalışmalarda ortalama 2 kg'lık açıklanamayan bir kilo kaybı görülmüştür ve tedavi sırasında vücut ağırlığının izlenmesi ve zayıf hastalarda roflumilast tedavisi uygulanmaması tavsiye edilmektedir. Roflumilast depresyondaki hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır. Roflumilast ve teofilin birlikte uygulanmamalıdır.

Diğer Farmakolojik Tedaviler

Aşılar. KOAH hastalarında influenza aşısıyla ciddi hastalık (örn. hastaneye yatırılmayı gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonları²⁶⁷) ve ölüm önlenbilir (**Kanıt A**).²⁶⁸⁻²⁷⁰ Ölü virüs ya da canlı inaktive virüs içeren aşılardan uygulanması tavsiye edilmekte,²⁷¹ bunların yaşlı KOAH hastalarında daha etkili olduğu bildirilmektedir.²⁷² Suşlar her yıl etkililik açısından ayarlanmaktadır ve aşının yılda bir kez uygulanması gerekir.²⁷³ Altmış beş yaş ve üzerindeki hastalarda ve kalp hastalığı gibi önemli komorbiditeleri olan genç hastalarda polisakkarid pnömokok aşısı tavsiye edilmektedir.²⁷⁴⁻²⁷⁶ Ayrıca, bu aşıyla FEV₁ değeri beklenenin <%40'ı olan 65 yaşın altındaki KOAH hastalarında toplumdan edinilmiş pnömoni insidansının düşürülebildiği gösterilmiştir (**Kanıt B**).²⁷⁷

Alfa-1 Antitripsin Tedavisi. Şiddetli kalıtımsal alfa-1 antitripsin eksikliği ve oturmuş amfizem bulunan genç hastalar alfa-1 antitripsin tedavisine aday olabilirler (**Kanıt C**). Ancak bu tedavi çok pahalıdır, birçok ülkede erişim olanağı yoktur ve KOAH'ın alfa-1 antitripsin eksikliğiyle ilişkili olmadığı hastalarda tavsiye edilmemektedir.

Antibiyotikler. Eski çalışmalarda KOAH'ta profilaktik amaçla sürekli antibiyotik uygulamasının alevlenme sıklığı üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir²⁷⁸⁻²⁸⁰ ve 5 yıl boyunca kış aylarında kemoprofilaksi uygulamasının

etkinliğini değerlendiren bir çalışmada herhangi bir yarar sağlanmadığı sonucuna varılmıştır.²⁸¹ Yeni çalışmalarda antibiyotiklerin alevlenme sıklığı üzerinde bazı etkileri olabileceği gösterilse de,^{282,283} bu tedavinin rolü açık değildir. Günde bir kez azitromisin uygulanan yeni bir çalışmada bu yaklaşımın alevlenme son noktaları üzerinde etkin olduğu belirlenmiştir; bununla birlikte, yararlarla yan etkiler arasındaki dengenin olumsuz olması nedeniyle bu tedavi tavsiye edilmemektedir.²⁸⁴ Dolayısıyla, günümüzde KOAH'ta enfeksiyöz alevlenmelerin ve diğer bakteriyel enfeksiyonların tedavisi dışında antibiyotik endikasyonu yoktur (**Kanıt B**).^{285,286}

Mukolitik (mukokinetik, mukoregülatör) ve Antioksidan İlaçlar (ambroksol, erdosteine, karbosistein, iyotlu gliserol). KOAH'ta düzenli mukolitik kullanımı uzun dönemli birkaç çalışmada değerlendirilmiş ve tartışmalı sonuçlar alınmıştır.²⁸⁷⁻²⁸⁹ Visköz balgamı olan az sayıda hasta mukolitiklerden yarar görebilse de,^{290,291} veriler toplam yararın çok düşük olduğunu düşündürmektedir; günümüzde bu ilaçların yaygın kullanımı tavsiye edilemez (**Kanıt D**). N-asetilsistein gibi ilaçların antioksidan etkileri olabilir, bu nedenle tekrarlayan alevlenmeleri olan hastaların tedavisinde bu ilaçların bir rolü olabileceği öne sürülmüştür (**Kanıt B**).²⁹²⁻²⁹⁵ İn hale kortikosteroid tedavisi uygulanmayan KOAH hastalarında karbosistein ve N-asetilsistein gibi mukolitiklerle alevlenmelerin azaltılabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır (**Kanıt B**).^{296,297}

İmmünregülatörler (immünstimülatörler, immünmodülatörler). KOAH'ta immünregülatör uygulanan çalışmalarda alevlenme şiddeti ve sıklığında azalma olduğu bildirilmiştir.^{298,299} Bununla birlikte, bu tedavinin uzun dönemli etkilerini araştıran ek çalışmalara gerek vardır; halen bu ilaçların düzenli olarak kullanılması tavsiye edilemez.³⁰⁰

Öksürük baskılayıcılar. Öksürük zaman zaman rahatsız edici bir semptom olsa da, KOAH'ta önemli bir koruyucu rolü vardır.³⁰¹ Stabil KOAH'ta öksürük baskılayıcıların düzenli olarak kullanılması tavsiye edilemez (**Kanıt D**).

Vazodilatörler. KOAH'ta pulmoner hipertansiyonun daha kötü prognozla bağlantılı olduğu inancı, sağ ventrikül art yükünü azaltma, kalp debisini artırma ve oksijen dağıtımını ve dokuların oksijenlenmesini iyileştirme doğrultusunda birçok girişime yol açmıştır. İn hale nitrik oksit de dahil çok sayıda ilaç değerlendirilmiş, ancak sonuçların hepsi umut kırıcı olmuştur. Hipokseminin (kardiyojenik olmayan pulmoner ödemdeki gibi) intrapulmoner şant artışına bağlı olmadığı, esas olarak ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna bağlı olduğu KOAH hastalarında, inhale nitrik oksit ventilasyon-perfüzyon dengesinin hipoksik regülasyonunu bozarak gaz değişimini daha da kötüleştirebilmektedir.^{302,303} Dolayısıyla, eldeki kanıtlar temelinde, stabil KOAH hastalarında nitrik oksit kontrendikedir. Bunun gibi, pulmoner

hipertansiyon tedavi rehberlerinde endotel modüle edici ilaçların KOAH'la bağlantılı pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılması, bu tedavinin bu hastalıkta güvenli ve etkili olduğunu gösteren veriler elde edilene kadar tavsiye edilmemektedir.³⁰⁴

Narkotikler (morfin). Çok ağır KOAH hastalarında dispne tedavisinde oral ve parenteral opioidler etkilidir. Nebülize opioidlerin etkili olduğu sonucuna varmak için yeterli veri yoktur.³⁰⁵ Bununla birlikte, bazı klinik çalışmalarda dispneyi kontrol altına almak için morfin kullanılmasının ciddi istenmeyen etkileri olabileceğini ve yararın duyarlı az sayıda hastayla sınırlı olabileceğini düşündüren sonuçlar alınmıştır.³⁰⁶⁻³¹⁰

Diğerleri. Nedokromil ve lökotrien modifiye edici ilaçlar KOAH hastalarında yeterince test edilmemiştir ve tavsiye edilemez. Orta ve ağır KOAH'ta test edilen anti-TNF-alfa antikoru (infliksimab) ile yarar sağlandığını gösteren kanıt elde edilememiştir— ve zarara (malignite ve pnömoni) işaret eden bazı kanıtlar saptanmıştır.³¹¹ KOAH tedavisinde şifalı otların etkili olduğunu gösteren kanıt yoktur³¹² ve diğer alternatif tedavi yöntemleri (örn., akupunktur ve homeopati) yeterince test edilememiştir.

FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİLER

Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyonun başlıca hedefleri semptomları azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve günlük aktivitelere fiziksel ve duygusal katılım düzeyini yükseltmektir.^{313,314} Bu hedeflere erişmek için, pulmoner rehabilitasyon tıbbi KOAH tedavisinde yeterince üzerinde durulmayan kondisyon kaybı, toplumdan soyutlanma, duygudurum değişiklikleri (özellikle depresyon), kas erimesi ve kilo kaybı gibi akciğer dışı bir dizi sorunu kapsar. Pulmoner rehabilitasyon çok sayıda klinik çalışmada dikkatle değerlendirilmiş ve maksimum işyükü, maksimum oksijen tüketimi ve dayanıklılık süresinde artış sağladığı gösterilmiştir.³¹⁵ Yatan hastalara, ayaktan ve ev ortamında uygulanan rehabilitasyon programlarının hepsinin yararlı olduğu bildirilmiştir;^{315,316} ortamın seçilmesinde çoğu zaman maliyet ve olanaklar belirleyici olmaktadır. **Tablo 3.5**'te pulmoner rehabilitasyonun çeşitli yararları özetlenmiştir.^{313,314,317-320}

Etkili bir rehabilitasyon programında minimum süre 6 haftadır; program uzadıkça, sonuçlar giderek daha etkili olmaktadır.³²¹⁻³²³ Bununla birlikte, sağlanan etkilerin zaman içinde korunmasına olanak veren etkili bir program henüz geliştirilememiştir.³²⁴ Birçok hekim yapılandırılmış programlara katılma olanağı bulunmayan hastalara kendi başlarına egzersiz yapmalarını (örn., günde 20 dakika

Tablo 3.5. KOAH'ta Pulmoner Rehabilitasyonun Yararları

- Egzersiz kapasitesini iyileştirir (**Kanıt A**).
- Nefes darlığının algılanan şiddetini azaltır (**Kanıt A**).
- Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirir (**Kanıt A**).
- Hastaneye yatışları ve yatılan gün sayılarını azaltır (**Kanıt A**).
- KOAH'la bağlantılı anksiyete ve depresyonu azaltır (**Kanıt A**).
- Üst ekstremitelerde güç ve dayanıklılık egzersizleri kol işlevini iyileştirir (**Kanıt B**).
- Yararlar rehabilitasyon döneminin sonrasında da sürer (**Kanıt B**).
- Sağlıkım uzar (**Kanıt B**).
- Özellikle genel egzersiz programıyla birleştirildiğinde, solunum kasları egzersizleri yararlı olabilir (**Kanıt C**).
- Alevlenme nedeniyle hastaneye yatıştan sonra iyileşmeyi olumlu etkiler (**Kanıt B**).
- Uzun etkili bronkodilatörlerin etkisini artırır (**Kanıt B**).

yürümelerini) tavsiye etmektedir. Bu genel tavsiyenin yararları test edilmemiştir, ancak gözlem çalışmaları fiziksel aktiviteyle önemli yararlar sağlandığına işaret ettiği^{325,326} ve fiziksel aktivitenin başka birçok açıdan iyi olduğu göz önüne alındığında, formal bir program olanağı yoksa hastalara böyle bir öneride bulunmak mantıklıdır.

Pulmoner Rehabilitasyon Programlarının Bileşenleri

Pulmoner rehabilitasyonun bileşenleri programdan programa çok değişir, ancak kapsamlı bir programda egzersiz eğitimi, sigarayı bırakma, beslenme danışmanlığı ve eğitim bulunur.

Egzersiz eğitimi. Egzersiz toleransı bisiklet ergometrisi ya da yürüyüş bandında, maksimum oksijen tüketimi, maksimum kalp hızı ve erişilen maksimum iş dahil bir dizi fizyolojik değişkenin ölçülmesi yoluyla değerlendirilir. Daha basit bir yaklaşım kendi hızında süreli yürüme testidir (örn., 6 dakikalık yürüme mesafesi). Bu testlerde verilerin yorumlanabilmesi için en az bir seans uygulanması gerekir. Mekik yürüme testleri bir uzlaşma olanağı sunmaktadır: hızın bütünüyle hasta tarafından belirlendiği testlerle karşılaştırıldığında, bu testler daha ayrıntılı bilgi sağlar, yürüyüş bandı testlerinden daha basittir.¹⁵³

Egzersiz eğitiminin sıklığı günlükten haftalığa, süresi seans başına 10 dakikadan 45 dakikaya, yoğunluğu da %50 maksimum oksijen tüketiminden (VO_2 max) tolere edilen maksimum düzeye kadar değişir.²⁵³ Bir egzersiz programının optimum süresi randomize kontrollü çalışmalarda araştırılmamıştır, ama çalışmaların çoğu egzersiz seans sayısı 28'in altında olan programlarda alınan sonuçların daha uzun programlara göre yetersiz olduğunu göstermektedir.³²⁷ Uygulamada, süre mevcut kaynaklara bağlıdır ve genellikle 4 ile 10 hafta arasında

değişir; daha kısa süreli programlarla karşılaştırıldığında uzun süreli programlar daha etkilidir.³¹⁸

Birçok programda, özellikle de basit koridor egzersizleri temel alanlarda, hasta semptomla sınırlı maksimum süreyle yürümeye, sonra dinlenmeye ve 20 dakikalık egzersiz tamamlanana kadar yürümeye devam etmeye teşvik edilir. Mümkünse, semptomla sınırlı maksimum sürenin %60-80'ine kadar dayanıklılık egzersizi tercih edilir. Dayanıklılık eğitiminde sürekli ya da aralıklı egzersiz programları temel alınabilir. Aralıklı programlarda hasta aynı toplam işi, tekrarlanan yüksek yoğunlukta kısa egzersiz süreleriyle gerçekleştirir; komorbiditeler nedeniyle performansın düştüğü hastalarda bu yararlıdır.^{328,329} Çalışma verileri ileri derecede engelli KOAH hastalarında basit bir tekerlekli yürüme desteğiyle yürüme mesafesini artırmanın ve nefes darlığını azaltmanın mümkün olabildiğini düşündürmektedir.³³⁰⁻³³² Egzersiz sırasında oksijen desteği,³³³ helyum ve oksijen karışımı soluyarak egzersiz yapma³³⁴ ya da egzersiz sırasında solunum kaslarının yükünü azaltma yoluyla sonuçlarını iyileştirme yaklaşımları henüz deneyseldir.

Bazı programlar üst ekstremiter ergometrisi ya da ağırlık kaldırarak direnç eğitimi gibi üst ekstremiter egzersizlerini de kapsamaktadır. Bu egzersizlerin rutin programların kapsamına alınmasını destekleyen randomize klinik çalışma verileri yoktur, ancak bunlar komorbiditelerin diğer egzersiz formlarını sınırlandırdığı ve solunum kas zaafı kanıtları olan hastalarda yararlı olabilir.³³⁵ Buna karşılık, mevcut veriler kapsamlı bir pulmoner rehabilitasyon programına dahil edilmesi durumunda inspiratuar kas eğitimiyle ek yarar sağlanabileceğini düşündürmektedir.³³⁶⁻³³⁸ Aerobik egzersiz programına diğer üst ekstremiter egzersizlerinin ya da güç artırıcı egzersizlerin eklenmesi gücü artırma açısından etkili olabilir, ama yaşam kalitesinde ya da egzersiz toleransında iyileşme sağlamaz.³³⁹

Pulmoner rehabilitasyon için hasta seçiminde üzerinde durulması gereken önemli noktalara ilişkin güncel bilgiler aşağıda özetlenmiştir:

Fonksiyonel durum: Geniş bir yelpazede engellilik yaşayan hastalarda yararlar görülmüş olmakla birlikte, sandalyeye bağımlı olanların evde sürdürülen programlara bile yanıt verme olasılığı pek yok gibidir (**Kanıt B**).³⁴⁰

Dispnenin şiddeti: mMRC anketi ile nefes darlığı şiddetine göre gruplandırma rehabilitasyondan yarar görme olasılığı en yüksek hastaların seçimini kolaylaştırabilir. Bu ankette 4. derece dispne saptanan hastalar yarar görmeyebilir (**Kanıt B**).³⁴⁰

Motivasyon: Özellikle ayaktan yürütülen programlarda motivasyonu yüksek katılımcıların seçimi önemlidir.³⁴¹

Sigara içme durumu: Sigara içenlerin sigara içmeyenlerden daha az yarar göreceğine ilişkin kanıt yoktur, ancak bazı yazarlar sigara içmeye devam eden kişilerde pulmoner rehabilitasyon programlarını tamamlama olasılığının, sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğunu ileri sürmektedirler (**Kanıt B**).³⁴¹

Eğitim. Pulmoner rehabilitasyon programlarının çoğunda bir eğitim bileşeni vardır. Eğitim programına en uygun konuların şunlar olduğu düşünülmektedir: sigarayla bırakma; KOAH konusunda temel bilgiler; genel tedavi yaklaşımı ve ilaç tedavisinin özgül boyutları; öz bakım becerileri; dispneyi en aza indirmeye yardımcı stratejiler; ne zaman destek talep edilmesi gerektiğine ilişkin tavsiyeler; alevlenmeler sırasında karar alma; ön talimatlar ve yaşamın sonuna ilişkin konular.

Bu eğitim mesajlarının yoğunluğu ve içeriği hastalığın ağırlık derecesine göre değişmelidir, ancak pulmoner rehabilitasyondan sonra gözlemlenen düzelmelere eğitimin ne ölçüde özgül katkı yaptığı belli değildir. Çalışmalar tek başına hasta eğitimiyle egzersiz performansında ve akciğer fonksiyonunda iyileşme sağlanamayacağını göstermektedir,³⁵⁴⁻³⁵⁷ ancak eğitim becerileri geliştirme, hastalıkla başetme yetilerini artırma ve sağlık durumunu iyileştirme açılarından yararlı olabilir.³⁵⁸ Geleneksel olarak klinik çalışmalarda bu sonlanımlar ölçülmez, oysa farmakolojik tedavilerin bile akciğer fonksiyonu açısından genellikle pek az yarar sağladığı KOAH'ta bunlar çok önemli olabilir.

Değerlendirme ve İzlem. Kişisel kazanımları ve hedeflenen iyileşme alanlarını belirlemek amacıyla, pulmoner rehabilitasyon programına katılan bütün hastalara başlangıç ve sonuç değerlendirmesi yapılmalıdır. Değerlendirmelerde şunlar kapsanmalıdır:

- Ayrıntılı öykü ve fizik muayene
- Bronkodilatör sonrası spirometri ölçümleri
- Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi
- Sağlık durumunun ve nefes darlığının etkilerinin (CAT ve mMRC gibi ölçeklerle) değerlendirilmesi
- Kas erimesi olan hastalarda inspiratuar ve ekspiratuar kas gücünün ve alt ekstremiteler (örn., kuadriseps) gücünün değerlendirilmesi

İlk iki değerlendirme hastanın rehabilitasyon programına uygun olup olmadığını ve başlangıçtaki durumunu belirlemek açısından önemlidir, ancak sonlanım değerlendirmesinde kullanılmaz. Son üç değerlendirme başlangıç ve sonlanım ölçütleridir. Sağlık durumunu değerlendirmede, özel olarak solunum hastalığı olan kişiler için tasarlanmış olanlar da dahil ayrıntılı birkaç anket vardır (örn., *Kronik Solunum Hastalığı Anketi* [*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*],²³⁶ *St. George*

Solunum Anketi [*St. George Respiratory Questionnaire*],³⁴² *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Değerlendirme Testi* [*Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test*])¹²⁴ ve bu anketlerin klinikte yararlı olabileceğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Sağlık durumunun değerlendirilmesinde, farklı hastalıklarda yaşam kalitesinin karşılaştırılmasına olanak veren *Tıbbi Sonuçlar Çalışması Kısa Formu* (*Medical Outcomes Study Short Form, SF36*)³⁴³ gibi jenerik anketler de kullanılabilir. Anksiyete ve depresyonu olan hastaların saptanmasını ve tedavisini geliştirmek amacıyla da *Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği* (*Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*)³⁴⁴ ve *Birinci Basamakta Mental Bozukluk Değerlendirmesi* (*Primary Care Evaluation of Mental Disorders, PRIME-MD*) *Hasta Anketi*³⁴⁵ kullanılmaktadır.

Beslenme danışmanlığı. KOAH'ta beslenme durumu semptomlar, engellilik ve prognozu belirleyen önemli bir faktördür; hem fazla kilolu olmak, hem de düşük kilolu olmak sorun yaratabilir.³¹³ Orta şiddette hava akımı kısıtlanması olan GOLD 2 hastalardan çok ağır hava akımı kısıtlanması olan GOLD 4 hastalara kadar KOAH hastalarının yaklaşık %25'inde hem vücut kitle indeksi, hem de yağsız vücut kitlesi azalmıştır.^{116,346,347} KOAH hastalarında vücut kitle indeksindeki azalma mortalite açısından bağımsız bir risk faktörüdür.^{116,348,349}

Mevcut kanıtlar tek başına beslenme desteğinin yeterli bir strateji olmayabileceğini düşündürmektedir. Alınan kalorilerin artırılması yanında en iyi sonuçlar özgül olmayan anabolik etki yapan egzersiz rejimleriyle alınmaktadır ve bunun ağır besin eksikliği bulunmayan hastalarda bile yararlı olduğunu gösteren bazı kanıtlar elde edilmiştir.³⁵⁰ KOAH hastalarında besin desteği (örn., kreatin) multidisipliner pulmoner rehabilitasyonla sağlanan önemli boyutlardaki etkiyi daha da artırmaz.³⁵¹ Kilo kaybı olan KOAH hastalarında anabolik steroidler vücut ağırlığını ve yağsız vücut kitle indeksini artırır, ancak egzersiz kapasitesi üzerinde etkisi çok azdır ya da yoktur.^{352,353}

Eğitim. Pulmoner rehabilitasyon programlarının çoğunda bir eğitim bileşeni vardır; ancak eğitimin pulmoner rehabilitasyondan sonra görülen iyileşmelere özgül katkısı halen bilinmemektedir. Çalışmalar hasta eğitiminin tek başına egzersiz performansını ya da akciğer fonksiyonunu artırmadığını,³⁵⁴⁻³⁵⁷ ancak becerileri, hastalıkla başetme yetilerini ve sağlık durumunu geliştirme açılarından bir rolü olabileceğini göstermektedir.³⁵⁸ Klinik çalışmalarda genellikle bu sonlanımlar ölçülmez, ancak akciğer fonksiyonu açısından farmakolojik girişimlerle sağlanan yararın bile genellikle küçük olduğu KOAH'ta bunlar en önemli unsurlar olabilir.

DİĞER TEDAVİLER

Oksijen Tedavisi

Kronik solunum yetmezliği olan ve istirahat halinde şiddetli hipoksemisi bulunan hastalarda uzun süreli (günde >15 saat) oksijen tedavisiyle sağkalımın uzadığı gösterilmiştir (**Kanıt B**).³⁵⁹ Aşağıdaki hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonu vardır:

- Hiperkapni olsun ya da olmasın, üç haftada iki kez PaO₂'nin 7.3 kPa (55 mmHg) ya da altında ya da SaO₂'nin %88 ya da altında olduğu doğrulanmış hastalar (**Kanıt B**); ya da
- Pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündürülen periferik ödem ya da polisitemi (hematokrit >%55) kanıtı varsa, PaO₂'nin 7.3 kPa (55 mmHg) ile 8.0 kPa (60 mmHg) arasında ya da SaO₂'nin %88 olduğu hastalar (**Kanıt D**).

Uzun süreli oksijen tedavisi kararında, stabil bir hastada üç haftada iki kez ölçülen istirahat halindeki PaO₂ ya da saturasyon değerleri temel alınmalıdır. Güncel veriler yukarıdaki ölçütlere uygun olmayan hasta topluluklarında ayaktan oksijen kullanımını desteklememektedir.³⁶⁰

Kronik solunum yetmezliği nedeniyle uzun süreli oksijen tedavisi uygulanmakta olan hastaların çoğu için uçak yolculuğu güvenli olsa da, ideal olarak bu hastalarda uçuş sırasında PaO₂ düzeyinin en az 6.7 kPa'da (50 mmHg) tutulması sağlanmalıdır. Çalışmalar deniz seviyesinde orta ya da ağır hipoksemisi olan hastalarda nazal kanülle dakikada 3 L'lik ya da Venturi yüz maskesiyle %31'lik oksijen desteğiyle bunun sağlanabileceğini göstermektedir.³⁶¹ Deniz seviyesinde istirahat halindeki PaO₂ değeri >9.3 kPa (70 mmHg) olan hastaların oksijen desteği olmaksızın güvenli bir biçimde uçuş olasılığı yüksektir,^{362,363} ancak deniz seviyesinde istirahat halinde PaO₂ değerinin >9.3 kPa (70 mmHg) olmasıyla hava seyahati sırasında şiddetli hipoksemi gelişme riskinin ortadan kalkmadığını vurgulamak önemlidir (**Kanıt C**). Oksijenin dokulara ulaşmasını olumsuz etkileyebilecek (kalp bozuklukları, anemi gibi) komorbiditeler üzerinde dikkatle durulmalıdır. Ayrıca uçakta koridorda yürümek de hipoksemiye çok artırabilir.³⁶⁴

Ventilatör Desteği

Stabil çok ağır KOAH hastalarında noninvazif ventilasyon (NIV) giderek yaygın kullanılmaktadır. Seçilmiş bazı hasta alt gruplarında, özellikle gündüzleri belirgin hiperkapnisi olanlarda noninvazif mekanik ventilasyonun uzun süreli oksijen tedavisiyle birlikte uygulanması yararlı olabilir.³⁶⁵ Bu tedavi sağkalımı uzatabilir, ama yaşam kalitesini

iyileştirmez.³⁶⁵ Bununla birlikte, hem KOAH, hem de obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP, continuous positive airway pressure) uygulanması hem sağkalım, hem de hastaneyeye yatış riski açısından belirgin yararlar sağlamaktadır.³⁶⁶

Cerrahi Tedaviler

Akciğer hacim azaltma cerrahisi (LVRS: Lung Volume Reduction Surgery). LVRS aşırı havalanmayı azaltmak için akciğerin bir kısmının alındığı³⁶⁷ ve böylece solunum kaslarının (uzunluk/gerilim ilişkisiyle, diyaframın kavışmasıyla ve birleşme alanıyla ölçülen) mekanik etkinliğinde iyileşme sağlanarak basınç üretiminin daha etkili kılındığı bir cerrahi işlemidir.^{368,369} Ayrıca, LVRS akciğerin elastik geri çekilme basıncını da artırarak ekspiratuvar akım hızlarını iyileştirir ve alevlenmeleri azaltır.³⁷⁰ Üst lob amfizeminin ağır bastığı ve tedavi öncesi egzersiz kapasitesi düşük olan hastalarda cerrahi girişimin tıbbi tedaviye üstünlüğü daha belirgindir. Prospektif bir ekonomik analizde LVRS maliyetinin cerrahi girişimi kapsamayan sağlık bakımı programlarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir.³⁷¹ İleri derece üst lob amfizemli ve rehabilitasyon sonrası egzersiz kapasitesi düşük hastalarda, ilaç tedavisinin tersine LVRS ile sağkalım artışı sağlanmıştır (%39.7'ye karşılık %54) (**Kanıt A**).³⁷² Öte yandan, bu hastalardan pulmoner rehabilitasyon sonrası egzersiz kapasitesi yüksek olanlarda LVRS sonrasında sağkalım değişmemiş, ancak sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi düzelmiştir. FEV₁ değeri beklenenin ≤ %20'si olan ve ayrıca yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide homojen amfizem saptanan ya da DL_{CO} değeri beklenenin ≤ %20'si olan ileri derece amfizemli hastalarda, LVRS'nin tıbbi tedaviye göre daha yüksek mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir.³⁷³

Bronkoskopik Akciğer Hacim Azaltma (BLVR, Bronchoscopic Lung Volume Reduction). Post hoc bir analizde ağır hava akımı kısıtlanması olan (FEV₁ beklenenin %15-45'i), BT görüntülemesinde heterojen amfizem saptanan ve aşırı havalanma bulunan (TLC beklenenin >%100'ü ve RV beklenenin >%150'si) KOAH hastalarında BLVR ile akciğer fonksiyonu, egzersiz toleransı ve semptomlarda hafif bir azalma sağlanmış, buna karşılık implantasyondan sonra KOAH alevlenmeleri, pnömoni ve hemoptizide artış gözlemlenmiştir.³⁷⁴ Optimal tekniği ve hasta topluluğunu tanımlamak için ek veriler gerekmektedir.

Akciğer Transplantasyonu. Çok ağır KOAH'ı olan uygun biçimde seçilmiş hastalarda akciğer transplantasyonu yaşam kalitesinin ve işlevsel kapasitenin iyileştiği gösterilmiştir.^{375,376} KOAH hastalarında akciğer transplantasyonundan sonra yaygın görülen komplikasyonlar, postoperatif mortalite dışında akut organ

reddi, bronşiyolitis obliterans, CMV, mantar (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*) ya da bakteri enfeksiyonları (*Pseudomonas*, *Staphylococcus* türleri) gibi fırsatçı enfeksiyonlar ve lenfoproliferatif hastalıktır.³⁷⁷ Akciğer transplantasyonunda verici organ eksikliği ve maliyet, kısıtlayıcı unsurlardır. BODE indeksinin 5'in üzerinde olduğu KOAH, akciğer transplantasyonu için sevk ölçütleri arasında yer almaktadır. Listeye dahil edilme ölçütü olarak da BODE indeksinin 7-10 olması ve aşağıdakilerden en az birinin bulunması tavsiye edilmektedir: akut hiperkapni [$\text{PaCO}_2 > 6.7 \text{ kPa}$ (50 mmHg)] ile bağlantılı alevlenme öyküsü; oksijen tedavisine rağmen pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ya da ikisinin birden gelişmesi; DL_{CO} 'nun beklenenin <%20'si olması ya da homojen dağılımlı amfizem ile birlikte FEV_1 'in beklenenin <%20'si olması (**Kanıt C**).³⁷⁸

Büllektomi. Büllektomi büllöz amfizemde uygulanan eski bir cerrahi girişimdir. Gaz değişimine katkı yapmayan geniş büllerin alınması komşu akciğer parenkimi üzerindeki baskıyı kaldırır. Pulmoner hipertansiyon, hiperkapni ve ileri derecede amfizem büllektomi için mutlak kontrendikasyonlar değildir.

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

BÖLÜM

4

**STABİL KOAH
TEDAVİSİ**

4. BÖLÜM: STABİL KOAH TEDAVİSİ

BAŞLICA NOKTALAR:

- KOAH'ın önlenmesi ve tedavisinde maruz kalınan risk faktörlerinin saptanması ve azaltılması önemli adımlardır. Sigara içen herkes bırakmaya teşvik edilmelidir.
- FEV₁ düzeyi hastalığın kişiler üzerindeki etkisini değerlendirmeye yeterli değildir, bu nedenle de stabil KOAH'ta kişiye özgü semptom değerlendirmesi ve gelecekteki alevlenme riski de tedavi stratejisine dahil edilmelidir.
- Farmakolojik tedavide amaç semptomları hafifletmek, alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltmak, sağlık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını artırmaktır. Mevcut KOAH ilaçlarının hastalığın temel özelliği olan uzun dönemde akciğer fonksiyonundaki azalmayı değiştirdiği kesin olarak gösterilmemiştir.
- Hem beta₂ agonistlerde, hem de antikolinerjiklerde uzun etkili formüller kısa etkili formüllere tercih edilir. İnhaler bronkodilatörler etkinlik ve yan etkiler temelinde oral bronkodilatörlere tercih edilir.
- Alevlenme riskinin yüksek olduğu hastalarda uzun etkili bronkodilatörlere uzun süreli inhale kortikosteroidlerin eklenmesi tavsiye edilmektedir.
- KOAH'ta oral ya da inhale kortikosteroidlerle uzun süreli monoterapi tavsiye edilmez.
- FEV₁'in beklenenin <50'si olduğu, kronik bronşitli ve sık alevlenmeler gelişen hastalarda fosfodiesteraz-4 inhibitörü roflumilast alevlenmelerin azaltılmasında yararlı olabilir.
- KOAH hastalarında influenza aşılılarıyla (alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatırılma gibi) ciddi hastalık ve ölüm riski azaltılabilir.
- Günümüzde KOAH'ta enfeksiyöz alevlenmeleri ve diğer bakteri enfeksiyonlarını tedavi etme dışında antibiyotik endikasyonu yoktur.
- Düz yolda kendi hızında yürürken nefes darlığı çeken bütün KOAH hastaları egzersiz toleransını artıran, yaşam kalitesini iyileştiren ve dispne ve halsizlik semptomlarını azaltan rehabilitasyondan ve fiziksel aktivitelerini sürdürmekten yarar görebilir.

GİRİŞ

KOAH tanısı konulduktan sonra etkili bir tedavide, kişisel hastalık tablosu temel alınarak hem semptomları, hem de gelecekteki riskleri azaltmak hedeflenmelidir (**Tablo 4.1**). Bu hedeflere ulaşılırken tedavinin yan etkileri en düşük düzeyde tutulmalıdır; KOAH hastalarında özenle saptanması ve tedavi edilmesi gereken komorbiditeler bulunması nedeniyle, bu özellikle zorlu bir görevdir.

Tablo 4.1. Stabil KOAH Tedavisinde Hedefler



KOAH hastalarının kendi hastalıklarının özelliklerini, ilerleme açısından risk faktörlerini ve optimal tedavi ve sonuçlara ulaşabilmek için kendilerine ve tedaviden sorumlu sağlık çalışanlarına düşen rolleri iyi anlamaları belirleyici önem taşır. Tedaviden sorumlu sağlık çalışanı tipi ve görüşme sıklığı sağlık sistemine göre değişir. Ancak izleme sürdürülerek tedavi hedeflerine ulaşılması güvence altına alınmalı ve maruz kalınan risk faktörleri, hastalığı ilerleme, tedavinin etkileri, olası istenmeyen etkiler, alevlenme öyküsü ve komorbiditeler sürekli değerlendirilmelidir. Ayrıca, hastalara diyet ve egzersiz de dahil olmak üzere sağlıklı yaşam konusunda tavsiyeler verilmeli ve fiziksel egzersizlerin güvenli olduğu ve KOAH hastalarında tavsiye edildiği anlatılmalıdır.

KOAH'ın tedavi ve önlenmesinde maruz kalınan risk faktörlerinin saptanması ve azaltılması önemlidir. Sigara içme en sık görülen ve kolayca saptanabilen risk faktörü olduğu için, sigara içen herkes bırakmaya teşvik edilmelidir. Mesleki ortamdaki tozlar, dumanlar ve gazlar ile iç ve dış ortamdaki hava kirlenmeler de dahil olmak üzere maruz kalınan risk faktörlerinin hepsini azaltmak güç olabilir, ama buna çalışılmalıdır.

MARUZ KALINAN RİSK FAKTÖRLERİNİ BELİRLEYİN VE AZALTIN

Tütün Dumanı

Sigara içmeye devam eden bütün KOAH hastalarında anahtar niteliğindeki girişim sigaranın bırakılmasıdır (**Kanıt A**). Sigarayı bırakma mesajları ve girişimlerinde sağlık çalışanlarının rolü önemlidir ve KOAH ya da solunumla ilgili olmayan sağlık sorunları nedeniyle başvuran hastalar bile sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir.

Mesleki Maruz Kalma

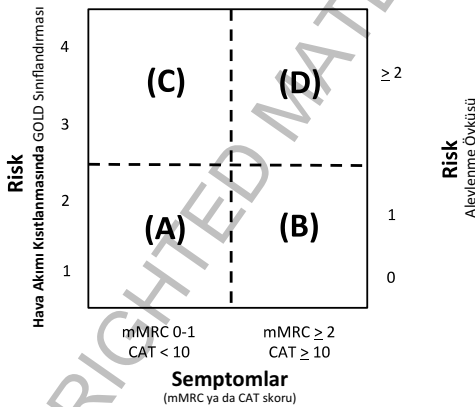
Bugüne kadar mesleki ortamda maruz kalınan risk faktörlerini azaltmaya yönelik girişimlerle KOAH yükünü azaltmanın mümkün olup olmadığını göstermeye yönelik çalışma yapılmamış olmasına karşın, hastalara mümkünse riski artıran potansiyel faktörlere sürekli maruz kalmaktan kaçınmayı tavsiye etmek mantıklıdır (**Kanıt D**).

İç ve Dış Ortamda Hava Kirliliği

İç ve dış ortamlarda hava kirliliği riskini azaltmak mümkündür ve toplum sağlığı politikaları, yerel ve ulusal kaynaklar, kültürel değişimler ve hasta bireyler tarafından uygulanan koruyucu önlemlerin birlikte ele alınmasını gerektirir. Dünya çapında KOAH prevalansını düşürmek için, özellikle kadınlarda ve çocuklarda biyoyakıt dumanına maruz kalmanın azaltılması, belirleyici önem

Tablo 4.2. KOAH'ta Semptom/Risk Değerlendirme Modeli

Risk değerlendirmesinde, GOLD derecesi ya da alevlenme öyküsünden **en yüksek olanını temel alın**



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

taşımaktadır. Yeterli havalandırma, yemek pişirmede havayı kirletmeyen cihazların kullanılması, soba boruları ve benzeri girişimlere başvurulması mümkündür ve tavsiye edilmelidir (**Kanıt B**).^{379,380}

STABİL KOAH TEDAVİSİ

GOLD raporunun eski baskılarında, KOAH tedavisine ilişkin tavsiyelerde yalnızca spirometri temel alınmaktaydı. Bu da KOAH'ta tedavi etkinliğini araştırarak klinik çalışma kanıtlarının çoğunda başlangıçtaki FEV₁ düzeyi üzerinde durulmasıyla uyumludur. Oysa, hastalık durumunu açıklamada tek başına FEV₁ yeterli değildir ve bu nedenle stabil KOAH'taki tedavi stratejisinde her bir hastanın semptomları ve gelecekteki alevlenme riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu kişiselleştirilmiş değerlendirme **Tablo 4.2**'de özetlenmektedir.

Klinik Çalışmalardan Rutin Uygulamalara Yönelik Tavsiyelere Geçiş – Düşünceler

Aşağıda sunulan klinik uygulama rehberinde, bu belgenin başında tartışılan Kanıt Düzeyleri ışığında klinik çalışmalarda elde edilen kanıtlar temel alınmıştır. Bununla birlikte, klinik çalışmaların hepsinde sınırlı bazı hasta gruplarının değerlendirildiği gözden kaçırılmamalıdır; bu durum bu sonuçların genelleştirilebilirliğini kısıtlamaktadır. KOAH çalışmalarına başlıca katılım ölçütleri şunlardır: başlangıçtaki FEV₁, bronkodilatörle akut geri dönüşlülük, sigara içme öyküsü, semptomlar ve geçmişteki alevlenme öyküsü. Aşağıda bu ölçütlerle ilgili genel bazı noktalar üzerinde durulacaktır.

Başlangıçtaki FEV₁, KOAH'ta farmakolojik tedavide temel alınan başlıca kanıt hava akımı kısıtlanmasının şiddetidir (beklenenin %'si olarak FEV₁) ve klinik çalışmalarda hasta seçiminde çoğu zaman GOLD spirometri sınıflandırması kullanılmıştır. FEV₁'in beklenenin >%70'i olduğu (GOLD 1) hastalarda KOAH tedavisinin etkinliğini gösteren hemen hiçbir kanıt yoktur, FEV₁'in beklenenin >%60'ı olduğu hastalarda antienflamatuar tedaviye ilişkin de hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Kombinasyon tedavilerinin (inhale kortikosteroidler artı uzun etkili beta₂ agonistler) araştırıldığı çalışmaların çoğunda yalnızca GOLD 3-4 (Ağır-Çok Ağır hava akımı kısıtlanması) hastalar değerlendirilmiştir. Yalnızca GOLD 2 hastaları kapsayan herhangi bir çalışma yürütülmediği için, kombinasyon tedavisinin bu gruptaki etkinlik kanıtlarının, katılımcılar arasında bu gibi hastalardan oluşan bir alt grup bulunan çalışmalardan elde edilmesi gerekmektedir. TORCH¹⁹⁵ ve UPLIFT²¹⁴ gibi geniş ölçekli çalışmaların her birine 2000'in üzerinde GOLD 2 hasta dahil edilmiştir, ancak bunlar alt GOLD 2 katmanındaki (FEV₁'in beklenenin <%60'ı olduğu) hastalardır. Genelde, bir tedavinin etkili olduğunu gösteren

kanıt bulunmaması ile tedavinin etkisiz olduğunu gösteren kanıt bulunması arasında ayırım yapmak önemlidir.

Bronkodilatörle Akut Geri Dönüştürülme. Çok sayıda KOAH çalışmasında hava akımı kısıtlanmasında geri dönüşlülük oranının düşük olması katılım ölçütü kabul edilmiştir. Oysa akut geri dönüşlülük güvenilir bir ölçüt değildir³⁸¹ ve genelde bronkodilatörle akut olarak sağlanan geri dönüşlülük yanıtı, tedaviyle bir yıl sonra FEV₁'de sağlanacak yarar açısından zayıf bir tahmin göstergesidir.³⁸² Dolayısıyla, klinik çalışmalarda yaygın kullanılan bu katılım ölçütünün terapötik tavsiyelerin güvenilirliği üzerindeki etkisi sınırlıdır.

Semptomlar. Çalışmaların hemen hepsine, solunum yolu semptomları olan hastalar dahil edilmiştir; asemptomatik hastalarla ilgili veri yoktur. Hiçbir çalışmada sonuçlar katmanlandırılmış semptom düzeyleri temelinde bildirilmemiştir.

Alevlenmelerin Önlenmesi. Hastada alevlenme oluyorsa, tedaviyle bunların ne ölçüde önleildiğini değerlendirmek daha kolay olduğu için, alevlenmelerin başlıca sonlanım olduğu çalışmalarda çoğu zaman önceki yılda sık alevlenme öyküsü olması temel alınarak hasta topluluğu "zenginleştirilmektedir". Bununla birlikte, bu katılım ölçütünün kullanılmadığı geniş ölçekli çalışmalarda da, hava akımı kısıtlanmasının daha hafif olduğu hastalarda bile alevlenmelerde azalma gözlemlenmiştir.^{195,214} Veriler gelecekteki alevlenmeler açısından en güçlü tahmin göstergesinin hastanın kendi alevlenme öyküsü olduğunu düşündürmektedir,¹³² dolayısıyla GOLD paneli önceki alevlenme öyküsünün katılım ölçütü olup olmadığına bakılmaksızın, klinik çalışmalarda elde edilmiş etkinlik kanıtlarından rutin pratikteki uygun hastalara yansıtılmasının güvenli olduğu varsayımını temel almıştır.

Alt Grup Analizi. Klinik çalışma sonuçları, katılımcıların ağırlık derecesi açısından merkezde ya da uçlarda yer almasına bakılmaksızın, potansiyel olarak tedavi yönelimli topluluğun bütün üyeleri açısından geçerlidir. Önceden tanımlanmış olsun ya da olmasın, alt grup analizleri dikkatli kullanılmalıdır. Örneğin, belli bir tedavinin tedavi yönelimli toplulukta herhangi bir etkisi yoksa, ama bulgular bir alt grupta sınırlı bir etkisi olabileceğini düşündürüyorsa, diğer

alt gruplardan birinin tedaviyle daha da kötüleşme olasılığı yüksektir. Bunun tersine, bir tedavi etkisinin çalışmaya dahil edilen hasta yelpazesi içinde büyüklük ve doğrultu açısından tutarlı bir dağılım gösterdiğine işaret eden alt grup analizleri yararlıdır. Özetle, alt grup analizleri bir tedavinin belli bir alt grupta yararlı olduğunu gösteren güçlü kanıtlar sağlamaz, ama tedavi yönelimli toplulukta elde edilen sonuçların çalışmaya katılım ölçütlerine uyan hastalar için geçerli olduğunu güvence altına alabilir. Ayrıca, alt grup analizleriyle sonraki çalışmalarda test edilecek hipotezler de üretilebilir.

FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİ

Tablo 4.3'te KOAH'ta kişiselleştirilmiş semptom ve alevlenme riski değerlendirmesi temelinde farmakolojik olmayan tedaviler gösterilmiştir.

Sigarayı Bırakma

Hastalığın ağırlık derecesinden bağımsız olarak bütün KOAH hastalarında sigarayı bırakma en önemli girişim olarak ele alınmalıdır.

Fiziksel Aktivite

Bütün KOAH hastalarına fiziksel aktivite tavsiye edilmektedir. Pulmoner rehabilitasyon (en fazla yararın fiziksel egzersiz bileşeniyle elde edildiğine inanılmaktadır) çalışmaları dışında, fiziksel aktivite tavsiyelerini destekleyen KOAH'a özgü pek az kanıt vardır. Bununla birlikte, fiziksel egzersizin bütün toplum açısından ve kardiyovasküler hastalıktan birincil ve ikincil korunma açısından yararları göz önünde tutulduğunda, mantıksal bir yaklaşımla günlük fiziksel aktiviteleri tavsiye etmenin doğru olduğu söylenebilir.

Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyon programları için hasta seçimi ölçütleri konusunda daha fazla bilgiye gerek olsa da, görüldüğü kadarıyla bütün KOAH hastaları egzersiz toleransını artıran ve dispne ve halsizliğin azalmasını sağlayan rehabilitasyondan ve fiziksel aktivitelerin

Tablo 4.3. KOAH'ta Farmakolojik Olmayan Tedaviler

Hasta Grubu	Zorunlu	Tavsiye Edilir	Yerel Rehberlere Göre
A	Sigarayı bırakma (farmakolojik tedaviyi de kapsayabilir)	Fiziksel aktivite	Grip aşısı Pnömonokok aşısı
B-D	Sigarayı bırakma (farmakolojik tedaviyi de kapsayabilir) Pulmoner rehabilitasyon	Fiziksel aktivite	Grip aşısı Pnömonokok aşısı

sürdürülmesinden yarar görür (**Kanıt A**).³⁸³ Birkaç çalışmada, özellikle mMRC >1 nefes darlığı olan hastalarda ve akut alevlenmelerin ardından pulmoner rehabilitasyonun etkili olduğu belgelenmiştir. Veriler tek bir pulmoner rehabilitasyon programından sonra bile bu yararların sürdürülebildiğini düşündürmektedir.^{341,384,385} Rehabilitasyon programı sona erdiğinde yarar giderek azalır, ama egzersiz programı evde sürdürülürse hastanın sağlık durumu rehabilitasyon öncesi düzeylerin üzerinde kalacaktır (**Kanıt B**).

Aşılar

KOAH hastalarında aşılarla ilgili kararlarda yerel politikalar, erişim olanakları ve maliyet belirleyicidir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

KOAH'ta farmakolojik tedavide semptomları hafifletmek, alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltmak, sağlık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını artırmak amaçlanır. Mevcut KOAH ilaçlarının hastalığın temel özelliği olan uzun dönemde akciğer fonksiyonundaki azalmayı değiştirdiği kesin olarak gösterilmemiştir.^{126,159,175,176}

Tablo 3.3'te KOAH tedavisinde sık kullanılan ilaç sınıfları gösterilmekte, 3. Bölüm'de de bu ilaçların etkileri ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Sınıf içinde ilaç seçimi ilaca erişim olanaklarına ve hastanın yanıtına bağlıdır.

Tablo 4.4'te kişiselleştirilmiş semptom ve alevlenme riski değerlendirmesi ışığında başlangıçtaki farmakolojik KOAH tedavisine ilişkin bir model sunulmaktadır.

A grubundaki hastalarda semptomlar azdır ve alevlenme riski düşüktür. FEV₁'in beklenenin >%80'i olduğu (GOLD 1) hastalarda farmakolojik tedavinin etkili olduğunu gösteren özgül kanıtlar bulunmamaktadır. Bununla birlikte, A grubundaki bütün hastalara, akciğer fonksiyonu ve nefes darlığı üzerindeki etkileri temelinde birinci seçenek olarak kısa etkili bir bronkodilatör verilmesi tavsiye edilmektedir. İkinci seçenek kısa etkili bronkodilatör kombinasyonu uygulanması ya da uzun etkili bir bronkodilatöre başlanmasıdır. Bu basamakla ilgili kanıtlar zayıftır; kombinasyonla ilgili az sayıda çalışma vardır.^{191,386} ve uzun etkili bronkodilatörlerle ilgili tedavi çalışmalarının çoğu hava akımı kısıtlanmasının daha şiddetli olduğu hastalarla gerçekleştirilmiştir.^{212,387}

B grubundaki hastalarda semptomlar daha önemlidir ama alevlenme riski yine düşüktür. Uzun etkili bronkodilatörler kısa etkili bronkodilatörlere (gerektiğinde kullanılan) üstündür, dolayısıyla bunlar tavsiye edilmektedir.^{212,387} Başlangıç tedavisi olarak uzun etkili bir bronkodilatör sınıfının diğerine tercih edilmesini

önermeye olanak verecek kanıt yoktur. Hasta bireylerde ilaç seçiminde hastanın semptomların hafiflemesine ilişkin algısı belirleyici olmalıdır. Şiddetli nefes darlığı çeken hastalarda ikinci seçenek uzun etkili bronkodilatör kombinasyonudur.^{237,238} Bu tedavi yaklaşımına ilişkin yalnızca kısa dönemli çalışma sonuçları bildirilmiştir ve uzun etkili bronkodilatör kombinasyonu uygulanan hastalar dikkatle izlenmeli ve tedavinin etkisi değerlendirilmelidir. Diğer seçenekler arasında kısa etkili bronkodilatörler ve teofilin de bulunmaktadır; teofilin inhale bronkodilatörlere erişim olanağı bulunmayan ya da maliyeti karşılayamayan hastalarda kullanılabilir.

C grubundaki hastalarda semptomlar azdır ama alevlenme riski yüksektir. Birinci tedavi seçeneği olarak inhale kortikosteroid/uzun etkili beta₂ agonist sabit kombinasyonu ya da uzun etkili antikolinerjik tavsiye edilmektedir.^{195,212,214,240,244,251,388} Ancak bunları doğrudan karşılaştıran yalnızca bir çalışma olması, bu tedaviler arasında ayırım yapılmasını güçleştirmektedir.³⁸⁹ İkinci seçenek olarak da uzun etkili iki bronkodilatör kombinasyonu ya da inhale kortikosteroid/uzun etkili antikolinerjik kombinasyonu kullanılabilir. Hem uzun etkili antikolinerjik tedavi, hem de uzun etkili beta₂ agonist tedavi alevlenme riskini azaltır^{212,387} ve kaliteli uzun dönemli çalışmalar bulunmamasına rağmen, görüldüğü kadarıyla bu kombinasyon tedavisi ilkesel olarak sağlam temellere dayanmaktadır (ancak birçok ülkede pahalıdır). İn hale kortikosteroid/uzun etkili antikolinerjik kombinasyonu tavsiyesi kanıtlara dayanmamaktadır, ancak kanıt yokluğu bu yaklaşımın gerekçesinin kuşku olmasından çok, ilaç sanayisinin konuyla yeterince ilgilenmemesine bağlı gibi görünmektedir. Uzun etkili inhale bronkodilatörlere erişim olanağı yoksa ya da maliyet karşılanamıyorsa, diğer seçenekler kısa etkili bronkodilatörler ve teofilindir. Hastada kronik bronşit varsa bir fosfodiesteraz-4 inhibitörü üzerinde durulabilir.^{264,266}

D grubundaki hastalarda çok sayıda semptom ve yüksek alevlenme riski vardır. Alevlenme riskinin azaltılması en önemli nokta sayıldığı için, birinci tedavi seçeneğinin gerekçesi C grubundaki hastalarla aynıdır. İkinci tedavi seçeneği olarak üç ilaç grubunun (inhale kortikosteroid/uzun etkili beta₂ agonist/uzun etkili antikolinerjik) hepsini kapsayan bir kombinasyon tedavisi tavsiye edilmektedir;²⁵⁶ bununla birlikte, bu tedaviyle ilgili sonuçlar birbiriyle çelişmektedir²⁵⁷ ve bu yaklaşımı destekleyen kanıtlar esas olarak kısa dönemli çalışmalarda elde edilmiştir.³⁹⁰ Hastanın kronik bronşiti olması koşuluyla, tercih edilen birinci tedavi seçeneğine bir fosfodiesteraz-4 inhibitörü de eklenebilir.²⁶⁶ Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri uzun etkili bronkodilatöre eklenmesi durumunda etkilidir,²⁶⁴ ancak bu ilaçların inhale kortikosteroidlere eklenmesi durumunda sağlanan yararlarla ilgili kanıtlar daha az

Tablo 4.4. KOAH'ta Farmakolojik Tedavinin Başlatılması*

Hasta Grubu	İlk Seçenek	İkinci Seçenek	Alternatif Tedavi**
A	Kısa etkili antikolinerjik, gereksinime göre <i>ya da</i> Kısa etkili beta ₂ agonist, gereksinime göre	Uzun etkili antikolinerjik <i>ya da</i> Uzun etkili beta ₂ agonist <i>ya da</i> Kısa etkili beta ₂ agonist ve kısa etkili antikolinerjik	Teofilin
B	Uzun etkili antikolinerjik <i>ya da</i> Uzun etkili beta ₂ agonist	Uzun etkili antikolinerjik ve uzun etkili beta ₂ agonist	Kısa etkili beta ₂ agonist <i>ve/veya</i> Kısa etkili antikolinerjik Teofilin
C	İnhale kortikosteroid + uzun etkili beta ₂ agonist <i>ya da</i> Uzun etkili antikolinerjik	Uzun etkili antikolinerjik ve uzun etkili beta ₂ agonist	Fosfodiesteraz-4 inhibitörü Kısa etkili beta ₂ agonist <i>ve/veya</i> Kısa etkili antikolinerjik Teofilin
D	İnhale kortikosteroid + uzun etkili beta ₂ agonist <i>ya da</i> Uzun etkili antikolinerjik	İnhale kortikosteroid ve uzun etkili antikolinerjik <i>ya da</i> İnhale kortikosteroid + uzun etkili beta ₂ agonist ve uzun etkili antikolinerjik <i>ya da</i> İnhale kortikosteroid + uzun etkili beta ₂ agonist ve fosfodiesteraz-4 inhibitörü <i>ya da</i> Uzun etkili antikolinerjik ve uzun etkili beta ₂ agonist <i>ya da</i> Uzun etkili antikolinerjik ve fosfodiesteraz-4 inhibitörü	Karbosistein Kısa etkili beta ₂ agonist <i>ve/veya</i> Kısa etkili antikolinerjik Teofilin

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

**Bu sütundaki ilaçlar tek başına *ya da* Birinci ve İkinci sütunlardaki diğer seçeneklerle kombinasyon halinde kullanılabilir.

geçerli ikincil analizlerde elde edilmiştir. Uzun etkili inhale bronkodilatörlere erişim olanağı yoksa ya da maliyet karşılanamıyorsa, diğer seçenekler olan kısa etkili bronkodilatörler ve teofilin ya da karbosistein²⁹⁶ kullanılabilir.

Bronkodilatörlerle İlgili Tavsiyeler

- Hem beta₂ agonistlerde, hem de antikolinerjiklerde uzun etkili formüller kısa etkili formüllere tercih edilmektedir (**Kanıt A**).
- Tek başına uygulandıklarında semptomlarda düzelme sağlanamazsa, kısa ya da uzun etkili beta₂ agonistlerle antikolinerjiklerin birlikte kullanılması düşünülebilir (**Kanıt B**).
- Etkinlik ve yan etkiler açısından inhale bronkodilatörler oral bronkodilatörlere tercih edilmektedir (**Kanıt A**).
- Teofilin tedavisinin etkinliğinin düşük, yan etkilerinin de daha fazla olduğunu gösteren kanıtlar bulunması nedeniyle, diğer bronkodilatörlerle uzun süreli tedaviye erişim olanağı bulunmaması ya da bu tedavi maliyetlerinin karşılanamaması dışında bu tedavi önerilmemektedir (**Kanıt B**).

Kortikosteroidler ve Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleriyle İlgili Tavsiyeler

- KOAH'ta inhale kortikosteroidlere ya da diğer ilaçlara yanıt verecek hastaları saptamak için oral kortikosteroidlerle kısa süreli bir tedavi denemesi yapılması tavsiyesini destekleyecek kanıt yoktur.
- Ağır ve çok ağır KOAH ve sık alevlenmeler bulunan ve uzun etkili bronkodilatörlerle yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda inhale kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi tavsiye edilmektedir (**Kanıt A**).
- KOAH'ta oral kortikosteroidlerle uzun süreli tedavi tavsiye edilmemektedir (**Kanıt A**).
- KOAH'ta inhale kortikosteroidlerle uzun süreli monoterapi, inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta₂ agonist kombinasyonundan daha az etkili olduğu için tavsiye edilmemektedir (**Kanıt A**).
- Kronik bronşit, ağır ve çok ağır KOAH ve uzun etkili bronkodilatörlerle yeterince kontrol altına alınamayan sık alevlenmeler bulunan hastalarda, alevlenmeleri azaltmak için fosfodiesteraz-4 inhibitörü roflumilast da kullanılabilir (**Kanıt B**).

İZLEME VE DEĞERLENDİRME

KOAH'ta rutin izleme zorunludur. Mevcut en iyi tedavilerle bile, akciğer fonksiyonunun zaman içinde kötüleşmesi beklenebilir. Tedavide ne zaman değişiklik yapılacağını belirlemek ve gelişebilecek komplikasyonları saptamak

için, semptomlar ve objektif hava akımı kısıtlanması ölçütleri izlenmelidir. Başlangıç değerlendirmesinde olduğu gibi, izleme görüşmelerinde de yeni ve ağırlaşan semptomlar başta gelmek üzere semptomlar üzerinde durulmalı ve fizik muayene yapılmalıdır.

Hastalığı İlerlemeyi ve Gelişen Komplikasyonları İzleyin

Ölçümler. Akciğer fonksiyonundaki azalmayı izlemenin en iyi yolu, yılda en az bir kere yapılan spirometri ile akciğer fonksiyonu hızla bozulan hastaların saptanmasıdır. KOAH Değerlendirme Testi (CAT)¹²⁴ gibi anketler iki üç ayda bir yapılabilir; eğilimler ve değişiklikler, tek bir ölçüm değerinden daha önemlidir.

Semptomlar. Her görüşmede son muayeneden bu yana, öksürük ve balgam, nefes darlığı, halsizlik, aktivite kısıtlanması ve uyku bozuklukları gibi semptomlardaki değişiklikleri sorun.

Sigara İçme Durumu. Her görüşmede hastanın halen sigara içip içmediğini ve dumana maruz kalıp kalmadığını belirleyin; mümkün olan her durumda KOAH risk faktörlerine maruz kalmayı azaltmaya ve önlemeye yönelik programlara katılımı ısrarla teşvik edin.

Farmakoterapi ve Diğer Medikal Tedavileri İzleyin

Hastalık ilerledikçe tedaviyi gerektiği gibi ayarlayabilmek için, her izleme görüşmesinde güncel tedavi rejimi tartışılmalıdır. Çeşitli ilaçların dozları, tedavi rejimine uyum, inhaler tekniği, mevcut rejimin semptomları kontrol etme açısından etkili olup olmadığı ve tedavinin yan etkileri gözden geçirilmelidir. Gereksiz yere çok ilaç kullanımından kaçınmak hedeflenerek, tedavide uygun değişiklikler tavsiye edilmelidir.

Tek tek hastalarda FEV₁ ölçümü ve CAT gibi anketler yararlıdır, ama klinik açıdan önemli bir yanıt değerlendirmeler arasındaki değişkenlik eşliğinin altında kalabileceği için, bunlar bütünüyle güvenilir değildir. Bu nedenle de, hastanın semptomatik tedaviye yanıt verip vermediğini belirlemede aşağıdaki sorular yararlı olabilir:

- Bu tedaviye başladığınızdan beri bir değişiklik fark ettiniz mi?
- Daha iyiyse:
 - Nefes darlığınız azaldı mı?
 - Daha aktif olabiliyor musunuz?
 - Daha iyi uyuyabiliyor musunuz?
 - Tedavinin sizde ne gibi değişiklikler sağladığını anlatın.
- Bu değişikliğe değer mi?

Alevlenme Öyküsünü İzleyin

Alevlenme yaşandıysa, sıklığını, şiddetini ve olası nedenlerini değerlendirin.³⁹¹ Balgam miktarında artış, nefes darlığının birden artması ve pürülan balgam olup olmadığı belirlenmelidir. Özellikle sağlık hizmetlerine programlanmamış başvurular, telefonla yardım isteme ve acil servis başvuruları sorulmalıdır. Alevlenmelerin şiddeti bronkodilatör ya da kortikosteroid gereksiniminde artışla ve antibiyotik tedavisi gerekmesiyle değerlendirilebilir. Hastaneye yatışlar belgelenmeli, yatılan kurum, yatış süresi ve varsa kritik bakım ya da mekanik ventilasyon desteği uygulamaları kaydedilmelidir.

Komorbiditeleri İzleyin

KOAH'ta komorbiditeler sık görülür, KOAH'la bağlantılı engelliliği artırır ve KOAH tedavisini karmaşılaştırıp güçleştirebilir. Özgül komorbid sorunlarla ilgili tedavi yaklaşımı konusunda daha bütünsel bir rehber kullanıma sunulana kadar, bu sorunların saptanması ve yerel tedavi rehberleri ışığında tedavisi üzerinde odaklanılmalıdır (Ayrıca bk. 6. Bölüm).

KOAH Hastalarında Cerrahi Tedavi

Postoperatif pulmoner komplikasyonlar, postoperatif kardiyak komplikasyonlar kadar önemli ve yaygındır; dolayısıyla KOAH hastalarında cerrahi girişimlerle ilgili yüksek riskin başlıca bileşenini oluşturur.³⁹² Riske katkı yapabilecek başlıca faktörler sigara içme, genel sağlık durumunun bozuk olması, yaş, obezite ve KOAH'ın ağırlık derecesidir. Postoperatif pulmoner komplikasyonların kapsamlı bir tanımında yalnızca akut solunum yetmezliğine neden olabilecek ve altta yatan KOAH'ın ağırlaşmasına yol açabilecek majör pulmoner solunum komplikasyonları, yani akciğer enfeksiyonları, atelektazi ve/veya hava akımı kısıtlanmasında artış göz önünde bulundurulmalıdır.^{291,393-395}

KOAH hastalarında postoperatif pulmoner komplikasyon riskindeki artış KOAH'ın ağırlık derecesine göre değişebilir, ancak en önemli tahmin göstergesi cerrahi girişimin yeridir; insizyon diyaframa yaklaştıkça risk artar.³⁹⁴ Bildirilerin çoğunda epidural ya da spinal anestezide riskin, genel anesteziden daha düşük olduğu belirtilmektedir, ama sonuçların hepsi birbiriyle uyumlu değildir.

Akciğer rezeksiyonunda, dikkatli bir öykü, fizik muayene, toraks grafisi ve pulmoner fonksiyon testleriyle hastanın kişisel risk faktörleri saptanmalıdır. Pulmoner fonksiyon testlerinin yararı tartışmalı olmakla birlikte, akciğer rezeksiyonuna aday bütün KOAH hastalarında, bronkodilatöre yanıt sonrası spirometri, statik akciğer hacimleri, difüzyon kapasitesi ve istirahat halindeki arteriyel

kan gazları da dahil olmak üzere bütün testlerin yapılması gerektiği konusunda görüş birliği bulunmaktadır.^{396,397} Akciğer fonksiyonunun yetersiz olması nedeniyle yüksek cerrahi komplikasyon riski altındaki bütün KOAH hastalarında, farklı akciğer bölgelerinde perfüzyon dağılımı ve egzersiz kapasitesi gibi daha ileri akciğer fonksiyonu değerlendirmeleri yapılmalıdır.^{396,397}

Veriler akciğer rezeksiyonuna bağlı postoperatif komplikasyon riskinin, beklenen tahmini postoperatif akciğer fonksiyonu (FEV_1 ya da DL_{CO} beklenenin $< \%30-40$) ya da egzersiz kapasitesi (zirve $VO_2 < 10$ ml/kg/dakika ya da beklenenin $\%35$ 'i) düşük olan hastalarda artabileceği düşünülmektedir. Cerrahi girişim konusunda nihai karar cerrah, göğüs hastalıkları uzmanı, primer sorumlu hekim ve hastanın tartışmasından sonra verilmelidir. Postoperatif pulmoner komplikasyonları önlemek için, klinikte semptomatik ve/veya egzersiz kapasitesi sınırlanmış stabil KOAH hastalarına cerrahi girişim öncesinde yoğun tedavi uygulanmalı, stabil KOAH hastalarında kabul gören bütün yerleşik önlemler alınmış olmalıdır. Alevlenme varsa, cerrahi girişim ertelenmelidir.

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

BÖLÜM

5

**ALEVLENMELERİN
TEDAVİSİ**

5. BÖLÜM: ALEVLENMELERİN TEDAVİSİ

BAŞLICA NOKTALAR:

- KOAH alevlenmesi hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişkenliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olaydır.
- KOAH alevlenmeleri birçok faktörle tetiklenebilir. En yaygın nedenlerin viral üst solunum yolu enfeksiyonları ve trakeobronşiyal ağaçtaki enfeksiyonlar olduğu düşünülmektedir.
- Alevlenme tanısında temel alınan başlıca öge, semptomlarda (bazal nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam çıkarma) günlük gözlemlenen normal değişkenliğin ötesinde akut bir değişiklik olduğundan yakının bir hastanın klinik tablosudur.
- KOAH alevlenmelerinin tedavisinde mevcut alevlenmenin etkilerini hafifletmek, ardından da alevlenme gelişmesini önlemek hedeflenir.
- Genellikle alevlenme tedavisinde bronkodilatör olarak, kısa etkili antikolinergiklerle birlikte ya da tek başına kısa etkili inhale beta₂ agonistler tercih edilir.
- Sistemik kortikosteroidler ve antibiyotiklerle iyileşme süresini hızlandırmak, akciğer fonksiyonunu (FEV₁) iyileştirmek, arteriyel hipoksemi (PaO₂) ve erken yineleme riskini azaltmak, tedavi başarısızlığını önlemek ve hastanede yatış süresini kısaltmak mümkündür.
- KOAH alevlenmeleri çoğu zaman önlenemez. Sigarayı bırakma, influenza ve pnömokok aşısı, inhaler tekniği de dahil olmak üzere mevcut tedaviler konusunda bilgi edinmek ve inhale kortikosteroidlerle birlikte ya da onlarsız uzun etkili inhale bronkodilatörlerle tedavi ve fosfodiesteraz-4 inhibitörleriyle tedavi yaklaşımlarının hepsi alevlenme ve hastaneye yatış sayısını azaltan girişimlerdir.

Hiperkapnik alevlenme ve asidoz nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda hastane mortalitesi yaklaşık %10 dolayındadır.⁴⁰² Mekanik ventilasyon desteği uygulanması gerekenlerde taburcu edildikten sonraki 1 yılda mortalite %40'a çıkar ve hastaneye yatıştan sonra 3 yılda bütün nedenlere bağlı mortalite %49 gibi yüksek bir rakama ulaşır.⁴⁰¹⁻⁴⁰⁵ KOAH'ın yükünü azaltmak için önleme, erken tanı ve alevlenmelerin hızla tedavisi hayati önem taşır.⁴⁰⁶

KOAH alevlenmeleri birkaç faktörle tetiklenebilir. En yaygın nedenlerin solunum yolu enfeksiyonları (viral ya da bakteriyel) olduğu tahmin edilmektedir. Bronkoskopi çalışmalarında KOAH alevlenmeleri sırasında hastaların en az %50'sinde alt hava yollarında bakteriler saptanmıştır,⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹ ama bu hastaların önemli bir bölümünde hastalığın stabil evresinde de alt hava yollarında bakteri kolonileri gözlemlenebilmektedir. Öte yandan, bazı bulgular KOAH alevlenmeleri sırasında bakteri yükünün arttığına⁴¹⁰⁻⁴¹² ve hasta için yeni olan bakteri suşlarının edinilmesinin KOAH alevlenmeleriyle bağlantılı olduğuna işaret etmektedir.⁴¹³ KOAH alevlenmeleri hava kirliliğiyle de tetiklenebilir.⁴¹⁴⁻⁴¹⁶ Bununla birlikte, şiddetli KOAH alevlenmelerinin yaklaşık üçte birinde neden saptanamamaktadır. Bazı hastalarda KOAH alevlenmelerine yatkınlık diğerlerinden daha fazla olabilmektedir. Yılda iki ya da daha fazla KOAH alevlenmesi bildirenler çoğu zaman "sık alevlenmeli" hasta olarak tanımlanır¹³² ve bu fenotipin zaman içinde stabil olduğu düşünülmektedir.

Enfeksiyonlar ve hava kirleticilere maruz kalma yanında, KOAH hastalarında solunum yolu semptomlarındaki (özellikle dispnedeki) alevlenmeler, aynı hastada KOAH'la örtüşen farklı mekanizmalara da bağlı olabilir. Ayırıcı tanıda alevlenmeleri taklit edebilen ve/veya ağırlaştırıcı durumlar arasında pnömöni, pulmoner emboli, konjestif kalp yetmezliği, kalp aritmileri, pnömotoraks ve plevral efüzyon üzerinde durulmalı ve varsa bunlar tedavi edilmelidir.^{128,291,398,417} İdame tedavisinin kesilmesinin de alevlenmelere yol açtığı gösterilmiştir.

TANI

Günümüzde alevlenme tanısında temel alınan başlıca öge, semptomlarda (bazal nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam çıkarma) günlük gözlemlenen normal değişkenliğin ötesinde akut bir değişiklik olduğundan yakının bir hastanın klinik tablosudur. Gelecekte, daha kesin bir etiyolojik tanıya olanak veren bir biyogösterge ya da biyogösterge paneli belirlenmesinde yarar vardır.

TANIM

KOAH alevlenmesi hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişkenliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut olaydır.¹²⁸⁻¹³⁰

KOAH alevlenmeleri hastalık sürecinde şu nedenlerle önemlidir:

- Hastanın yaşamını olumsuz etkiler^{144,391}
- Semptomlar ve akciğer fonksiyonu üzerindeki etkileri birkaç hafta sürer³⁹⁸
- Akciğer fonksiyonundaki azalmayı hızlandırır^{399,400}
- Özellikle hastaneye yatırılması gereken hastalarda önemli boyutlarda mortaliteyle bağlantılıdır
- Sosyoekonomik maliyeti yüksektir⁴⁰¹

DEĞERLENDİRME

Alevlenme değerlendirilmesinde hastanın tıbbi öyküsü ve tablonun şiddetine ilişkin klinik bulgular (**Tablo 5.1** ve **5.2**), ayrıca erişim olanağı varsa bazı laboratuvar testleri temel alınır.

Tablo 5.1. KOAH'ta Alevlenme Değerlendirmesi: Tıbbi Öykü

- Hava akımı kısıtlanmasının ağırlık derecesi temelinde KOAH'ın şiddeti
- Kötüleşmenin ya da yeni semptomların süresi
- Önceki atak sayısı (toplam/hastaneye yatışlar)
- Komorbiditeler
- Mevcut tedavi rejimi
- Mekanik ventilasyon uygulanma öyküsü

Tablo 5.2. KOAH'ta Alevlenme Değerlendirmesi: Şiddetli Atak Bulguları

- Yardımcı solunum kaslarının kullanılması
- Göğüs kafesinde paradoksal hareketler
- Ağırlaşan ya da yeni başlayan santral siyanoz
- Periferik ödem gelişmesi
- Hemodinamik dengesizlikler
- Mental durumda bozulma

Alevlenme şiddetinin değerlendirilmesinde şu testler göz önünde bulundurulabilir:

- **Pulse oksimetri** oksijen tedavisini izleme ve/veya oksijen desteğini ayarlama yararlıdır. Akut solunum yetmezliğinden ya da kronik solunum yetmezliği sırasında akut ataktan kuşkulanıyorsa (oda havası solunurken PaCO₂ >6.7 kPa [50 mmHg] olsun ya da olmasın PaO₂'nin <8.0 kPa [60 mmHg] olması), arteriyel kan gazlarının ölçülmesi hayati önem taşır. Mekanik ventilasyon başlatmadan önce asit-baz statüsünün değerlendirilmesi gereklidir.^{291,418}
- Diğer tanı seçeneklerini dışlamak için **göğüs filmi** yararlıdır.
- **EKG** eşlik eden kalp sorunlarının belirlenmesine yardım edebilir.
- **Tam kan sayımı** ile polisitemi (hematokrit >%55), anemi ya da lökositöz saptanabilir.
- Alevlenme sırasında **pürülan balgam** ampirik antibiyotik tedavisi başlatılması için yeterli bir endikasyon olabilir.¹¹⁴ *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* alevlenmelerde rol oynayan en önemli patojen bakterilerdir;⁴⁰⁹ GOLD 3 ve GOLD 4 hastalarda *Pseudomonas aeruginosa* önem kazanmaktadır. Enfeksiyöz alevlenmede ilk antibiyotik tedavisine yanıt alınmazsa, balgam kültürü ve antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır.²⁹¹
- **Biyokimyasal testlerde** elektrolit bozuklukları ve hiperglisemi gibi **anormal sonuçlar** alevlenmelerle bağlantılı olabilir. Ancak, bu anormallikler komorbiditelere de bağlı olabilir.

Alevlenmeler sırasında spirometri, uygulanması güç olduğu ve yeterince doğru sonuç alınmadığı için tavsiye edilmemektedir.

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Tedavinin Uygulanma Yeri

KOAH alevlenmelerinde tedavinin amacı mevcut alevlenmenin etkilerini en aza indirmek ve gelecekte alevlenme gelişmesini önlemektir.⁴¹⁹ Alevlenmenin şiddetine ve/veya alta yatan hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak, alevlenme ayakta ya da hastaneye yatırılarak tedavi edilebilir. Alevlenmelerin %80'in üzerinde bir bölümünde bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerle ayakta farmakolojik tedavi uygulanabilir.^{132,143,214}

Tablo 5.3'te KOAH alevlenmesi geçiren bir hastada hastanede değerlendirme ve olası hastaneye yatırılma endikasyonları gösterilmektedir. Acil servise gelen bir hastada ilk adım oksijen desteği sağlamak ve alevlenmenin yaşamı tehdit edici nitelikte olup olmadığını belirlemektir (**Tablo 5.4**). Yaşamı tehdit edici nitelikteyse, hasta derhal yoğun bakım birimine yatırılmalıdır. Aksi durumda, **Tablo 5.5'te** ayrıntılı olarak gösterilen tedaviler hastaya acil serviste ya da hastanede uygulanabilir. **Tablo 5.5'te** ayrıntılı olarak gösterildiği gibi, alevlenmelerin hastane tedavisinde farmakolojik tedavi yanında solunum desteği de sağlanır (oksijen tedavisi, ventilasyon).

Tablo 5.3. Potansiyel Hastane Değerlendirmesi ya da Hastaneye Yatırılma Endikasyonları*

- Semptomların ağırlık derecesinde belirgin artış, örneğin istirahat halinde dispne gelişmesi
- Alta yatan ağır KOAH tablosu
- Yeni gelişen fizik muayene bulguları (örn., siyanoz, periferik ödem)
- Alevlenmenin ilk ilaç tedavisine yanıt vermemesi
- Ciddi komorbiditelerin varlığı (örn., kalp yetmezliği ya da yeni ortaya çıkan aritmiler)
- Sık alevlenmeler
- İleri yaş
- Evde yeterli destek olmaması

*Yerel kaynaklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Farmakolojik Tedavi

KOAH alevlenmelerinde en sık kullanılan üç ilaç sınıfı bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir.

Kısa Etkili Bronkodilatörler. Kontrollü çalışmalar yapılmamış olmasına karşın, alevlenmelerin tedavisinde genellikle tercih edilen bronkodilatörler kısa etkili antikolinergiklerle birlikte ya da tek başına kısa etkili

Tablo 5.4. Yaşamı Tehdit Edici Nitelikte Olmayan Şiddetli Alevlenme Tedavisi*
<ul style="list-style-type: none"> • Semptomların ağırlık derecesini, kan gazlarını, göğüs grafisini değerlendirin • Oksijen desteği uygulayın ve seri halde arteriyel kan gazlarını ölçün • Bronkodilatörler: <ul style="list-style-type: none"> – Kısa etkili bronkodilatörlerin dozunu ve/veya sıklığını artırın – Kısa etkili beta₂ agonistlerle antikolinerjikleri birlikte uygulayın – Hazneli ya da hava basınçlı nebulizatör kullanın • Tedaviye oral ya da intravenöz kortikosteroid ekleyin • Bakteriyel enfeksiyon bulguları varsa antibiyotik tedavisini (oral ya da seyrek olarak intravenöz) düşünün • Noninvazif mekanik ventilasyonu düşünün • Tüm bu sürede: <ul style="list-style-type: none"> – Sıvı dengesini ve beslenmeyi izleyin – Subkutan heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparini düşünün – Eşlik eden durumları (örn., kalp yetmezliği, aritmiler) saptayın ve tedavi edin – Hastanın durumunu yakından izleyin

*Yerel kaynaklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 5.5. Hastanedeki Tedavinin Bileşenleri
<p>SOLUNUM DESTEĞİ</p> <p>Oksijen tedavisi Ventilasyon desteği Noninvazif ventilasyon İnvazif ventilasyon</p> <p>FARMAKOLOJİK TEDAVİ</p> <p>Bronkodilatörler Kortikosteroidler Antibiyotikler Yardımcı tedaviler</p>

inhale beta₂-agonistlerdir (**Kanıt C**).^{290,291} Alevlenmeler sırasında inhale kortikosteroidlerle birlikte ya da onarsız uzun etkili inhale bronkodilatörlerin (beta₂ agonistler ya da antikolinerjikler) kullanılmasını değerlendiren klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Kısa etkili bronkodilatörlerin uygulama yoluna ilişkin sistematik bir literatür incelemesinde FEV₁ açısından (hazneli ya da haznesiz) ölçülü doz inhaler ile nebulizatör arasında anlamlı herhangi bir fark saptanamamıştır,⁴²⁰ ancak hastalık tablosu ağırsa nebulizatörlerin kullanılması daha kolay olabilir. İntravenöz metilksantinler (teofilin ya da aminoflin) ikinci sıra tedavi seçeneğidir ve yalnızca kısa etkili bronkodilatörlerle alınan yanıtın yetersiz olduğu seçilmiş bazı hastalarda kullanılmalıdır (**Kanıt B**).⁴²¹⁻⁴²⁵ Metilksantinlerin yan etkileri önemlidir ve akciğer fonksiyonu ve klinik son noktalar açısından yararlı etkileri azdır ve tutarlı değildir.^{426,427}

Kortikosteroidler. İkinci basamak sağlık bakımı çalışmalarına ait veriler KOAH alevlenmelerinde sistemik kortikosteroid uygulamasıyla iyileşme süresinin kısaltıldığını, akciğer fonksiyonunun (FEV₁) iyileştiğini, arteriyel hipokseminin (PaO₂) azaldığını (**Kanıt A**),^{428- 431}

erken yineleme ve tedavi başarısızlığı oranlarında düşme sağlandığını ve hastanede yatış süresinin kısaltıldığını göstermektedir.^{428,430,432} Tedavi olarak 10-14 gün boyunca günde 30-40 mg dozunda prednizolon uygulanması tavsiye edilmektedir (**Kanıt D**). Oral prednizolon tedavisi tercih edilmektedir.⁴³³ Alevlenme tedavisinde oral kortikosteroidler yerine uygulanabilecek bir seçenek de (daha pahalı olmakla birlikte) nebülize budesoniddir.^{429,434,435}

Antibiyotikler. KOAH alevlenmelerinden viral ya da bakteriyel enfeksiyon etkenleri sorumlu olabilir,^{273,436} ancak alevlenmelerde antibiyotik kullanılması tartışmalı olmaya devam etmektedir. Bu belirsizlikler bronşit (akut ya da kronik) ile KOAH alevlenmeleri arasında ayırım yapılmayan çalışmalardan, plasebo kontrollü olmayan çalışmalardan ve/veya hastalarda pnömoni bulguları olup olmadığı belli olmayan, göğüs grafisi çekilmemiş çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Hastalarda balgam pürülansında artış gibi klinik bakteriyel enfeksiyon bulguları varsa, alevlenmede antibiyotik uygulanmasını destekleyen kanıtlar vardır.¹¹⁴ Mevcut çok az sayıda plasebo kontrollü çalışmanın değerlendirildiği sistematik bir incelemede antibiyotiklerle kısa vadeli mortalite riskinde %77, tedavi başarısızlığında %53 ve balgam pürülansında %44 azalma sağlandığı gösterilmiştir. Bu inceleme antibiyotiklerin yalnızca KOAH alevlenmesi sırasında öksürük ve balgam pürülansında artış olan orta ya da ileri derecede hasta kişilerde kullanılmasını desteklemektedir.^{437,438} Balgam kültürleri uzun sürede (en az 2 günde) sonuç verir ve balgamın çıkarılması ile mikrobiyoloji laboratuvarında analiz edilmesi arasında 4 saatten uzun süre geçmesi gibi teknik nedenlerle kültür sonucu çoğu zaman güvenilir değildir; bu nedenle, ayakta tedavi edilen hastalarda balgam kültürü verimli bir yöntem değildir. Antibiyotik uygulama kararında bakteriyel enfeksiyonlara özgü bir biyogösterge olan prokalsitonin III yararlı olabilir,⁴³⁹ ama pahalı olan bu test yaygın değildir. Mekanik ventilasyon (invazif ya da noninvazif) gerektiren alevlenme gelişmiş KOAH hastalarını kapsayan bir çalışmada antibiyotik uygulanmamasının mortalite artışıyla ve ikincil nozokomiyal pnömoni insidansında artışla bağlantılı olduğu gösterilmiştir.⁴⁴⁰

Özetle, KOAH alevlenmesi sırasında şu hastalara antibiyotik uygulanmalıdır: üç kardinal semptom bulunanlar –dispne, balgam miktarında ve balgamın pürülansında artış olan hastalar (**Kanıt B**); birisinin balgamın pürülansında artış olması koşuluyla, iki kardinal semptom bulunanlar (**Kanıt C**); ya da mekanik ventilasyon (invazif ya da noninvazif) uygulanması gerekenler (**Kanıt B**).²⁷³ Antibiyotik tedavisinin genellikle 5-10 gün sürdürülmesi tavsiye edilmektedir (**Kanıt D**).

Antibiyotik seçiminde yerel bakteriyel direnç paterni temel alınmalıdır. Çoğu zaman başlangıçtaki ampirik tedavide klavulanik asitle birlikte ya da tek başına bir aminopenisilin, makrolid ya da tetrasiklin uygulanır. Sık alevlenme, şiddetli

hava akımı kısıtlanması^{417,441} ve/veya mekanik ventilasyon gerektiren alevlenme gelişen hastalarda,⁴¹² gram negatif bakteriler (örn., *Pseudomonas* türleri) ya da yukarıda sözü edilen antibiyotiklere duyarlı olmayan dirençli patojenler bulunabileceği için, balgam kültürü ya da akciğerlerden alınan diğer örneklerin kültürü yapılmalıdır. Uygulama yolu (oral ya da intravenöz) hastanın yemek yiyebiliyor olup olmadığına ve antibiyotik farmakokinetiğine bağlı olarak değişir, ancak antibiyotiğin oral yoldan uygulanma olasılığı daha yüksektir. Dispnenin ve balgam pürülansının azalması klinik başarıyı düşündürür.

Yardımcı Tedaviler: Hastanın klinik durumuna bağlı olarak, diüretik uygulanıp uygulanmadığına özellikle dikkat edilerek uygun sıvı dengesinin sağlanması, antikoagülanlar, komorbiditelerin tedavisi ve beslenmeyle ilgili noktalar üzerinde durulmalıdır. Her aşamada, sağlık çalışanları aktif sigara içiciliğine karşı ısrarla sıkı önlem alınmasını sağlamalıdır.

Solunum Desteği

Oksijen tedavisi. Hastanedeki alevlenme tedavisinin başlıca bileşenlerinden biridir. Hastanın hipoksemisini düzeltmek için oksijen desteği %88-92 saturasyon hedefine ulaşmak üzere ayarlanmalıdır.⁴⁴² Oksijen tedavisi başlatıldığında, karbon dioksit retansiyonu ya da asidoz gelişmeksizin yeterli oksijenasyonu güvence altına almak üzere 30-60 dakika sonra arteriyel kan gazları kontrol edilmelidir. Venturi maskeleri (yüksek akımlı cihazlar), nazal kanüllerden daha doğru ve daha kontrollü oksijen uygulamasına olanak verir, ancak hasta tarafından tolere edilme olasılığı daha düşüktür.²⁹¹

Ventilasyon desteği. Bazı hastaların derhal yoğun bakım birimine (YBB) yatırılması gerekir (**Tablo 5.6**). Akut solunum yetmezliğini başarıyla saptayacak ve tedavi edecek uygun personel, beceriler ve donanım varsa, şiddetli alevlenme geçiren hastaların ara yoğun bakım birimlerine ya da özel solunum yoğun bakım birimlerine yatırılması uygun olabilir. Alevlenmede ventilasyon desteği (nazal kanül ya da yüz maskesiyle) noninvazif ya da (orotrakeal tüp ya da trakeostomi ile) invazif ventilasyon şeklinde uygulanabilir. Akut solunum yetmezliğinde sunulumu uyarıcı ilaçlar tavsiye edilmemektedir.²⁹⁰

Noninvazif mekanik ventilasyon. Akut solunum yetmezliğinde noninvazif mekanik ventilasyon (NİV) birçok randomize kontrollü çalışmada araştırılmış ve tutarlı bir biçimde %80-85 başarı oranları bildirilmiştir.⁴⁴³⁻⁴⁴⁶ Noninvazif mekanik ventilasyon ile respiratuar asidoz düzelir (pH yükselir ve PaCO₂ düşer), solunum hızı yavaşlar, nefes darlığı hafifler, ventilatörle bağlantılı pnömoni gibi komplikasyonlar azalır ve hastanede yatış süresi kısalmıştır (**Kanıt A**). Daha da

Tablo 5.6. YBB'ye Yatırılma Endikasyonları*

- Başlangıçtaki acil tedaviye yeterli yanıt vermeyen şiddetli dispne
- Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, letarji, koma)
- Oksijen desteğine ve noninvazif ventilasyona rağmen kalıcı ya da artan hipoksemi (PaO₂ <5.3 kPa, 40 mmHg) ve/veya şiddetli/artan respiratuar asidoz (pH <7.25)
- İnvazif mekanik ventilasyon gerekmesi
- Hemodinamik dengesizlik—vazopresörlerin gerekmesi

*Yerel kaynaklar göz önünde bulundurulmalıdır.

önemlisi, bu girişimle mortalite ve intübasyon oranları düşmektedir (**Kanıt A**).^{444,447-449} **Tablo 5.7**'de noninvazif mekanik ventilasyon endikasyonları sıralanmıştır.⁴⁴³

İnvazif mekanik ventilasyon. **Tablo 5.8**'de alevlenmeler sırasında invazif mekanik ventilasyon başlatma endikasyonları görülmektedir ve başlangıçta denenen noninvazif mekanik ventilasyonun başarılı olmaması da bunlar arasında yer almaktadır.⁴⁵⁰ KOAH'ta klinik noninvazif mekanik ventilasyon uygulamalarının giderek yaygınlaşması sonucunda deneyim arttıkça, birçok invazif mekanik ventilasyon endikasyonu noninvazif mekanik ventilasyon ile başarıyla tedavi edilebilmektedir ve az sayıda durum dışında bütün hastalarda önce noninvazif ventilasyonu denemenin hiçbir sakıncası yoktur.⁴⁵⁰

Tablo 5.7. Noninvazif Mekanik Ventilasyon Endikasyonları^{291,445,451,452}

- Şunlardan en az biri:
- Respiratuar asidoz (arteriyel pH ≤ 7.35 ve/veya PaCO₂ ≥ 6.0 kPa, 45 mmHg)
 - Yardımcı solunum kaslarının kullanılması, karında paradoks hareketler ya da interkostal aralıklarda içe çekilme gibi, solunum kaslarında yorulmayı ya da solunum işinde artışı yahut da her ikisini birden düşündüren klinik bulgularla birlikte şiddetli dispne

Tablo 5.8. İnvazif Mekanik Ventilasyon Endikasyonları

- NİV'in tolere edilememesi ya da başarısız olması
- Solunumun durması ya da kardiyak arrest
- Solunumda bilinç kaybına ya da hava açlığına neden olan kesilmeler
- Bilincin azalması, sedasyonla yeterince kontrol altına alınamayan psikomotor ajitasyon
- Masif aspirasyon
- Respiratuar sekresyonları kalıcı biçimde temizleyememe durumu
- Kalp hızının dakikada <50¹ olması ve uyanıklık halinde azalma
- Sıvı desteğine ve vazoaaktif ilaçlara yanıt vermeyen hemodinamik dengesizlikler
- Şiddetli ventriküler aritmi
- NİV'i tolere edemeyen kişilerde yaşamı tehdit edici nitelikte hipoksemi

Çok ağır KOAH hastalarında invazif ventilasyon uygulanmasını etkileyen faktörler arasında tetikleyici olayın geri dönüşlü olup olmadığı, hastanın arzusu ve yoğun

bakıma erişim olanakları bulunmaktadır. Mümkünse, hastanın tedavi konusundaki arzusunun açıkça dile getiren bir beyanının olması—ön talimat ya da “yaşam vasiyeti”—bu zor kararların alınmasını çok kolaylaştırır. Önemli riskler arasında ventilatörle edinilen pnömoni (özellikle çoğul dirençli mikroorganizmaların yaygın olması durumunda), barotravma ve spontan solunuma geçişin başarısız olması bulunmaktadır.

Bazı görüşlerin aksine, solunum yetmezliği olan KOAH hastaları arasında akut mortalite, KOAH dışı nedenlerle ventilasyon uygulanan hastalardan daha düşüktür.⁴⁵³

Buna rağmen, prognoz konusundaki kabul edilemeyecek ölçüde karamsar beklentiler nedeniyle, hayatta kalabilecek bazı hastaların intübasyon için yoğun bakıma alınmasının reddedilebildiğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır.⁴⁵⁴ Akut solunum yetmezliği olan çok sayıda KOAH hastasının incelendiği bir çalışmada hastanede yatış sırasında mortalitenin %17-49 olduğu bildirilmiştir.⁴⁰³ İzleyen 12 ay içinde yeni ölümler olduğu, bunların özellikle invazif ventilasyon öncesinde akciğer fonksiyonu kötü (FEV₁ beklenenin <%30'u) olan, solunum sistemi dışı bir komorbidite bulunan ya da eve bağlı olan kişilerde görüldüğü belirtilmiştir. Daha önce tanı konulmuş komorbiditesi olmayan, solunum yetmezliği potansiyel olarak geri dönüşlü bir nedene (enfeksiyon gibi) bağlı olan ya da uzun süreli oksijen uygulanmayan görece hareketli hastalarda ise ventilasyon desteğinden sonra şaşırtıcı ölçüde iyi sonuçlar alınmıştır.

KOAH hastalarında mekanik ventilasyonun sonlandırılması özellikle güç ve tehlikeli olabilir. Bu hastalarda mekanik ventilasyona bağımlılıkta belirleyici olan en önemli faktör solunum yükü ile solunum kaslarının bu yükü başatma kapasitesi arasındaki dengedir.⁴⁵⁵ Buna karşılık, KOAH hastalarında akciğerlerdeki gaz değişimi tek başına önemli bir güçlük oluşturmaz.⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁸ Hastaları ventilatörden ayırmak çok zor ve uzun bir süreç olabilir ve en iyi yöntemin ne olduğu (basınç desteği ya da T parçası denemesi) tartışmalı olmaya devam etmektedir.⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹ Ekstübasyonun başarısız olduğu KOAH hastalarında, noninvazif mekanik ventilasyon bu ayrılmayı kolaylaştırır, yeniden entübasyonu önler ve mortaliteyi azaltır.^{451,462} Ekstübasyondan sonra spontan solunum denemesi sırasında hiperkapni saptanan hastalarda erken evrede noninvazif mekanik ventilasyon uygulanmasının solunum yetmezliği riskini azalttığı ve 90 günlük mortaliteyi düşürdüğü bildirilmiştir.^{457,462}

HASTANEDEN TABURCU EDİLME VE İZLEME

KOAH alevlenmesi gelişen hastaların her birinde hastanede optimal yatış süresini belirlemeye yeterli klinik

Tablo 5.9. Taburcu Etme Kriterleri

- Hasta inhale kortikosteroidlerle birlikte ya da onlarsız beta₂ agonistler ve/veya antikolinergiklerle uzun etkili bronkodilatör tedavisi uygulayabilecek durumda
- Kısa etkili inhale beta₂ agonist tedavisine 4 saatten daha sık ihtiyaç duymuyor
- Daha önce yatalak olmayan hasta odada dolaşabiliyor
- Hasta yemek yiyebiliyor ve dispne nedeniyle sık sık uyanmadan uyuyabiliyor
- Hasta 12-24 saatlik klinik açıdan stabil
- Arteriyel kan gazları 12-24 saatlik stabil
- Hasta (ya da evdeki bakıcısı) ilaçların nasıl doğru kullanılacağını tam olarak anlıyor
- İzleme ve evde bakım düzenlemeleri tamamlandı (örn., evde hemşire ziyareti, oksijen desteği, yemek koşulları)
- Hasta, ailesi ve hekim hastanın evde başarıyla bakılabileceğinden emin

Tablo 5.10 Taburculuk Esnasında Üzerinde Durulması Gereken Noktalar

- Evde farmakoterapi rejiminin etkili bir biçimde sürdürülmesini güvence altına almak
- İnhaler tekniğinin yeniden gözden geçirilmesi
- İdame rejiminin rolünün anlatılması
- Uygulanıyorsa, steroid ve antibiyotik tedavisinin tamamlanmasıyla ilgili bilgilendirme
- Uzun dönemli oksijen tedavisi gerekip gerekmediğini değerlendirmek
- 4-6 hafta sonra izleme görüşmesini programlamak
- Komorbiditelerin tedavisini ve izlenmesini planlamak

Tablo 5.11 Taburcu Edildikten 4-6 Hafta Sonraki İzleme Muayenesinde Değerlendirilmesi Gereken Noktalar

- Genel ortama başatma kabiliyeti
- FEV₁ ölçümü
- İnhaler tekniğinin yeniden gözden geçirilmesi
- Tavsiye edilen tedavi rejiminin anlaşılması
- Uzun dönemli oksijen tedavisi ve/veya evde nebulizatör gerekip gerekmediğini değerlendirmek
- Günlük yaşam etkinliklerini ve fiziksel aktiviteleri yapma kapasitesi
- CAT ya da mMRC
- Komorbiditelerin durumu

veri yoktur,⁴⁶³⁻⁴⁶⁵ ancak göğüs hastalıkları uzmanlarının daha fazla olduğu ve daha kaliteli bir örgütlü bakım sunan birimlerde alevlenme ardından hastaneye yatırılan kişilerde mortalite daha düşük, hastanede yatış süresi de daha kısadır.⁴⁶⁶ Hastaya taburcu edilmeden önce hastanede inhale kortikosteroidlerle birlikte ya da onlarsız beta₂ agonistler ve/veya antikolinergiklerle uzun

etkili bronkodilatör tedavisi başlatılmalıdır. **Tablo 5.9'**da üzerinde görüş birliğine varılan ve sınırlı sayıda veriyle desteklenen taburcu etme kriterleri gösterilmektedir. **Tablo 5.10'**da taburculuk esnasında üzerinde durulması gereken noktalar, **Tablo 5.11'**de ise taburcu edildikten 4 ile 6 hafta sonra yapılacak izleme değerlendirmesinde ele alınacak maddeler verilmektedir. Daha sonra izleme aynı stabil KOAH'taki gibidir ve sigaranın bırakılmasını, kullanılan her bir ilacın etkililiğinin gözden geçirilmesini ve spirometrik parametrelerdeki değişikliklerin izlenmesini kapsar.⁴⁶⁷ Daha önce hastaneye yatırılmış olma, oral kortikosteroidler, uzun süreli oksijen tedavisi, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin kötü olması ve rutin fiziksel aktivite yapmamanın yeniden hastaneye yatırılma açısından tahmin göstergesi oluşturduğu belirlenmiştir.⁴⁶⁸

Evde hemşire ziyaretlerinin örgütlenmesi, alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların erken taburcu edilmesine ve yeniden hastaneye yatırılmaları önlemeye olanak verebilir.^{291,469-472} Yazılı eylem planı kullanılması da alevlenmelerde uygun tedavi girişimleri yapılmasına olanak verir; bu etkiyle sağlıkta kaynak kullanımı azaltılmamakta⁴⁷³ (**Kanıt B**), ama iyileşme süresi kısaltılabilmektedir.⁴⁷⁴

Alevlenme sırasında hipoksemik olan hastalarda, hastaneden taburcu edilmeden önce ve izleyen 3 ay içinde arteriyel kan gazları ve/veya pulse oksimetri değerlendirilmelidir. Hastada hipoksemi sürüyorsa, uzun süreli oksijen destek tedavisi gerekli olabilir.

ALEVLENMELERİN EVDE TEDAVİSİ

KOAH alevlenmesinde ölüm riski respiratuar asidoz gelişmesi, önemli komorbiditelerin varlığı ve ventilasyon desteği gereksinimiyle yakından ilişkilidir.⁴⁰² Bu özelliklerin olmadığı hastalarda ölüm riski yüksek değildir. Dört randomize klinik çalışmada hemşire tarafından uygulanan evde bakımın ("evde hastane" bakımı diye de adlandırılmaktadır) KOAH alevlenmesi geçiren ama asidozun eşlik ettiği solunum yetmezliği gelişmeyen seçilmiş bazı hastalarda, hastaneye yatışın yerine geçebilecek etkili ve pratik bir seçenek oluşturduğu sonucuna varılmıştır (**Kanıt A**).⁴⁶⁷⁻⁴⁷⁰ Bununla birlikte, hastanede tedaviye karşı bu yaklaşımın tercih edilme ölçütleri henüz kesin değildir ve sağlık merkezleri arasında değişkenlik gösterecektir.^{469,470} Tedaviye yönelik tavsiyeler hastaneye yatırılan hastalarla aynıdır.

KOAH'TA ALEVLENMELERİN ÖNLENMESİ

KOAH alevlenmeleri çoğu zaman önlenemez. Sigarayı bırakma, influenza ve pnömokok aşısı, inhaler tekniği

de dahil olmak üzere mevcut tedaviler konusunda bilgi edinmek ve inhale kortikosteroidlerle birlikte ya da onlarsız uzun etkili inhale bronkodilatör tedavisi, belki de fosfodiesteraz-4 inhibitörleri, bunların hepsi alevlenme ve hastaneye yatış sayısını önleyen girişimlerdir.^{133,134,195,214,264,266} Alevlenme nedeniyle hastaneye yatıştan sonra erken evrede ayaktan pulmoner rehabilitasyon güvenlidir ve 3 ayda egzersiz kapasitesi ve sağlık durumunda klinik açıdan önemli düzelme sağlamaktadır.⁴⁷⁵ Hastalar fiziksel aktivitelerini devam ettirmeye teşvik edilmeli ve kendileriyle anksiyete, depresyon ve sosyal sorunları tartışılmalıdır. Hastada önemli boyutlarda kalıcı engellilik varsa, bakımın esas olarak kimler tarafından yürütüleceği belirlenmelidir.

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

BÖLÜM

6

**KOAH VE
KOMORBİDİTELER**

6. BÖLÜM: KOAH VE KOMORBİDİTELER

BAŞLICA NOKTALAR:

- KOAH'ta eşlik eden başka hastalıklar (komorbiditeler) sık görülür ve bunların prognoz üzerinde önemli etkileri olabilir.
- Genel olarak, komorbiditelerin varlığı KOAH tedavisinde değişikliğe neden olmamalı ve komorbiditeler hastada KOAH yokmuş gibi tedavi edilmelidir.
- Kardiyovasküler hastalık KOAH'ta başta gelen komorbiditelerden biridir ve KOAH'a eşlik eden en sık ve en önemli hastalık olduğu düşünülmektedir.
- Osteoporoz ve depresyon da KOAH'ta başta gelen komorbiditelerdir, çoğu zaman yeterince fark edilmez ve sağlık durumu ve prognozun kötüleşmesiyle bağlantılıdır.
- Akciğer kanseri KOAH hastalarında sık görülür ve hafif KOAH'lı hastalarda en sık ölüm nedeni olduğu belirlenmiştir.

GİRİŞ

KOAH'ta eşlik eden başka hastalıklar (komorbiditeler) sık görülür ve bunların prognoz üzerinde önemli etkileri olabilir.^{100,135,142,476} Bunlardan bir bölümü KOAH'tan bağımsız gelişir, bir bölümünün ise KOAH'la nedensel ilişkisi vardır; bu ilişki aynı risk faktörlerini paylaşmaya bağlı olabileceği gibi, bir hastalık diğerinin riskini artırıyor da olabilir. KOAH'ta sistemik enflamasyon gibi bazı özelliklerin diğer hastalıklarla paylaşılma olasılığı vardır ve bu mekanizma KOAH ile bazı komorbiditeler arasındaki bağı temsil ediyor olabilir.⁴⁷⁷ Fiziksel aktivitenin azalması gibi bazı KOAH sekelleri de komorbid hastalık riskini artırabilir. KOAH ile komorbid hastalıklar birbiriyle ilişkili olsa da olmasa da, KOAH hastasının tedavisinde komorbiditelerin saptanması ve tedavisi üzerinde de durulmalıdır. Önemli bir nokta, KOAH'taki benzer semptomları olan kalp yetmezliği ve akciğer kanseri (nefes darlığı) ya da depresyon (halsizlik ve fiziksel aktivitede azalma) gibi komorbiditelerin gözden kaçırılma olasılığıdır. Sık görülen ve tedavi edilebilen komorbiditelere öncelik verilmelidir.

Hastalığın ağırlık derecesi ne olursa olsun, KOAH'ta komorbiditeler yaygındır¹³¹ ve çoğu zaman ayırıcı tanı güç olabilir. Örneğin, KOAH ve kalp yetmezliği bulunan bir hastada KOAH alevlenmesine kalp yetmezliğinde kötüleşme eşlik edebilir.

Aşağıda stabil hastalıkta KOAH'a bazı komorbiditelerin eşlik etmesi durumunda tedaviye rehberlik eden bazı ilkeler üzerinde durulacaktır. Tavsiyeler bütün hastaların tedavisine ışık tutmaya yeterli olmayabilir ve bu komorbiditelerin her biri için hazırlanmış rehberlerin yerine geçemez.

Kardiyovasküler Hastalık (KVH)

Kardiyovasküler hastalık KOAH'ta başta gelen komorbiditelerden biridir ve KOAH'a eşlik eden en yaygın ve en önemli hastalık olduğu düşünülmektedir.^{135,477} KVH kapsamında dört ayrı tablo ele alınacaktır: iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve hipertansiyon.

İskemik Kalp Hastalığı (İKH): KOAH hastalarında İKH risk profiline olumsuz olmasının da etkisiyle, KOAH'ta İKH sıklığı yüksektir.^{478,479} KOAH hastalarında miyokard hasarının gözden kaçırılılabildiğini ve İKH tanısının yeterince konulmadığını gösteren kanıtlar vardır.⁴⁸⁰

KOAH hastalarında İKH tedavisi: KOAH hastalarında İKH'nin farklı tedavi edilmesini gerektiren kanıt bulunmadığı için, İKH olağan İKH rehberleri ışığında tedavi edilmelidir. İKH hastalarının önemli bir bölümünde, angina tedavisi için ya da miyokard enfarktüsünden sonra beta bloker endikasyonu olacaktır. Seçici beta₁ blokerlerle tedavi güvenli kabul edilmektedir,⁴⁸¹ ancak bunu destekleyen çalışmalar görece kısa sürelidir. Bununla birlikte ağır KOAH hastalarında bile, endikasyon varsa seçici beta₁ blokerlerle İKH açısından sağlanacak yarar, bu tedaviyle bağlantılı potansiyel risklerden çok daha fazladır.

İKH hastalarında KOAH tedavisi: İKH hastalarında KOAH'ın farklı tedavi edilmesini gerektiren herhangi bir kanıt bulunmadığı için, KOAH her zamanki gibi tedavi edilmelidir. Bu tavsiye yalnızca geniş ölçekli, uzun dönemli KOAH çalışma bulgularına dayanmaktadır,^{195,214,482} ve hem KOAH, hem de İKH bulunan hastalarla yürütülmüş geniş ölçekli, uzun dönemli çalışmalar bulunmamaktadır. Kararsız angina bulunan hastalarda KOAH ilaçlarını değerlendiren çalışma yapılmamış olmasına rağmen, özellikle yüksek dozda beta agonistlerden kaçınmak mantıklıdır.

Kalp Yetmezliği (KY): KOAH'ta kalp yetmezliği yaygın bir komorbiditedir. Stabil KOAH hastalarının kabaca %30'unda şu ya da bu ölçüde KY vardır⁴⁸³ ve KY'deki artış KOAH alevlenmelerinde önemli ayırıcı tanılardan biridir. Klinikte KY hastalarının yaklaşık %30'unda da KOAH vardır⁴⁸⁴ ve akut KY nedeniyle hastaneye yatışların nedeni çoğu zaman komorbid KOAH'tır⁴⁸⁵ –KY'de FEV₁ mortalite açısından güçlü bir tahmin göstergesi olduğu için,

prognoz açısından bunun önemi büyüktür.⁴⁸⁶ Ortak kardinal semptomun nefes darlığı olması nedeniyle, KY, KOAH ve astım birbirine karıştırılabilir ve bu komorbiditelerin tanı ve tedavisine ihtiyatla yaklaşmak gerekir.

KOAH hastalarında KY tedavisi: KOAH bulunan hastalarda KY'nin farklı tedavi edilmesini gerektiren kanıtlar bulunmadığı için, KY olağan KY rehberleri ışığında tedavi edilmelidir. KY hastalarında seçici beta₁ blokerlerle tedavinin sağkalım üzerinde önemli bir etkisi vardır ve KOAH'ın varlığı hastalara yeterli tedavi uygulanmamasının en önemli nedenidir.⁴⁸⁷ Oysa İKH'de olduğu gibi, kalp yetmezliği olan KOAH hastalarında da seçici beta₁ blokerlerle tedavi güvenli sayılır.⁴⁸¹ Çalışmalar KOAH'la eşzamanlı KY'de bisoprolol tedavisinin FEV₁'i azalttığını, ancak bunun semptomlar ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisi olmadığını,⁴⁸⁸ ayrıca KOAH'lı KY hastalarında seçici bir beta₁ blokerin seçici olmayan beta blokere gerçekten üstün olduğunu göstermiştir.⁴⁸⁹ Ağır KOAH hastalarında bile, seçici beta₁ bloker tedavisiyle KY'de sağlanacak yarar, bu tedaviyle bağlantılı potansiyel risklerden çok daha fazladır.

KY hastalarında KOAH tedavisi: KY hastalarında KOAH'ın farklı tedavi edilmesini gerektiren doğrudan herhangi bir kanıt bulunmadığı için, KOAH her zamanki gibi tedavi edilmelidir. İKH'de olduğu gibi, bu tavsiye de KY ve komorbid KOAH bulunan hastaları kapsayan geniş ölçekli, uzun dönemli çalışma bulgularına dayanmaktadır.^{195,214,482} Bir gözlem çalışmasında inhale beta agonistlerle tedavi edilen KY hastaları arasında ölüm ve hastaneye yatırılma riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir;⁴⁹⁰ bu gözlem KOAH nedeniyle bu tedavinin uygulandığı şiddetli KY bulunan hastaların yakından izlenmesi gerektiğine işaret ediyor olabilir.

Atriyal Fibrilasyon (AF): Atriyal fibrilasyon en yaygın kardiyak aritmidir ve KOAH hastalarında AF insidansı daha yüksektir.⁴⁹¹ KOAH ile AF'nin birlikte var olmasının yol açtığı nefes darlığı ve engellilik düzeyi, hekimler açısından bu ikilinin zorlu bir sınav oluşturmasına neden olmaktadır.

KOAH'ta AF hastalarının tedavisi: KOAH hastalarında AF'nin farklı tedavi edilmesini gerektiren herhangi bir kanıt bulunmadığı için, AF olağan rehberler ışığında tedavi edilmelidir. Tedavide beta blokerlerin kullanılması durumunda, seçici beta₁ blokerler tercih edilmelidir (yukarıda İKH ve KY için belirtilen noktalara bk.).

AF hastalarında KOAH tedavisi: KOAH her zamanki gibi tedavi edilmelidir; bununla birlikte, genellikle bu hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemektedir ve AF hastalarında KOAH ilaçlarının kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Klinik izlenimler yüksek doz beta₂ agonistlerde kalp hızının gerektiği gibi kontrol altında tutulamaması nedeniyle,

bu ilaçların kullanılması durumunda dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir.

Hipertansiyon: Hipertansiyon KOAH'ta en yaygın komorbidite olabilir ve prognoz açısından önemlidir.⁴⁷⁷

KOAH hastalarında hipertansiyon tedavisi: KOAH hastalarında hipertansiyonun farklı tedavi edilmesini gerektiren herhangi bir kanıt bulunmadığı için, hipertansiyon olağan rehberler ışığında tedavi edilmelidir. Son hipertansiyon rehberinde tedavide seçici beta blokerlerin rolü daha az vurgulanmaktadır; KOAH hastalarında kullanılacaksa, seçici bir beta₁ bloker tercih edilmelidir.

Hipertansiyon hastalarında KOAH tedavisi: Hipertansiyonlu hastalarda KOAH'ın farklı tedavi edilmesini gerektiren doğrudan herhangi bir kanıt bulunmadığı için, KOAH her zamanki gibi tedavi edilmelidir.

Osteoporoz

Osteoporoz KOAH'ta başta gelen komorbiditelerden biridir,^{135,477} çoğu zaman yeterince fark edilmez⁴⁹² ve sağlık durumunun ve prognozun kötüleşmesiyle bağlantılıdır. Osteoporoz amfizemle diğer KOAH alt gruplarından daha yakından bağlantılı olabilir.⁴⁹³ Osteoporoz vücut kitle indeksinde azalmayla⁴⁹⁴ ve yağsız vücut kitlesinin azalmasıyla daha sık bağlantılıdır.⁴⁹⁵

KOAH hastalarında osteoporoz tedavisi: Osteoporoz olağan osteoporoz rehberleri ışığında tedavi edilmelidir. KOAH hastalarında osteoporozun farklı tedavi edilmesini gerektiren herhangi bir kanıt yoktur.

Osteoporozu olan hastalarda KOAH tedavisi: Osteoporozu olan hastalarda stabil KOAH'ın farklı tedavi edilmesini gerektiren herhangi bir kanıt bulunmadığı için, KOAH her zamanki gibi tedavi edilmelidir. Akciğer Sağlığı Çalışması II'de (Lung Health Study II) inhale triamsinolonun kemik kitlesinde azalmayla bağlantılı olduğu gösterilmiş,⁴⁹⁶ buna karşılık EUROSCOP çalışmasında inhale budesonid ile¹⁷⁵ ya da TORCH çalışmasında inhale flutikazon propionat ile bu gösterilememiştir.²⁵⁰ Farmakoepidemiyolojik çalışmalarda inhale kortikosteroidlerle kırıklar arasında bir bağlantı saptanmıştır; ancak, bu çalışmalarda KOAH'ın ağırlık derecesi ya da alevlenmeler ve alevlenme tedavisi tam olarak göz önünde bulundurulmamıştır.

Sistemik kortikosteroidler osteoporoz riskinde anlamlı artışa neden olmaktadır ve mümkünse KOAH alevlenmelerinde tekrarlanan sistemik kortikosteroid kürlerinden kaçınılmalıdır.

Anksiyete ve Depresyon

Anksiyete ve depresyon KOAH'ta başta gelen komorbiditelerdir^{117,497-499} ve her ikisi de kötü prognozla bağlantılıdır.^{498,500} Her ikisi de hastaların çoğunda görece genç yaş, kadın cinsiyet, sigara içme, FEV₁ düşüklüğü, öksürük, SGRQ skoru yüksekliği ve kardiyovasküler hastalık öyküsüyle bağlantılıdır.^{117,499}

KOAH hastalarında anksiyete ve depresyon tedavisi: KOAH hastalarında anksiyete ve depresyonun farklı tedavi edilmesi gerektiğini gösteren herhangi bir kanıt bulunmadığı için, her iki bozukluk da olağan rehberler ışığında tedavi edilmelidir. Hem depresyon, hem de KOAH bulunan hasta sayısının yüksekliği göz önünde tutularak, KOAH hastalarında depresyon tedavisini değerlendiren daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.⁵⁰¹

Anksiyete ve depresyon bulunan hastalarda KOAH tedavisi: Anksiyete ve depresyon bulunan hastalarda stabil KOAH'ın farklı tedavi edilmesini gösteren herhangi bir kanıt bulunmadığı için, bu hastalarda KOAH her zamanki gibi tedavi edilmelidir. Çalışmalarda fiziksel egzersizin genel olarak depresyon üzerinde yararlı etkisi olduğu gösterildiği için, pulmoner rehabilitasyonun olası etkisi üzerinde de durulmalıdır.⁵⁰²

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri KOAH hastalarında sık görülür ve hafif KOAH'lı hastalarda en sık ölüm nedeni olduğu belirlenmiştir.²¹⁷

KOAH hastalarında akciğer kanseri tedavisi: KOAH hastalarında akciğer kanserinin farklı tedavi edilmesi gerektiğini gösteren herhangi bir kanıt bulunmadığı için, akciğer kanseri olağan rehberler ışığında tedavi edilmelidir. Bununla birlikte, çoğu zaman KOAH hastalarında akciğer fonksiyonundaki azalma akciğer kanseriyle ilgili cerrahi girişimleri sınırlandıran bir faktör olacaktır.

Akciğer kanseri olan hastalarda KOAH tedavisi: Akciğer kanseri olan hastalarda KOAH'ın farklı tedavi edilmesi gerektiğini gösteren herhangi bir kanıt bulunmadığı için, bu hastalarda stabil KOAH her zamanki gibi tedavi edilmelidir.

Enfeksiyonlar

KOAH hastalarında ciddi enfeksiyonlar, özellikle de solunum yolu enfeksiyonları sık görülür.⁵⁰³

KOAH hastalarında enfeksiyon tedavisi: Makrolid antibiyotikler serumdaki teofilin konsantrasyonunu artırmaktadır. Bunun dışında, KOAH hastalarında enfeksiyonların farklı tedavi edilmesi gerektiğini gösteren

herhangi bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, alevlenmeler nedeniyle tekrarlanan antibiyotik kürleri antibiyotiklere dirençli bakteri suşlarının gelişme riskini artırır; ciddi enfeksiyonlarda daha kapsamlı kültürler yapılmasında yarar vardır.

Enfeksiyon bulunan hastalarda KOAH tedavisi: Enfeksiyon bulunan hastalarda stabil KOAH'ın farklı tedavi edilmesi gerektiğini gösteren herhangi bir kanıt bulunmadığı için, bu hastalarda KOAH her zamanki gibi tedavi edilmelidir. İnhal kortikosteroid tedavisi sırasında tekrarlayan pnömoniler geçiren hastalarda inhale kortikosteroidler kesilerek, tekrarlayan enfeksiyonların nedeninin bu ilaç olup olmadığı gözlemlenmelidir.

Metabolik Sendrom ve Diyabet

Çalışmalarda metabolik sendrom ve diyabetin KOAH'ta daha sık görüldüğü gösterilmiştir ve diyabet prognozu etkileyebilir.¹⁴²

KOAH hastalarında diyabet tedavisi: KOAH hastalarında diyabetin farklı tedavi edilmesi gerektiğini gösteren herhangi bir kanıt bulunmadığı için, bu hastalarda diyabet olağan rehberler ışığında tedavi edilmelidir. Bununla birlikte, ağır KOAH bulunan hastalarda vücut kitle indeksinin (VKİ) 21 kg/m²'nin altına inmesinin hedeflenmemesi tavsiye edilmektedir.

Diyabet hastalarında KOAH tedavisi: Diyabet hastalarında stabil KOAH'ın farklı tedavi edilmesi gerektiğini gösteren herhangi bir kanıt bulunmadığı için, bu hastalarda KOAH her zamanki gibi tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. *World Health Report*. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>; 2000.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
4. Lawrence RS, Mickalide AD, Kamerow DB, Woolf SH. Report of the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 1990;263:436-7.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
6. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
7. Maciewicz RA, Warburton D, Rennard SI. Can increased understanding of the role of lung development and aging drive new advances in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:614-7.
8. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
9. van den Boom G, van Schayck CP, van Mollen MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730-8.
10. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65.
11. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
12. Schirmer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.
13. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50..
14. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9.
15. Talamo C, de Oca MM, Halbert R, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007;131:60-7.
16. Jensen HH, Godtfredsen N, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD in a Danish population study. *Eur Respir J* 2006;28:781-5.
17. European Respiratory Society. *European Lung White Book*: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
18. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases*. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009.
19. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
20. Murray CJL, Lopez AD, editors. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
21. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44.
22. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.

23. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693-718.
24. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011;139:752-63.
25. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
26. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
27. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1419-24.
28. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-608.
29. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet* 2010;19:526-34.
30. Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ, Sylvia JS, Ziniti JP, Hersh CP, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010;42:200-2.
31. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009;5:e1000421.
32. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010;42:36-44.
33. Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, Walter RE, Nagle MW, Brandler BJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet* 2009;5:e1000429.
34. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
35. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.
36. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2010;36:1034-41.
37. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152-8.
38. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010;65:480-5.
39. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.
40. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993;152:55-8.
41. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
42. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
43. Svanes C, Sunyer J, Plana E. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20.

44. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
45. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011;139:764-74.
46. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180:814-20.
47. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Water Pipe smoking: health effects, research needs, and recommended actions by regulators. World Health Organization Publication. ISBN 92 4 159385. 2005.
48. Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221-8.
49. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington, DC, US; 2006.
50. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
51. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65:161-71.
52. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-8.
53. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42:241-9.
54. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
55. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.
56. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-51.
57. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-35.
58. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
59. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
60. Boman C, Forsberg B, Sandstrom T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. *Eur Respir J* 2006;27:446-7.
61. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.
62. Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14:740-7.
63. Oroczo-Levi M, Garcia -Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6.
64. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
65. Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M. Indoor air-pollution from household solid fuel use. In: Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, M., Murray, C. J., eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization; 2004.

66. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: Indoor air pollution in developing countries. ITDG Publishing, 103-105 Southampton Row, London WC1B HLD, UK 2004;URL: <http://www.itdgpublishing.org.uk>.
67. Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:577-90.
68. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:289-98.
69. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.
70. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
71. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
72. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
73. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
74. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24.
75. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:62-8.
76. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-11.
77. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8.
78. Vestbo J, Prescott E, Lange P, Group at CCHS. Association between chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and COPD morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
79. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, F.D. M. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.
80. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32-9.
81. Crothers K HL, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:388-95.
82. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*;137:593-600.
83. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.
84. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010;15:623-8.
85. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.
86. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.
87. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445-54.

88. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43:167-88.
89. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, et al. Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:592-604.
90. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
91. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6.
92. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
93. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007;4:225-36.
94. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009;64:216-23.
95. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106:1902-8.
96. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59:992-6.
97. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
98. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420-8.
99. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1285-91.
100. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
101. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010;362:217-27.
102. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711-5; discussion 5-6.
103. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J* 2009;34:380-6.
104. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;148:529-34.
105. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
106. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008;63:1040-5.
107. Mohamed Hoesein FA, Zanen P, Lammers JW. Lower limit of normal or FEV(1)/FVC <0.70 in diagnosing COPD: An evidence-based review. *Respir Med* 2011;105:907-15.
108. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1009-14.
109. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:826-32.

110. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. Chronic obstructive pulmonary disease. Toronto: WB Saunders Co; 1991:357-63.
111. Burrows B, Niden AH, Barclay WR, Kasik JE. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:665-78.
112. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.
113. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:893-8.
114. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
115. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6.
116. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
117. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11.
118. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005-11.
119. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.
120. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:930-4.
121. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003;327:653-4.
122. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
123. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
124. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
125. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011;66:425-9.
126. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
127. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009;6:59-63.
128. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.
129. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
130. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.
131. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
132. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
133. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.

134. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
135. 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.
136. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
137. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:S1-40.
138. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:613-7.
139. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105:503-7.
140. Stavem K, Aaser E, Sandvik L, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005;25:618-25.
141. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106:512-8.
142. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
143. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
144. 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.
145. Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of copd and their relationship to copd assessment test (CATTM) scores. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:42.
146. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
147. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respiratory medicine* 2001;95:336-40.
148. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Memorandum from a WHO Meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1997;75:397-415.
149. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
150. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.
151. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
152. Revall SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:213-22.
153. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-24.
154. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:535-40.
155. Waschki B, Holz O, Muller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Chest* 2011.

156. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
157. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1189-95.
158. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374:704-11.
159. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
160. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;283:244-54.
161. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321:355-8.
162. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006;130:334-42.
163. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research and Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
164. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-9.
165. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
166. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
167. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington DC: American Medical Association; 1994.
168. Glynn TJ, Manley MW. How to help your patients stop smoking. A National Cancer Institute manual for physicians. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1990.
169. Glynn TJ, Manley MW, Pechacek TF. Physician-initiated smoking cessation program: the National Cancer Institute trials. *Prog Clin Biol Res* 1990;339:11-25.
170. Baillie AJ, Mattick RP, Hall W, Webster P. Meta-analytic review of the efficacy of smoking cessation interventions. *Drug and Alcohol Review* 1994;13:157-70.
171. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990;152:518-21.
172. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988;259:2883-9.
173. Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R, et al. Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. *J Gen Intern Med* 1991;6:1-8.
174. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:594-603.
175. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.

176. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
177. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med* 2007;101:2395-401.
178. Ericsson CH, Svartengren K, Svartengren M, et al. Repeatability of airway deposition and tracheobronchial clearance rate over three days in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1995;8:1886-93.
179. Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:899-905.
180. Calverley PMA. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995:419-45.
181. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
182. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.
183. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:624-9.
184. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
185. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297:1506-10.
186. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1188-91.
187. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4:415-20.
188. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:850-5.
189. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992;86:317-25.
190. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987;91:804-7.
191. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994;105:1411-9.
192. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991;46:355-9.
193. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 2006;19:127-36.
194. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest* 2003;124:844-9.
195. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
196. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [published erratum appears in *Eur Respir J* 1997 Jul;10(7):1696]. *Eur Respir J* 1997;10:815-21.
197. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995;89:357-62.

198. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058-69.
199. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50:750-4.
200. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010;11:149.
201. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
202. Kormann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2011;37:273-9.
203. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990;98:811-5.
204. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993;14:744-50.
205. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1028-30.
206. Polverino E, Gomez FP, Manrique H, et al. Gas exchange response to short-acting beta2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:350-5.
207. Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995:391-417.
208. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64:457-64.
209. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000;55:289-94.
210. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
211. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
212. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD002876.
213. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:127-36.
214. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
215. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103.
216. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010;16:97-105.
217. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
218. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010;363:1097-9.

219. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
220. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988;9:311-24.
221. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48:227-32.
222. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988;9:325-36.
223. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1521-5.
224. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:747-51.
225. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985;58:1849-58.
226. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;4:CD003902.
227. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006;11:603-10.
228. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-70.
229. Ram FS. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:132-9.
230. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med* 2008;102:1511-20.
231. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112:1514-21.
232. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998;65:354-62.
233. Bellia V, Foresi A, Bianco S, et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002;96:881-9.
234. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008;134:255-62.
235. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15:878-85.
236. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-8.
237. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009;6:17-25.
238. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:214-22.
239. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2010. Available from <http://www.ginasthma.org> 2010.
240. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.

241. Calverley PM, Spencer S, Willits L, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the ISOLDE study of COPD. *Chest* 2003;124:1350-6.
242. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003;21:68-73.
243. Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1084-91.
244. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
245. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
246. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
247. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:219-29.
248. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505-12.
249. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002;19:1058-63.
250. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009;136:1456-65.
251. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
252. Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
253. Mahler DA. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113:263S-8S.
254. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 4. Art. No.: CD003794.
255. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641-7.
256. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:741-50.
257. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
258. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;3:CD008532.
259. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1958-64.
260. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.

261. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:800-2.
262. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109:1156-62.
263. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:174-8.
264. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
265. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:53-67.
266. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
267. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
268. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
269. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:497-508.
270. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58 (RR08):1-52.
271. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994;169:68-76.
272. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
273. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
274. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
275. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46 (RR-08):1-24 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>.
276. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule. United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1-4.
277. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
278. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. *BMJ* 1961;2:979-85.
279. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis: influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. A report to the research committee of the British Tuberculosis Association by their Chronic Bronchitis subcommittee. *BMJ* 1960;1:297-303.
280. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW, et al. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their Working Party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. In: *BMJ*; 1966:1317-22.

281. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969;4:265-9.
282. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-47.
283. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respiratory research* 2010;11:10.
284. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
285. Isada CM, Stoller JK. Chronic bronchitis: the role of antibiotics. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory infections: a scientific basis for management*. London: WB Saunders; 1994:621-33.
286. Siafakas NM, Celli BR. Overall management of stable chronic obstructive Pulmonary disease. In: *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Edited by N.M. Siafakas. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 258-265.
287. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63:174-80.
288. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92:618-20.
289. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97:75-83.
290. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. <http://guidancenice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English> 2010.
291. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
292. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88:531-5.
293. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985;40:832-5.
294. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983;64:405-15.
295. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1:351-5.
296. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
297. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
298. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1719-24.
299. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:828-34.
300. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1713-4.

301. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:133S-81S.
302. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-40.
303. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax* 1997;52 Suppl 3:S16-21.
304. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
305. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
306. Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J* 1991;4:926-31.
307. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 1989;44:387-90.
308. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med* 1981;305:1611-6.
309. Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest* 1987;81:287-92.
310. Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1877-80.
311. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:926-34.
312. Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2006;28:330-8.
313. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
314. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
315. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003793.
316. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:869-78.
317. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
318. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9.
319. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005305.
320. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003793.
321. Behnke M, Taube C, Kirsten D, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94:1184-91.
322. Finnerty JP, Keeping I, Bullough I, Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized controlled trial. *Chest* 2001;119:1705-10.

323. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:143-5.
324. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:880-8.
325. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2010;36:292-300.
326. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
327. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19-38.
328. Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:816-25.
329. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20:12-9.
330. Honeyman P, Barr P, Stubbing DG. Effect of a walking aid on disability, oxygenation, and breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1996;16:63-7.
331. Roomi J, Yohannes AM, Connolly MJ. The effect of walking aids on exercise capacity and oxygenation in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 1998;27:703-6.
332. Yohannes AM, Connolly MJ. Early mobilization with walking aids following hospital admission with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rehabil* 2003;17:465-71.
333. Emtner M, Porszasz J, Burns M, Somfay A, Casaburi R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1034-42.
334. Palange P, Valli G, Onorati P, et al. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* 2004;97:1637-42.
335. Belman MJ, Botnick WC, Nathan SD, Chon KH. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:925-9.
336. Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;20:570-6.
337. Magadle R, McConnell AK, Beckerman M, Weiner P. Inspiratory muscle training in pulmonary rehabilitation program in COPD patients. *Respir Med* 2007;101:1500-5.
338. O'Brien K, Geddes EL, Reid WD, Brooks D, Crowe J. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:128-41.
339. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:896-901.
340. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998;12:363-9.
341. Young P, Dewse M, Fergusson W, Kolbe J. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999;29:59-65.
342. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;85 Suppl B:25-31.
343. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.

344. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001;114:447-9.
345. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, et al. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2008;38:385-96.
346. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7:1793-7.
347. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-8.
348. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674-9.
349. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961-6.
350. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58:745-51.
351. Deacon SJ, Vincent EE, Greenhaff PL, et al. Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:233-9.
352. Weisberg J, Wanger J, Olson J, et al. Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest* 2002;121:1070-8.
353. Yeh SS, DeGuzman B, Kramer T. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest* 2002;122:421-8.
354. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980;46:23-7.
355. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991;16:199-202.
356. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J, ed. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies*. New York: Academic Press; 1982.
357. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990;9:237-52.
358. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:861-4.
359. 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.
360. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, et al. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2011;66:32-7.
361. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992;101:638-41.
362. Gong H, Jr. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992;101:1104-13.
363. Gong H, Jr., Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:980-6.
364. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000;15:635-9.
365. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.

366. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
367. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-16.
368. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1578-85.
369. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1984-90.
370. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:715-22.
371. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, Wood DE. Updated evaluation of the cost-effectiveness of lung volume reduction surgery. *Chest* 2007;131:823-32.
372. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
373. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83.
374. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
375. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1104-18.
376. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:789-818.
377. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990;322:772-4.
378. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
379. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilman A, Perez-Padilla R, Maser O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:649-56.
380. Liu S, Zhou Y, Wang X, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007;62:889-97.
381. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:659-64.
382. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest* 2003;123:1441-9.
383. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1248-53.
384. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13:125-32.
385. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial [published erratum appears in *Lancet* 2000;355:1280]. *Lancet* 2000;355:362-8.
386. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ, Jr. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115:635-41.
387. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006;3:CD001104.

388. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317-26.
389. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
390. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63:592-8.
391. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006;130:133-42.
392. Mazzone PJ. Preoperative evaluation of the lung cancer resection candidate. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:97-113.
393. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002;23:159-72.
394. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340:937-44.
395. Trayner E, Jr., Celli BR. Postoperative pulmonary complications. *Med Clin North Am* 2001;85:1129-39.
396. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41.
397. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:161S-77S.
398. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
399. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
400. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
401. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S51-9.
402. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
403. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26:234-41.
404. Kong GK, Belman MJ, Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest* 1997;111:89-94.
405. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;274:1852-7.
406. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298-303.
407. Monso E, Rosell A, Bonet G, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999;13:338-42.
408. Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:262-7.

409. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355-65.
410. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1004-8.
411. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
412. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-505.
413. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:448-53.
414. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2009;4:233-43.
415. Sint T, Donohue JF, Ghio AJ. Ambient air pollution particles and the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Inhalation toxicology* 2008;20:25-9.
416. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011;66:591-6.
417. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000;117:1345-52.
418. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Efron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989;18:523-7.
419. 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.
420. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157:1736-44.
421. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1328-33.
422. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Efron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 1990;8:289-92.
423. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, et al. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988;1:536-9.
424. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115:38-48.
425. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311:349-53.
426. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;327:643.
427. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005;60:713-7.
428. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.

429. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:698-703.
430. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
431. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:407-12.
432. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-25.
433. 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 randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007;132:1741-7.
434. 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.
435. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res* 2009;10:11.
436. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
437. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004403.
438. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008;133:756-66.
439. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
440. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.
441. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116:40-6.
442. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5462.
443. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34.
444. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
445. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185.
446. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994;120:760-70.
447. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
448. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.

449. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
450. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1701-7.
451. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):283-91.
452. Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1450-8.
453. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345-55.
454. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ* 2007;335:1132.
455. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1115-23.
456. Beydon L, Cinotti L, Rekik N, et al. Changes in the distribution of ventilation and perfusion associated with separation from mechanical ventilation in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1991;75:730-8.
457. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:721-8.
458. Torres A, Reyes A, Roca J, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatching in chronic obstructive pulmonary disease during ventilator weaning. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1246-50.
459. Brochard L, Rauss A, Benito S, et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:896-903.
460. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345-50.
461. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998;11:1349-53.
462. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1082-8.
463. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
464. Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, Buonaccorso KM, Eberly SW. The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. *JAMA* 1991;266:80-3.
465. Regueiro CR, Hamel MB, Davis RB, Desbiens N, Connors AF, Jr., Phillips RS. A comparison of generalist and pulmonologist care for patients hospitalized with severe chronic obstructive pulmonary disease: resource intensity, hospital costs, and survival. SUPPORT Investigators. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment. *Am J Med* 1998;105:366-72.
466. Price LC, Lowe D, Hosker HS, Anstey K, Pearson MG, Roberts CM. UK National COPD Audit 2003: Impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006;61:837-42.

467. Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351:1853-5.
468. 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.
469. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, et al. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000;55:902-6.
470. Hermiz O, Comino E, Marks G, Daffurn K, Wilson S, Harris M. Randomised controlled trial of home based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2002;325:938.
471. Hughes SL, Weaver FM, Giobbie-Hurder A, et al. Effectiveness of team-managed home-based primary care: a randomized multicenter trial. *JAMA* 2000;284:2877-85.
472. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
473. Wood-Baker R, McGlone S, Venn A, Walters EH. Written action plans in chronic obstructive pulmonary disease increase appropriate treatment for acute exacerbations. *Respirology* 2006;11:619-26.
474. Bischoff EW, Hamd DH, Sedeno M, et al. Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax* 2011;66:26-31.
475. Man WD, Polkey MI, Donaldson N, Gray BJ, Moxham J. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study. *BMJ* 2004;329:1209.
476. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
477. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
478. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008;63:599-605.
479. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD* 2010;7:5-10.
480. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;102:1243-7.
481. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD003566.
482. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25.
483. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-94.
484. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009;11:292-8.
485. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008;264:361-9.
486. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:685-91.
487. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, et al. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2010;12:17-24.
488. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:684-90.

489. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780-7.
490. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest* 2003;123:1964-9.
491. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012-6.
492. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010;4:22-9.
493. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1208-14.
494. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008;102:651-7.
495. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-93.
496. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease: Lung Health Study II. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
497. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005;127:1205-11.
498. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;167:60-7.
499. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43S-56S.
500. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010;65:229-34.
501. National Institute of Clinical Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: full guideline. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG91FullGuideline.pdf>. 2009.
502. Knubben K, Reischies FM, Adli M, Schlattmann P, Bauer M, Dimeo F. A randomised, controlled study on the effects of a short-term endurance training programme in patients with major depression. *Br J Sports Med* 2007;41:29-33.
503. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest* 2008;134:46-53.

NOTLAR

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

NOTLAR

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

NOTLAR

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE

NOTLAR

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT ALTER OR REPRODUCE