TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ATAKTA SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD İLE YÜKSEK DOZ NEBÜLİZE KORTİKOSTEROİDİN TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Serpil ELADAĞ YURT
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Uğur GÖNÜLLÜ

ANKARA - 2009

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıp eğitimim süresince bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, desteğiyle her zaman yol gösterici olan başta Ankara Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oya Kayacan olmak üzere emeği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlığım süresince her aşamada desteğini ve ilgisini eksik etmeyen, kendisini her yönden örnek aldığım ve saygı duyduğum değerli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Uğur Gönüllü'ye,

Tezimin şekillenmesi ve ilerlemesinde bana her anlamda büyük özveriyle destek olan ve sıcacık ilgisini eksik etmeyen Sayın Uzm. Dr. Elif Şen'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında her zaman desteklerini gördüğüm sayın uzmanlarımıza ve sevgili asistan arkadaşlarıma,

Tezimin yapılmasında verdikleri emek ve destekten ötürü başta sevgili Leyla Ayten olmak üzere tüm Solunum Fonksiyon Testleri Labaratuarı çalışanlarına, bölümümüz hemşirelerine ve tezimin istatiksel değerlendirilmesinde yardımcı olan Sayın Nazmiye Kurşun'a,

Beni bu günlere getiren aileme, her zaman yanımda olan sevgili eşime ve yardımlarından dolayı (!) biricik kızıma sonsuz teşekkürler…

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR…….. ii
İÇİNDEKİLER…….iii
SİMGELER VE KISALTMALAR……..v
TABLOLAR……...…….vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ……...1
2. GENEL BİLGİLER……....4
2.1. KOAH'ın tanımı……4
2.2. KOAH'ın etyopatogenezi ve fizyopatolojisi….……5
2.3. KOAH akut atak tanımı……...……...8
2.4. KOAH akut atak tedavisi……...……..12
2.5. KOAH atağında sistemik kortikosteroid tedavisi ……...16
2.6. KOAH atağında inhaler kortikosteroid tedavisi……..……20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER……26
3.1. Hasta grubu……..26
3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri……27
3.3. Çalışmadan dışlanma kriterleri……....28
3.4. Solunum fonksiyon testleri……..29
3.5. Arter kan gazları……...……...29
3.6. Dispne skalaları……...29
3.7. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi……...30
3.8. İstatiksel yöntemler…….30
4. BULGULAR…….33
4.1. Anthonisen kriterleriyle GOLD evreleme sisteminin, atak sıklığı, hastalık süresi ve VKİ ile ilişkisi……...36
4.2. KOAH akut atak stabil dönemde fonksiyonel parametreler ve arter kan gazlarının ilişkisi……37
4.3. KOAH akut atakla gelen hastalarda iki grup arasındaki tedavi sonrası SFT, arter kan gazları ve yaşam kalitesi değerlerinin yüzde oranlarının karşılaştırılması……39

4.4. Akut atakla gelen KOAH hastalarında gruplar arası bazal değerlerin karşılaştırılması……..……..…..…….40
4.5. Akut atakla gelen KOAH hastalarında gruplar arası 3. gün fonksiyonel parametrelerinin ve arter kan gazları değerlerinin karşılaştırılması…….…..…42
4.6. Akut atakla gelen KOAH hastalarında gruplar arası 10. gün fonksiyonel parametrelerinin, açlık kan şekeri, inflamatuar belirteçler ve arter kan gazları değerlerinin karşılaştırılması……...42
4.7. Akut atakla gelen KOAH hastalarında gruplar arası stabil dönem fonksiyonel parametrelerinin, açlık kan şekeri, inflamatuar belirteçler ve arter kan gazları değerlerinin karşılaştırılması……....…..44
4.8. KOAH akut atakla gelen hastalarda yaşam kalitesi ve dispne skorlarının akut-stabil dönem karşılaştırılması…….45
4.9 KOAH akut atakla gelen olguların, akut-stabil dönem fonksiyonel parametrelerin yaşam kalitesi skorlarıyla korelasyonu…….…….....46
4.10. Yaşam kalitesi skorlarıyla, atak sıklığı, hastalık süresi ve VKİ arasındaki korelasyon…….…….…49
4.11. KOAH akut ve stabil dönemde, gruplar arasında fonksiyonel parametreler ve arter kan gazı parametrelerinin dispne skorlarıyla korelasyonu……..…..49
4.12. KOAH akut ve stabil dönemde, yaşam kalitesi skorlarının dispne skorlarıyla korelasyonu……...…….50
5. TARTIŞMA……...…....53
6. SONUÇLAR…….….65
7. ÖZET…….67
8. SUMMARY……...……69
9. KAYNAKLAR ……..71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
ATS	: American Thoracic Society
BDİ	: Baseline Dyspnea İndex
BUD	: Budesonid
CRP	: C Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
ERS	: European Respiratory Society
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EUROSCOP	: European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease
FP	: Flutikazon propionat
GOLD	: Global İnitiative for Chronic Obstructive Lung Disease
FEV1	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyedeki volüm
FEV1/FVC	: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyedeki volümün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
Htc	: Hematokrit
Hb	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
IL 8	: İnterlökin 8
IL3	: İnterlökin 3
ISOLDE	: İnhaled Steroids in Obstructive Lung Disease
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KS	: Kortikosteroid
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MMF	: Maximal Ekspirasyon Ortası Hava Akım Hızı
NO	: Nitrik Oksit
PAF	: Platelet Aktive edici Faktör
PEF	: Pik Ekspiratuar Akım Hızı

PaCO2	: Arteriyel Karbondioksit Parsiyel Basıncı
PaO2	: Arteriyel Oksijen Parsiyel Basıncı
Pred	: Prednizolon
PVR	: Pulmoner Vasküler Rezistan
SaO2	: Oksijen Satürasyonu
SGRQ	: Saint George's Respiratory Questionnaire
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
TDİ	: Transtion Dyspnea İndex
TNF-1	: Tümör Nekrozis Faktör-1
TRİSTAN	: Trial of inhaled steroids and long acting B2 agonists
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo2.1. KOAH tanımları ……...……..4
Tablo2. 2.Wilson'a göre; KOAH'ta akut atağın değerlendirilmesi ……..…10
Tablo2. 3. SFT bulgularına göre KOAH şiddeti ……....11
Tablo 2.4 KOAH'ta akut atağa yol açan etkenler ……...13
Tablo 2.5 GOLD ve NİCE rehberine göre KOAH akut atağında hastanede değerlendirme ya da yatış endikasyonları(36,48) …….….14
Tablo 3.1. GOLD 'a göre KOAH evrelemesi …….....…..27
Tablo 3.2. Baseline Dispne İndeksi (BDI) …….…....31
Tablo 3.3. Değişen dispne indeksi (Transition Dyspnea Index) (TDI)……..… 32
Tablo 4.1. Olguların Demografik Özellikleri ……..…..34
Tablo 4.2. KOAH akut atakta gruplar arası Anthonisen ağırlığı…….. ……..…...35
Tablo 4.3. KOAH akut ataklı olgularımızda iki grup arasındaki GOLD'a göre yapılan evrelemeleri …….…….….35
Tablo 4.4. Anthonisen kriterleri ile GOLD evreleme sistemi arasındaki ilişki …...36
Tablo 4.5. Anthonisen'e göre atak ağırlığının GOLD, atak sıklığı, hastalık süresi ve BMİ ile İlişkisi ……...37
Tablo 4.6. KOAH akut atak ve stabil dönemde fonksiyonel paremetreler ve kan gazı değişmeleri …….……....38
Tablo 4.7. KOAH akut atak ve stabil dönemde, inflamatuar belirteçlerin değişimleri (grup 1) …….…..38
Tablo 4.8. KOAH akut atak ve stabil dönemde, inflamatuar belirteçlerin değişimleri (grup 2) …….…….…….39
Tablo 4.9. KOAH akut atakla gelen hastalarda iki grup arasındaki tedavi sonrası solunum fonksiyonel parametreleri, AKG ve yaşam kalitesi değerlerinin düzelme yüzdelerinin karşılaştırılması ……....….……40
Tablo 4.10. KOAH akut atakla gelip, parenteral steroid ve yüksek doz nebülize flutikazon propiyonat tedavisi alan hastaların, fonksiyonel paremetrelerin bazal değerlerinin karşılaştırılması …….……41

Tablo 4.11. KOAH akut atakla gelip, parenteral steroid (grup 1)ve yüksek doz nebülize flutikazon propiyonat (grup 2) tedavisi alan hastaların, inflamatuar belirteçlerinin ve AKŞ bazal değerlerinin karşılaştırılması ……..…..41
Tablo:4.12. KOAH atakla gelip yatarak tedavi gören hastalarda gruplar arasındaki 3. gün fonksiyonel paremetreler ve AKG değişimlerinin karşılaştırılması …….…....42
Tablo 4.13. KOAH atakla gelip yatarak tedavi gören hastalarda gruplar arasındaki 10. gün fonksiyonel paremetreler ve AKG değişimlerinin karşılaştırılması …….43
Tablo 4.14. KOAH atakla gelip yatarak tedavi gören hastalarda gruplar arasındaki 10. inflamatuar belirteçlerin ve AKŞ değişimlerinin karşılaştırılması …….....43
Tablo 4.15.KOAH atakla gelip yatarak tedavi gören hastalarda gruplar arasındaki stabil dönemde fonksiyonel paremetreler ve AKG değişimlerinin karşılaştırılması .44
Tablo 4.16. KOAH atakla gelip yatarak tedavi gören hastalarda gruplar arasındaki stabil dönemde inflamatuar belirteçler ve AKG değişimlerinin karşılaştırılması ….45
Tablo 4.17. KOAH akut atakla gelen hastalarda yaşam kalitesi ve dispne skorlarının akut-stabil dönem karşılaştırılması ……..……..46
Tablo 4.18. KOAH akut dönemde gruplar arası fonksiyonel parametreler ve kan gazı parametrelerinin yaşam kalitesi skorları ile korelasyonu …….…….48
Tablo 4.19. KOAH stabil dönemde gruplar arası fonksiyonel parametreler ve kan gazı parametrelerinin yaşam kalitesi skorları ile ilişkisi ……..…..48
Tablo 4.20. Yaşam kalitesi skorları ile atak sıklığı, hastalık süresi ve BMİ arasındaki korelasyon ……49
Tablo 4.21.KOAH akut dönemde fonksiyonel parametreler ve kan gazı parametrelerinin dispne skorları ile ilişkisi ……....50
Tablo 4.22. KOAH akut dönemde gruplar arası yaşam kalitesi ve dispne skorlarının korelasyonu …..……..51
Tablo 4.23. KOAH stabil dönemde gruplar arası yaşam kalitesi ve dispne skorlarının korelasyonu 52

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) , tamamıyla reverzibilite göstermeyen hava yolu kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hava yolu kısıtlaması progresiftir ve akciğerin zararlı partiküllere ve gazlara karşı anormal inflamatuar cevabı ile ilişkilidir.(1-86) 2006 yılında yayınlanan GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) 'a göre KOAH'ın önlenebilir ve tedavi edilebilir olduğu vurgulanmakta ve sistemik etkileri üzerinde durulmaktadır (2).

Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı akut atağı üst ve alt solunum yolu inflamasyonuyla ilişkilidir. KOAH etyopatogenezinde inflamasyon, proteaz-proteaz inhibitörleri dengesizliği, artmış bronş duyarlılığı, aşırı mukus sekresyonu ve otoimmünite rol oynar (82).

Tüm bu inflamatuar süreçler, kronik inflamasyon ve onarım sebebiyle ortaya çıkan yapısal değişiklikler akciğer recoilini azaltarak ekspirasyon sırasında hava yolarının açık kalabilme yeteneğini azaltır, sonuçta kronik hava akımı kısıtlaması gelişir. KOAH'ta zamanla kaybedilen yılık FEV1 kaybı 50-80mL /yıl civarındayken normal bireylerde 25mL/yıldır. Bu sebeplerle KOAH 'ta sürekli antiinflamatuar tedavinin yeri olduğu savunulmakta ve inhale kortikosteroidler bu gerekçeyle önerilmektedir. Bu kaybın antiinflamatuar tedavi ile yavaşlatılabilirliği araştırılmaktadır (21-22).

Hastalığın ciddiyetiyle inflamasyon arasında bağlantı mevcuttur. Antiinflamatuar tedavi KOAH atakların azalmasına katkıda bulunabilmektedir. İnhale kortikosteroidlerin uzun süre kullanıldığı vakalarda atak sıklığında %20 azalma tespit edilmiştir. ATS/ERS(American Thoracic Society/Europan Respiratory Society) ve GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) FEV1<%50 ve

yılda birden fazla akut atak olan KOAH olgularında inhaler kortikosteroid kullanılmasını önermektedir(24-25).

Sistemik kortikosteroidlerin ciddi yan etkileri mevcuttur. Uzun süreli kullanımda sürrenal yetmezlik, osteoporoz, peptik ülser, gözde katarakt, HT, ciltte incelme, glukoz intoleransı, psikoz, kaslarda myopati yan etki olarak bildirilmiştir(83).Özellikle KOAH hastalarının yaşlı olması ve beraberinde genellikle bir ek hastalığın eşlik ediyor olması sebebiyle bu yan etkiler önem kazanmaktadır. İnhale kortikosteroidler ise çok daha az yan etkiye sahiptir en sık disfoni, orofaringeal kandidiazis ve öksürük izlenmektedir(84).

KOAH tedavisinde amacımız; solunum fonksiyon testlerini düzeltmek, semptomları ortadan kaldırmak, atak sıklık ve şiddetini azaltmak, kişinin yaşam kalitesini artırmak ve hastalığın progresyon hızını yavaşlatmaktır(81).KOAH atakları sağlık kuruluşları üzerinde büyük bir iş yükü oluşturmaktadır ve çok ciddi sağlık harcamalarına yol açmaktadır. Her yıl 2,74 milyon insan KOAH sebebiyle ölmektedir. Gelecek 10 yılda KOAH prevalansında ve mortalitesinde sürekli artış beklenmektedir (3-85).KOAH'a ikincil ekonomik yük çok büyük oranda akut ataklardan ve hastaneye yatıştan kaynaklandığı gösterilmektedir. Ayrıca yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir ki tekrarlayan epizotların potansiyel olarak akciğer dokusuna zarar verdiği ve akciğer fonksiyonundaki gerilemenin hızlanmasına yol açtığı bildirilmiştir. Bu sebeplerle atak sıklığını azaltmak bize çok önemli kazanç sağlar.

KOAH'ta inflamasyonun varlığı net olarak konduğu için antiinflamatuar tedavinin yeri halen araştırılmaktadır. Bu konuda olumlu sonuçlar bulunmakla beraber bu verilerin desteklenmesi için daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda KOAH tanısıyla takip edilen ve Anthonisen kriterlerine göre akut atak kabul edilip hospitalize edilen hastalara atak tedavisinde sistemik kortikosteroide alternatif olarak daha az yan etki potansiyeli olan yüksek doz nebülize flutikozan propionate tedavisi başlanarak iki grup arasında ki fonksiyonel parametreler, AKG

değerleri yaşam kalitesi anketleri ve dispne skalaları kullanarak tedavi etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1.KOAH'ın tanımı

KOAH bugün için dünyada önemli mortalite ve morbidite nedeni olan hava yollarının inflamasyonuyla giden ilerleyici kısmen reversbl ancak önlenebilir ve tedavi edilebilir kronik bir hastalıktır. 2006 yılında yeniden yayınlanan GOLD rehberine göre KOAH'ın önlenebilir ve tedavi edilebilir olduğu vurgulanmakta ve sistemik etkileri üzerinde durulmaktadır(2). GOLD, ATS/ERS'nin tanımları tablo 1' dedir.

Tablo2.1. KOAH tanımları

Kaynak	Tanım
ATS ve ERS	Tam olarak geri dönüşümü olmayan bir hava yolu kısıtlılığı ile karakterize önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur. Hava yolu kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerin zararlı partiküllere veya gazlara karşı verdiği anormal inflamatuar yanıt ile ilişkilidir, pirmer olarak sigara içimi buna neden olmaktadır. Her ne kadar KOAH akciğerleri etkilemekteysede aynı zamanda sistemik sonuçlara neden olur
GOLD	Bazı hastalarda hastalığın şiddetine katkıda bulunabilecek önemli bazı akciğer dışı etkileride olan önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur. Pulmoner bileşeni tam olarak geri dönüşümlü olmayan bir hava yolu kısıtlılığı ile karakterizedir. Hava yolu kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partiküllere veya gazlara karşı verdiği anormal inflamatuar yanıt ile ilişkilidir

ATS: Amerikan Toraks Derneği; ERS: Avrupa solunum derneği; GOLD KOAH için Global üstünlük,(2-35)

Hastalığın ilerleyici gidişini durduran kanıtlanmış tek etkili yöntem sigara içiminin durdurulmasıdır. Sigaranın yanı sıra koruyucu hekimliğin uygulanması çevresel ve iş

yeri maruziyetlerinin azaltılması ve özellikle bizim gibi az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde biomas maruziyetinin önlenmesi hastalık yükünün azaltılmasına katkıda bulunmaktadır (4,5).

Günümüzde farmakolojik tedaviler ile uzun dönemde akciğer fonksiyonlarındaki kayıp önlenememektedir. En olumlu değerlendirmelere göre bile önümüzdeki 15 yıl boyunca tüm dünyada KOAH'a bağlı mortalitenin %20 oranında artması beklenmektedir. Az gelişmiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerdeki tüm ölümlerin %4,9'unu, gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin %3,82'ini oluşturmaktadır (3).

2.2.KOAH'ın Etyopatogenezi ve Fizyopatolojisi

KOAH periferik hava yollarında obstrüktif bronşiolit ve parankimal harabiyet sonucu gelişen kronik hava yolu kısıtlamasıyla karakterize bir hastalık tablosu olarak tanımlanmıştır. Bu hastalığa özgü fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla mukus sekresyonu, silier disfonksiyon, hava akım kısıtlaması, pulmoner hiperenflasyon, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner HT ve korpulmonale'dir(6,7).Başta sigara olmak üzere çeşitli toksik partiküllerin inflamasyonu sonucu oluşan inflamasyon; santral hava yollarında aşırı mukus sekresyonu, periferik hava yolarında peribronşial fibrozis ve obstrüksiyonla karakterize kronik obstrüktüf bronşiolit ve akciğer elastisitesinde azalma ve hava yolarında erken kapanmaya neden olan akciğer parankim harabiyetine yani amfizeme neden olmaktadır(7,8).

KOAH etyopatogenezinde inflamasyon, proteaz-proteaz inhibitörlerinin dengesizliği, oksidan-antioksidan dengesizliği, artmış bronş duyarlılığı, aşırı mukus sekresyonu ve otoümminite rol oynar.

GOLD 2004 rehberine göre KOAH sınıflaması doğrultusunda yapılan bir çalışmada KOAH'ın evreleri arttıkça lümeni dolduran materyalin arttığı, evre III-evre IV'te solunum yolu lümeninin yoğun inflamatuar eksuda içeren mukus ile dolu olduğu, bronşiollerin duvarında germinatif merkezleri olan lenfofolliküllerin arttığı saptanmıştır. Periferik solunum yolundaki inflamatuar hücrelerde artmaktadır ve en anlamlı artış ise CD8 T lenfositler, B lenfositler ve lenfoid foliküllerde olduğu izlenmiştir(9).

KOAH'ta hava yolu duvarındaki akut inflamatuar olaylar kronik inflamasyon ve onarım sebebiyle yapısal değişiklikler remodeling olarak tanımlanmaktadır. Bu yapısal değişiklikler; epitelyum hücrelerinden salınan nitrik oksit(NO) ,TGF-beta gibi maddeler ile epitelyum proliferasyonu, displazi, metaplazi, salgı bez ve hücrelerinin artması, epitelyum ve endotel geçirgenliğinin artması ve inflamatuar hücre birikimini kapsamaktadır. Epitelyumde metaplazik değişikliklerle beraber monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ile makrofajlar uyarılır. Makrofajlar özellikle TNF-1 ile kendini ve epiteli aktive ederek İL8 salar. Beraberinde CD8 hücreleride uyarır CD8 T lenfositlerden nötrofil kemotaktik faktörler salınır(81). Nötrofillerin rolü parankim hasarına yol açan ve hava yolarında mukus hipersekresyonunu uyaran nötrofil elastaz ve diğer proteazların salınmasıdır. İL8 miktarı nötrofil sayısıyla buda hava yolu obstrüksiyonuyla bağlantılıdır.(87)

KOAH olgularında parankimde de inflamasyon mevcuttur. İnflamasyon sonucu bronş duvarında düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi olur sekresyon miktarı artarken akışkanlığı azalır(10).

KOAH olgularında sistemik inflamasyonla ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Sigara dumanı ve oksidanlar sistemik damarlarda aterosklerotik tutulumla damar endotel fonksiyonunu bozmaktadır(11,12,13). İleri evre KOAH olgularında sistemik sirkülasyonda nötrofillerin, lenfositlerin ve özellikle CD8 T lenfositlerin ve monositlerin arttığı gösterilmiştir. Hava akımı obstrüksiyonunun derecesi bu hücrelerin sayısıyla bağlantılı bulunmuştur(30).
Ataklarda tüm hücre sayısı artmış buna eozinofillerde eklenmektedir(14,15,16). KOAH akut ataklarında bronş biyopsisi ve BAL'da artmış sayıda eozinofil varlığını saptayan çalışmalar vardır(17,18).Sistemik inflamasyon ile sirkülasyonda bulunan adezyon kuvvet molekülleri, sitokinler sistemik damarlarda endotel hücrelerini stimüle eder. Endotel kaynaklı NO azalması vazokonstrüksiyon ve endotel fonksiyon kusuruna yol açar. Geçirgenlik artar, makrofajlar birikir bu olayların ortaya çıkmasında CRP' nin de rolü vardır(10,88).
Oksidatif stres sonucu ise bronkokonstrüksiyon, mukus hipersekresyonu, epitelyum ve endotelde geçirgenlik artışı, DNA hasarı, mitekondri hasarı, hücre hasarı, ölümü,

hücre proliferasyonu, proteinlerin oksidasyonu, lipit peroksidasyonu antioksidan tüketimi, proteaz inhibitörlerinin inaktivasyonu iskelet kaslarında fonksiyon kusuru ortaya çıkar. Ataklar esnasında tüm inflamatuar hücre yükü arttığı için adezyon kuvvet molekülleri akciğerde nötrofil, eozinofil, makrofajların dokuda uzun süre kalmasına ve hasara sebep olur. Proteaz/antiproteaz dengesinin bozulması proteazların serbest kalması bulunduğu dokulara zarar verir(18). Tüm bu inflamatuar süreçler, kronik inflamasyon ve proteaz/antiproteaz dengesinin bozulması KOAH etyopatogenezinde önemli rol oynar (23).

KOAH'ın semptomları, fonksiyonel anormallikleri ve komplikasyonları altta yatan inflamasyon temeli üzerinden açıklanabilmektedir. KOAH gelişimine yol açan inhale edilen gazlar ve zararlı partiküller akciğerde kronik inflamasyona neden olur ve doku destrüksiyonunu indükler, destrüksiyonu sınırlamasını sağlayan defans mekanizmalarına zarar verir.

KOAH'ın fizyopatolojisinden bahsedecek olursak; KOAH'ta en belirgin fizyopatolojik bulgu, en çok eforla daha da artan ekspiratuar hava akımı kısıtlaması ve hava yolu rezistansında artıştır. Akciğerin elastik geri çekilme gücünde azalmaya bağlı olarak ekspiratuar hava akımı için gerekli olan sürücü basıncın azalması sonucu ortaya çıkar(40).Kronik bronşitte esas patoloji hava yolarındaki daralmaya bağlı olarak ekspiratuar akım hızlarında azalma ve ventilasyonun nonhomojen distrubüsyonuna bağlı olarak gaz transferinde değişmeler ortaya çıkar. Amfizemde ise akciğer parankim harabiyeti sonucunda elastik yapı kaybı nonhomojen ventilasyon, akciğer volümlerinde artma, alveolerde genişleme, distorsiyon ve hava yolarında daralma meydana gelir. Alveol harabiyeti aynı zamanda vasküler yatak kaybı ve buna bağlı olarak PVR(Pulmoner vasküler rezistans artışı) olması gazların difüzyonda bozulma ve nonhomojen perfüzyona neden olur. Hava yolu obstrüksiyonu hastanın daha yüksek volümde solumasına neden olarak inspiratuar kasların yorulmasına yol açar. Tüm bu fonksiyonel değişiklikler sonucunda respiratuar asidozis, hipoksemi ve dokulara gaz transportunda bozulma meydana gelir (31).

2.3. KOAH akut atak tanımı

KOAH küresel boyutta önemli morbidite ve mortalite nedenidir. TC. Sağlık bakanlığı ulusal hastalık yükü raporuna göre; Türkiye'de ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıktan sonra 3. sırada yer almaktadır. KOAH'ta düşük FEV1 düzeyi, ileri yaş, hipokseminin ağırlığı, düşük egzersiz kapasitesi, vücut kitle indeksinin <20kg/m2 olması dispne skoru gibi değişkenlerin prognozu etkilediği gösterilmiş olmakla birlikte atakların hem akut hem de uzun dönem üzerine etkileri vardır(32).

Akut atak tanımlanmasında daha çok klinik durumdaki değişiklikler önemli olduğu için özgül bir tanı yöntemi yoktur.

Anderson HR. ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı bir çalışmada acile başvuran hastaların %25 sebebinin solunum sistemi hastalıkları olduğu bunların da yarısının KOAH atak ile başvurduğu bildirilmiştir(33).

KOAH'lı hastalarda yapılan büyük popülasyonlu çalışmalarda hafif KOAH'lı hastalarda (FEV1<%50 beklenenin) önemli sayıda akut atak geliştiği, buna karşın orta şiddette KOAH'a sahip olan hasta popülasyonunda ise yılda ortalama1,3-1,5 akut atak ile başvurduğu görülmüştür. Aynı çalışmada izlenen 173 KOAH'lı hastanın %25'inde son 1 yıl içinde atak olmadığı, %10' da ortalama 3,4 atakla başvurduğu geri kalan hasta grubunda ise atak sayısının yılda 1-2 olduğu gösterilmiştir.

Günümüzde KOAH akut atak tanımının herkesçe kabul edilen açık ve standardize edilmiş bir tanımlaması bulunmamaktadır. Çünkü akut atak tanımında daha çok hastanın klinik durumundaki değişiklikler ön planda olup özgül bir tanı yöntemi yoktur. Akut atağın tedavi gereksimine dayanan tanımları, hastalığın şiddetini gösterebilir, ancak akut atakların tüm dünyada farklı biçimlerde tedavi edilmesi sebebiyle duyarlılığı düşüktür (32). Hastalarda akut atak döneminde gözlenen faklı belirti ve bulguların altında alevlenme etiyolojisi ve patofizyolojisindeki farklılıklar rol oynamaktadır. Ek hastalıkların da olması durumu karıştıran diğer bir faktör olarak

görülmektedir. Çünkü bu hastalıklarda solunumsal semptomlara neden olmakta KOAH ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi etkileyebilmektedir (34).

KOAH akut atak dönemine uygun bir tanımlama oluşturmak için 1999 Aspen akciğer konferansından sonra ABD'li ve Avrupalı birçok hekimden oluşan çalışma grubu oluşturulmuştur. Çalışma grubu, KOAH'lı hastalarda gözlenen semptomlardaki dalgalanmalar ve ek hastalıkların rolü sebebiyle standart bir tanımlama yapmakta zorlanmışlardır. Tüm bu zorluklara rağmen bu çalışma grubu KOAH akut atak ilgili aşağıdaki tanımlamayı tartışmaya açmışlardır.

KOAH akut atağı, KOAH'lı bir hastanın oturmuş durumda, normal günlük değişikliklerin ötesinde, akut başlangıçlı ve düzenli tedavide değişiklik gerektirecek boyutta sürekli bozulmanın varlığıdır.

Aynı çalışma grubu, KOAH akut atak şiddetini sağlık hizmetlerini kullanma temelinde aşağıdaki şekilde sınıflamışlardır:

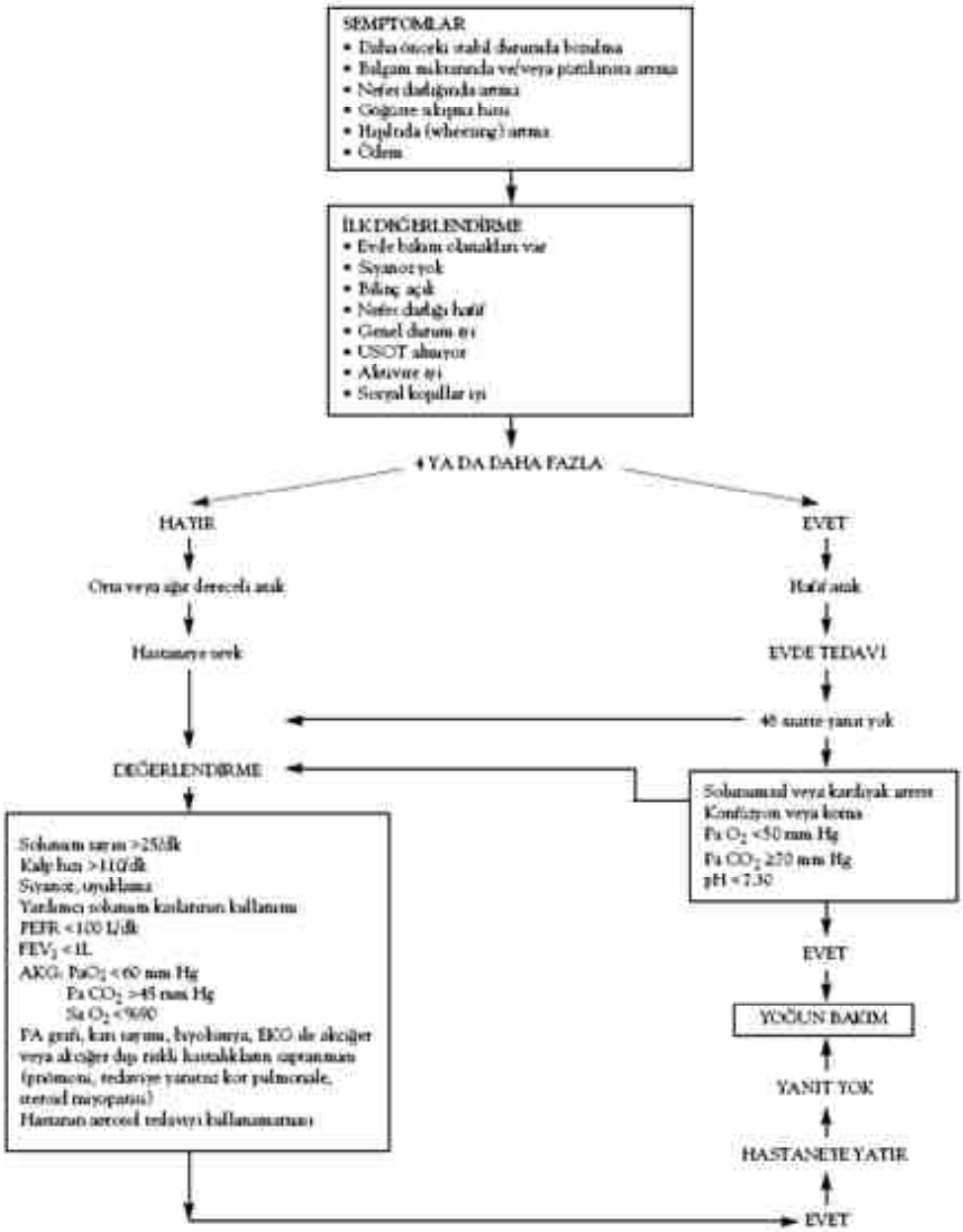
A. Hafif atak: Hastanın artan tedavi gereksimini kendi normal ortamında (ev-iş yeri) karşıladığı alevlenmeler,
B. Orta şiddetli atak: Hastanın artan tedavi gereksinimini için bir tıbbi yardım aradığı alevlenmeler(doktoruna veya hastane polikliniğine başvuru),
C. Şiddetli atak: Hasta ve yakınının hastalıktaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı farkettiği ve hastane tedavisi gerektiren alevlenmeler olarak tanımlanmıştır. Akut atağın değerlendirilmesi ve ab seçimi konusunda Wilson bir algoritma geliştirmiştir (41). (tablo 2.2)

Temeldeki KOAH'ın şiddeti, ek hastalık varlığı geçen yıl içerisinde geçirilen akut atak sıklığını ve şiddetini belirlemede oldukça önemlidir.

GOLD'a göre akut atak; Hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgamdaki değişiklikle karakterize olan tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin akut olaylar olarak tanımlamıştır (35,36).

ATS VE ERS tarafından KOAH akut atağı şiddeti hafiften ağıra doğru düzey I ,II, III olarak gruplandırılmıştır (35). (tablo 2.3)

Tablo2. 2.Wilson'a göre; KOAH'ta akut atağın değerlendirilmesi



Siafakas ve arkadaşlarının tanımlamasına göre ise oturmuş seyreden bir olguda nefes darlığında artış ve günlük performansında azalma balgam miktarı ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş ve mental durumda bozulmanın eşlik

edebildiği kötüleşme dönemi bu semptomlardan bir ya da birkaçının en az 24 saat olması ve düzelme olmaması olarak tanımlamıştır (77,78).

Tablo2. 3. SFT bulgularına göre KOAH şiddeti

	Düzey I	Düzey II	Düzey III
Klinik öykü			
Ek hastalık*	+	+++	+++
Sık alevlenme öyküsü	+	+++	+++
KOAH'ın şiddeti	Hafif/orta	Orta/ağır	Ağır
F.M.bulguları			
Hemodinamik değerlendirme	Stabil	Stabil	Stabil/unstabil
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, takipne	Yok	++	++
Başlangıç tedavisinden sonra semptomların sürmesi	Hayır	++	+++
Tanısal işlemler			
Oksijen satürasyonu	Evet	Ev et	Evet
Arterial kan gazı	Hayır	Evet	Evet
Akciğer grafisi	Hayır	Evet	Evet
Kan testleri €	Hayır	Evet	Evet
Serum ilaç konsantrasyonları ∞	Mümkünse	Mümkünse	Mümkünse
Balgam gram boyama ve kültür	Hayır Ω	Evet	Evet
EKG	Hayır	Evet	Evet

+:olma olasılığı yok;++:olması olası,+++;büyük olasılıkla var ;*,alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili en yaygın ek hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, DM, karaciğer ve böbrek yetmezliği, € ;kan testleri, hücre sayımı, serum elektrolitleri, böbrek ve karciğer fonksiyonlarını içerir,

∞;serum ilaç konsantrasyonları, eğer hasta teofilin, warfarin, carmazepine, digoxin kullanıyorsa düşünülmeli ; Ω ;eğer hasta son zamanda antibiyotik kullanmışsa düşün

Akut atağın semptomlar bazında tanımlanması ilk kez 1987 Anthonisen ve arkadaşları tarafından yayınlanan, KOAH akut ataklarında antibiyotiklerin etkinliğini tanımlamak üzere tasarlanmış olan çalışmada yapılmıştır Buna göre belirlenen kriterler:

Anthonisen kriterleri:

1.Dispne de artma,

2.Balgam pürülansında artma,

3.Balgam miktarında artma.

Tip I (ağır dereceli atak) = semptomların 3 ‘de var.

Tip II (orta dereceli atak)= semptomların 2’si var.

Tip III(hafif derece atak) = semptomların 1 tanesi mevcut.

Bunların yanı sıra son 5 gün içinde solunum yolu enfeksiyonu, başka bir nedene bağlı olmayan ateş whezingde artma, öksürükte artma, soluk frekansı veya kalp vurum hızında bazele göre %20 artma ve atağı taklit eden kalp yetmezliği ve emboli ekarte edilmiş hastalar olmalıdır (35).

Atakların sayısı da bazı tanı ve tedavi rehberlerinde KOAH’ın ağırlık derecesini belirlemede göz önüne alınmaktadır (38).

KOAH akut atağı SFT’nin hızlı düşüşüne yaşam kalitesinin azalmasına ve oturmuş evreye göre yaşam süresinin daha düşük olmasına yol açmaktadır. Dolayısıyla akut atağın tanı ve tedavisine önem verilmelidir (39).

2.4.KOAH Akut Atak Tedavisi

KOAH akut atak tedavisinde amaç; hava yolu obstrüksiyonunun düzeltilmesi, hipoksinin tedavisi, atağa sebeb olan hastalığın tedavisi, varsa trakeobronşial enfeksiyonu tedavi etmek, etkin öksürüğü sağlamak, aşırı bronşial sekresyonlar temizlemek, hastalığın şiddetlendiğini gösteren semptom ve bulgular açısından hasta ve ailesini eğitmektir (91).

KOAH akut atak düşünülen bir hastada önce tanının doğruluğu, ardından bu atağın infeksiyon veya infeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığının belirlenmesi gerekir. KOAH akut atakların %50 -%70’i trakeobronşial enfeksiyonlardan (bakteriler, virüsler, atipik mikroorganizmalar) %10’u hava kirliliği(mevsim ve

coğrafik yerleşimle ilişkili) sorumlu olsa da, yaklaşık 1/3'de neden saptanamamaktadır. Akut ataklarda bakterilerin rolü araştırıldığında, potansiyel olarak patojen bakteri balgam kültürlerinde %30 oranında, bronşial lavaj materyalinde %50 oranında tespit edilmişken, solunum desteği gereken olgularda %70'e çıkmaktadır (90). (KOAH akut atağının en sık nedenleri tablo 2.4'te görülmektedir (48).)

Tablo 2.4 KOAH'ta akut atağa yol açan etkenler

Primer sebebler:	İnfeksiyonlar ; Bakteriler. (streptococcus pneumoniae,haemophilus İnflüenzae,maroxella catarhalis,chlamiydia pneumonia,pseudomonas aeriginosa,staphylococcus aureus) Virüsler (rhinovirüs,influenza,adenovirüs,parainflüenza,coronovirüs,respiratory synctial virüs) Çevresel maruziyetler İç ve dış hava kirliliği Tedaviye uyumsuzluk
Sekonder sebebler:	Pnomoni Pulmoner emboli Pnömotoraks Kot kırıkları/göğüs travması Sedatif ajanların narkotiklerin ve β blokörlerin uygunsuz kullanımı Sağ ve sol kalp yetmezliği ya da aritmiler

Hafif ve orta dereceli KOAH olgularında ataklar esnasında yakınmalar çok artmakla beraber ev koşullarında tedavisi mümkündür. Ancak ağır KOAH hastalarındaki akut atakta hastane tedavisi veya yoğun bakım koşulları gerekebilir.
(GOLD ve NICE rehberine göre tablo 2.5'de gösterilmiştir)

Tablo 2.5 GOLD ve NICE rehberine göre KOAH akut atağında hastanede değerlendirme ya da yatış endikasyonları (36,48)

KOAH akut atağında hastanede değerlendirme ya da yatış endikasyonları
Semptomların yoğunluğunda, istirahat halinde ani dispne gelişmesi ya da yaşamsal bulgularda değişiklik gibi belirgin artış
Evde tedavi koşullarının olmaması, yalnız yaşam, hastalıkla başa çıkamama veya evde yeterli o2 desteği olmaması
Altta yatan KOAH'ın şiddetli olması veya halen evde uzun süreli o2 tedavisi alıyor olması
Arter kan gazlarında pH<7,35 veya PaO2<52 veya 02sat<%90 bulunması
Genel durum veya aktivite seviyesinin kötü veya yatağa bağımlı olması
Yeni fiziksel belirtilerin (örn siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma)saptanması
Alevlenmelerin başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi
Önemli ek hastalıkların olması
Sık alevlenme
Tanısal belirsizlik
İleri yaş

KOAH akut atak tedavisinde amaç semptomların hızla giderilmesi ve solunum yetmezliğine gidişin engellenmesidir.

Yaklaşık 30 yıldır KOAH akut atak tedavisinde ab'ler kullanılmaktadır. Bu konuda referans olarak kabul edilen Anthonisen ve ark.'larının yaptığı plasebo kontrollü ileriye dönük çalışmada ileri derecede KOAH'lı ve solunum yetmezliği gelişen olgularda akut atakta ab kullanımının yararı belirgin olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada akut ataklar, klinik bulgulara göre 3 gruba ayrılmış; nefes darlığı, balgam miktarı ve pürülansında artma görülen Tip I akut olguların ab tedavisinden en fazla yarar gördüğü saptanmıştır (37). Akut atakta hastane tedavisinin amacı atak nedeninin şiddetini ve yaşamı tehdit eden atakları belirlemek, bunları tedavi etmek, kontrollü O2 vermek, gereğinde mekanik ventilasyon uygulamak ve hastanın daha önceki en iyi durumuna gelmesini sağlamaktır (42, 43).

Hastalarda ilk yapılması gereken atak şiddetini belirlemek, inceleme başlatmak ve tıbbi tedavinin yanı sıra hipoksemiyi düzeltmek amacıyla kontrollü O2 tedavisi uygulamaktır. Hastalara sabit bir O2 konsantrasyonu verilebilmesi için venturi maskesi kullanılmaktadır. Nasal kanül ile sabit bir FİO2 sağlanamadığı için hiperkapnik hastalarda venturi maskesi tercih edilmelidir.O2 tedavisinde amaç; O2 satürasyonunun %90'ın, PaO2'yi ise 60mmHg üzerine çıkarmaktır. Kronik hiperkapnik hastalarda, PaO2; 55-60mmHg tutulmalıdır (44).

Kontrollü O2 tedavisiyle beraber bronkodilatör tedaviye başlanmalıdır. Hasta tedavi altındaysa tedavinin dozu ve sıklığı artırılır. ÖDİ(ölçülü doz inhaler) 1,5-2 saate bir 6-8 püskürtme veya her 1,5 -2 saatte bir nebülizatörle tedavi uygulanır. Yanıt alınmazsa, İpratropium bromür başlanır ya da hasta daha önceden tedavi alıyorsa ÖDİ ile 3-4 saatte bir 6-8 püskürtme veya 4-8 saatte bir 0,5mg inhalasyon solüsyonu nebülizatörle verilir.

Teofilin'in tedavi aralığının dar olması ve klirensinin değişkenlik göstermesi sebebiyle yaşlı ve eşlik eden hastalığı olanlarda toksite riskinin yüksek olması sebebiyle serum düzeyi 8-12 mg /mL olacak şekilde parenteral olarak tedaviye eklenmelidir. Teofilin yükleme dozu 5-6mg/kg/20dk idame dozu 0,5mg/kg/saat (45).

Alevlenmelerde bronkodilatör tedavisine ilişkin bir başka konu, inhalasyonla kullanılan ilaçların verilme yoludur. Ölçülü doz inhalerle nebülizatör kullanımını karşılaştıran pek çok çalışma bir meta-analizle derlenmiştir. Bu iki uygulama arasında etkinlik farkı bulunamamıştır (46).

Reubuck ve arkadaşlarının 51 KOAH'lı hastada yaptıkları çalışmada tedavi öncesinde 70/Ldk olan ortalama tepe akım değerlerinin nebülizatör ile bronkodilatör tedaviden 90 dakika sonrasında 95/Ldk' ya yükseldiği bildirilmiştir (47).

Yine buna benzer bir çalışmada 47 KOAH'lı hastada nebülize bronkodilatör tedavi sonrasında ortalam tepe akım hızları %19 artış 113L/dk 'nın 134L/dk 'ya yükseldiğini bildirmişlerdir (47). Bu çalışmalar bize KOAH akut ataklarında hastaların nebülize tedaviye iyi yanıt verdiğini göstermektedir. Nebülizer tedavinin avantajı özellikle oldukça dispneik ve şiddetli solunum sıkıntısı olan hastalarda efor sarfetmesine gerek kalmadan daha yüksek dozda bronkodilatör ilacın verilmesidir (47).

Bronkodilatör tedavinin yanı sıra ağır atakta; oral veya parenteral yoldan 0,5-1mg/kg/gün prednisolon 3-10 gün uygulanır (24)Ayrıca tüm destek tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

Sistemik kortikosteroidler KOAH akut atakta iyleşme sürecini kısaltır, akciğer fonksiyonlarını ve hipoksemiyi düzeltir; ayrıca erken nüks riskini ve tedavi başarısızlığını azaltır. Hastanın FEV1 değeri %50'nin altındaysa bronkodilatör yanına 7-10 gün boyunca 30mg/gün prednisolon dozu önerilmektedir (24).

İnhaler kortikosteroidlerin ağır ve çok ağır KOAH'ta alevlenme sıklığını azalttığı bilinmektedir. Akut atağın tedavisinde nebülizasyonla uygulanan yüksek doz kortikosteroidin kısa ve uzun dönem etkinliğinin sistemik kortikosteroidle karşılaştırıldığı çalışmada çok ciddi ataklar dışında, yüksek doz nebülizer kortikosteroidin hiperglisemi gibi yan etkilere yol açmaması nedeniyle KOAH akut ataklarda sistemik kortikosteroidlere alternatif olabileceği bildirilmiştir (64).

2.5. KOAH atağında Sistemik Kortikosteroid Tedavisi

Kortikosteroidlerin KOAH ataklarında faydalı etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Steroidler B reseptörleri ve inflamasyon üzerine olumlu etkileri ile yararlı olabilirler. Steroidler etkilerini direkt olarak primer hedef hücresine bağlanarak gösterebildikleri gibi, bu hücrelerden alınan mediatörler aracılığıyla da gösterebilirler. Kortikosteroidler güçlü antiinflamatuar ve immünsüpresif özellikleri olan ilaçlardır. Genellikle etkilerini sitokinleri bloke ederek yaparlar. Kortikosteroidler in vitro alveoler makrofaj kaynaklı inflamatuar mediatör ve sitokinleri inhibe etmekle birlikte invivo özellikle inhalasyon sonrası bu etki çok azdır. İnhaler steroidlerin en önemli hedef hücresi epiteldir. Epitelde İL8, RANTES, MİP -1 gibi sitokinlerin ve endotelin -1, COX-2 gibi proteinlerin ekspresyonunu azaltır. T lenfositlerden salınan IL4-5 düzeylerini düşürür, CSF ve İL3 seviyesini azaltarak mast hücre sayısını azaltır. Fosfolipaz A2 enzimini bloke ederek araşidonik asit oluşmasına ve buna bağlı bronkokonstrüksiyon ve vasokonstrüksiyonu engeller. Fosfolipaz A2 ile beraber PAF (PAF: bronkokontrüksiyon, pulmoner HT, vasküler permabilite artışı ve lökosit aktivasyonu yapar) sentezide inhibe olur. Solunum mikrosirkülasyonundaki ödemi azaltır. Mukus sekresyonunu, lipokortin -1 sentezine bağlı azalttıkları ve müsin genleri MUC2,MUC5A ekspresyonunu azalttıkları

bilinmektedir. Ayrıca nötrofil elastaza karşı akciğer savunmasını artırdığı, matrix metalloproteinaz ve doku metalloproteinaz inhibitör aktivitelerini düzenlediği gösterilmiştir (94).

KOAH ataklarında, hava yolu inflamasyonuna eozonofillerin eklenmesi ve mukozada ödem oluşması steroid tedavisine alınan yanıtın nedenleri olabilir. Kortikosteroidler; B adrenerjik agonistlerle sinerjik etki gösterirler. Düz kas hücreleri üzerinde B2 adrenoreseptörlerin upregülesyonunu sağlarlar. B2 agonistler ise kortikosteroidlerin antiinflamatuar etkilerini artırırlar. Bu etkileşimde KOAH ataklarında steroid kullanımının olumlu etkilerine önemli katkı sağlarlar.

Bu konuda yapılmış ilk çalışma olan Albert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; akut solunum yetmezliği ile gelen hastaneye yatırılan kronik solunum yetmezlikli 44 hastadan 22 hastaya metilprednisolone 72 saat buyunca,6 saat'te bir 0,5mg/kg İV olarak verilmiş,22 hastaya da plasebo verilmiş. Değerlendirme SFT ve AKG ile yapılmış 12 saat'te FEV1 değerinde metilprednisolone grubunda anlamlı artış olmuş. (tedavi grubunun FEV1 72 saatte 0,96 (SD±0,24)L, FVC 2,38(SD±0,69)L kontrol grubunun FEV1 72 saatte 0,86(SD±0,31)L FVC 2,25 (SD±0,71)L) ve 72 saat buyunca devam etmiş. AKG değişimi ise farksız bulunmuş.3 hastada önemli yan etkiler çıkmış.(hiperglisemi, psikoz, Gis kanaması) (66).

1996 'da yapılan Thomson ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH atağı sebebiyle ayaktan tedavi edilen hastalarda steroid tedavisinin etkinliği bildirilmiştir. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, atak öncesi tedavinin devamı ve kısa etkili B2 agonist inhalasyonu artışına ilave olarak 13 hastaya oral prednison, 14 hastaya plasebo verilmiş. Üçer günlük intervalle 60-40-20mg/gün dozlarında uygulanmıştır. Çalışma sonunda; FEV1 artışı ilaç grubunda %36,9 (FEV1 3.gün $p<0,05$* FEV1 10. gün $p<0,01$**) iken plasebo grubunda %1,0 artış saptanmış. AKG değerlerinde ise PaO2 de 10. günde PaO2 artışı %26,2 oranında olup, plasebo grubunda değişiklik saptanmamış. Oral prednison verilen hastalarda dispnede hızlı düzelme olurken plasebo alan 14 hastanın %57'sinde tedavi yetersizliği ortaya çıkmış (67,72,92).

Bu çalışmaya parelel Murato ve arkadaşları acilde ilk 48 saat'te steroid kullanan hastalarda tedavi yetersizliği belirlememişlerdir.

Bullard ve arkadaşları, Kronik hava akımı obstrüksiyonu olan hastaların ataklarında hemen başlanacak olan sistemik kortikosteroid tedavisinin etkinliğini randomize ,çift kör metodla karşılaştırmışlardır. FEV1 değeri ile FEV1/FVC oranı %60 'dan düşük olan 113 hasta çalışmaya alınmış.60 hastaya sistemik kortikosteroid başlarken 53 hastaya plasebo verilmiş, bütün hastalara bronkodilatör tedavi devam edilmiş.Steroid grubuna en fazla 8 gün ilaç verilmiş.İlk 4 gün acile girişin 15 dk içinde başlamak üzere günde 4 kez İV 100mg hidrokortizon sonraki 4 gün 40mg/gün oral prednisolon tedavisi başlanmış. İlk 4 gün içinde eve gönderilen hastalarda hidrokortizon kesilerek oral prednisolon başlanmış. Çalışmanın sonunda steroid grubunda FEV1 ve PEF'in plasebo uygulanan hastalara oranla anlamlı artığını ve bu artışın ilk saatlerde belirginleştiği tespit edilmiş.(tedavi grubunun FEV1 6. saatte 0,66 (SD±0,59)L plasebo grubunun FEV1 0,57(SD±0,74)L) İlk 24 saat'te taburcu edilen hastaların 16'sı steroid grubundan,12'si plasebo gubundan iken 2 hasta 72 saat'te tekrar acile dönmüş.

Davies ve arkadaşlarının, 99 yılında yaptıkları çalışmada atak sebebiyle hastaneye yatırılmış olan 28 KOAH olgusuna 14 gün boyunca 30mg/gün dozunda oral prednisolone verilmiş.22 hasta plasebo grubunu oluşturmuş, asidozda olmayan hastalar çalışmaya alınmış,FEV1/FVC %75< ,FEV1 <%70 altındaymış. Bronkodilatör öncesi FEV1 0,59 L'imiş. Standart tedavi olarak bronkodilatör nebülizasyonla, ab ve nasal O2 inhalasyonu uygulanmış. Hastaların günlük spirometrik ölçümleri yapılmış ve semptom skor kayıtları alınmış. 6 hafta sonra ölçümler tekrarlanmış. Bu çalışma steroid doz ve süresini test eden ilk çalışma özelliğindedir. Bronkodilatör öncesi FEV1 plasebo alan grupta %21,4, prednisolon alan grupta %27,4 imiş. Tedavi sonrası plasebo grubunda FEV1 %31,0 ($p<0,0001$) ,prednisolone alan grupta FEV1 %38,4 ($p<0,0001$) bronkodilatör sonrası plasebo alan grupta FEV1%25,7, prednisolon alan grupta %28,2, Tedavi sonrası plasebo grubunda FEV1%32,2($p<0,0001$), prednisolone alan grupta FEV1 %41,5($p<0,0001$)

Tedavinin 5. gününde bronkodilatör sonrası FEV1 artışı plaseboda 30mL/gün, steroid alan hastalarda 90 L/gün değerindeymiş. Steroid alan grupta aynı zamanda FVC artışıda gözlenmiş Prednisolon hastalarda hastanede kalış süresi ortalam 7 gün, plaseboda ise 9 günmüş(p=0,027). 6 hafta sonra her iki grupta ortalam FEV1 değerleri ve St.George sorgu skalası farklı bulunmamış.Bütün bu bulgular KOAH ataklarında düşük doz oral steroid tedavisinin yararlı olduğunu göstermiştir.Spirometrik ölçümlerde ilk 5 gün içinde düzelme ortaya çıkar ,semptomlar daha azalır ancak etkisi hastaneden çıktıktan sonra uzun süre devam etmeyeceği kararına varmışlardır (70,71,72).

Bu çalışmalar sonucunda steroidlerin KOAH ataklarında FEV1 'de hızlı düzelme sağladığı, semptomları hızla azalttığı hastanede kalış süresini kısalttığı ve tedavi yetersizliğini azalttığı söylenebilir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda genel olarak çıkarılan sonuç: KOAH ataklarında kısa süreli sistemik steroid tedavisi spirometrik değerleri düzeltir, semptomları ve relaps oranlarını azaltır. Ancak optimal doz ve tedavinin süresi belli değildir. Niewoehner ve arkadaşları bu soruya yanıt bulmak amacıyla 80 hastadan oluşan iki gruba 2 ve 8 haftalık iki farklı tedavi planı uyguladılar. Her iki grupta ilk üç gün intravenöz metilprednizolonu günde dört sefer 125 mg dozunda verdiler ve sonraki günlerde 60 mg/gün dozunda başlanan oral prednizonu basamak şeklinde azaltarak kestiler. Sonuçlarını 111 hastadan oluşan plasebo grubu ile karşılaştırdılar. Çalışma randomize ve çift-kör metotla yapıldı. Hastaların standart tedavileri ve takipleri 6 ay sürdürüldü. Tedavi yetersizliği plasebo grubunda daha yüksekti ve hastanelerde kalış süresi daha uzundu. FEV1 steroid alan grupta hızla artış gösterdi ve 2. hafta sonunda gruplar arasındaki fark kayboldu. Her iki steroid tedavi grubunda tedavi yetersizliği açısından bir üstünlük bulunmadı. Bu çalışma bize, KOAH ataklarında sistemik kortikosteroid tedavisinin iki haftadan daha uzun süre devam ettirilmesinin gereksiz olduğunu göstermektedir (65,72). Bu sonuç astım ataklarında yapılan çalışmalara benzer özelliktedir (73).

Sayıner ve arkadaşları, şiddetli KOAH ataklarında 3 ve 10 günlük intravenöz metilprednizolon tedavisinin etkinliğini randomize, tek-kör çalışma ile karşılaştılar.

Çalışma 34 hasta ile tamamlandı. 3 günlük tedavi verilen birinci gruba 0,5 mg/kg dozunda metilprednizolon 4 dozda uygudandı. İkinci gruba ise ilk üç gün aynı dozda metilprednizolon uygulandıktan sonra doz basamak şeklinde azaltılarak tedavi 10. günde tamamlandı. Her iki grupta PaO2 ve FEV1 önemli oranda arttı, ancak 10 günlük tedavide artış daha belirgindi. FCV ise sadece ikinci grupta artış gösterdi ve bu grupta egzersiz dispnesi önemli oranda azaldı. İki grup arasında PaCO2, pH ve diğer semptom skorları arasında fark yoktu. Çalışmayı takip eden ilk altı ay içerisinde birinci gruptan altı, ikinci gruptan beş hastada yeni atak gelişti. Sonuç olarak şiddetli KOAH ataklarında 10 günlük sistemik kortikosteroid tedavisinin 3 günlük tedaviden daha iyi solunum fonksiyonlarını düzelttiği görüldü. Fakat atak sayısını azaltmada aralarında belirgin fark yoktu (57).

Bu çalışmalar sonucunda kortikosteroidler'in KOAH ataklarında FEV1 'de hızlı düzelme sağladığı, semptomları hızla azalttığı hastanede kalış süresini kısalttığı ve tedavi yetersizliğini azalttığı söylenebilir.

2.6. KOAH akut atakta inhale kortikosteroid tedavisi

KOAH bu gün için dünyada önemli mortalite ve morbidite nedeni olan, hava yollarının inflamasyonuyla giden kısmen reversbl ancak önlenebilir ve tedavi edilebilir kronik bir hastalıktır (49,50).

Bu nedenle KOAH'ın morbidite ve mortalitesinin azaltılmasına yönelik tedavilerin acilen geliştirilmesi gerekmektedir. KOAH tedavisinde; bronkodilatör tedaviyle semptomlarda iyileşme, atakların azaltılması ve akciğer fonksiyonlarının kısmen iyleştirilmesi gerekmektedir. KOAH tedavisinde; bronkodilatör tedaviyle semptomlarda iyleşme, atakların azalması ve akciğer fonksiyonlarının kısmen iyleştirilmesi hedef alınmıştır. Ancak günümüzde bronkodilatörler KOAH patofizyolojisinin temeli olan akciğer inflamasyonunun tedavisinde etkisiz veya minimal etkili ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Antiinflamatuar olarak uygulanan oral kortikosteroidlerin semptomları azalttığı ve ataklarda prognozu iyleştirdiği

bilinmektedir. Ancak bu ilaçların ciddi sistemik yan etkileri uzun süreli kullanımlarını engellemektedir (83).

Antiinflamatuar tedavinin KOAH akut atakların azaltılmasına katkıda bulunduğu inhale kortikosteroidlerin uzun süre kullanıldığında hastalarda atak sıklığını %20 azalma tespit edildiğini öngören çalışmalar vardır (59).
ATS / ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society) ve GOLD (Global İnitiative Disease) FEV1 <%50 ve yılda birden fazla KOAH akut atağı olan KOAH olgularında inhaler kortikosteroidleri önermekte ayrıca uzun etkili bronkodilatör tedaviye rağman semptom azalmıyorsa tedaviye inhaler kortikosteroidler eklenmesi önerilmektedir (24,25).

Grunsven ve arkadaşlarının KOAH'lı hastalarda, inhaler kortikosteroidlerin uzun dönem etkisini göstermek amacıyla yaptıkları bir meta-analizde, orta şiddetteki olgularda inhaler kortikosteroidin dozların göreceli olarak yüksek kullanımı ile süren iki yıllık tedavi sonrasında FEV1 üzerinde yararlı etkileri görülmüştür (26).

İnhaler kortikosteroid alan KOAH olgularında bu tedavinin kesilmesinden sonra atak sıklığında artış ve yaşam kalitesinde azalma olduğu saptanmıştır (27).

Gartlebner ve arkadaşları KOAH 'da inhaler kortikosteroidlerin etkinliğini ve güvenirliğini inceleyen çalışmaları meta-analiz olarak değerlendirmişler ve ataklar, mortalite, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi, yan etkilerle ilgili sonuçları bildirmişlerdir. Ataklar üzerinde ki etkileri değerlendiren 10 çalışmada 4300 olgu incelenmiş ve ortalama 20,8 ay takipte %33 oranında azalma sağlanmıştır. Ancak, orta ve ağır KOAH'lı olgular üzerinde olumlu olarak bildirilmiş, hafif KOAH'ta etkisiz olduğu saptanmıştır. KOAH hastalarında ataklar morbidite ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiler gösterir, hastaneye yatış ve sık başvuruya neden oldukları için atakların azaltılması önemli bir amaçtır (116).

Man ve ark. çalışmasında da bir çok büyük çalışmanın sonuçları bildirilmiş ve rölatif olarak yüksek dozlardaki inhale KS'lerin (budesonid 800µ/gün veya fluticasone 1000 µ/gün) atakları %20-30 oranında azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı ve inhale KS'lerin kesilmesi ile atak sıklığında %50 artış saptandığı bildirilmektedir.

Retrospektif çalışmalar inhaler kortikosteroiadlerin, KOAH alevlenme nedeniyle kabulünü takiben kullanıldığında mortalitede azalma olduğunu göstermişlerdir (28). Akut atak döneminlerinde steroid verilen olgularda FEV1 düzeyindeki düzelme plasebo grubuna göre belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (29).

Ciddi yada çok ciddi 1323 KOAH'lı olguda kombinasyon yada uzun etkili antikolinerjik (Tiotropium br.) tedavisinin KOAH atakları üzerindeki etkilerini değerlendiren İnspire çalışmasında ise atak sayılarında her iki gruptada fark saptanmamıştır. Mortalite kombinasyon tedavisi alan grupta 53 iken uzun etkili antikolinerjik alınan grupta %6 olarak saptanmıştır ve mortalitenin kombinasyon tedavisi alan grupta anlamlı olarak daha az olduğu gösterilmiştir (60).

1465 KOAH'lı olgunun alındığı TRİSTAN çalışmasında; olgulara günde 2 kez Salmaterol, 500µgr flutikazon propionat, bu iki ilacın kombinasyonu yada plasebo almışlardır. Her üç tedavide de plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi grupları arasında semptomlarda iyleşme, akciğer fonksiyonlarında artış (FEV1 de iyleşme) yaşam kalitesinde düzelme, atak sayılarında %40 azalma olduğu görülmüştür (61).
ISOLDE çalışmasında ise 751 KOAH tanısı alan olgu 2 gruba ayrılarak randomize plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Günde 2 kez alınan inhaler 500µgr fluticazone propionate ile plasebo grubu karşılaştırılmıştır. Etkinlik ölçütleri FEV1'de artış, sağlık durumu ve alevlenme sayısına göre belirlenmiştir. Çalışma grubundaki hastalara salbutamol (100µ/puf) veya ipratoryum bromide (40 µ/puf) veya her ikisini kullanmışdır. Çift kör fazdan önce hastalara kontraendike değilse 0,6mg/kg/gün dozunda 14 gün oral prednisolone verilmiş. KOAH'lı semptomatik olgularda FEV1 düşüş oranını test etmek için yapılan çalışmada sık atak geçiren hastalarda inhaler steroidin yaşam kalitesindeki düşüşü yavaşlatabildiği, atak oranını azalttığı izlenmiştir. Çalışma sonunda yapılan değerlendirmelerde FP(flutikazon

propionate) grubunda FEV1; her noktada oral kortikosteroid ve FP arasında anlamlı farklılık saptanmazken plasebo grubundan en az 70ml daha yüksek saptanmıştır. Yılık ortalama atak oranında ise FP grubunda plasebo grubuna göre %25'lik artış izlenmiştir. Saint George solunum anketi değerleri ölçümünde plasebo grubunda diğer gruba göre skorda kötüleşme oranının daha hızlı olduğu saptanmıştır. Solunum anketi ile FEV1 arasında ise zayıf korelasyon bulunmuş, bunun sebebi olarak da KOAH'ta hava yolu kısıtlaması dışında etkileyen başka faktörlerinde olduğu kararına varılmıştır. Bu çalışma sonucunda; orta-ağır KOAH 'lı olgularda FP 1mg/gün kullanımı atak sayısında azalma, sağlık durumunda kötüleşme oranında azalma ve yüksek FEV1 değerleriyle sonuçlanmıştır. Ciddi yan etkiler plasebo grubuyla benzer, topikal yan etkiler benzer olarak saptanmıştır. Bu veriler yüksek doz inhaler kortikosteroidlerin orta –ağır KOAH 'ta kullanımının uygun olduğunu göstermiştir ve çalışmada yer alan hastalar tedaviden yarar gördüklerini bildirmişlerdir (62).

Lung Health Study çalışmasında ise 1116 KOAH'lı olguda, inhale kortikosteroidlerin akciğer fonksiyonlarındaki kaybı, semptomları, morbiditeyi sistemik yan etkileri ortaya çıkarmadan hava yolu aşırı duyarlılığını azalttığını araştırmak amacıyla plasebo kontrollü yapılmıştır. Yaşları 40-69 arasında değişen ve FEV1/FVC oranı %70'den ve FEV1 değeri beklenenin %30-90 arasında olan olgularda günlük 1200µgr triamsinolon verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır Çalışma sonunda, hafif –orta KOAH'ta verilen dozda inhale kortikosteroid tedavisi alan grupta daha az solunumsal semptom ve doktora başvuru sıklığında azalma tespit edilmiş (63).

Tineke ve arkadaşları 58 nonallerjik olduğu bilinen KOAH'lı hastaya 1600µ/gün inhale budesonide tek başına ya da tedaviye ilave olarak 5mg/gün oral prednisolone vererek plasebo ile karşılaştırmışlardır. Hastalar 2 aylık takiplerle, iki yıl buyunca izlenmişlerdir. Çalışmadan plasebo grubunda (5/18), aktif olarak tedavi edilen gruba göre (2/40) fazla olduğu gösterilmiştir. Ortalama FEV1 kaybı plasebo grubunda 60ml/yıl ve budesonide grubunda 30ml/yıl bulunmuştur. Atak sıklığı açısından fark bulunmamış ve bunu solunum semptomları sebebiyle çalışmayı bırakan hasta sayısının fazlalığı ile açıklamışlardır. Sabah kortizol seviyelerinin 3 gruptada normal

sınırlarda kaldığını, inhale kortikosteroid tedaviye oral prednosilone eklenmesinin bir ek katkı sağlamadığı görülmüştür. Uzun süreli inhale kortikosteroid tedavisinde, plaseboya göre semptomların kontrol altına alınmasında daha etkin bulunmuştur (95).

Son yapılan çalışmalardan Malteis ve arkadaşları, KOAH ataklarında nebülize budesonidin etkinliğini çok merkezli, randomize, çift kör metodla araştırmışlardır.Bu KOAH ataklarında inhalasyon yoluyla steroid etkinliğini araştıran ilk tek çalışmadır.Çalışma üç ayrı grupla yapılmış.71 hastaya günde 4 sefer 2mg nebülize budesonide ,62 hastaya günde 2 sefer 30mg oral prednizolone ve 66 hastaya plasebo verilmiş.Standart tedavi olarak ta beta 2 agonist nebülizasyonu ,ipratropium bromid nebülizasyonu ,oral antibiyotik ve O2 inhalasyonu uygulanmış. Üç günün sonunda postbronkodilatör FEV1 değerleri steroid alan guruplarda plasebodan daha yüksek bulundu. Ancak steroid grupları arasında fark yoktu PaCO2 ‘yi azaltma oranı en yüksek prednisolone alan grupta tespit edildi. Sonuç olarak bu çalışma bize nonasidotik KOAH ataklarında budesonide nebülizasyonunun oral prednizolon tedavisine alternatif olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmaların sonucunda steroidlerin KOAH ataklarında FEV1 ‘de hızla düzelme sağladığı, semptomları hızla azalttığı ,hastanede kalış sürelerini kısalttığı ve tedavide yetersizliği azalttığı söylenebilir.Ancak KOAH ataklarında hangi hastaların sistemik steroid tedavisinden yararlanabileceğini önceden belirlemek mümkün değildir (92,93).

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları'na Eylül 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında KOAH akut atakla başvurup yatarak tedavi edilen hastalar çalışmaya alındı.

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya cinsiyet farkı gözetmeksizin 40-75 yaş arası KOAH tanısı almış akut atak sebebiyle ile yatarak tedavi edilen 40 hasta alındı. Çalışmaya alınan 40 olgunun 18'i(%67,11) parenteral steroid tedavisi aldı.40mg prednizolon intravenöz 10gün; grup 1, n=18), 22'si(%65,90) nebülize yüksek doz Flutikazon Propionat tedavisi (Flutikazon Propionat 2mg.2x2) nebül formunda 10 gün (grup 2, n=22) aldı. Ayrıca çalışmaya uygun akut atakla gelen tüm hastalara; nasal oksijen tedavisi, standart bronkodilatör tedavi (nebülize salbutamol 2.5mg. 4x1,nebülize ipratropium bromid 0,5mg.4x1,gerekli görülenlere antibiyotik tedavisi ve kurtarma tedavisi olarak da inhaler salbutamol) verildi. Hastaların ağırlık dereceleri GOLD'a göre evrelendi. GOLD'a göre evreleme kriterleri tablo 3,1 'de verilmiştir.

Tablo 3.1. GOLD 'a göre KOAH evrelemesi

Evre	Semptomlar	Solunum fonksiyonları	
		FEV1/FVC	FEV1 (%beklenen)
Evre 0: Risk grubu	Kronik semptom (öksürük, balgam)	Normal	Normal
Evre 1: Hafif KOAH	Kronik semptom var/yok	<% 70	>%80
Evre 2: Orta KOAH	Kronik semptom var/yok	<%70	%50 - %80
Evre 3: Ağır KOAH	Kronik semptom var/yok	<%70	%30 - %50
Evre 4: Çok ağır KOAH	Kronik semptom, solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği	<%70	<%30

3.2.Çalışmaya dahil edilme kriteleri:

Kliniğimize başvurup, KOAH akut atak ile hastanaye yatırılarak tedavisi planlanan hastaların kriterleri; Anthonisen kriterlerine göre belirlendi.

Anthonisen kriterleri :

1. Dispnede artma
2. Balgam pürülansında artma
3. Balgam miktarında artma

Tip I (ağır dereceli atak)=semptomların 3'de var.

Tip II (orta dereceli atak)=semptomların 2'si var.

Tip III(hafif dereceli atak)=semptomların 1 tanesi mevcut.

Bunların yanı sıra son 5 gün içinde solunum yolu enfeksiyonu, başka bir nedene bağlı olmayan ateş, hışıltılı solunumda artma, öksürükte artma, soluk frekansı veya

kalp vurum hızında bazale göre %20 artma ve akut atağı taklit eden kalp yetmezliği ve emboli ekarte edilmiş hastalar olarak belirlendi.

3.3Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Bir ay öncesinden sistemik kortikosteroid kullanma
2. Bir ay öncesinde akut atak geçirme anamnezi
3. Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği
4. Pnömoni, bronşektazi, sol kalp yetmezliği, pnömotoraks, pulmoner emboli gibi ikincil sebeplere bağlı olarak yatan hastalar
5. Konjestif kalp yetmezliği
6. Yoğun bakım ünitesine alınma
7. pH:<7.35 ve/veya PaCO2>60mmHg, PaO2<50mmHg (O2 desteği olmadan)
8. Astma, alerjik rinit atopi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan olguların ayrıntılı anamnezi alındı. Klinik semptom ve bulguları, hastalık ve tedavi süresi, eşlik eden hastalıkları, tütün ve tütün ürünleri kullanım öyküsü sorgulandı. Boy(m), kilo(kg) ,vücut kitle indeksi (kg/m2) kaydedildi

Laboratuvar testleri yapılarak olguların;
tam kan (beyaz küre referans aralığı 4.1-11 x10.9/ul), hemoglobin(referans aralığı 2.9-16,6 g/dL) ,hematokrit (referans aralığı 38.6-48.0%), platelet (184-370 10^3/u referans aralığı), biyokimya (serumda glukoz referans aralığı; 74-106 mg/dl)ve inflamasyon belirteçleri (sedimantasyon hızı referans aralığı 0-20mm/saat, CRP referans aralığı 0-3 mg/lt)) düzeyleri iki grupta da bazal değer,3.gün 10.gün ve stabil dönemde olmak üzere kaydedildi.
Klinik dispne skalalarından BDİ, akut dönemde solunum sıkıntısının ölçümünü sağlamak için kullanılırken; TDİ ise başlangıç dönemine göre olan değişiklikleri saptamak için akut ve stabil dönemde uygulandı. Saint George solunum anketi olguların yaşam kalitelerinin derecelendirilmesi amacıyla hem akut hemde stabil dönemde uygulandı.

3.4. Solunum Fonksiyon Testleri

Olguların spirometrik incelemelerine başlarken yaş-boy ve ağırlıkları kaydedildi. Testen 24 saat öncesine kadar sigara, 12 saat öncesine kadar aminofilin, 4-6 saat öncesine kadar salbutamol almamasına dikkat edildi. Manevralar anlatıldıktan sonra en az 2-3 kez tekrar edildi ve karşılaştırma amacıyla aynı cihaz kullanılarak ve istirahatte, oturur pozisyonda burun kıskaç ile kapalıyken yapıldı.(Vmax 229 Pulmonary Function)

Olguların ekspiratuar akım hızları; zorlu ekspirasyon eğrisinden elde edildi. Bu manevra için derin inspirasyondan sonra hızlı ve zorlu ekspirasyon yaptırıldı. Ekspirasyon süresinin en az 6 saniye olmasına dikkat edildi. Zorlu ekspirasyon eğrisi ile FVC,FEV1,FEV1/FVC, PEF değerleri elde edildi değerler beklenenin %'si olarak belirtildi.

3.5.Arter Kan Gazları

Brakial arterden heparinle yıkanmış enjektörle alınan kan COBAS B 221(USA) arter kan gazı analizatörü ile değerlendirildi; istirahatte oda havasında arter kanında pH, parsiyel oksijen basıncı (PaO2), parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO2), oksijen satürasyonu (Sa O2), bikarbonat (HCO3) ve baz açığı (BE) ölçüldü.

3.6.Dispne Skalaları

Dispne skalaları BDİ ve TDİ'nin Türkçe versiyonu kullanılarak değerlendirildi. BDİ fonksiyonlardaki azalma, iş ve efor kapasitesinin belirlenmesini sağlayan her biri beş aşamadan oluşan bir skalaydı (tablo 3.2). BDİ toplam değeri, her biri 0'dan (çok şiddetli bozukluk olması) 4'e (hiç bozukluk olmaması) dek değişen 3 ayrı kompenentin toplamından oluşmaktaydı. Toplam değer 0 ile 12 arasında değişmekte düşük değerler çok ciddi dispneyi göstermekteydi (75).

TDİ 'de her biri -3 ile +3 arasında değişen başlangıç durumundan olan dispne değişikliklerinin, değerlendirilmesi için hazırlanmış bir dispne skalasıdır (tablo 3.3).Fonksiyonel bozukluktaki değişiklikler, iş derecesindeki değişiklikler, efor derecesindeki değişiklikler olmak üzere 3 ana kompenentin toplamından oluşan

indekste toplam değer -9 ile +9 arasında değişmekte düşük değerler düzelmenin olmadığı veya en az düzeyde olduğu anlamına gelmekteydi (76-80).

3.7.Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi SGRQ'nin Türkçe versiyonu ile değerlendirildi.Hastalar SGRQ ile solunumsal semptomlar , dispne nedeniyle sınırlanan aktiviteler ve tüm bu bozukluğun günlük yaşantıya olan etkilerini değerlendiren toplam 76 soruluk anketi aynı doktorlar gözetiminde toplam 20 dakikada yanıtladılar. Değerlendirme için her üç aşama ve toplam skor içinde (0) yaşam kalitesinde bozulma olamadığını gösterirken 100'e doğru yaşam kalitesi giderek kötüleşmekteydi (77-78-79).

3.8.İstatiksel Yöntem

İstatiksel veri analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Inc. Chingo, IL, USA) 11,5 for Windows kullanıldı. Gruplar arası yaş ve VKİ dağılımı t test ile bakıldı. Hastaların cinsiyet ve sigara kullanımı ile ilgili veriler için Chi Square test kullanıldı. Gruplar arası hastalık süresi ve GOLD evreleme değerlendirmesi, Anthonisen kriterleri ile GOLD ilişkisi ve hastaların 1.-3. -10. gün ve stabil dönemdeki fonksiyonel parametreler ve kan gazı değerlerinin karşılaştırılması, her iki grupta tedavi sonrası iyileşme yüzdelerinin karşılaştırılması, Mann-Whitney Testi ile değerlendirildi. Anthonisen kriterleri ağırlık sınıflaması ve iki grup arasındaki inflamatuar belirteçlerle (ESH, CRP), AKŞ karşılaştırması 1.-3.-10. gündeki iki grup arasındaki inflamatuar belirteçlerle (ESH, CRP),AKŞ karşılaştırması Fisher's Exact test ile değerlendirildi. Hastaların akut ve stabil dönem fonksiyonel parametreleri ve kan gazı değerleri Wilcoxon Signet Ranks test ile değerlendirildi.

Korelasyon analizleri için "Spearman" testi kullanıldı.0,05 'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 3.2. Baseline Dispne İndeksi (BDI)

FONKSİYONEL BOZUKLUK:

Evre 3 ***Hafif dereceli bozukluk:*** En az bir aktivitede belirgin azalma var ancak hiçbir aktivite tam olarak bırakılmamış. İşteki aktivitelerinde azalma veya nefes darlığı ile doğrudan bağlantılı olmayan aktivitelerde azalma vardır.

Evre 2 ***Orta dereceli bozukluk:*** Nefes darlığı nedeniyle meslek değiştirmiş ve/veya en az bir rutin aktiviteyi bırakmış.

Evre 1 ***İleri dereceli bozukluk:*** Çalışamaz durumdadır veya nefes darlığı nedeniyle rutin aktivitelerinin çoğunu terk etmiştir.

Evre 0 ***Çok ileri dereceli bozukluk:*** Çalışamaz durumdadır ve nefes darlığı nedeniyle tüm rutin aktivitelerini terk etmiştir.

W: ***Dispne miktarı belirsiz:*** Nefes darlığı nedeniyle hasta iş göremez durumdadır ancak şiddeti belirlenememiştir. Dispnenin kategorize edilmesi için gerekli ayrıntılı bilgi yoktur.

X: ***Bilinmiyor:*** İş göremezlik bakımından bilgi edinilememiştir.

Y: ***Nefes darlığı dışındaki nedenlerle iş göremezlik:*** Kas iskelet sistemi nedenler veya göğüs ağrısı gibi.

İŞ ŞİDDETİ:

Evre 4 ***Ekstra işler:*** Alışılmıştan fazla şiddetteki aktivitelerle (düz zeminde çok ağır yük taşımak, yokuş yukarı daha hafif yük taşımak veya koşmak) nefes darlığı hissetmektir. Olağan işlerde nefes darlığı olmaz.

Evre 3 ***Majör:*** Dik bir yokuş yürümek, 3 kat merdivenden daha fazla çıkmak veya düz zeminde orta ağırlıkta yük taşımak gibi majör aktivitelerle nefes darlığı olması.

Evre 2 ***Orta:*** Hafif eğimli bir yokuş çıkmak, 3 kattan az merdiven çıkmak veya düz zeminde hafif yük taşırken zorlanmak gibi aktivitelerle nefes darlığı olması.

Evre 1 ***Hafif:*** Düz zeminde yürümek, yıkanmak veya ayakta durmak gibi hafif aktivitelerle nefes darlığı olması.

Evre 0 ***İş yapılmadan:*** İstirahatta, otururken veya yatarken nefes darlığı olması.

W: ***İş miktarı belirsiz:*** Nefes darlığı nedeniyle hastanın iş yapma yeteneği azalmıştır, ancak bunun düzeyi belirsizdir. Bozukluğun sınıflandırılması için yeterli ayrıntılı bilgi yoktur.

X: ***Bilinmiyor:*** İş göremezlik bakımından bilgi edinilememiştir.

Y: ***Nefes darlığı dışındaki nedenlerle iş göremezlik:*** Kas iskelet sistemi nedenler veya göğüs ağrısı gibi.

EFOR ŞİDDETİ:

Evre 4 ***Ekstra:*** En yüksek düzeydeki eforla nefes darlığı olması. Normal eforla nefes darlığı yok.

Evre 3 ***Majör:*** Submaksimal düzeydeki eforla nefes darlığı olması. Genellikle iş yapılırken ara verilmez.

Evre 2 ***Orta:*** Orta şiddetli eforla nefes darlığı olması ve bu nedenle iş sırasında birden fazla ara verilmesi.

Evre 1 ***Hafif:*** Küçük eforlarla nefes darlığı olması, normal kişinin iki katı sürede aynı işi tamamlayabilmesi.

Evre 0 ***Eforsuz:*** İstirahatta nefes darlığı olması.

W: M*iktarı belirsiz:* Hastanın efor kapasitesi nefes darlığı nedeniyle kısıtlanmıştır, ancak miktarı belirsizdir. Bozukluğun sınıflandırılması için yeterli ayrıntı yoktur.

X: ***Bilinmiyor:*** İş göremezlik bakımından bilgi edinilememiştir.

Y: ***Nefes darlığı dışındaki nedenlerle iş göremezlik:*** Kas iskelet sistemi nedenler veya göğüs ağrısı gibi.

Tablo 3.3. Değişen dispne indeksi (Transition Dyspnea Index) (TDI)

FONKSİYONEL BOZUKLUK:

-3: ***Majör kötüleşme;*** Nefes darlığı nedeniyle işini terk eder ve genel aktivitelerden bazısını bırakmak zorunda kalır.

-2: ***Orta derecede kötüleşme;*** Nefes darlığı nedeniyle işini terk eder veya nefes darlığına yol açabilen belirli aktiviteleri bırakmak zorunda kalır.

-1: ***Minör kötüleşme*****;** Nefes darlığı nedeniyle daha hafif bir işe geçmiş ve/veya aktivitelerinin sayısını veya süresini azaltmış.

0: ***Değişiklik yok;*** Nefes darlığı nedeniyle fonksiyonel durumunda bir değişiklik yok.

+1: ***Minör düzelme*****;** Nefes darlığındaki düzelme nedeniyle daha düşük tempoda işe geri dönebilmiş ya da bazı alışılmış aktivitelerini daha dinçlikle yapabilir hale gelmiş.

+2: ***Orta derecede düzelme*****;** Çoğu aktivitelerine orta derecede kısıtlanma ile (neredeyse olağan derecede) dönebilmiş.

+3: ***Majör düzelme*****;** Nefes darlığındaki düzelmeden dolayı, sadece hafif düzeydeki kısıtlanmalarla eski işine dönebilmiş.

İŞ ŞİDDETİ:

-3*: Majör kötüleşme***;** Hasta başlangıç durumuna göre iki derece veya daha fazla kötüleşmiş.

-2: ***Orta derecede kötüleşme*****;** Hasta başlangıç durumuna göre en az bir derece ancak iki dereceden az kötüleşmiş.

-1: ***Minör kötüleşme*****;** Hasta başlangıç durumuna göre bir dereceden az kötüleşmiş.

0: ***Değişiklik yok*****;** Başlangıca göre bir değişiklik yok.

+1: ***Minör düzelme*****;** Hasta başlangıç durumuna göre bir dereceden az düzelmiş.

+2: ***Orta derecede düzelme*****;** Hasta başlangıç durumuna göre en az bir derece ancak iki dereceden az düzelmiş.

+3*: Majör düzelme***:** Hasta başlangıç durumuna göre iki derece veya daha fazla düzelmiş.

EFOR ŞİDDETİ:

-3:*Majör kötüleşme***;** Hasta başlangıç durumuna göre efor kapasitesinde belirgin azalma. Aktivitelerini tamamlaması normalden %50-100 daha uzun zaman alıyor.

-2: ***Orta derecede kötüleşme*****;** Nefes darlığından kaçınmak için efor kapasitesinde azalma vardır, bazı aktivitelerde daha fazla duraksama vardır.

-1*: Minör kötüleşme***;** Nefes darlığından kaçınmak için çok fazla duraklama gerekmez.

0: ***Değişiklik yok*****;** Başlangıca göre bir değişiklik yok.

+1: ***Minör düzelme*****;** Nefes darlığı olmaksızın belirgin olarak daha büyük eforla işlerini yapabiliyor.

+2: ***Orta derecede düzelme*****;** Nefes darlığı olmaksızın büyük eforla daha az duraksayarak işlerini yapabiliyor.

+3: ***Majör düzelme*****;** Duraksama olmaksızın daha büyük eforla işlerini yapabiliyor.

BÖLÜM 4

BULGULAR

Çalışmaya alınan KOAH akut ataklı 40 olgunun 18(%67,11)'i on gün 40 mg/gün parenteral kortikosteroid tedavisi aldı. (grup 1) . Bunların 2'si (%11,1) kadın, 16'sı (%88,9) erkekti. Nebulize yüksek doz (Flutikazone propionat 2mg 2x1 10 gün) flutikazon propiyonat alan olguların (grup 2) 4'ü (18,2) kadın, 18'i (%81,8) erkekti.

Çalışmaya alınan hastalarda; grup 1'de 11 (%61,1) hastanın (%38,9 HT ,%22,2 ASKH,%38,9 ek hastalık yok), grup 2'de 17 (%77,2) hastanın ek hastalığı vardı (%36,4 HT, %9,1 ASKH, %22,7 ek hastalık yok).

Grup1'de hastaların hepsi, grup 2'de 19 (%86,4) hasta sigara kullanmış, 3'ü (%13,6) hiç kullanmamıştı. Olguların demografik özellikleri tablo 4.1'de gösterilmiştir.

KOAH akut atak kriterleri 2 grupta da Anthonisen kriterlerine göre belirlendi. Ve iki grup arasındaki atak ağırlığı benzerdi (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Olguların Demografik Özellikleri

Parametreler	Grup 1 n (%) =18	Grup 2 n (%)=22	p
Yaş	67,11 ± 8,91	65,90 ± 10,6	0,705
Cinsiyet (K/E)	2/16 (11,1/88,9)	4/18 (18,2/81,8)	0,673
Hastalık süresi /yıl	10,66 ± 5,30	12,77 ± 9,06	0,778
Atak sıklığı/yıl	2,44 ± 1,09	2,81 ± 0,95	0,338
Sigara (paket/yıl)	18 (100)	19 (86,4)	0,238
Anthonisen (ort/ağır)	6/12 (33,3/66,7)	9/13 (40,9/59,1)	0,622
VKİ (km/m2)	21,91 ± 4,32	22,20 ± 2,89	0,802
FVC(beklenenin %'si)	42,00 ± 11,99	56,63 ± 22,2	**0,045***
FEV1(beklenenin %'si)	29,17 ± 12,98	40,00 ± 14,11	**0,034***
Oran %	55,17 ± 10,70	57,54 ± 9,72	0,566
MMF(beklenenin %'si)	18,11 ± 8,88	21,18 ± 8,05	0,146
PEF(beklenenin %'si)	38,41 ± 17,79	45,20 ± 8,91	**0,039***
pH	7,40 ± 0,03	7,40 ± 0,03	0,904
paO2(mmHg)	48,33 ± 13,6	53,95 ± 11,29	**0,045***
paCO2(mmHg)	46,50 ± 9,32	42,22 ± 8,02	0,095
SaO2 (%)	84,50 ± 8,79	89,63 ± 4,38	0,115
SGRQ	63,69 ± 18,32	64,99 ± 18,32	0,349

n: olgu sayısı ort: ortalama SD: standart deviasyon VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 4.2. KOAH akut atakta gruplar arası Anthonisen ağırlığı

Gruplar	Anthonisen hafif-orta n(%)	Anthonisen Ağır n(%)	p
Grup 1	6 (33,3)	12 (66,7)	
Grup 2	9 (40,9)	13 (59,1)	0,439
Total	15 (37,5)	25 (62,5)	

KOAH akut ataklı olgularımızda iki grup arasındaki GOLD'a göre yapılan evrelemeleri benzerdi. (tablo 4.3)

Tablo 4.3. KOAH akut ataklı olgularımızda iki grup arasındaki GOLD'a göre yapılan evrelemeleri

Gruplar	GOLD			p
	Evre 2 n(%)	Evre 3 n(%)	Evre 4 n(%)	
Grup 1	2 (11,1)	3 (16,7)	13 (72,2)	
Grup 2	4 (18,2)	8 (36,4)	10 (45,5)	0,224
Total	6 (15)	11 (27,5)	23 (57,5)	

4.1.ANTHONİSEN KRİTERLERİYLE GOLD EVRELEME SİSTEMİNİN VE ATAK SIKLIĞI, HASTALIK SÜRESİ, VKİ İLE İLİŞKİSİ.

Anthonisen kriterleri ile GOLD evreleme sistemi arasındaki ilişki değerlendirildi. Atak şiddetiyle hastalık evresi arasında doğru orantılı ilişki saptandı. (tablo 4.4)

Tablo 4.4. Anthonisen kriterleri ile GOLD evreleme sistemi arasındaki ilişki

Parametreler	GOLD			p
	Evre 2 n(%)	Evre 3 n(%)	Evre 4 n(%)	
Anthonisen hafif-orta	5 (33,3)	4 (26,7)	6 (40,0)	
Anthonisen ağır	1 (4,0)	7 (28,0)	17 (68,0)	0,536
Total	6 (15,0)	11 (27,5)	23 (5,5)	

n:olgu sayısı

Anthonisen kriterleriyle fonksiyonel parametreler, AKG ve inflamatuar belirteçler arasındaki korelasyona 1., 3., 10. günlerde bakıldı. Ancak aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anthonisen'e göre atak ağırlığının, atak sıklığı, hastalık süresi ve VKİ ile korelasyonu yapıldı. Yıllık geçirilen atak sayısı ve hastalık süresiyle Anthonisen arasında ilişki saptandı. Atak sayısı fazlalaştıkça ve hastalık süresi uzadıkça Anthonisen atak ağırlığı da artıyordu. Ancak VKİ ile herhangi bir ilişki yoktu. (tablo 4.5)

Tablo 4.5. Anthonisen'e göre atak ağırlığının , atak sıklığı, hastalık süresi ve VKİ ile İlişkisi

Parametreler	Anthonisen atak ağırlığı			
	Hafif-orta (r)	p	Ağır (r)	p
Yılda geçirilen atak sıklığı	**0,409***	0,046	**0,541****	0,007
Hastalık süresi	**0,487***	0,048	**0,698****	0,008
VKİ	0,366	0,168	0,231	0,440

4.2. KOAH AKUT ATAK VE STABİL DÖNEMDE FONKSİYONEL PAREMETRELER VE ARTER KAN GAZLARININ İLİŞKİSİ

KOAH akut ataklı olgularımızın büyük çoğunluğu GOLD'a göre Evre 3 ve 4'tü. (FEV1 % 35,28 ± 14,51) Arter kan gazlarında akut dönemde iki grupta da orta derecede hipoksemi (paO2: 51,4±12,00mmHg) izleniyordu. Ancak stabil dönemde iki grupta da benzer şekilde PaO2'de yaklaşık 10 mmHg artış göstermişti ve aradaki fark anlamlıydı. İki grupta da inflamatuar belirteçlerde stabil dönemdeki düzelme benzerdi (tablo 4.6-4.7-4.8).

Tablo 4.6. KOAH akut atak ve stabil dönemde fonksiyonel paremetreler ve kan gazı değişmeleri

Paremetreler	Grup 1			Grup 2		
	Akut Ort ± SD	Stabil Ort±SD	p	Akut Ort ± SD	Stabil Ort± SD	p
FVC(bek.%'si)	42,00 ± 11,99	54,94 ± 7,35	**0,000****	56,63 ± 22,23	63,47 ± 14,53	**0,01***
FEV1(bek.%'si)	29,17 ± 12,97	37,58 ± 11,54	**0,000****	40,00 ± 14,11	48,66 ± 7,96	**0,001****
FEV1/FVC (oran)%	55,17 ± 10,77	54,23 ± 10,19	0,218	57,54 ± 9,72	59,66 ± 6,62	0,208
MMF(bek.%'si)	18,11 ± 8,88	21,17 ± 18,00	**0,011***	21,18 ± 8,05	25,42 ± 26,00	**0,000****
PEF (bek.%'si)	38,4 ± 17,79	42,94 ± 10,19	**0,028***	45,20 ± 8,91	49,95 ± 7,84	**0,025***
pH	7,40 ± 0,03	7,41 ± 0,02	0,275	7,40 ± 0,03	7,41 ± 0,01	0,284
paO2 mmHg	48,33 ± 13,62	59,00 ± 8,40	**0,03***	53,95 ± 11,29	65,18 ± 9,12	**0,000****
paCO2 mmHg	46,50 ± 9,32	43,33 ± 8,81	**0,043***	42,22 ± 8,08	38,68 ± 4,01	**0,016***
SaO2 %	77,66 ± 10,54	89,33 ± 4,92	**0,000****	84,45 ± 10,33	91,86 ± 1,52	**0,000****

Bek: Beklenenin %'si

Tablo 4.7. KOAH akut atak ve stabil dönemde, inflamatuar belirteçlerin değişimleri (grup 1)

Paremetreler	Grup 1				
	Akut		Stabil		
	Normal n(%)	Yüksek n(%)	Normal n(%)	Yüksek n(%)	p
BK	6 (33,3)	12 (66,6)	18 (100)	0 (0)	**0,000****
CRP	7 (38,8)	11 (61,2)	17 (94,4)	1 (5,6)	**0,001****
ESH	14 (77,6)	4 (22,4)	17 (94,4)	1 (5,6)	0,125

BK :beyaz küre ,CRP :c reaktif protein ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

Tablo 4.8. KOAH akut atak ve stabil dönemde, inflamatuar belirteçlerin değişimleri (grup 2)

Paremetreler	Grup 2				
	Akut		Stabil		
	Normal n(%)	Yüksek n(%)	Normal n(%)	Yüksek n(%)	p
BK	11 (50,0)	11 (50,0)	21 (95,4)	1 (4,6)	**0,01***
CRP	12 (60,0)	10 (40,0)	21 (95,4)	1 (4,6)	**0,002***
ESH	16 (72,7)	6 (27,3)	22 (100)	0 (0)	0,063

BK :beyaz küre ,CRP :c reaktif protein ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

4.3.KOAH AKUT ATAKLA GELEN HASTALARDA İKİ GRUP ARASINDAKİ TEDAVİ SONRASI SOLUNUM FONKSİYON PARAMETRELERİ, AKG VE YAŞAM KALİTESİ DEĞERLERİNİN YÜZDE ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

İki grup arasında tedavi öncesi solunum fonksiyonel testleri, AKG, yaşam kalite skorlarının tedavi sonrası değerlerleriyle değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında iki grubunda tedavi sonrası tüm paremetrelerde düzelme oranları benzer olarak saptandı($p>0,05$) (tablo 4.9).

Tablo 4.9. KOAH akut atakla gelen hastalarda iki grup arasındaki tedavi sonrası solunum fonksiyonel parametreleri, AKG ve yaşam kalitesi değerlerinin düzelme yüzdelerinin karşılaştırılması

Parametreler	1. grup (ort ± SD)	2. grup (ort ± SD)	p
FVC(bek.%'si)	37,63± 32,88	24,90 ±30,54	0,179
FEV1(bek.%'si)	37,25± 37,35	34,52 ±35,24	0,642
FEV1/FVC (oran%)	2,02 ±11,59	3,05 ±14,49	0,453
MMF (bek.%'si)	26,57 ±34,04	29,24± 34,85	0,561
PEF (bek.%'si)	20,18± 40,44	14,26 ±25,81	0,598
pH	0,10 ±0,41	0,14± 0,50	0,819
PaO2 mmHg	27,26 ±28,53	25,12± 27,97	0,638
PaCO2 mmHg	-5,75 ±14,35	-5,93±18,06	0,946
SaO2 %	17,07± 17,77	10,84± 18,18	0,075
SGRQ	-10,64 ±52,11	-20,64 ±21,91	0,638
BK	-54,11±22,17	-66,20±14,21	0,630
CRP	-53,32±25,22	-68,12±24,10	0,691

4.4. AKUT ATAKLA GELEN KOAH HASTALARINDA GRUPLAR ARASI BAZAL DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

KOAH akut ataklı hasta gruplarında 1.gün 3. gün 10.gün ve stabil dönem fonksiyonel parametreler, AKG ve inflamatuar belirteçler karşılaştırıldı. Bazal değerlerde Hastalar GOLD evreleme sistemine göre ve Anthonisen atak ağırlığına göre hastalar benzerdi,Grup 1 hava yolu obstrüksiyonu ve hipoksemi değerleri bakımından Grup 2'ye göre daha kötü durumdaydı (tablo 4.5).

Tablo 4.10. KOAH akut atakla gelip, parenteral steroid ve yüksek doz nebülize flutikazon propiyonat tedavisi alan hastaların, fonksiyonel paremetrelerin bazal değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler (bazal değerler)	1. grup (ort ± SD)	2. grup (ort ± SD)	p
FVC (bek.%'si)	42 ± 11,92	56 ± 22,23	**0,045***
FEV1(bek.%'si)	29,17 ± 12,98	40,00 ± 14,11	**0,034***
FEV1/FVC (oran) %	55,17 ± 10,70	57,54 ± 9,72	0,566
MMF(bek.%'si)	18,11 ± 8,8	22,18 ± 8,05	0,146
PEF (bek.%'si)	38,41 ± 17,79	45,20 ± 8,91	**0,039***
pH	7,40 ± 0,033	7,40 ± 0,032	0,904
PaO2 mmHg	48,33 ± 13,62	53,95 ± 11,29	**0,045***
PaCO2 mmHg	46,50 ± 9,32	42,22 ± 8,02	0,095
SaO2 %	84,50 ± 8,97	89,63 ± 4,38	0,115

Tablo 4.11. KOAH akut atakla gelip, parenteral steroid (grup 1)ve yüksek doz nebülize flutikazon propiyonat (grup 2) tedavisi alan hastaların, inflamatuar belirteçlerinin ve AKŞ bazal değerlerinin karşılaştırılması

Paremetreler	Gruplar				
	Grup 1		Grup 2		
	Normal n(%)	Yüksek n(%)	Normal n(%)	Yüksek n(%)	p
BK	6(33,3)	12(66,7)	11(50,0)	11(50,0)	0,289
CRP	7(38,9)	11(61,1)	12(54,5)	10(45,5)	0,324
ESH	14(77,8)	4(22,2)	16(72,7)	6(27,3)	0,714
AKŞ	16(88,9)	2(11,1)	16(72,7)	6(27,3)	0,258
Htc	10(55,6)	8(44,4)	21(95,5)	1(4,5)	**0,006****

BK :beyaz küre ,CRP :c reaktif protein ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı ,Akş :açlık kan şekeri,

Htc : hematokrit

4.5. AKUT ATAKLA GELEN KOAH HASTALARINDA GRUPLAR ARASI 3.GÜN FONKSİYONEL PARAMETRELER VE AKG DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İki Grup arasındaki 3. gün fonksiyonel parametreler, AKG, inflamatuar belirteçlerin karşılaştırılması sonrası elde edilen verilerde; PaCO2 dışında diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı (tablo 4.12).

Tablo: 4.12. KOAH atakla gelip yatarak tedavi gören hastalarda iki grup arasındaki 3. gün fonksiyonel paremetreler ve AKG değişimlerinin karşılaştırılması

Parametreler (3.gün değerler)	1. grup (ort ± SD)	2. grup (ort ± SD)	p
FVC (bek.%'si)	56,88±17,00	62,18±18,5	0,255
FEV1(bek.%'si)	39,47±15,62	42,27±12,22	0.726
FEV1/FVC (oran) %	53,58±9,76	57,45±12,26	0,408
MMF (bek.%'si)	20,17±8,69	18,18±7,96	0,856
PEF (bek.%'si)	38,41±15,67	45,90±12,75	0,256
pH	7,40±0,02	7,41±0,02	0,366
paO2 mmHg	52,72±9,63	65,40±20,31	0,062
paCO2 mmHg	46,50±9,04	39,45±4,69	**0,017***
SaO2 %	84,50±8,79	89,63±4,38	0,058

4.6. AKUT ATAKLA GELEN KOAH HASTALARINDA GRUPLAR ARASI 10.GÜN FONKSİYONEL PARAMETRELER, AKG, AÇLIK KAN ŞEKERİ VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

10. Günde iki grup arasında bakılan değerlerde FVC, FEV1, Oran, MMF, PEF, PaCO2 değerlerinde anlamlı faklılık mevcuttu. Bazal değerlerde olan faklılık burada da devam ediyordu. Ancak bazalden farklı olarak BK, AKŞ değerlerinde Grup 2'de istatiksel olarak anlamlı artış saptandı. ($p< 0,01$) (tablo 4.13- 4.14)

Tablo 4.13. KOAH atakla gelip yatarak tedavi gören hastalarda iki grup arasındaki 10. gün fonksiyonel paremetreler ve AKG değişimlerinin karşılaştırılması

Parametreler (10.gün değerler)	1. grup (ort ± SD)	2. grup (ort ± SD)	p
FVC (bek.%'si)	54,11 ±8,73	64,85 ± 14,83	**0,014***
FEV1(bek.%'si)	35,17 ± 10,48	46,95 ± 8,97	**0,001***
FEV1/FVC (oran) %	51,47 ± 9,81	58,14 ± 7,61	**0,033***
MMF (bek.%'si)	18,88 ± 6,89	24,30 ± 7,92	**0,013***
PEF (bek.%'si)	39,29 ± 11,11	48,45 ± 10,08	**0,024***
pH	7,41 ± 0,28	7,41 ± 0,27	0,819
paO2 mmHg	56,11 ± 9,92	62,09 ± 6,10	0,062
paCO2 mmHg	45,94 ± 9,30	38,72 ± 4,27	**0,014***
SaO2 %	87,22 ± 6,69	90,54 ± 3,49	0,112

Tablo 4.14. KOAH atakla gelip yatarak tedavi gören hastalarda gruplar arasındaki 10. inflamatuar belirteçlerin ve AKŞ değişimlerinin karşılaştırılması

Paremetreler	Gruplar				
	Grup 1		Grup 2		
	Normal n(%)	Yüksek n(%)	Normal n(%)	Yüksek n(%)	p
BK	6(33,3)	12(67,7)	15(68,2)	7(47,5)	**0,028***
CRP	13(72,2)	5(27,8)	14(63,6)	8(36,4)	0,564
ESH	14(77,8)	4(22,2)	18(81,8)	4(18,2)	0,528
AKŞ	2(11,1)	16(88,9)	20(90,9)	2(9,1)	**0,000****

BK :beyaz küre ,CRP :c reaktif protein ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı ,AKŞ :açlık kan şekeri

4.7. AKUT ATAKLA GELEN KOAH HASTALARINDA GRUPLAR ARASI STABİL DÖNEMDE FONKSİYONEL PARAMETRELER, AKG, AÇLIK KAN ŞEKERİ VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Stabil dönemde FVC, FEV1, PEF, PaO2 değerlerinde fark saptandı. Diğer parametrelerde anlamlı fark yoktu (tablo 4.15- 4.16). Ancak iki grup arasında akut ve stabil dönemde fonksiyonel parametreler ve AKG parametrelerindeki tedavi sonrası düzelme yüzdeleri benzerdi (tablo 4.15).

Tablo 4.15. KOAH atakla gelip yatarak tedavi gören hastalarda gruplar arasındaki stabil dönemde fonksiyonel paremetreler ve AKG değişimlerinin karşılaştırılması

Parametreler (Stabil dönemde değerler)	1. grup (ort ± SD)	2. grup (ort ± SD)	p
FVC (bek.%'si)	54,94 ± 7,35	63,47 ± 14,53	**0,045***
FEV1 (bek.%'si)	37,58 ± 11,54	48,66 ± 7,96	**0,002***
FEV1/FVC(oran) %	54,23 ± 10,19	59,66 ± 6,62	0,089
MMF (bek.%'si)	21,17 ± 7,70	25,42 ± 7,76	0,068
PEF (bek.%'si)	40,94 ± 10,94	49,95 ± 7,84	**0,009***
pH	7,41 ± 0,02	7,41 ± 0,19	0,840
PaO2 mmHg	59,00 ± 8,40	65,18 ± 9,12	**0,013***
PaCO2 mmHg	43,33 ± 8,81	38,68 ± 4,01	0,106
SaO2 %	89,33 ± 4,92	91,86 ±1,52	0,251

Tablo 4.16. KOAH atakla gelip yatarak tedavi gören hastalarda gruplar arasındaki stabil dönemde inflamatuar belirteçlerin karşılaştırılması

Paremetreler (Stabil dönemde değerler)	Gruplar				p
	Grup 1		Grup 2		
	Normal n(%)	Yüksek n(%)	Normal n(%)	Yüksek n(%)	
BK	18(100,0)	0(0,00)	21 (95,4)	1 (4,6)	0,10
CRP	17 (94,4)	1 (5,6)	21 (95,4)	1 (4,6)	0,10
ESH	18(100)	0(0,00)	21(95,4)	1(4,6)	0,10
AKŞ	18(100,0)	0(0,00)	20(90,9)	2(9,1)	0,492
Htc	12(66,7)	6(33,3)	21(95,4)	1(4,6)	**0,033***

BK :beyaz küre ,CRP :c reaktif protein ESH:Eritrosit sedimantasyon hızı ,AKŞ :açlık kan şekeri ,Htc:hematokrit

4.8. KOAH AKUT ATAKLA GELEN HASTALARDA YAŞAM KALİTESİ VE DİSPNE SKORLARININ AKUT-STABİL DÖNEM KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya alınan hastalarda bazale göre tedavi sonrası değerlerinde hem yaşam kalitesindeki düzelme hem de dispne indekslerindeki düzelme her iki grupta da anlamlıydı. Ayrıca iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında, SGRQ skorlarında akut dönemden stabil döneme olan değişim yüzdeleri de benzer olarak bulundu (p>0,05)(tablo 4.9, Tablo 4.17).

Tablo 4.17. KOAH akut atakla gelen hastalarda yaşam kalitesi ve dispne skorlarının akut-stabil dönem karşılaştırılması

Paremetreler	Grup 1			Grup 2		
	Akut Ort ± SD	Stabil Ort±SD	P	Akut Ort ± SD	Stabil Ort± SD	P
SGRQ semptom	69,40 16,59	57,09 17,91	**0,007***	71,29 19,60	47,53 14,71	**0,000****
SGRQ aktivite	75,02 20,56	58,05 18,85	**0,035***	76,14 16,53	53,91 20,04	**0,000****
SGRQ etki	55,55 19,85	43,00 19,07	**0,085***	57,11 21,11	40,90 16,75	**0,005***
SGRQ toplam	63,69 18,32	49,69 15,96	**0,043***	64,99 18,21	49,57 14,58	**0,000****
TDİ fonksiyonel bozukluk	-0,5	2	**0,000****	-0,2	2	**0,000****
TDİ iş şiddeti	0,0	2	**0,000****	-2	2	**0,000****
TDİ efor şiddeti	-0,5	2	**0,000****	-2	2	**0,000****
TDİ Toplam	-2	2	**0,000****	-3	3	**0,000****

4.9. KOAH AKUT ATAKLA GELEN OLGULARIN AKUT VE STABİL DÖNEM FONKSİYONEL PARAMETRELERİNİN YAŞAM KALİTESİ SKORLARI İLE KORELASYONU

KOAH'lı olgularda akut ve stabil dönemde değerlendirilen fonksiyonel parametrelerin yaşam kalitesi skorları ile korelasyonu incelendiğinde hem Grup 1 hem de Grup 2 için akut dönemde bir çok parametre ile kuvvetli negatif korelasyon saptandı. Ekspiratuar akım hızları azaldıkça hastaların yaşam kalitesinin de bozulduğu gözlendi. Akut dönemde Grup 1'de; FVC(%) ile SGRQ semptom skoru, FEV1(%) ile SGRQ semptom, etki ve toplam skor arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon vardı. Ayrıca FEV1/FVC oranıyla SGRQ semptom, aktivite, etki, ve toplam skorları arasında, PEF(%) ile SGRQ aktivite skoru arasında anlamlı ilişki saptandı (tablo 4.18).

Grup 2' de ise FVC(%) ile SGRQ aktivite, toplam skor, FEV1(%) ile SGRQ semptom, aktivite skoru arasında ve FEV1/FVC oranıyla SGRQ semptom, aktivite, etki, toplam skor arasında, MMF(%) ile SGRQ semptom skoru arasında, PEF(%) ile SGRQ etki, total skor arasında negatif korelasyon vardı.

Arter kan gazı ölçümlerinde ise Grup 1' de PaCO2(mmHg) ile SGRQ semptom skoru, Grup 2' de ise PaCO2 (mmHg) ile SGRQ etki, toplam skor arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu gözlendi. PaCO2 değerleri arttıkça yaşam kalitesinin bozulduğu görüldü(tablo 4.18).

Stabil dönemde ise sadece grup 1'deki hastalarda FEV1/FVC oranı ile yaşam kalitesi skorları SGRQ aktivite,etki,toplam skor arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. AKG ölçümlerinde ise Grup 1'de PaCO2 ile SGRQ etki ve toplam skor arasında pozitif korelasyon saptanırken, SaO2 ile SGRQ aktivite, etki, toplam skor arasında negatif korelasyon bulundu. Grup 2'de herhangi bir ilişkiye rastlanmadı.

Tablo 4.18. KOAH akut dönemde gruplar arası fonksiyonel parametreler ve kan gazı parametrelerinin yaşam kalitesi skorları ile korelasyonu

Paremetreler	Grup 1				Grup 2			
	SGRQ Semptom (r)	SGRQ Aktivite (r)	SGRQ Etki (r)	SGRQ Toplam (r)	SGRQ Semptom (r)	SGRQ Aktivite (r)	SGRQ Etki (r)	SGRQ Toplam (r)
FVC(bek.%'si)	**-0,490***	0,186	0,079	0,012	0,136	**-0,559****	0,385	**-0,503***
FEV1(bek.%'si)	**-0,677****	-0,408	**-0,372***	**-0,48****	**-0,059***	**-0,794****	0,154	0,234
FEV1/FVC (oran)%	**-0,611****	**-0,733****	**-0,581***	**-0,68****	**-0,484***	**-0,738****	**-0,496***	**-0,64****
MMF(bek.%'si)	**-0,733****	-0,201	-0,406	**-0,510***	**-0,426***	-0,305	-0,313	-0,281
PEF (bek.%'si)	0,296	**-0,509***	-0,264	-0,350	0,079	0,358	**-0,45****	**0,459***
pH	**-0,738****	0,015	0,388	0,326	0,060	0,211	0,113	0,220
paO2 mmHg	0,403	**-0,630**	0,306	0,142	-0,386	-0,104	0,129	**-0,045***
paCO2 mmHg	**0,608****	-0,143	0447	0,291	-0,960	0,378	**0,464***	**0,506***
SaO2 %	0,383	0,079	0,280	0,106	-0,414	-0,333	-0,690	-0,145

p* ≤ 0,05, p ≤ 0,01**

Tablo 4.19. KOAH stabil dönemde gruplar arası fonksiyonel parametreler ve kan gazı parametrelerinin yaşam kalitesi skorları ile ilişkisi

	Grup 1				Grup 2			
	SGRQ Semptom (r)	SGRQ Aktivite (r)	SGRQ Etki (r)	SGRQ Toplam (r)	SGRQ Semptom (r)	SGRQ Aktivite (r)	SGRQ Etki (r)	SGRQ Toplam (r)
FVC(bek.%'si)	0,094	-0,109	-0,068	0,035	0,332	0,004	-0,076	0,138
FEV1(bek.%'si)	0,099	-0,202	-0,100	-0,062	0,125	-0,187	-0,323	0,015
FEV1/FVC (oran)%	-0,299	**-0,513***	**-0,643***	**-0,581***	0,007	-0,110	-0,110	-0,419
MMF(bek.%'si)	-0,159	-0,271	-0,131	-0131	0,186	-0,290	-0,327	-0,107
PEF(bek.%'si)	0,028	0,054	-0,127	-0,127	0,044	-0,220	0,207	-0,332
pH	0,226	-0,153	0,033	0,033	0,066	-0,290	-0,043	**-0,494***
paO2 mmHg	0,113	0,393	0,383	0,383	0,145	-0,066	0,109	-0,074
paCO2 mmHg	-0,102	-0,121	**0,148***	**0,148***	0,263	0,386	0,315	0,215
SaO2 %	0,216	**-0,500***	**-0,490***	**-0,498***	-0,109	-0,252	-0,021	-0,289

p* ≤ 0,05, p ≤ 0,01**

4.10.YAŞAM KALİTESİ SKORLARI İLE ATAK SIKLIĞI, HASTALIK SÜRESİ VE VKİ ARASINDAKİ KORELASYON

Grup 1'de hastalık süresi ile, SGRQ etki, aktivite, toplam skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon, Grup 2'de ise atak sıklığı yüzdesiyle; SGRQ semptom, aktivite, total skoru arasında pozitif korelasyon saptandı. VKİ ile herhangi bir ilişkiye rastlanmadı (tablo 4.20). Hastalık süresi ve atak sıklığı arttıkça SGRQ skorlarında artış gözlendi.

Tablo 4.20. Yaşam kalitesi skorları ile atak sıklığı, hastalık süresi ve VKİ arasındaki korelasyon

Parametreler	Grup 1				Grup 2			
	SGRQ Semptom (r)	SGRQ aktivite (r)	SGRQ Etki (r)	SGRQ Toplam (r)	SGRQ Semptom (r)	SGRQ aktivite (r)	SGRQ Etki (r)	SGRQ Toplam (r)
Atak sıklığı	0,368	0,135	0,207	0,207	**0,590****	**0,567***	0,473	**0,523***
Hastalık süresi	-0,700	**0,519***	**0,514***	**0,514***	-0,264	0,117	0,117	0,078
VKİ	-0362	-0,140	-0,167	-0,167	-0,190	-0,213	-0,213	-0,141

p* ≤ 0,05, p** ≤ 0,01, p*** ≤ 0,001

4.11. KOAH AKUT VE STABİL DÖNEMDE GRUPLAR ARASINDAKİ FONKSİYONEL PARAMETRELER VE KAN GAZI PARAMETRELERİNİN DİSPNE SKORLARI İLE KORELASYONU

KOAH akut dönemde fonksiyonel parametreler değerlendirildiğinde; Akut dönemde Grup 1' de FVC(%) ile BDİ iş şiddeti, FEV1(%) ile; BDİ iş şiddeti, efor şiddeti, fonksiyonel bozukluk, total skorla arasında; MMF(%) ile BDİ iş şiddeti arasında pozitif bir ilişki saptanırken; Grup 2 'de ise FEV1(%) ile BDİ efor şiddeti, fonksiyonel bozukluk, total skor arasında pozitif ilişki saptandı Ekspiratuar akım hızları arttıkça dispnenin şiddetinin azaldığı gözlendi. AKG ile dispne skorları arasında ve diğer paremetrelerle anlamlı ilişki saptanmadı (tablo 4.21). Kronik dönemde ise dispne skorlarıyla iki grup arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı.

Tablo 4.21.KOAH akut dönemde fonksiyonel parametreler ve kan gazı parametrelerinin dispne skorları ile ilişkisi

Parametreler	Grup 1				Grup 2			
	BDİ iş Şiddeti (r)	BDİ efor Şiddeti (r)	BDİ fonksi. Boz.(r)	BDİ Total (r)	BDİ iş Şiddeti (r)	BDİ efor Şiddeti (r)	BDİ fonksi. Boz.(r)	BDİ Total (r)
FVC(bek.%'si)	**0,468***	0,074	0,175	0,329	-0,198	-0,296	-0,233	-0,215
FEV1(bek%'si)	**0,518***	**0,683****	**0,534***	**0,543***	-0,187	**0,606****	**0,758****	**0,728****
FEV1/FVC (oran)%	0,237	0,411	0,477	0,461	0,358	-0,159	-0,110	-0,162
MMF(bek.%'si)	**0,505***	0,119	0,387	0,387	0,169	0,136	0,451	0,311
PEF(bek.%'si)	0,180	0,241	0,353	0,341	-0,269	-0,267	0,875	-0,211
pH	-0,085	0,217	-0,135	-0,208	0,332	0,314	0,160	-0,025
paO2 mmHg	0,361	0,310	0,640	0,891	-0,065	0,151	0,356	0,254
paCO2 mmHg	-0,157	0,393	0,756	0,501	0,141	0,282	0,191	0,231
SaO2 %	0,364	-0,355	0,083	-0,025	0,257	0,407	**0,487***	**0,555****

p* ≤ 0,05, p ≤ 0,01, p*** ≤ 0,001**

4.12. KOAH AKUT VE STABİL DÖNEMDE GRUPLAR ARASI YAŞAM KALİTESİ SKORLARININ DİSPNE SKORLARI İLE KORELASYONU

KOAH akut dönemde her iki grupta da yaşam kalitesi skorları ile dispne skorları ilişkili bulundu. Grup 1 ve 2 'de yaşam kalitesi ve dispne skorları karşılaştırıldı. BDİ ile SGRQ aktivite, etki, total skor arasında negatif korelasyon saptandı. Grup 2 'de ise BDİ ile SGRQ semptom, etki, aktivite, toplam skoru arasında negatif korelasyon bulunmaktaydı. KOAH akut dönemde hem parentaral steroid alan grup, hem de nebülize kortikosteroid alan grupta anlamlı olmak üzere dispne şiddeti arttıkça yaşam kalitesi bozulmaktaydı. TDİ ile ise grup 1 de ilişki bulunmamakla beraber grup 2 'de ise SGRQ aktivite, toplam skoru arasında ilişki saptandı (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. KOAH akut dönemde gruplar arası yaşam kalitesi ve dispne skorlarının korelasyonu

Parametreler	Grup 1		Grup 2	
	BDİ total skor (r)	TDİ total skor (r)	BDİ total skor (r)	TDİ total skor (r)
SGRQ Semptom	-0,421	0,400	**-0,525***	-0,321
SGRQ Aktivite	**-0,576***	-0,241	**-0,772****	**-0,670****
SGRQ Etki	**-0,523***	0,210	**-0,551****	-0,338
SGRQ total	**-0,559***	0,167	**-0,645***	**-0,465***

p* ≤ 0,05, p ≤ 0,01, p*** ≤ 0,001**

KOAH akut atakla gelen hastalarda stabil dönemde gruplar arası yaşam kalitesi ve dispne skorlarının korelasyonu yapıldı, stabil dönemde BDİ ile grup 1 'de anlamlı ilişki saptanmadı. Grup 2 'de ise BDİ total skor ile SGRQ tüm subgrupları arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı.TDİ ile ise grup 1 'de SGRQ semptom skoru ile ilişki saptanırken grup 2'de ise SGRQ total skor ile arasında ilişki saptandı. KOAH akut atakla gelen hastaların stabil dönem dispne şiddeti ve yaşam kalitesi korelasyonunda her iki grupta da anlamlı ilişkiye rastlanmadı (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. KOAH stabil dönemde gruplar arası yaşam kalitesi ve dispne skorlarının korelasyonu

Parametreler	Grup 1		Grup 2	
	BDİ total skor (r)	TDİ total skor (r)	BDİ total skor (r)	TDİ total skor (r)
SGRQ Semptom	0,111	**-0,554***	-0,291	-0,077
SGRQ Aktivite	-0,030	0,298	**-0,573****	-0,406
SGRQ Etki	0,048	0,533	-0,325	-0,058
SGRQ total	-0,089	0,463	**-0,588****	**-0,540***

p* ≤ 0,05, p** ≤ 0,01, p*** ≤ 0,001

5. TARTIŞMA

KOAH'ta sıklıkla hastanede yatmayı gerektirecek kadar şiddetli ataklar gelişir. Atak tedavisinde bronkodilatör ve antibiyotik tedavisine ilave olarak sistemik steroid kullanımı sık uygulanan bir tedavi şeklidir (51).

KOAH'ın inflamatuar komponentinin atak süresince artış göstermesi ve inflamasyona bazen eozinofilinin de eklenmesi, steroid kullanılması gerektiğini destekleyen bir bulgu olabilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda; tekrarlayan ataklar yaşayan hastalarda, stabil fazda dahi balgamdaki inflamatuar belirteç konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiş ve bu durum sürekli inflamasyonu ve potansiyel akciğer hasarını düşündürmüştür (112). On beş yıllık bir takip araştırmasında ataklar sırasında balgamdaki nötrofil düzeylerinin artışı, FEV1 kayıp hızında artış ile korelasyon göstermiştir (113). Kesitsel araştırmalarda solunum yolu sekresyonlarındaki daha yüksek bakteri yükü inflamasyon artışı ve akciğer fonksiyonlarındaki azalmayla ilişkili bulunmuştur (114). Ayrıca KOAH alevlenmeleri sırasında idrar yoluyla desmosin ve isodesmosin atılımının, stabil faza kıyasla anlamlı ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Malleis ve arkadaşlarının yaptığı 199 hasta arasında yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 72. saatte eozinofil oranındaki artış gösterilmiştir. (n=108) (93). Tekrarlayan atakların potansiyel olarak inflamasyon ile akciğer dokusuna zarar verdiği düşünülürse; inflamasyonun önlenerek hem atak şiddetinin azaltılması hem de atakların sayılarının azaltılması amacıyla akut atak döneminde kortikosteroid kullanılması gerektiği düşünülmektedir (112,113,114).

Ancak bu amaca yönelik olarak sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır ve çalışmaların sonuçları da genellikle KOAH ataklarında kortikosteroidlerin etkili olduğunu göstermektedir. ATS/ERS bu konuda, KOAH akut atakta sistemik kortikosteroid kullanımı karşılaştırıldığında, kortikosteroitlerle beraber bronkodilatörler,

antibiyotik ve nasal oksijen kullanımının birlikte nonasidotik KOAH akut atak ile başvuran olgularda iyileşme hızını artırdığı görüşüne varmışlardır (93, 103, 104).

Bununla beraber sistemik kortikosteroidin ciddi yan etkileri mevcuttur. Uzun süre kullanımları sonucu sürrenal yetmezlik (102), osteoporoz, peptik ülser, gözde katarakt, hipertansiyon, ciltte incelme, glukoz intoleransı, psikoz ve kaslarda miyopati yan etki olarak bildirilmiştir (83). Özellikle KOAH'lı hastaların yaşlı olması sebebiyle bu yan etkiler daha da önem kazanmaktadır. İnhale kortikosteroidlerin ise çok daha az yan etkileri mevcuttur. Kortikosteroidlerin hava yollarına selektif etki göstermesi ve lokal etkilerinin olması lipofilik özellikleriyle yakından ilişkilidir. Hava yollarında, sistemik kompartmana göre en az on kat daha yüksek kosantrasyonda bulunurlar. Lipofilik özellikleri; akciğer dokusunda hızla emilimine, burada birikmesine, glukokortikoid reseptör aktivitesine ve karaciğerde inaktivasyonuna olanak sağlar. İnhalasyonu takiben oral yolla gastrointestinal sistemden veya akciğerden kan dolaşımına karışarak iki yoldan az miktarda sistemik etkileri olabilmektedir. Oral alımının hemen hemen tamamı karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrarken, akciğerden emilenin %25'i karaciğerde inaktive olur. Ancak sistemik etkilerin ortaya çıkması için uzun süre gerekmektedir. İnhale KS'lerin genelde orofarinks bölgesinde birikmelerine bağlı olarak yan etkiler ortaya çıkmaktadır. En sık disfoni, orofarengeal kandidiazis ve öksürük izlenmektedir. Disfoni yaklaşık hastaların % 50'sinde, orofarengeal kandidiaz % 9-13 oranında gözlenmektedir. İlacın doğru şekilde kullanımı, gerektiğinde spacer kullanımı ve her kullanımdan sonra ağzın çalkalanması ile bu istenmeyen etkiler kolaylıkla önlenebilmektedir (97).

Paweis ve ark. yaptığı uzun süreli takip çalışmasında hafif dereceli KOAH'lı olgularda inhaler budesonid etkisi değerlendirilmiş, 3 yıl budesonid kullanımı sonrası FEV1'de ortalama 140 ml azalma saptanırken, plesebo grubunda 180 ml azalma saptanmıştır. Buna karşın 2 grup arasında yeni ortaya çıkan kemik kırığı, hipertansiyon, postkapsuler katarakt, miyopati ve diyabet eğilimi arasında fark bulunamamıştır.

Son yıllarda uluslararası tedavi rehberinde KOAH'lı hastaların tedavisinde, hem sistemik hem de inhaler KS'lere yer verilmektedir. Bu nedenle tedavi komplikasyonlarına yönelik birçok çalışma yapılmaktadır (99, 100). Bu yan etkiler de göz önüne alındığında KOAH akut atakta, sistemik kortikosteroid tedavisinin en kısa sürede kesilmesi gerekmektedir. İlk bilgiler nebülize KS'in oral prednizolona alternatif olabileceğini göstermektedir. Yapılan 135 hastalık bir çalışmada, nebülizer KS (nebülize budesonid 2 mg/mL) ile oral prednizolon (20 mg veya 160 mg) arasında fark bulunamamıştır. Bu çalışmada FEV1 bazal değerleriyle, 72. saat değerleri karşılaştırılmış; kan gazları ve dispne skoru değişikliklerinde fark saptanmamış, ancak yüksek doz oral KS alan grupta yan etkiler ortaya çıkmıştır (101).

KOAH hastalarında ataklar morbidite ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiler gösterir, hastaneye yatış ve sık başvuruya neden oldukları için atakların azaltılması önemli bir amaçtır. Tekrarlayan akut atakların olması, az sayıda akut atağa kıyasla daha fazla dispne ve egzersiz kapasitesinde azalma, sağlık durumunda daha belirgin bir kötüleşme ve daha yüksek oranda eve bağımlılıkla bağlantılı bulunmuştur (62,111). KOAH tedavisinde inhale KS kullanımı; EUROSCOP çalışmasında atakların şiddetini, ISOLDE çalışmasında ise sayısını azaltmıştır. Orta ve ağır KOAH hastalarında FP ile plasebo kontrollü, randomize, çift kör ISOLDE çalışmasında; uzun süreli inhaler KS tedavisinin sağlık durumuna etkisi incelenmiştir. 751 hasta çalışmaya alınmış 376 hasta inhale FP (1000µgr) veya 375 hasta plasebo almış; etkinlik ölçütleri FEV1 artışı, sağlık durumu, akut atak sayısı olarak belirlenmiştir. Hastalar 3 yıl süresince her 3 ayda bir spirometri, akut atakları kaydetmek ve güvenlik değerlendirilmesi için çağrılmışlardır. Sağlık durumu anketleri bazal ve 6 ay sonra bakılmış. Kovaryans analizleri sonrası bakılan değerlendirmede FP grubunda FEV1 her noktada plasebo grubundan en az 70ml yüksek saptanmıştır. Yıllık ortalama akut atak oranında ise FP grubunda (0,99 / yıl), plasebo (1,32 / yıl) grubuna göre düşük bulunmuş, FP grubunda akut atak %25 daha az izlenmiştir. Sağlık durumu değerlendirmesinin KOAH hastalarında önemli bir ölçüm olduğunu, hastaneye kabul ve 12 aylık sağkalım açısından FEV1 'den daha iyi bir gösterge olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile gösterildi ki, FEV1 ölçümünün yanı sıra sağlık

durumundaki değişim de yaşam kalitesi skorlarının değerlendirilmesi yoluyla orta ve ağır KOAH'lı hastalarda ölçülebilir. FP, yılık FEV1 düşüş oranını anlamlı şekilde azaltır ve sağlık durumunda düzelme süresini anlamlı olarak uzatır. Solunum anketi ile FEV1 arasında zayıf korelasyon olması, hava yolu kısıtlaması dışında başka faktörlerinde etkili olduğu sonucunu düşündürmektedir. Bu çalışma ile orta ağır hastalarda FP'n 1mg/gün olarak verilmesi alevlenme sayısında azalma, sağlık durumunda kötüleşme oranında azalma ve yüksek FEV1 değerleriyle sonuçlanmış ve ciddi yan etkiler plasebo grubuyla benzer olarak saptanmış, topikal yan etkilerde ise artış görülmüştür. Böylece yüksek doz inhale KS 'in orta ağır KOAH'ta kullanımının uygun olduğu sonucuna varılmıştır (62).

Niewoehner ve ark yaptığı bir çalışmada, 80 hastadan oluşan iki gruba 2 ve 8 haftalık iki farklı tedavi planı uyguladılar. FEV1 steroid alan grupta hızla artış gösterdi ve 2. hafta sonunda gruplar arasındaki fark kayboldu. Her iki steroid tedavi grubunda tedavi yetersizliği açısından bir üstünlük bulunmadı böylece sistemik steroid tedavisinin iki haftadan daha uzun süre devam etmesinin gereksiz olduğu gösterilmiştir (65, 72).

Benzer bir çalışmada Sayıner ve ark'nın şiddetli KOAH alevlenmesinde 10 günlük sistemik steroid tedavisinin 3 günlük tedaviye göre solunum fonksiyon testlerinde daha iyi düzelme sağladığı gözlenmiş. Ancak tedavinin daha fazla devam etmesinin yan etkilerin dışında hastalığa fazla katkısının olmadığı dile getirilmiştir (57).

Bu sebeplerle bizim çalışmamızda KOAH'lı olguların akut atak dönemlerinde yan etki potansiyeli yüksek olan sistemik kortikosteroide alternatif olarak yüksek doz flutikazon propiyonat ile tedavi etkinliğinin karşılaştırılması için yapılmış ve tedavi süresi benzer çalışmalardaki gibi 10 gün olarak belirlenmiştir (57, 64, 65, 72, 93).

Günen ve ark yaptığı bir çalışmada; KOAH akut ataklı 159 hasta çalışmaya alınmış, hastalar randomize edilerek 3 gruba ayrılmıştır. Grup 1 (n=39; standart bronkodilatör tedavi = nebülize salbutamol 2,5 mg 4x1, nebülize ipratropium bromid 0,5 mg 4x1, 50 ml IV SF solusyonu), Grup 2 (n=40; sistemik steroid 40 mg metil prednizolon,

50 ml IV SF solusyonu, standart bronkodilatör tedavi) ve grup 3 (n=42; nebülize budesonid 1500 µgr 4x1, standart bronkodilatör tedavi) olarak belirlenmiş. Olguların yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve atak sıklığı ve başlangıç SFT, arter kan gazı değerlerinin benzer olduğu saptanmış. Hastalara gerektikçe nebülize salbutamol, nazal O2, teofilin, antibiyotik başlanmış ve paremetreler 24. saat, 72. saat, 7. gün, 10. gün ve 1 ay sonra değerlendirilmeye alınmış.

Bizim çalışmamızda da hastalar iki grupta incelendi. Grup 1'e (n=18) standart bronkodilatör tedavi ve 40 mg metilprednizolon, grup 2'ye (n=22) standart bronkodilatör tedavi ve yüksek doz flutikazon propiyonat (2x2mg) başlandı. Ayrıca çalışmaya alınan tüm hastalara; nasal oksijen tedavisi, standart bronkodilatör tedavi (nebülize salbutamol 2.5 mg 4x1, nebülize ipratropium bromid 0,5 mg 4x1, gerekli görülenlere antibiyotik tedavisi ve kurtarma tedavisi olarakta inhaler salbutamol) verildi. Olguların demografik bulguları (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, atak sıklığı, sigara kullanımı, Anthonisen atak ağırlığı ve VKİ değerleri benzerdi. Hastaların bazal değerlerinde SFT ve AKG değerlerinde farklılık olmakla beraber GOLD evreleme sistemine göre hastaların evreleri ve Anthonisen atak ağırlıkları benzerdi.

Günen ve ark yaptığı çalışmada bazal değerlerle SFT, AKG değerleri 24.-72. saat, 7.-10. gün ve stabil dönemde değerlendirilmiş, takip edilen zaman dilimlerinde SFT ve AKG değerleri, standart bronkodilatör tedavi alan gruba (Grup 1) göre nebülize BUD(Grup 3) ve sistemik kortikosteroid (Grup 2) alan gruplarda daha iyi bulunmuştur. İkili karşılaştırmalar da gruplar arasında fark saptanmamıştır.24. saatte Grup 2'de; paO2 ve FVC değerinde, Grup 3'te; paO2 ,FVC ve FEV1 değerlerinde düzelme anlamlı olarak saptanmış. Başvuru ve 10. gün değerleri kıyaslandığında paCO2'de düzelme Grup 2'de, Grup 3'e göre daha anlamlı bulunmuştur. FEV1, FVC ve paO2 değerleri Grup 2 ve 3'te Grup 1'e göre daha yüksek saptanmış, yan etki profili incelendiğinde ise Grup 2 'de 7.-10. günlerde kan glukoz değerleri daha yüksek saptanmıştır. Çalışma sonunda sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri de göz önünde bulundurularak, sistemik kortikosteroid ve nebülize kortikosteroid'in tedavi etkinliğinin benzer olduğu ve sistemik kortikosteroide alternatif olarak akut

atak tedavisinde yüksek doz nebülize KS'in kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Benzer çalışmalardan Albert ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada metilprednizolon başlanan 22 hastaya 6 saat'te bir 0,5mg/kg İV olarak verilmişi ve 3 hastada hiperglisemi, psikoz, GİS kanaması ortaya çıkmıştır.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bazal dönemle kıyaslandığında 10.günde iki grup arasındaki fonksiyonel parametreler ve AKG değerlerinde düzelme oranı benzerdi. Bizim çalışmamızda farklı olarak PaCO2'deki düzelme oranı iki grupta da anlamlıydı. Grup 1'de 10. günde kan şekeri ve beyaz küre düzeyinde artış saptanırken, Grup 2 'de anlamlı yükseklik saptanmadı.

Aynı zamanda akut ve stabil dönemde gruplar arası parametreler karşılaştırıldığında akut döneme göre stabil dönemde; Grup 1 ve 2'de parametrelerde çok anlamlı düzelmeler mevcuttu ve 2 grubun düzelme yüzdeleri değerlendirilince tüm parametrelerde düzelme oranının benzer olduğu görüldü (tablo 4.16).

Maltais ve ark'larının yaptığı çalışmada da 199 hasta randomize edilmiş ve çalışmaya dahil edilen hastalardan; 10 hasta (%14) BUD (budesonid 6 saat'te bir 2mg), 7 (%11) hasta prednizolon (12 saat'te bir 30mg oral), 11 (%17) hasta plasebo almış. Ayrıca gerek görülen tüm hastalar ek olarak standart bronkodilatör tedavi (standart bronkodilatör tedavi = nebülize salbutamol 2,5 mg 4x1, nebülize ipratropium bromid 0,5 mg 4x1) ipratropium bromid, oral ab,ve destek nasal O2 başlanmış. Her iki gruptaki hastaların paremetreleri 24-48-72. saat ve 10. günde kontrol edilmiş. Bazal ve 3. gün değerlerine bakıldığında; BUD ile plasebo karşılaştırılmış FEV1 farkı 0,10L; Prednizolon ile plasebo karşılaştırılmış FEV1 farkı 0,16lt olarak bulunmuş, FEV1 iyileşmesi açısından BUD ve prednizolon arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış. FEV1 iyleşmesi 0,15 L'den büyük olan hastalar BUD ve steroid grubunda plasebo grubundan anlamlı olarak fazlaymış. PaO2'deki değişikler 3. günde plasebo ile karşılaştırıldığında prednizolon alan grupta

anlamlı olarak farklı bulunmuş. PaCO2'deki düşüş her iki gruptada plaseboya göre anlamlı bulunmuş.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bazal değerlerle 3. gün değerleri karşılaştırıldığında; tedavi sonrası solunum fonksiyonel parametrelerinde FEV1 'deki düzelme oranında iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Bazal dönemle stabil dönem değerlendirildiğinde ise tüm parametrelerde istatiksel olarak anlamlı düzelmeler saptandı ve düzelme oranları benzerdi. Ayrıca Maltais ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer şekilde her iki grupta da PaCO2 değerindeki düşüş oranı benzer olarak saptandı. Yan etki profili değerlendirildiğinde Maltais ve ark çalışmasında prednizolon alan grupta 7 hasta, BUD alan grupta 1 hastada 10. gün kan şekeri ölçümlerinde kan şekeri yüksekliği saptanmış. Bizim çalışmamızda da 10. gün değerlerinde kortikosteroid grubunda 16 (%88,9) FP grubunda 2(%9,1) hastada kan şekeri yüksekliği saptandı. Yüksek doz nebülize kortikosteroid alan hasta grubunda ise 2(%9,09) hastada oral kandiazis saptandı.

Sin ve ark yaptığı çalışmada, KOAH'lı olgularda inhale steroidin kesilmesiyle CRP'de yükseklik saptanırken, iki haftalık 1000µgr FP sonrası CRP düzeylerinde % 50 azalma saptanmıştır (114). Bizim çalışmamızda ilk onuncu günde yapılan değerlendirmede özellikle sistemik steroid grubunda % 67 hastada lokositoz saptanırken, takip eden dönemde bazal değerlere göre tedavi sonrası CRP ve beyaz küre düzeylerinde , düzelme yüzde oranları benzerdi (tablo 4.16).

Gelecekteki çalışmalarda inhaler KS'lerin uzun dönem etkileri ve KOAH'ın relaps veya kötüleşmesindeki değişiklikler incelenmelidir. KOAH hastalarında risk/yarar oranı değerlendirildiğinde aynı zamanda bu hasta grubundaki komorbidite de göz önünde bulundurulmalıdır. KOAH hastaları sıklıkla çok sayıda alevlenme geçirirler ve uzun süre boyunca kısa süreli kortikosteroid tedavisi kullanılmaktadır. Bu hastalarda kümülatif olarak yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar aralıklı kortikosteroid kullanımı sürekli kullanıma göre daha az yan etki potansiyeline sahip olsada, osteoporoz ve miyopati riski hala mevcuttur. Bu yüzden uzun dönem de

fayda zarar oranının çok iyi olmadığı açıktır. İnhaler kortikosteroidler bu sebeblerle yan etki açısından öncelikli tercih olmalıdır (93).

KOAH ataklarının yaşam kalitesine olan etkilerinin incelendiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Miravittles ve ark.'ları, akut atakların sağlık durumuna etkisini doğrulamışlardır. Dolayısıyla bu araştırmalar, daha fazla akut atak yaşayan hastaların elde ettiği SGRQ skorlarının, nadir atak yaşayanlara göre anlamlı ölçüde kötü olduğunu ve sağlığa bağlı yaşam kalitesi ile ilişkili anketlerin, atakların seyrini takip etmek üzere, akciğer fonksiyonları ve solunum semptomlarına ilişkin tamamlayıcı bilgiler sağladığını göstermiştir (111).

Seemungal ve ark. KOAH akut atak dönemindeki 70 hastanın yaşam kalitesini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmada, akut atağın hastalarda yaşam kalitesinde etkili önemli bir belirleyici olduğunu, atak sıklığının azalmasıyla yaşam kalitesi skorlarında anlamlı düzelme olduğunu göstermişlerdir (105). Bizim çalışmamızda da KOAH'lı hastaların akut atak döneminde stabil döneme oranla yaşam kalitesinin belirgin olarak bozuk olduğu saptandı. Tedavi sonrasında ise anlamlı olarak iki grupta da yaşam kalitesinde düzelme olduğu ve bu düzelmenin de benzer olduğu görüldü. Buradan yola çıkarak yaşam kalitesi anketlerinin bir akut atağın düzelme seyrini takip etmek üzere akciğer fonksiyonları ve solunum semptomlarına ilişkin tamamlayıcı bilgiler sağladığı görüşüne varıldı.

Hipokseminin şiddetinin yaşam kalitesi ve dispne skorları üzerine etkisinin araştırıldığı bir dizi çalışma yapılmıştır. Stavem ve ark. KOAH'lı hastaların hipokseminin düzeyi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları 59 olguluk çalışmada özellikle orta –ağır KOAH'lı olgularda PaO2 değerleriyle yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir (106).

Okubadejo ve ark. ise KOAH ve ağır hipokseminin hayat kalitesine etkisini araştırmışlardır. Kırk bir KOAH'lı hastada yaptıkları çalışmada SGRQ ile ileri KOAH'ta ciddi hipokseminin yaşam kalitesini azalttığını göstermişlerdir (107). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hipoksemi ile hem Grup 1'de hem de Grup

2'de SGRQ skorları korele olarak bulunmuş ve hipoksemi arttıkça yaşam kalitesinde bozulma olduğu saptanmıştır.

VKİ 'nin dispne ve yaşam kalitesine etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Shoup ve ark. yaptığı çalışmada obstrüktif hava yolu hastalığı olanlarda yaşam kalitesine VKİ etkisi araştırılmış düşük VKİ 'li olguların SGRQ yaşam kalitesi skorları da düşük olarak izlenmiştir (108). Bizim KOAH'lı olgularımızda 2 grupta da anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Bunu hastalarımızın VKİ değerlerinin ortalamasının normal sınırda olmasıyla açıklayabiliriz.

Hastaların atak sıklığı ve SGRQ arasındaki ilişki incelendiğinde Grup 1'de hastalık süresiyle SGRQ aktivite, etki, toplam skor arasında; grup 2'de ise atak sıklığı ile SGRQ semptom, aktivite skoru arasında anlamlı ilişki saptandı. Hastalığın süresi ve yılda geçirilen atak sıklığı arttıkça KOAH hastalarında yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği sonucuna varıldı. Benzer şekilde EUROSCOP çalışmasında atak şiddeti arttıkça, ISOLDE çalışmasında ise atak sıklığı arttıkça yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği gözlemlenmiştir ve sağlık durumu değerlendirilmesinin KOAH hastalarında takipte fonksiyonel paremetreler kadar belirleyici olduğu belirtilmiştir (62).

Dispnenin fonksiyonel parametrelerle olan ilişkisinin yapıldığı pek çok çalışma vardır. Nishimura ve ark. 227 KOAH'lının 5 yıllık izleminde yaşam süresinin belirlenmesinde ATS'nin FEV1 göre hastalık evrelemesinden çok dispne düzeylerinin etkili olduğu (109) Aaron ve ark. ise 66 KOAH akut atak hastasında dispne ve yaşam kalitesinde ortaya çıkan değişikliklerin değerlendirilmesinde BDİ/TDİ skorlarının geçerli ölçüt olduğunu göstermişlerdir (110) Mahler ve ark'larının 110 KOAH akut ataklı olguda yaptığı çalışmada BDİ skoruyla FVC ve FEV1 arasında anlamlı ilişki bulmuşlar ve hastalık düzeyini yansıtmada etkili olduğu kanısına varmışlardır. Biz çalışmamızda KOAH'lı olguların yaşam kalitesi skorlarını hem akut hem de stabil dönemde değerlendirdik ve özellikle alevlenme döneminde daha belirgin olmak üzere dispne skorları ve özellikle de yaşam kalitesi skorlarıyla fonksiyonel paremetreler arasında hem sistemik steroid alan grupta hem de yüksek

doz FP alan grupta Mahler ve ark'larına benzer şekilde anlamlı ilişki saptadık. Grup 1' de FVC ile BDİ iş şiddeti, FEV1 ile BDİ iş, efor şiddeti, fonksiyonel bozukluk ve total skor arasında, MMF'le BDİ iş şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanırken; Grup 2 'de ise FEV1 ile BDİ efor şiddeti, fonksiyonel bozukluk ve total skor arasında ilişki saptandı. Bu veriler göz önünde bulundurularak her iki grupta da ekspiratuar akım hızları arttıkça dispnede düzelme olduğu görüldü. KOAH akut ataklarında tedavi, takip ve değerlendirilmesinde en az fonksiyonel parametreler kadar dispne skorlarının da etkili olduğu düşünüldü.

Dispne anketleri birbiriyle ilişkilidir. BDİ skoru yüksek olan hastaların SGRQ skorları düşük bulunmuştur. Bu bulgu dispnenin genel sağlık durumuyla ilişkili tek en önemli faktör olduğunu belirten Mahler ve ark. çalışma sonucunu da desteklemektedir. Daha önce kliniğimizde yapılmış bir çalışmada KOAH'ta fonksiyonel parametreler, dispne skorları ve yaşam kalitesi anketleri arasındaki ilişki incelenmiş ve dispnenin yaşam kalitesini etkilediği sonucuna varılmıştır (115).Bizim çalışmamızda da iki grupta da yaşam kalitesi skorlarıyla, dispne skorları arasında anlamlı ilişki saptanmıstır. Akut dönemde Grup 1 'de BDİ total skor ile SGRQ etki, aktivite, toplam skor arasında; Grup 2'de ise: BDİ total skor ile SGRQ semptom, etki ve toplam skoru arasında negatif korelasyon saptanırken Grup 1'de TDİ ile anlamlı ilişki saptanmadı; Grup 2'de ise TDİ ile SGRQ aktivite, total skor arasında kuvvetli negatif korelasyon saptandı. Bu bulgular ışığında dispne skorlarının ve yaşam kalitesi anketlerinin her iki grup içinde özellikle akut dönemde takipte önemli parametreler olduğu, hastaların dispne skorlarıyla yaşam kalitelerinin çok yakın ilişkide olduğu ve dispne şiddeti arttıkça yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği ve takipte kullanılmasının tedavi etkinliğini değerlendirmede önemli olabileceği kanısına varıldı.

KOAH akut atağında efor kapasitesi belirgin olarak azalmakta ve hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına sebep olmaktadır. Bu etkilenme hastaların akut ve stabil dönemdeki yaşam kalitesi skorları ve dispne skorları incelendiğinde net olarak görülmektedir. Bu çalışmada iki grup arasında da yaşam kalitesi ve dispne

indekslerinde düzelme, tedavi sonrası benzer olarak saptanmıştır ve yüksek doz FP'nin sistemik KS'e alternatif olarak kullanılabileceği görülmüştür.

KOAH akut ataklarının hem akut dönemde hem de uzun dönemde önemli etkileri vardır. KOAH'ta akut ataklar hastanın sağlık harcamalarını doğrudan etkiler atağın sıklığı ve şiddetinin ilerlemesi hem yaşam kalitesi hem de hastalığın mortalitesi açısından önemlidir. Bu sebeplerle KOAH akut atağı çok iyi değerlendirilip tedavisinin en kısa sürede etkin biçimde planlanması gerekmektedir. KOAH akut ataklarında KS kullanımının atak tedavisini daha etkin kıldığı bilinmektedir. Bununla beraber günümüzdeki KOAH rehberleri(GOLD 2006), stabil dönemde idame tedavide inhaler KS'leri semptomlarda düzelme sağlanmışsa FEV1 değeri beklenenin %50 altındaysa, spirometrik yanıt varsa ve yılda iki veya daha sık atak geçiren KOAH hastalarında tedavide kullanımını önermektedir. Atak dönemine ait veriler ise halen sınırlıdır. İnhale KS'lerin atak sıklığını azalttığı FP ve BUD ile yapılan çalışmalarda etki mekanizması tam anlaşılamamış olmakla beraber gösterilmiştir, ancak bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sistemik KS 'lerin yan etki profili göz önünde bulundurulduğunda, KOAH akut atak sebebiyle yatan hastalarda nebülize KS'ler sistemik kortikosteroidler kadar etkin bulunmuş ve alternatif olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Ancak bu konuda yakın zamanlı yapılan çalışma sayısı çok azdır. BUD ile yapılmış birkaç çalışma olmasına rağmen FP ile sistemik steroid tedavi etkinliğini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Sistemik KS lerin birçok yan etkisi mevcuttur. Bu sistemik etkileri azaltmak için KOAH akut atakta nebülize steroidler sistemik biyoyaralanımlarının ihmal edilebilir olması ve sistemik yan etkilerin pratik olarak beklenmemesi sebebiyle güvenle kullanılabilirler.

Bu çalışmada görüldü ki hastaların bazal değerlerinde farklılık olmakla birlikte tedavi etkinliğinin değerlendirilebilmesi için bakılan her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası dönemde ki SFT, AKG değerleri, inflamatuar belirteçler ve yaşam kalitesi anketlerinde düzelme yüzdeleri benzerdi. .

Sonuç olarak KOAH akut atak ile hastanede yatarak tedavi gören hastalarda yüksek doz inhale flutikazon propiyonatın sistemik kortikosteroidle benzer düzeyde etki gösterdiği, solunum fonksiyon parametreleri, yaşam kalitesinde düzelme, inflamasyonda azalma bakımından benzer etkileri olduğu ve sistemik kortikosteroid tedavisine alternatif olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya KOAH akut atakla yatarak tedavi gören 40 hasta alındı. Olgular GOLD kriterlerinde göre evrelendi, atak şiddeti açısından da Anthonisen kritelerine göre belirlendi. Hastalar randomize olarak alınarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba, sistemik kortikosteroid (metilprednizolon 40mg/gün) 2. gruba yüksek doz nebülize flutikazon Propionat (2mg bid) başlandı. Çalışmada etkinlik ölçütleri hastaların bazal değerleri ve tedavi sonrası 3.10. gün ve stabil dönemde SFT, AKG, AKŞ, inflamatuar belirteçlerin (BK, CRP) değerleri karşılaştırılarak yapıldı Hastalara yaşam kalitesi anketleri ve dispne indeksleri uygulandı. Sonuç olarak;

1) Hastaların bazal değerlerinde mutlak değer olarak fark olmakla beraber çalışmaya alınan iki grup arasında hastaların GOLD'a göre evreleri ve Anthonisen kritelerine göre atak şiddetleri benzerdi.
2) KOAH akut atak şiddetini belirleyen Anthonisen kriterleriyle GOLD evrelemesi arasında ilişki değerlendirildi Anthonisen ağırlığı arttıkça GOLD evresi de artıyordu.
3) KOAH akut ataklı olgularda sistemik steroid alan grup ile FP grubunun 3. gün fonksiyonel parametreleri ve AKG değerleri, inflamatuar belirteçleri karşılaşılaştırıldığında $PaCO_2$ dışındaki parametrelerde gruplar arasında fark saptanmadı.
4) KOAH akut ataklı olgularda sistemik steroid alan grup ile FP grubunun 10. gün fonksiyonel parametreleri ve AKG değerleri, inflamatuar belirteçleri karşılaşılaştırıldığında çoğu parametrede düzelme oranları benzerdi. Ancak grup 1'de grup 2'den farklı olarak AKŞ ve lökosit düzeylerinde yükselme saptandı ve fark anlamlı idi.
5) KOAH akut ataklı olgularda sistemik steroid alan grup ile FP grubunun akut ve stabil dönem karşılaştırmasında; her iki grupta da tedavi sonrası düzelme yüzdeleri fonksiyonel parametreler, AKG değerleri ve inflamatuar belirteçler karşılaşılaştırıldığında benzer olarak saptandı.

6) KOAH akut atakta tedavi sonrası FEV1 düzelme yüzdesi sistemik steroid alan grup ile FP arasında değerlendirildiğinde; 2 grupta da benzerdi.
7) KOAH akut atakta gruplar arası yan etki profili incelendiğinde sistemik steroid grubunda 10. gün AKŞ'de ve beyaz kürede yükselme yüksek doz flutikazon propionat grubuna göre istatiksel olarak anlamlı bulundu.
8) KOAH akut ataklı olguların yaşam kalitesi skorlarıyla; atak sıklığı, hastalık süresi, VKİ korele edilince; hastalık süresi ve atak sıklığıyla yaşam kalitesi skorları arasında ilişki saptandı. Hastalığın süresi ve atak sıklığı arttıkça yaşam kalitesinin bozulduğu görüldü.
9) KOAH akut ataklı olguların gruplar arasında ki akut ve stabil dönem yaşam kalitesi parametreleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası düzelme yüzdeleri benzer olarak bulundu.
10) KOAH akut ve stabil dönemde gruplar arası fonksiyonel paremetreler ve AKG ölçümlerinin dispne skorları ile ilişkisi değerlendirildiğinde her iki grupta da SFT ve AKG değerlerinde düşme ile dispne skorlarında kötüleşme olduğu görüldü.
11) KOAH akut ve stabil dönemde gruplar arası yaşam kalitesi skorlarıyla dispne skorları korelasyonunda her iki grupta da dispne skorlarıyla yaşam kalitesi skorları arasında negatif korelasyon vardı. Dispne skorları arttıkça yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği saptandı.

7. ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı akut atakta yüksek doz nebülize Flutikazon Propionat tedavisinin sistemik kortikosteroid tedavisiyle karşılaştırılması

KOAH hastaları sıklıkla çok sayıda atak geçirirler, bu ataklar morbidite ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkiler gösterir, hastaneye yatış ve sık başvuruya sebep oldukları için atakların azaltılması önemlidir. Hastaneye yatış gerektiren ataklarda sıklıkla sistemik kortikosteroid tedavisi kullanılmaktadır. Her ne kadar intermitant kortikosteroid kullanımı sürekli kullanıma göre daha az yan etki potansiyeline sahip olsa da yan etkilerin görülme ihtimali vardır. Bu sebeple uzun dönemde fayda zarar oranının çok iyi olmadığı açıktır. İnhaler kortikosteroidler yan etkilerinin az olması sebebiyle akut atak tedavisinde öncelikli olarak tercih edilebilir. Bu çalışma KOAH akut atağında sistemik ve nebülize kortikosteroid formların etkinliğini karşılaştırmak ve alternatif olabilir mi sorusuna yanıt alabilmek için yapıldı.

Çalışmaya KOAH akut ataklı 40 hasta alındı. Pnömoni, bronşektazi, sol kalp yetmezliği gibi ikincil nedenlere bağlı hastaneye yatışlar ile yoğun bakıma yatması gereken hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalara oksijen tedavisi, standart bronkodilatör tedavi ve gerekli görülenlere antibiyotik tedavisi verildi. Hastalara randomize olarak sistemik kortikosteroid (40mg/gün prednizolon intravenöz) (grup, n= 18) veya nebülize yüksek doz kortikosteroid (flutikazon propionat 2mg bid) (grup 2, n=22) uygulaması başlandı ve tedavi 10 güne tamamlandı.

Gruplar arasında yaş, hastalık süresi, GOLD evreleme, Anthonisen kriterlerine göre atak ağırlığı benzerdi. Hastaların takibinde solunum fonksiyon tesleri, AKG değerleri, AKŞ, inflamatuar belirteçler, 1., 3.,10. günler ve stabil dönem olmak üzere değerlendirildi. Hastaların bazal ve tedavi sonrası yaşam kalitesi ve dispne anketlerine bakıldı Hastaların bazal değerlerinde 2 grup arasında fonksiyonel

parametrelerde farklılık saptandı, ancak hastaların Anthonisen atak ağırlığına göre atak şiddeti ve GOLD'a göre evreleri benzerdi. Üçüncü gün değerlerinde SFT, AKG değerleri ve inflamatuar belirteçlerdeki değişim benzerdi. Ancak 10. Gün ölçümlerinde grup 1'de AKŞ değerleri ve beyaz küre sayısı istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p>0,05$). Grup 2'de ise iki hastada oral kandiazis saptandı. Fonksiyonel parametrelerde ise bazalde olan farklılık devam etti.

İki grup arasındaki tedavi etkinliğini anlayabilmek için tedavi sonrası akut dönemden stabil döneme fonksiyonel parametreler, AKG, inflamatuar belirteçler ve yaşam kalitesi anketleri karşılaştırıldı. Hastaların bazal değerleri faklı olmasına rağmen değişim yüzdeleri her iki grup için değerlendirildi ve benzer bulundu. Her iki grupta da FEV1 de anlamlı artış, inflamatuar belirteçlerde düşüş vardı ve oranları benzerdi. Yaşam kalitesi anketlerinde akut dönemden stabil döneme yaşam kalitesi skorlarındaki düzelme oranı iki grupta da benzerdi. Bakılan korelasyonlarda dispne anketleri ve yaşam kalitesi anketleri arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Yaşam kalitesi anketleriyle solunum fonksiyonel parametreleri arasında da negatif korelasyon vardı.Her iki grupta da dispne indeksleri bozuldukça, SFT değerleri düştükçe yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği görüldü.

Sonuç olarak bu çalışmada KOAH akut atak ile hastanede yatarak tedavi gören hastalarda yüksek doz inhale flutikazon propiyonatın sistemik kortikosteroidle benzer düzeyde etki gösterdiği, solunum fonksiyon parametreleri, yaşam kalitesinde düzelme, inflamasyonda azalma bakımından benzer etkileri olduğu bulundu. KOAH akut atakta sistemik kortikosteroid tedavisine bağlı yan etkiler görülmeksizin alternatif olarak inhale kortikosteroidlerin güvenli olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: KOAH, Akut Atak, Sistemik Kortikosteroid, İnhaler Kortikosteroid, Flutikazon Propiyonat

8. SUMMARY

Comprison of systemic corticosteroid treatment with high dose Fliticasone Propionate in acute exacerbation of COPD

COPD patients often have attacks and these attacks show negative effects on morbidity and quality of life. Because of hospitilization and very often emergency applications, reduction of number of the attacks is significant. For hospitalized patients, systemic corticosteroid therapy has been used frequently in attack treatment. Although the use of intermittant corticosteroid has less potential side effects compared tocontinous use, there is also risk for some side effects. For this reason, in long term it is obvious that the rate of benefit to damage is not very good. Because of less side effects; inhaled corticosteroids in the treatment of acute attacks may be preferred priorly. In this study we compare the efficiency of nebülized and systemic corticosteroids and also we discussed if they can be alternative to each other.

40 COPD patients with acute attack were taken into the study. Pneumonia, bronchiectasis, left heart failure and intensive care necessity were excluding criteria. Oxygen therapy, bronchodilatator treatment and antibiotic treatment (if necessary) were given to all patients. Patients were randomized to systemic corticosteroids (intravenous prednisolone 40mg/day) (group, n = 18) or high dose nebülized corticosteroids (fluticasone propionate 2mg bid) (group 2, n = 22) and the treatment was completed at10th day.

Groups were similiar in age, disease duration, GOLD staging, and attack severity according to Anthonisen criteria. In clinical follow-up respiratory function tests, arterial blood gases, fasting blood glucose, inflammatory markers were evaluated at 1, 3, 10. days and in the stable period. The quality of life and dyspnea surveys of patients were reported before and after treatment. Anthonisen attack severity was correlated with the dyspnea attack frequency and duration of illness. Basal values of functional parameters of patients ; were different in 2 groups but GOLD stages were

similiar. On the third day; the change in the PFT, arterial blood gases and inflammatory markers were similar. However, on the 10th day; fasting blood glucose and number of leucocytes were higher with statistical significancy ($p > 0.05$). The differences between baseline functional parameters of two groups were the same on follow-up. Oral candidiasis were observed in the two patients in group 2.

To understand the difference of effectiveness of treatment between the two groups; functional parameters, arterial blood gases, inflammatory markers and quality of life surveys were compared before and after treatment.. For both groups the percentage of changes was assessed and found similar. In both groups; significant increases in FEV1, decrease in inflammatory markers were detected and rates were similar. İmprovement in quality of life survey scores were similar in both groups. Dyspnea and quality of life survey were negatively correlated. Similarly, there was a negative correlation between quality of life survey and respiratory functional parameters.

As a result; in this study we have seen that, high-dose inhaled fluticasone propionate and systemic corticosteroid have similiar effects on exacerbated COPD patients in terms of respiratory function parameters, quality of life, systemic inflammatory markers. Inhaled corticosteroids are safe alternatives to systemic corticosteroid treatment in acute attack because of less systemic side effects of inhaled forms.

Keywords: COPD, Acute Attack, Systemic Corticosteroid, İnhaled Corticosteroid, Fluticasone Propionate

9. KAYNAKLAR

1. Friedmen M, Hilleman DE: Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease. İmpact of new treatment options. Pharmacoeconomics 19.245-254, 2001.
2. Global instichie for chronic obstruche lung disease. Global strategy for the diagnosis, Management and prevention of chronic obstructive pulmonary Disease.
   www.goldcopd.com. date last accessed: june30, 2007. date last updated:2006.
3. Murray Cj, Lopez AD: Alternative projectinos of mortality and disability by couse 1990-220:Global burden of disease study lancet 349:1498-1504, 1997
4. Buist S. Mc Burnie, MA, Vollmer Wm, Gilespie S, Burney P, et al: international varation in the prevalence study, lancet 370:741-50, 2007
5. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Güneş G, Yetkin Ö, Günen H: göğüs hastalıkları servisine yatan hastaların hastane yatış maliyetlerinin karşılaştırılması. Toraks dergisi 7(1):11-16, 2006
6. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Amy Respir Crit Core Med 2001; 163:1256-76
7. Saryal S. Tanımdan tedaviye kronik obstoktif akciğer hastalığı; Kronik obstruktif akciğer hastalığı fizyopatolojisi 2007; 60
8. Barnes PJ, Shopiro SD, Pauwels RA, Chronic obstructive pulmanary disease: moleculer and cellular mechanims. Evr Respir j 2003; 672-88
9. Hogg JC, Chu F, Utokapach S et al. The nalve of small airway obstriktion in COPD. New eng j med 2004; 350 26-45
10. Finkelstein R, Froser RS, GRezzo H et al. Alveoler inflamation and it's relaction to emphysema in smokers. Am J respir crit core med 1995; 152: 1666-72
11. Celermayer DS, Adams MR, Crakson P, et al. Passive smoking and impramed endotelium dependent arterial dilation in healthy young adults. N eng j med 1996; 334:150-4

12. Raitokari OT, Adams MR, Mc Credie RJ et al. Arterial endotelial disfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. Ann intern med 1999; 130: 578-81
13. Naguera A, Busquets Y, Sauleda J et al Expression of adhesion molekules and G peotei,ns in circulating neutrophils in COPD. Am j respir crit care med 1998; 158: 1664-8
14. Nagvera A, Sala E, Pans A et al. Expression of adhesion molekules during apophtosis of circulating neutrophils in COPD. chest 2004; 125:1837-42
15. Saveda J, Garcia–Palmer F J, Gonzales G et al. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with COPD. Am J Respir crit core med 200; 161: 32-5
16. De Goday I, Donahoe M, Calhoun WJ et al. Elevated TNFα production by peripheral monocytes of weight-losing COPD patients. Am j respir crit core med 1996; 153: 633-7
17. Hogg JC. Role of latent viral infections in COPD. Am J respir crit core med 2002; 164: 571-575
18. Matsuse T, Hayashi S, Kuwaso K et al. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. Am rev respir dis. 1992; 146:177-184
19. Rahman I, oxidative stres, Barnes PJ (ed) COPD; celluler and moleculer mechanizm Taylor & Francis, Boca Rator 2005; 253-78
20. Shapiro SD. Protecses in COPD. Barres PJ (ed.) COPD; celluler and moleculer mechanisms: Taylor & Francis, Boca Rator 2005; 253-78
21. Chung KF long term inhaled corticosteroid therapy in chronic airways obstruction. Eur respir j. 1992; 5.913-4
22. Calverley PMA. Re-asseing the evidence about inhaled corticosteroid in COPD. Thorax 1999; 54.34
23. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmaco rev 2004; 56; 515-548
24. NHLBI/WHO workshop Report Global İnitiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global Starategy fort pense he diagnosis, Manegement and

Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Natioonal institutes of Health National Heart, lung and blood institute updated 2003

25. Rennard Sİ. Theathrent of stable chronic obstruche punonery disease, lancet 2004; 364: 791-802
26. Van Grunsven Pm, Van Schayak CP Derene JP, Kerstjens Itam, Renkema TEJ, Postma DS, SimilowskiT, Akkermans RP, Pasker-de Jong PCM, Denuijzen PNR, Iterwaaeden CLA, Weel C, long term effects of inhaled cortiosteroids in chronic obstructive pulnonany? disease: a metanalysis Thorax. 1999; S4: 7-14
27. Van der valk P, monninknof E, vajn der Palenj, Zielhuis? 6, Van Herwaciden Effect of discontinuation of inhaled C. Corticosteroids in patient with chronic obstructive pulmonary disease. The COPE Study, Am j Respir Crit Care Med 2002;166:1358-1363
28. Sin DD. Tv Jv inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstruktive pulmonary disease. Am J respir crit core med 2001; 164: 580-84
29. Davies L, Angus RM, Calverley PMA. Oral korticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstruktive pulmonary disease, a prospective randomized controlled trial. Lancet 1999; 354: 440-456
30. Calverley PMA, Walker P. chronic obstruktive pulmonary disease. Lancet 2003; 362: 1053-61
31. Saryal S. KOAH'ta etyopatogenez ve tanı yöntemleri. 2002 toraks derneği 1. kış okulu
32. Türkyılmaz M. KOAH'ta akut alevlenmeler. Sendrom 5-2008; 43: 43-50
33. Anderson HR, Esmail A, Hallowel J et al. Epidemiologically based meeds assesment lower respictory disease. Department of Health, London 1994
34. Rodrigvez-Roisin. Toward a consensus definition for COPD Exacerbations. Chest 2000; 117: 3985-4015
35. Celi BR, Mac Nee W. ATS/ERS torasic force standards patients with COPD. A summery of the ATS/ERS position paper Evr respir j 2004; 23: 932-46
36. NHLBI/WHO global intitative for chronic obstruktive lung disease (GOLD) workshop report. Global strategy fort he diagnosis, management and

prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006. www.goldcopd.com.

37. Anthonisen NR, Manfreda J. Warren CPW et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease Ann intem med 1987; 106: 196-204
38. Canadian Thoracic Society Working Group. Guidelines for assesment and management of chronic obstruktive pulmonary disease. Con med assocy 1992; 147: 420-428
39. Erk M. KOAH alevlenmesi. Vol 5, sayı: 6; 285-290
40. O'Donnel DE. Hyperinflation, dyspne and exercise tolerance in chronic obstruktive pulmonary disease. Proc Am Thorac soc 2006; 3.180-4
41. Wilson R. Outcome Predictors in bronchitis. Chest 1995; 108: (suppl) 53-57
42. Siafalcas NM, Bounus D. Management of acute exacerbation of chronic obstruktive pulmonary disease. European respiratory monograph 1998; 3: 264-77
43. Atasever A, Erdinç E. KOAH akut atak tedavisi. Toraks dergisi Cilt 2, sayı 3 Aralık 2001
44. Tzanakis N, Mitrouska I, Siafokas NM. Oxygen therapy in chronic obstruktive pulmonary disease. European respiratory monograph 1998; 3: 169-79
45. Toraks derneği. Kronik obstruktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. Toraks dergisi Ağustos 2000: cilt 2: 1-23
46. Turner MO, Pazel A, Ginsburg S, Fitzgerald JM. Bronkodilator delivery in acute airflow obstruction. Ameta-analysis Arch intern med 1997; 157(15): 1736-44
47. O'Driscoll BR. Nebulisers in COPD. Thorx 1997; 52(suppl 2): 49-52
48. The NICE clinical guideline on chronic obstruktive pulmonary disease (COPD). http://quidance.nice.org.ulc/c612/?C=91527xxdocuments.
49. TC Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıha Merkezi Başkanlığı / Başkent ulusal hastalık yükü ve maliyet etkinlik projesi Aralık 2004
50. Dolan S. Varkey B. Prognostic factors in chronic obstruktive pulmonary disease. Curr opm pulm med 2005; 11: 149-152
51. KOAH'ta inhale kortikosteroid tedavisi. Sendrom cilt 5; 37-41

52. Outcomes and markers in COPD:İn global initiative for Chronic obstruktive lung disease global strategy fort he diagnosis management and prevention of COPD NHBI/WHO Workshop report revised 2005
53. Barnes PJ: chronic obstruktive pulmonary disease N Engl j med 200; 3443: 269-280
54. Van Overveld FJ, Demicow VA, Gorecka D, et al. İnhibitory capacity of different steroids on neutrophil migration across bilayer of endothelial and bronchial epithelial cells. Eur pharmacol 2003; 477: 261-267
55. Chung KF. Cytokines in chronic obstruktive pulmonary disease. Eur respir j suppl 2001; 34: 505-595
56. Gan WCP, Man SF, Sin DD, effects of inhaled corticosteroids on sputum cell counts in stable chronic obstruktive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis BMC pulm med 2005; 5:3
57. Sayıner A, Aytemur A, Cirit M, Ünsal I. Systemic glucocorticoids in save exacerbations of COPD. Chest 2001; 119: 726-30
58. Davies L, Angus RM, Calverley PMA oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstruktive pulmonary disease. A prospective randomised controled trial Lanset 1999; 344: 456-460
59. P.W. Jones, L R Willitis. P S Burge and PMA Calverley on be half of the inhaled steroids in chronic obstruktive lung disease in europe study investigators
60. Rochat T. Pneumology inhaled corticosteroids in COPD. More and interesting data rev med supse 2008; 16(4): 155-7

61. Calverley P,Pauwels R,Vestbo J, et al. Combined salmaterol and fluticasone in the treatment of choronic obstructive pulmonary disease. A randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 449-456
62. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA et al. Randomised double blind plasebo controlled stud of fluticasone propiyonate in patietents with moderate to severe choronic obstructive pulmonary disease. The ISOLDE trial BMJ 2000; 320: 1297-1303

63. Lung health study: effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in choronic obstructive pulmonary disease. N engl j med 2000; 343: 1902-1909
64. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O et al. The nove of nebulised budesonide in the treatment of COPD. Eur respir j 2007; 29: 660-667
65. Niewoehner DE, Erbland ML, Dupree RH et al. Effect of sistemic glucocorticoids on exacerbations of choronic obstructive pulmonary disease. N eng j med 1999; 340: 1941-7
66. Alber RK, Motin TR, Jewis SW. Controlled clinical trial of metylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratuary insufficiency. Ann intern med 1980; 92: 753-758
67. Thomson WH, Nielson CP, Carvalho P et al. Controlled of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation Am j respir Crit core med 1996; 154: 407-412
68. Murata GH, Gorby MS, Chick TW, Halperin AK. İntravenous and oral corticosteroids for prevention of relapse after treatment of decompanseted COPD. Effect on patients with a history of multibl relapses. Chest 1990; 98: 845-849
69. Bullard M, Liaw SJ, Tsai YH, Min H. Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. American journal of emergency medicine 1996; 14: 139-43
70 Davies L, Argus RM, Calverley PMA. Oral corticosteroid in patients admitted to hospital with exacerbations of choronic obstructive pulmonary disease prospective randomised controlled trial Lancet 1999; 354: 456-460
71. KOAH akut atağı ve steroidler. Solunum 2004 vol:6 sayı:5; 299-244
72. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hanney M et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of choronic obstructive pulmonary disease (review) the cochrone library 2007, issue 1, http://www.thecochronelibrary.com.
73. O'Driscell BR, Karla S, Wilson M et al. Double blind trial of steroid tapering in acute asthma. Lancet 1993; 341: 324-327
74. Taylor DR, Hancox RJ. İnteractions between corticosteroids and β agonist. Thorax 2000; 55: 595-602

75. Mahler D, Weinberg D. Wells C and Feinstein A. The measurement of dispnea. Contents, interobsener agreement and physiologic correlates of two rew clinical idexes. Chest 1984; 85: 751-758
76. Mahler D, Rosiello R, Harver A, Lentina T, McGovern J, Dounbenspeck J, Comperison of clinical dyspnea rating and psychological measurements of respiratory sensation in obstructive pulmonary disease. Am rev respir dis 1987; 135:1229-1233
77. Jones PW Health status measurement in COPD Thorax 2001; 56.880-887
78. Erk M. KOAH'ta yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Toraks kitapları Ekim 200; 2.267-272
79. Jones PW. Health status measurement in COPD thorax 2001; 56: 880-887
80. Mahler DA, mechanisms and measurement of dyspnea in choronic obstructive pulmonary disease Proc am thorac soc. 2006; 3: 234-38
81. Burnes P. Kronik obstruktif akciğer hatalığına yaklaşım 2000 Turgut yayıncılık ve tic. S: 8-17
82. Stockley RA. Neutrophils and protease/ antiprotease imblance Am j respir crit core med 1999; 160: 49-52
83. McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. Chest 1997; 111: 732-43
84. Bousney H. Glucocorticoid therapy for COPD. N eng j med 1999; 340: 1990-1991
85. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of choronic obstructive pulmonary disease (COPD) Lancet 2004; 364: 613-620
86. Global initiative for choronic obstructive pulmonary disease (GOLD) institutes of healt 2001; 1-30
87. Fishman AP. choronic obstructive lung disease overview. Brd ed 1998 McGraw- hill book composy, pp: 645-65
88. Manniro DM, Wtt G, Hole D et al. The nature history of COPD. Eur respir j 2002; 27: 627-43

89. Connors AF. Dawson NV, Thomas C et al. Outcomes following acute exacerbation of severe choronic obstructive lung disease The support investigators (study to understand progreses and preferences for outcomes and risks of treatments) Am j respir crit core med 1996; 154: 959-967
90. Sapey E, Stockley RA: COPD exacerbations 2. aetiolog thorax 2006; 61: 250-258
91. Akılcı antibiyotik kullanımı ve erişkinde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar sempozyum dizisi no: 31 Kasım 2002; 187-193
92. Süerdem M. KOAH akut atağı ve steroidler. Solunum 2004 vol: 6 sayı: 5, 238-244
93. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Bernard A et all. Compoison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of choronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial. Am j respir crit core med 2002; 165: 698-703
94. Morris HG. Mechanism of glucocorticoid actions in pulmonary disease. Chest 1985; 88: 133-8
95. Renkema T, Shouten MS, Koeter G, Postmo D. Effect of long term treatment with corticosteroids in COPD. Chest 1996; 109: 1156-62
96. Saetta M, Dr Stefano A, Maestrelli P et all. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. Am j respir crit core med 1994; 150: 1646-1652
97. Williams A, Baghat M, Stableforth D. Disphonia caused by inhaled steroids, recognition of a characteristic laryngeal abnormality. Thorax 1983; 38: 813-821
98. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA et all. Long term treatment with inhaled budesonide in persons with mild choronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. N eng j med 1999; 340: 1948-53
99. Lacn RF, Van Riel PL, Van De Putte LB et al. Low dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patints with rheumotoid arthritis. A randomized controled study. Ann anter med 1993; 129 (10) 963-8
100. Adinoff AD and Hollister JR steroid induced fractures and bone loss in patients with astma. N eng j med 1983; 309: 265-268

101. Mitchell CE, Alper JH, Morton SM, Beggoley CJ, Croker WD, Walsh AJ, Corroll PA, Steawart DE, Russel NL, Cheeseman KH. Comporison of nebulized budesonide with oral prednisolone in the treatment of severe acute asthma (abstract). Eur respir j 1995; 8: 5490
102. Henzen C, Suter A et all. Supression and recovery of adrenal response after short-term high-dose glucocorticoid treatment. Lancet 2000; 355: 542-545
103. American thoracic society. Standarts forthe diagnosis and care of patients with choronic obstructive pulmonary disease and asthma. Am rev respir 1987; 136: 225-244
104. British Thoracic society guidelines forthe management of choronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997; 52: 51-528
105. Seemaungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicho JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with choronic obstructive pulmonary disease. Am J respir crit core med 1998; 157: 1418-1422
106. Stavem K, Eriksen J, Boe J. Health related quality of life is associated with arterial paO2 in COPD. Respir med 200; 94: 772-777
107. Okubadejo AA. Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with COPD and severe hypoxemia. Thorax 1996; 51: 44-47
108. Shoup R, Dalsky G, warner S, Davies M et all. Composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. Eur respir j 1997 jul; 10(7): 1576-80
109. Nishimura K. Lizumi T, Tsukino M et all. Dyspnea is a beter predictor of 5 year susival COPD. Chest 2002; 121: 1434-1440
110. Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch JJ et all. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. Chest 2002; 121: 688-696
111. Miravitlles M, Ferer m, Pont A et all. IMPAC study group effect of exacerbation on quality of life in patients with choronic obstructive pulmonary disease. A 2 year follow-up study. Thorax 2004; 59: 387-395

112. Crooks SW, Barley DL, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflamation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis the role of LTB4. eur respir j 2000; 15: 274-280
113. Stonescu D, Sana A, Veriter C et all. Airways obstruction chronic expectoration and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputurn neutrophils. Thorax 1996; 51: 267-271
114. Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in choronic obstructive pulmonary disease. Am j respir crit core med 2004; 170: 760-6-5
115. Demir G, Akkoca Ö, Dogan R, Saryal S.B, Karabiyikoglu G. The evaluation of dyspnea and quality of life in COPD. Eur Resp Ann Cong (22-26 Oct 2001, Berlin/Germany) Abstract
116. Gartlebner G, Hansen RA et all. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD. A sistematic review and meta-analysis of outcomes. Ann Eam Med 2006; 4: 253-262.