

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Genel Tedavi İlkeleri

A.Esra Kunt Uzaslan*

Bu makale Cilt 1, Sayı 1, Mart 2000 sayısında teknik hatalardan dolayı yanlış basılmıştır. Düzeltir özür dileriz.

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. KOAH tedavisinin amacı hastanın semptomlarında düzelme sağlamak, yaşam kalitesini yükseltmek, solunum fonksiyonlarındaki gerilemeyi yavaşlatmak, komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek, tedavinin yan etkilerinden kaçınmaya ve en aza indirmeye çalışırken yaşam kalitesinin korunduğu bir sürvi sağlamaktır. Solunum fonksiyonlarındaki gerilemeyi engelleyecek ana etken ise sigaranın bırakılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tedavi

SUMMARY

Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the major causes of morbidity and mortality in the world. The objectives of treatment of COPD are: improved symptoms and quality of life; reduced decline in lung function; prevention and effective treatment of complications; increased survival with maintained quality of life; and the avoidance or minimization adverse effects of treatment. The main preventative measure in reducing the decline of lung function is smoking cessation.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, treatment.

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik, irreversibl ve progressif karakterinden dolayı tamamen iyileşmesi mümkün olmayan bir hastalıktır (1). KOAH olgularında tedavinin amacı semptomları azaltmak, tekrarlayan akut atakları tedavi etmek ve önlemek, uzun süreli olarak solunum fonksiyonlarını korumak ve fonksiyonlardaki düşüşü engellemek, yaşam kalitesini koruyup yükseltirken yaşamı uzatmak ve tedavinin yan etkilerinden korumaktır (1,2). Bu amaca ulaşabilmek için öncelikle hastanın sigarayı bırakmaya yönlendirilmesi, hastalığı konusunda bilgilendirilmesi, koruyucu önlemlerin alınması, hastanın tedaviye aktif katılımının sağlanması gerekmektedir (1-4).

Sigaranın Bırakılması

Sigara içimi KOAH'ın en iyi tanımlanan üç risk faktöründen (sigara, α 1-antitripsin yetersizliği, çevresel ve mesleki olarak maruz kalınan tozlar ve gazlar) biridir (5). İçilen sigara miktarı ile zorlu ekspirasyon 1. saniye volümü (FEV1)'deki azalma hızı arasında kuvvetli bir doz yanıt ilişkisi vardır (6). Sigaranın bırakılması ile KOAH'ın oluşma riski azalırken solunum fonksiyonlarının da gerileme hızı yavaşlamaktadır. Kişilerin sigara içme oranını ve bırakma başarısını etkileyen faktörler analiz edildiğinde, sigara içim oranının sosyoekonomik durumu kötü olan, el uğraşı ile ilgili işler yapan, kiralık evde oturan, araba sahibi olmayan, işsiz ve kalabalık ortamlarda yaşayanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (7). Sosyoekonomik durumu iyi olmayan kişilerin sigara içme oranı daha yüksek olduğu gibi, plazma kotinin seviyeleri ölçülerek yapılan bir çalışmada bu kişilerin daha çok sigara içtiği de saptanmıştır. Yani yoksulluk arttıkça sigara oranı ve içilen sigara miktarı da artmaktadır. Sosyal

faktörler sigaranın içilmesi kadar bırakılma oranını da etkilemektedirler. Sigara içen kişilerle aynı evde yaşayanların sigarayı bırakabilme başarısı azalmaktadır. İçilen sigara miktarı da sigaranın bırakılma oranını etkileyen faktörlerden biridir; günde 5 adetten az sigara içen kişilerin sigara bırakma oranı % 45 kadar yüksek bulhundurken, 20 adetten fazla içenlerde bu oranın yarı yarıya azaldığı saptanmıştır. KOAH'lı bir olgunun sigarayı bırakmasını etkileyebilecek bütün bu sosyo-ekonomik faktörlerin yanısıra, sigara alışkanlığının devamını sağlayan en önemli iki komponent psikolojik ve nikotin bağımlılığıdır. Sigara bağımlılık yapan psikoaktif bir maddedir. Bu nedenle sigara içenlerin % 70'i sigarayı bırakmak isteseler bile, 65 yaşına ulaşanların ancak yarısı sigarayı bırakmayı başarabilmektedirler (7).

Sigaranın bırakılmasındaki bütün bu güçlüklerle rağmen, KOAH'ın tedavisinin temel basamaklarından biri sigara içiminin durdurulması, içmeyenlerin de sigara içmeye başlamasının engellenmesidir. Bu nedenle KOAH ve sigaranın etyolojisinde rol oynadığı hastalıkları tedavi etme durumunda olan hekimlere hastasının bu alışkanlığı yenmesi konusunda önemli görev düşmektedir (8). Hekimler her klinik görüşmede hastalarının sigara alışkanlıklarını sorgulamalı, net bir mesajla sigarayı bırakmayı düşünmeyen hastalarını sürekli bu konuda uyarmaya devam etmeli, bırakmaya hazır olan olgularla bırakma yöntemlerini tartışmalı ve bu zor alışkanlığı yenmede yardımcı olmalı; sigarayı bırakabilen olguların da bırakmış kalma durumlarını sık klinik kontrollerle izlemelidirler. KOAH'lı olguları sigarayı bırakma konusunda motive ederken verdikleri solukta CO miktarı ölçülerek ve solunum fonksiyon testleri yapılarak kişisel risk faktörleri kendileri ile tartışılabilir. KOAH olan olgular için öncelikle önerilen yöntem sigarayı birden bire bırakmalarıdır (3,4). Sigaranın azaltılarak bırakılması; nikotin alımının içilen sigara markasının değiştirilerek veya günlük içilen sigara sayısının kısıtlanarak düşürülmesi genellikle başarılı olamamaktadır, bu yöntemle sigarayı bırakma olasılığı ancak davranış tedavileri ile desteklenirse artmaktadır (8).

Ancak; sigara içiminin birden bire kesilmesi, sigara bağımlılık yapan bir madde olduğu için nikotin yoksunluk semptomlarının (aşırı sigara içme isteği, irritabilite, kızgınlık, öfke, anksiyete, düşünceleri toplamada zorluk çekme, huzursuzluk, kalp hızında azalma, iştahda artma ya da kilo alma) ortaya çıkmasına neden olabilir. Sigara bağımlılığının derecesi ile günün ilk içilen sigarasının zamanı arasında önemli bir ilişki vardır (9). Sigara içenlerin yaklaşık % 15'i ilk sigaralarını uyandıktan sonraki ilk beş dakika içinde içmektedirler, yarısından fazlası ise ilk yarım saat içinde ilk sigaralarını içmiş olmaktadır. Plazma nikotin düzeyleri ile uyandıktan sonra günün içilen ilk sigarasına kadar geçen zaman arasında kuvvetli bir ters ilişki vardır. Bu nedenle KOAH'lı bir olgunun nikotin bağımlılığını saptamada Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (10) veya EMASH'ın önerdiği tek soruluk test uygulanabilir (11). Bu teste göre uyandıktan sonra ilk sigarasını 0-5 dakika içinde içenler yüksek bağımlı, 5-30 dakika içinde içenler orta bağımlı, 30-60 dakika içinde içenler düşük bağımlı olarak kabul edilebilirler (11). Eğer olgularda orta ve yüksek nikotin bağımlılığı saptanırsa veya olgular günde 15'ten fazla sigara içiyorlarsa, nikotin replasman tedavilerinden (NRT) yararlanarak sigarayı bırakmaları önerilebilir. Nikotin replasman tedavileri ile sigaranın bırakılması hekim kontrolünde yapılmalı ve bu tedavi sırasında hasta kesinlikle sigara içmemelidir. Nikotin replasman tedavisi için geliştirilmiş, nikotin sakız, nikotin transdermal plaster, nikotin sprey ve nikotin inhaler olmak üzere dört nikotin formu vardır. Bu formların kullanım şekilleri, doz ve süreleri, yan etkileri kontrendikasyonları farklıdır. Nikotin replasman tedavileri ile sigaranın bir yıl bırakılmış kalma oranı % 15-25 arasında değişmektedir. Ülkemizde şu anda sadece nikotinin transdermal formununun 24 saat'lik kullanım şekli mevcuttur. Nikotin transdermal plaster kullanılarak sigaranın bir yıl bırakılmış oranı % 9.3 (plasebo ile % 5.0) olarak bildirilmiştir (12). Sigaranın bırakılmasında farmakolojik tedavi ile hekim destek ve yönlendirmesinin, davranış değiştirmeye yönelik tedavilerin kombine edilmesi başarı oranını artıracaktır. Ancak; sigara içimini ve bırakılmasını etkileyen sosyal ve ekonomik faktörler gözönüne alındığında bu alışkanlıktan vazgeçmenin zorluğu ortadadır. Bu nedenle hekimler KOAH olgularını sürekli bu konuda uyarmaya ve motive etmeye devam etmeli ve kendileri de hastalarına örnek oluşturacak şekilde sigara içmemelidirler.

KOAH'da Farmakoterapi

KOAH'lı olgularda farmakolojik tedavinin amacı, solunum iş yükünü, hava yolu inflamasyonu ve doku hasarını, mukusun hipersekresyonunu azaltmak ve ekspirasyonunu kolaylaştırmaktır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar bronkodilatörler; beta-2 semptomimetik agonistler, antikolinerjikler, metilksantinler ve anti-inflamatuar ilaçlar; kortikosteroidler ve nedokromil sodyumdur.

Bronkodilatör Tedavi

Astmalı olgular dışındaki amfizem ve kronik bronşitli KOAH olgularında hava yolu obstrüksiyonu genellikle irreversibl olup, sınırlı bir reversibilite göstermesine rağmen, bu olgularda bronkodilatörlerin kullanımı ile solunum fonksiyonlarının kısmi düzelmesi sağlanmıştır. Bu nedenle tedavide bronkodilatör ilaçlar geniş yer almaktadır. Bronkodilatör tedavi ile olgularda saptanan klinik düzelme her zaman solunum fonksiyon testlerine yansımaya bile tedavinin temel taşlarından olan bu ilaçlar birlikte veya tek başına kullanılabilirler.

b2 agonist sempatomimetik ilaçlar trakeadan terminal bronşiyollere kadar yer alan yüzey b2-reseptörlerini uyarmaktadırlar. Bu reseptörlerin uyarılması ile intrasellüler siklik adenozin monofosfat (CAMP) düzeyi artarken, protein kinaz A aktive olmaktadır. Bu aktivasyonu fosforilasyon ve hücre membranındaki potasyum ve kalsiyum kanallarının açılması izlemektedir (13). b2 agonistlerin bronkodilatör etkileri kadar vazodilatör etkileri, mukus sekresyonunu ve mukosilyer klirensi artırıcı özellikleri de vardır. Astmalı olgularda b2 agonistler en etkin kullanılan bronkodilatör ilaçlar olmalarına rağmen, KOAH'lı olgularda bu grup ilaçların bronkodilatör etkinliği astmada olduğu kadar belirgin değildir. Kısa etkili inhaler b2 agonistler etkileri çabuk başladığından semptomların hemen düzelmesi ve egzersizin neden olduğu dispnenin ortadan kalkmasını sağlamaktadırlar. Oral olarak kullanılan formlarının ise FEV1'de hafif bir artış sağlamakla birlikte egzersiz toleransını artırmadığı saptanmıştır. b2 agonistlerin dozunun dikkatle ayarlanması gerekir, yüksek dozlarda tremor ve diğer yan etkilerin ortaya çıkma oranı artmaktadır. Uzun etkili b2 agonist inhalerlerin KOAH'da kullanımı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Orta şiddette KOAH'lı olgularda uzun etkili b2 agonist salmeterolun dört hafta süre ile kullanımı sonucu, sabah ölçülen PEF değerlerinde artma, semptom skorlarında azalma, gereğinde kullanılan kısa etkili b2 agonist ihtiyacında azalma olduğu saptanmıştır (14).

Uzun etkili b2 ilaçlar anti-inflamatuvar etkinlikleri ve sürekli bronş dilatasyonu sağlamaları nedeni ile KOAH tedavisinde yer bulmaktadırlar.

KOAH'ın akut atağının tedavisinde b2 agonistlerle, antikolinerjiklerin etkinliğinin benzer olduğu saptanmıştır (15). Ancak b2 agonistlerin vazodilatör etkileri hipoksik vazokonstriksiyonu engellerken, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğini arttırmakta ve akut KOAH atağında PaO2'nin bir miktar düşmesine neden olmaktadır. Bu problem akut atakda b2 uygulanımı sırasında etkili bir oksijen tedavisi uygulanması ile çözülebilir. Ancak bu durumda da karbondioksit retansiyonu oluşmamasına dikkat edilmelidir. b2 agonist kullanımı sırasında geçici bir hipokalemi oluşabilir. Özellikle yaşlı ve iskemik kalp hastalığı olan KOAH'lı olgularda diüretiklerle birlikte b2 agonistlerin kullanımı serum potasyum düzeyini düşürebilir. Bununla birlikte düzenli b2 agonist kullanan olgularda ilacın metabolik etkileri azalmakta ve aritmi oluşumuna nadiren rastlanmaktadır (13).

Semptomları değişken olan hafif şiddetteki KOAH'lı olgularda kısa etkili b2 agonistlerin kullanımı önerilmektedir, ancak semptomların sürekli hal aldığı orta şiddette KOAH'lı olgularda tedaviye antikolinerjiklerinde eklenmesi gerekmektedir.

Büyük havayollarında kısmen küçük havayollarında bulunan düz kaslar kolinerjik sinirlerle innere edilir ve kolinerjik sinirler muskuranik reseptörler yoluyla refleks bronkokonstriktör etki göstermektedirler. Günümüzde halen kullanılmakta olan antikolinerjik ilaç ipratropium bromür selektif olmayıp M2 ve M3 muskuranik reseptörleri birlikte bloke etmektedir. Antikolinerjik inhaler ilaçların bronkodilatör etkinliği b2 agonistlere göre daha geç başlamakta ve daha uzun sürmektedir. İpratropium bromürün 5 yıl kadar uzun süreli kronik kullanımlarında solunum fonksiyon testlerinde ve FEV1 düşme hızında değişiklik yapmadığı saptanmıştır (16).

KOAH akut atakları sırasında antikolinerjikler etkin bronkodilatasyon sağlamakla birlikte bu etkileri b2 agonistlere göre daha geç başlamaktadır. b2 agonistlerin neden olduğu vazodilatasyonu yapmayan antikolinerjikler PaO2 azalmasına da neden olmamaktadırlar. İn hale antikolinerjiklerin mukosilyer klirensi etkilemediği gösterilmiştir, ipratropium bromürün emilimi düşük olduğundan sistemik yan etkileri de nadirdir.

Metilksantinlerin etki mekanizması çok iyi açıklanamamakla birlikte, fosfodiesterazı inhibe ederek intrasellüler adenosin monofosfat konsantrasyonunu artırdığı ve adenosin reseptörlerini inhibe ettiği bilinmektedir (13). Solunum sistemi kaslarının fonksiyonlarını artırmakta, solunum merkezini uyarmakta ve KOAH'lı olguların günlük yaşam aktivitelerini yapmalarını kolaylaştırmaktadırlar. Teofilinler kardiyak akut-put'u artırarak ve pulmoner vasküler direnci azaltarak, iskemik miyokardın perfüzyonunu artırmaktadırlar. Bu nedenle özellikle korpulmonale veya diğer kardiyak hastalıkları olan KOAH'larda kullanımları önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda teofilinlerin tek başlarına veya diğer bronkodilatörlerle birlikte kullanıldıklarında olguların solunum fonksiyonlarında düzelme sağladıkları, dispneyi azalttıkları ve hastanın yaşam kalitesini yükselttikleri gösterilmiştir (17-20).

Teofilinler diğer ilaçlara yanıt vermeyen olgularda tercih edilebilir veya kombine edilebilirler. Ancak teofilin toksisitesi açısından olguların serum teofilin düzeylerinin yakından izlenmesi gereklidir. Teofilin klirensinde olgular arasında büyük farklılıklar olduğu gibi klirens yaştan ve kullanılan çeşitli ilaçlardan etkilenmektedir. Yavaş salınımlı teofilinlerin gece oksijen desaturasyonunu ve nokturnal semptomları azalttığı saptanmıştır. KOAH akut ataklarında teofilin kullanımı tartışmalıdır ve inhalasyon tedavilerine ek bir yarar göstermediği saptanmıştır. Düzenli olarak oral teofilinleri kullanan olgularda akut atak sırasında i.v. aminofilin verilmesi toksik kan seviyelerinin oluşmasına neden olabilir (13).

Bronkodilatör ilaçların kombinasyonlarının KOAH'lı olgularda ilaçların etkinliklerini artıracakları düşünülmektedir. İlaçların birlikte kullanımları ile additif/sinerjik etkileri artırılabilir, havayollarında farklı etki mekanizmalarından yararlanılabilir, akciğer penetrasyon farklılıkları, etkilerinin oluşma süreleri ve oksijen farklılıkları nedeniyle birlikte kullanımları akılcı olabilir. İlaçları birlikte kullanan olgularda tek başına kullandıkları döneme göre subjektif bir iyileşme saptandığı bildirilmiştir. İnhalasyon bronkodilatörlerinin submaksimal dozlarda birlikte kullanımının her iki ilacın tek başına kullanımından daha etkili olduğu saptanmıştır (21).

Anti-inflamatuvar Tedavi

Kronik obstruktif akciğer hastalığı olan olgularda yapılan patofizyolojik çalışmalarda, periferik hava yollarının duvarında ve lumeninde kronik bir inflamasyonun sürdüğü ve küçük hava yollarının dış duvarını destekleyen elastik recoil'in kaybolduğu gözlemlenmiştir. Küçük hava yollarında gözlemlenen bu inflamatuvar olay, havayolu duvarında lenfositlerin, mononükleer hücrelerin, nötrofillerin sayısının artışı, duvarda bağ dokusu oranının artışı ve epiteldeki metaplazi ve hava yolunun duvarındaki ülserasyonlar, KOAH'ın hem başlangıç evresinde hem de seyirinde önemli rol oynamaktadır. KOAH'lı olgularda gözlemlenen bu inflamatuvar olaylar tedavide anti-inflamatuvar ilaçların yer almasına neden olmuştur. Günümüzde tedavide kullanılan en güçlü anti-inflamatuvar ilaç kortikosteroidlerdir.

KOAH'lı olgularda kortikosteroidlerin oral ve inhaler formlarının etkinliği üzerine çalışmalar devam etmektedir. KOAH'ın akut atağı döneminde standart tedaviye ek olarak sistemik kortikosteroid olan olguların FEV1 değerlerinde daha belirgin bir düzelme olduğu PaO₂'nin alveolo-arterial oksijen gradientinin ve solunum fonksiyon testi değerlerinin plaseboya göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Akut atak döneminde kullanılan steroidler semptomların daha çabuk düzelmesini sağlamaktadırlar.

Oral kortikosteroidlerin stabil KOAH'lılarda uzun süre kullanımı (10 mg/gün) ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu olgularda FEV1'in düşüş hızının yavaşladığı, FEV1'in sabit kaldığı, hatta yükselebildiği, ancak bu etkinin astmalı olgulardan farklı olarak 6-24 aylık tedavi sonrası ortaya çıktığı saptanmıştır (22-23). İnhalasyon steroidlerinin KOAH'lı olgularda etkinliğini araştıran çalışmalar halen devam etmektedir. Bugün KOAH tedavisinde oral kortikosteroidlerin akut atak sırasında tedaviye eklenmesi ve atak sonlanırken dozunun azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (3,4). Yüksek dozla tedavinin devam etmesi sistemik kortikosteroidlerin istenmeyen yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olacaktır.

Kortikosteroidlere göre daha az patent anti-inflamatuvar etkisi olan inhale nedokromil sodyumun KOAH'da kısa süreli kullanımı (10 hafta) ile ilgili yapılan bir çalışmada, ilacın KOAH'lılarda semptomları ve solunum fonksiyon testlerini etkilemediği saptanmış olmakla birlikte bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (24).

Mukolitik ve Antioksidanlar

KOAH'lı olgularda fizyoterapi ve rehidratasyonla mukus atılımının artırılması uzun yıllardan beridir tedavinin bir basamağını oluşturmaktadır. Mukolitik ve mukoregulator ilaçların tedavide yer alması ile balgam atılımının artacağı, böylece semptomların ve solunum fonksiyonlarındaki bozulmanın azalacağı düşünülmektedir (3,4). Bugüne kadar bu amaçla bromeheksine, ambroxol, glycerol, acetylcystein gibi bir çok mukolitik KOAH tedavisinde kullanılmıştır. N-acetylcystein (NAC) balgam viskozitesini azaltırken, balgam klirensini artırmaktadır (25). Hayvan deneylerinde NAC'ni sigaranın neden olduğu bronşiyal mukoz bezi hiperplazisini azalttığı saptanmıştır.

KOAH'da oksidan-antioksidan dengesinin oksidanlar lehine bozulmuş olmasından dolayı tedavi ve akciğerdeki antioksidatif aktivitenin (endojen antioksidan enzimleri artırarak, nonenzimatik antioksidanlar verilerek, akciğerdeki inflamatuvar hücrelerin sayısını veya aktivitesini azaltarak) artırılması amaçlanmaktadır (25). Nonenzimatik antioksidan aktivitenin diyetle sağlanması konusunda (vitaminler, selenyum, C vitamini) çalışmalar devam etmektedir.

Farmakolojik olarak kullanılan antioksidanlar ise thiol deriveleri ve NAC'dır. KOAH'lı veya kronik bronşitli olgularda NAC ve plasebonun etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, NAC tedavisi ile balgam viskozitesinin azaldığı, balgam volümünün arttığı, ekspektoramsiyonun kolaylaştığı ve arttığı, öksürük ve nefes darlığının azaldığı akut atak sıklığının azaldığı saptanmıştır. NAC'ın bu etkilerinin mukolitik mukoregulator mu, yoksa antioksidan etkisinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir.

Mukolitik ve antioksidanların KOAH'lı olguların özellikle semptomatik oldukları ve balgam çıkarmakta zorlandıkları dönemde kullanılmaları önerilmektedir.

Antibiyotikler ve Aşılalr

KOAH patogenezinde infeksiyonların yeri halen tartışmalıdır, ancak hava yollarında oluşan bakteriyel kolonizasyonun hastalığın ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir. KOAH olan olguların büyük bir bölümünde alt solunum yollarında Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis'in kolonizasyon oluşturduğu bilinmektedir. Bu bakterilerin hava yollarında inflamasyonun sürekliliğine neden olduğu ve epitele hasar verdiği ileri sürülmektedir. H. İnfluenzae mukusa yapışarak, epitel hücrelerine zarar vererek, çoğalmak için kendisine uygun ortam yaratmakta, salgıladığı bakteriyel toksinler mukozal hasarı artırarak kolonizasyona zemin hazırlamaktadır. H. İnfluenzae'nin eradikasyonu ile KOAH'ın ilerlemesinin engellenebileceği düşünülmektedir. KOAH'lı olgular yılda 1-4 kez (ortalama 1,5 kez) akut atak geçirmektedir. Akut atak döneminde olguların nefes darlığı, balgam çıkarma yakınmaları, balgamlarının miktar ve pürülansı artmaktadır. Bu akut atakların % 50'sinin infeksiyon kaynaklı olduğu, bu infeksiyonlarında % 30'unun virol, mycoplasma ve chlamidya arijinli olduğu tahmin edilmektedir.

Bu nedenle KOAH akut atak tedavisinde antibiyotiklerin yaygın olarak kullanıldığı gözlemlenmektedir. Antibiyotiklerin KOAH'lı olgularda akut atak döneminde balgam pürülan hale gelince 7-14 gün süre ile empirik olarak kullanılması önerilmektedir (4). İdeal olarak antibiyotiklerin KOAH akut atağının etkeni olabilecek mikroorganizmalar üzerinde etkili olması, uygun dozda yeterli süre kullanılması ve pahalı olmaması gerekmektedir (4,25). Empirik tedavide kullanılan antibiyotikler seçilirken bu ilaçlara karşı gelmişmiş olabilecek dirençte gözönüne alınmalıdır. KOAH akut atak dönemindeki infeksiyonların empirik tedavisinde genellikle önerilen antibiyotikler; amoksisilin, tetrasiklin, doksisisiklin, amoksisilin/klavulanik asit ve ikinci sırada ise yeni geliştirilen makrolidler, sefalosporinler ve kinolonlardır.

KOAH olan olgularda infeksiyonların profilaksisinde pnömokok aşılı ve influenza aşılılarının kullanımı önerilmektedir. İnfluenza aşılılarının özellikle bakım evlerinde kalan olgularda influenza-A epidemileri sırasında oluşan morbidite ve mortaliteyi azalttığı bu nedenle özellikle 60 yaşın üzerindeki olguların aşılması gerektiği vurgulanmaktadır. KOAH'lı olgularda immunostimulanların; OM-85BV (Broncho-Vaxom) ve Ribozomal İmmünoterapi±Ribomunyl) kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Oksijen Tedavisi

KOAH genellikle progressif bir hipoksemi ile birlikte ve hastalarda pulmoner hipertansiyon, polisitemi ve korpulmonale gibi komplikasyonların en önemli nedeni kronik hipoksemi. Akut hipoksemi arterlerde reversibl vazokonstrüksiyona, kronik hipoksemi ise damar düz kas hipertrofisi ile giden yapısal değişikliklere ve pulmoner hipertansiyona neden olur. Kronik hipoksemimin bir diğer etkisi ise artmış eritropoetin yapımı sonucu ortaya çıkan sekonder polisiteminin neden olduğu kan viskozitesi ve pulmoner vasküler direnç artışıdır. Bu durum kronik korpulmonale ve serebral perfüzyon bozuklukları ile sonuçlanmaktadır.

KOAH'lı olgularda uzun süreli oksijen tedavisi ile egzersiz performansı, günlük yaşam aktiviteleri artmakta, polisitemi, kardiyak ve nöropsikolojik fonksiyonlar düzelmekte, olguların vücut ağırlığı artmakta ve survileri uzamaktadır (3). KOAH olan olgularda, uzun süreli oksijen tedavisinin etkinliği üzerine yapılan iki uzun süreli çalışmada, bu tedavi ile mortalitenin azaldığı, pulmoner basınçların aynı kaldığı (plasebo grubunda artmıştır) (26), gün boyu verilen oksijen tedavisinin gece verilen tedaviden daha üstün olduğu ve hematokriti daha fazla azalttığı (27) saptanmıştır. Geçmişte oksijen tedavisinin solunum merkezi depresyonu ile hiperkapni ve respiratuar asidoz yapacağı düşünüldükten uzun süreli oksijen tedavisinde çekimser kalınmasına rağmen, günümüzde CO₂ retansiyonunun solunum merkezi depresyonundan çok ventilasyon/perfüzyon denge bozukluğundan dolayı oluştuğu kabul edilmektedir.

Gündüz hipoksemisi olan olgular genellikle uyku sırasında da hipoksemiktir. Bu olgularda uykunun neden olduğu hipoventilasyon ve gaz değişim anormalliklerinin giderilmesi için günlük kullanmakta olduğu sürekli oksijen tedavisine 1L/dak oksijen eklenmesi önerilmektedir (3).

İstirahatte normoksemik olup egzersizde hipoksemisi ortaya çıkanlara (PaO₂<50-55 mmHg) ve istirahatte hipoksemik olup egzersizde hipoksemisi artan hastalarda da uzun süreli oksijen tedavisi önerilmektedir.

Egzersiz sırasında metabolik gereksinim arttığından, verilen O₂ egzersiz performansını ve günlük aktiviteyi arttırmakta ve yorgunluğu gidermektedir. İstirahatte PaO₂< 60-65 mmHg, ve SaO₂; % 88-94 oranında tutan oksijen akımı 2L/dak ise, egzersizde bu akıma 1L/dak oksijen ilavesi gerekmektedir.

Uzun süreli oksijen tedavisi genellikle emniyetli bir tedavi olmasına rağmen oluşabilecek zararlar; oksijen toksisitesi, karbondioksit retansiyonu, doldurulma, taşınma ve kullanılma sırasında ortaya çıkabilecek kazalardır. Oksijen toksisitesi; serbest radikallerin oluşumu ve antioksidan enzimlerin yetersiz kalması sonucu, akciğer dokusunda oksidatif hasarın ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Karbondioksit retansiyonu karbondioksitin solunum merkezine etkisinin bozulduğu olgularda ortaya çıkmaktadır. Ancak düşük oksijen akım hızları ile bu komplikasyonun oluşumu engellenebilmektedir. Bu etki PaO₂ 60-65 mmHg arasında olacak şekilde oksijenin titre edilerek verilmesi ile engellenebilir (3). Uzun süreli oksijen tedavisinin kullanımı sırasında oluşacak kazaların başında yangın ve patlamalar gelmektedir, bu nedenle hastalar ve yakınları oksijen kaynakları yanında sigara içilmemesi konusunda uyarılmalıdırlar (3).

Oksijen tedavisi amacı ile yüksek basınçlı gaz oksijen (sıkıştırılmış gaz), sıvı oksijen ve oksijen konsantratörlerinden yararlanılabilir. Oksijen stabil KOAH'lı olgularda nazal kanüller, ağır hipoksemili olan olgularda inspirasyon havasındaki oksijen fraksiyonunun (F₁O₂) artırılması için yüz maskeleri ile verilebilir. Oksijen rezervuarlı kanüller (oksimizer ve Opendant kanül) tüp ve sıvı oksijen sistemlerinde oksijen sarfının azaltılmasını sağlar. Estetik nedenlerle yüzde kanül taşımak istemeyen olgularda hasta uyumunu ve hareket serbestliğini artırmak, oksijen tasarrufu sağlamak amacı ile transtrakeal katater uygulaması ile transtrakeal oksijen verme sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemde nazal oksijene göre % 37-58 oranında daha az oksijen gereksinimi vardır.

Medikal tedavileri düzenlenmiş stabil KOAH'lı olgularda uzun süreli oksijen tedavisinin P aO₂<55 mmHg ve S aO₂≤% 88 olması veya PaO₂'nin 55-59 mmHg ve S aO₂≥%89 halinde, korpulmonale ve/veya hemotokritin % 55'in üzerinde olması durumunda verilmesi önerilmektedir (3,28,29).

Eğer KOAH'lı olguda $P aO_2 > 60$ mmHg olmasına rağmen uykuda veya egzersizde ağır bir oksijen desaturasyonu oluşuyorsa oksijen uykusu ve egzersiz sırasında uygun bir şekilde ayarlanarak (0.5-1L/dak) verilmelidir (28,29). Bazı olgularda KOAH akut atak tedavisi sırasında uzun süreli oksijen kullanımı ihtiyacı olmakta, atak geçtikten bir süre sonra bu gereksinim ortadan kalkmaktadır. Oldukça pahalı bir sağlıtım yöntemi olan bu uzun süreli oksijen tedavisi indikasyonlarına karar verirken en az 2-4 hafta optimal tedavisini kullanan KOAH'lı olgu, otuz dakika oda havası solutarak dinlendirildikten sonra alınan arter kan gazında hipokseminin gösterilmesi gerekmektedir.

Pulmoner Hipertansiyonun Tedavisi

KOAH'lı olgularda genelde hafif ve orta derecede bir pulmoner hipertansiyon (PH) mevcuttur. Pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol oynayan faktörler hipoksik vazokonstriksiyon ve pulmoner damar yatağının amfizematöz destrüksiyonla kaybidir. KOAH'lı olgularda endotelten kaynaklanan ve pulmoner arterin gevşemesini sağlayan faktörlerin kaybı pulmoner damar vazomotor tonusunda değişikliğe yol açar.

KOAH'lı olgularda pulmoner arter basıncının (Ppa) hastalığın stabil olduğu dönemde 20-35 mmHg arasında değiştiği (istirahatte genellikle $Ppa > 20$ mmHg olduğu) saptanmıştır. Ancak akut atak sırasında, egzersizde ve uykuda pulmoner arter basıncı artabilir. Pulmoner arter basıncındaki akut artışlar olgular da sağ kalp yetmezliğinin gelişmesine yol açar. Bu nedenle sağ kalp yetmezliğinin gelişimini engellemek KOAH'da tedavinin basamaklarından biridir. Günümüzde pulmoner hipertansiyonun tedavisi amacıyla vazodilatör ilaçlar ve uzun süreli oksijen tedavisinden yararlanılmaktadır. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılacak vazodilatör ilaçların, sistemik değil pulmoner vasküler yatakta etkili olması, pulmoner arter basıncını düşürürken, kardiyak out-put'u artırması istenir. Bu amaçla tedavide kullanılan tek selektif pulmoner vazodilatör nitric oxide (NO)'dur. Stabil KOAH olgularında NO inhalasyonunun akut etkisi Ppa ve pulmoner vasküler rezistansta (PVR) düşmedir, ancak, uzun dönem kullanımına ait bilgi yoktur.

Gerek akut, gerekse kronik hipoksi pulmoner hipertansiyon gelişiminde en önemli faktördür. Akut solunum yetersizliğinde akut olarak ortaya çıkan hipoksi vazokonstriksiyona yol açarak Ppa'ını yükseltirken, kronik değişikliklerin oluşmasına dolayısıyla PVR'da ve Ppa'da artmay aneden olur. Uzun süreli verilen oksijen tedavisi hipoksemik KOAH'lıların sürvisini uzatırken, hemodinamide de düzelmeye yol açar. Uzun süreli verilen oksijen tedavisi pulmoner hipertansiyonun ilerlemesini engellerken birçok KOAH olgusunda Ppa'da düzelmeye sağlar. Bu amaçla oksijen tedavisinin günde 16-18 saat sürdürülmesi gereklidir.

Digoksinin sağ kalp yetmezliği gelişmiş olan olgularda sağ ventrikülün hemodinamisini etkilediği bilinmektedir. Digoksin sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmış olan KOAH olgularında, bu fraksiyonlarda artma sağlayarak sağ kalp yetmezliğinin tedavisine katkı sağlamaktadır. Ancak izole sağ kalp yetmezliği olan KOAH olgularında ilacın etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle tedavinin digoksin toksisitesi göz önüne alınarak dikkatle uygulanması gereklidir.

KOAH ve obstrüktif uyku apne sendromu birlikte olan olgularda (overlap sendromu) gündüz ve gece devam eden hipoksi, hiperkapni ve pulmoner hipertansiyonun tedavisinde noninvaziv mekanik ventilasyon (CPAP ve BIPAP) uygulamasına ek olarak günde 18 saat üzerinde uzun süreli oksijen tedavisi verilmesi önerilmektedir.

Mekanik Ventilasyon ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon KOAH olgularında hastalığın seyri sırasında akut atak döneminde veya stabil oldukları dönemde ihtiyaçları olan bir tedavi yöntemidir. Sık sık dekompanse olan, ileri derecede hiperkopni bulunan solunum yetmezlikli hastalarda evde uygulanan noninvaziv mekanik ventilasyon ile ataklar önlenebilir. Akut atak döneminde ise ventilatör desteğiyle solunum işi azaltılırken alveolar ventilasyon desteklenir.

Noninvaziv mekanik ventilasyon amacı ile günümüzde sürekli pozitif hava yolu basıncı sağlayan ventilatörler (CPAP) veya inspirasyonda ve ekspirasyonda pozitif hava yolu basıncı sağlayan ventilatörler (BIPAP) KOAH olgularında en sık kullanılanlardır. Medikal tedavi ile düzeltilemeyen ileri derecede hiperkapnisi olan olgular, şiddetli nokturnal nefes darlığı bulunan veya solunum kas güçsüzlüğü olan hastalar bu tedaviden en çok yarar görenlerdir.

Pulmoner Rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyonun amacı; hastalara mümkün olan en yüksek fonksiyonel kapasiteyi kazandırırken, günlük aktivitelerini başka kişilere bağlı olmadan yapmalarını sağlamak, hastaların hastalıkları konusunda bilgilendirilerek semptomlarını tanımlarını ve tedaviye aktif katılmalarını sağlamak, hastalığın borbidite ve mortalitesini azaltırken hastanın yaşam kalitesini yükseltmektedir. Rehabilitasyon programları, medikal tedaviye rağmen semptomları devam eden, her yıl birkaç kez bu nedenle hastaneye yatırılan, yaşam kaliteleri ve solunum fonksiyonları sınırlanmış KOAH olgularına uygulanmalıdır.

Rehabilitasyon programları multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve eğitim, egzersiz çalışmaları (alt ve üst ekstremitte egzersizleri, inspiratuar solunum kas egzersizleri), fizyoterapi (postür drenaj, kontrollü solunum teknikleri; büzülmüş dudak ile solunum ve diafragmatik solunum), ergoterapi, eğitim, psikososyal destek ve beslenme desteğini içerir. Hastalarla birlikte ailelerinin de katıldığı pulmoner rehabilitasyon programlarının KOAH olgularının yaşam kalitesini yükselttiği, semptomlarını azalttığı, egzersiz kapasitesini artırdığı görülmüştür.

Beslenme

KOAH olgularının % 20-30'unda kilo kaybı saptanırken, genelde kilo fazlalıkları da kilo kaybı kadar önemli bir sorundur. Kilo kaybı olan olgular genellikle zaten yağ içermeyen kas dokularını kaybetmektedirler. Bu olguların egzersiz kapasitelerinin azaldığı ve mortalitelerinin arttığı saptanmıştır. Kilo kaybı olan hastalara ideal vücut ağırlıklarına ulaştırmak için kalori desteği verilirken, Co2 üretiminde artışa yol açacak yüksek karbonhidratlı ve yüksek kalorili dietlerden kaçınılması gereklidir. Kilo kaybı olan KOAH olgularında nütrisyonal desteğin vücut ağırlığını artırdığı, solunum fonksiyonlarında düzelmeye sağladığı gösterilmiştir.

Fazla kilolu KOAH olgularına yaklaşım ise diğer şişman kişilerde olduğu gibi ideal vücut ağırlıklarına ulaşmalarını sağlamaktır.

Cerrahi Girişimler

KOAH olgularında cerrahi girişimler morbidite ve mortalitede artışa neden olabilirler, bu nedenle operasyon öncesi risk ve yarar oranı değerlendirilmelidir (3). Özellikle kardiyotorasik ve üst abdomen cerrahisi öncesi orta ve ağır derecede KOAH olgularında preoperatif değerlendirme çok önemlidir. Bu grup olguda operasyonun lokalizasyonu diafragmadan ne kadar uzaksa (oftalmik, otorinolarenjiyal, ortopedik) operasyon sonrası komplikasyon oranı azalır. Üst abdomen cerrahisinin postoperatif komplikasyonları ise orta ve ağır derecede KOAH olgularında şişmanlık ve sigara içme durumlarında artar. KOAH olgularında eğer solunum fonksiyonları ileri derecede etkilenmediyse bronkoskopinin komplikasyonu azdır. Cerrahi girişimden en az sekiz hafta önce sigara bırakılmalı ve hava yolu obstrüksiyonu etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. KOAH hastaları analjezik ve anestezi ilaçlarının solunumu baskılayan etkilerine daha duyarlıdır. Bu olguların postoperatif dönemde yakından izlenmesi gereklidir.

KOAH olgularında büyük çaplı bir torasik girişim öncesi solunum fonksiyon testleri ve diffüzyon kapasitesi değerlendirilmesi rutin olarak yapılmalıdır. Diagnostik veya terapatik amaçlı yapılan torakoskopi, torakotomiye göre daha iyi tolere edilebilen bir girişimdir. Torakotomi sonrası ise olgularda solunum fonksiyon testlerinde birkaç ay süren geçici bir kötüleşme, vital kapasitede % 30 düşme saptanabilir. Akciğer rezeksiyonu yapılan olgularda ise rezeksiyonun genişliğine bağlı olarak solunum fonksiyonlarında kalıcı değişiklikler oluşur. Postoperatif solunum yetmezliği ve mortaliteden

kaçınmak için cerrahlar KOAH olgularında mümkün olduğu kadar küçük akciğer volümlerini rezeke etmelidirler. $FVC \leq$ beklenenin % 50'si $FEV1 \leq 2$ L veya $FEV1 \leq$ beklenenin % 50'si, $MVV \leq$ beklenenin % 50'si ve TL, $CO \leq$ beklenenin % 60'ı olan KOAH olguları göğüs cerrahisi açısından yüksek risk grubundadırlar (30). Bu olgularda daha ileri incelemeler yapılması gereklidir.

Postoperatif solunum fonksiyonlarının tahmini için kantitatif akciğer sintigrafileri (ventilasyon veya perfüzyon radyonükleid görüntülemesi) kullanılabilir. Hesaplanan post-operatif $FEV1$ 'in beklenenin % 40'ının üzerinde olması akciğer rezeksiyonu için riskin göreceli az olduğunu düşündürür. Maksimal oksijen uptake'in ($V1O2max$) preoperatif değerlendirilmesi postoperatif pulmoner komplikasyonların (POPK) gelişme riski hakkında bilgi verebilir. $V1O2max > 20$ ml/kg/dakika olan olgularda operasyon oldukça emniyetli olarak düşünülürken, $V1O2max < 15$ ml/kg/dakika olan olgularda POPK ve solunum yetmezliği gelişme riski artmıştır (31).

Solunum Fonksiyonlarını Düzeltmeye Yönelik Cerrahi Tedavi

Akciğer dokusuna baskı uygulayan büyük büllerin rezeksiyonu KOAH olgularında ağır dispnenin düzelmesine katkı sağlayabilir (3). Uygun hastaların seçimi akciğer volüm küçültme operasyonlarının başarısını artırır. Amfizeme bağlı olarak ağır semptomatik hava yolu obstrüksiyonu bulguları olan, belirgin torasik hiperinflasyonu olan, amfizemin heterojen dağılım gösterdiği ve torasik cerrahiye kaldıracak düzeyde kardiyak fonksiyonları yeterli olan olgular akciğerde volüm küçültme operasyonları için uygun aday sayılabilirler. Olguların 6 ay önceden sigarayı bırakmış olmaları ve pulmoner rehabilitasyon programlarını tamamlamalarına rağmen durumlarının değişmemiş ve yetersizliklerinin devam ediyor olması gerekir. Operasyona aday olgularda hava yolu obstrüksiyonu bulgusu ($FEV1$ 'in beklenenin % 35'inden küçük olması) ve total akciğer kapasitesi, rezidüel volüm ve fonksiyonel dezidüel kapasitede artışla da saptanabilen torasik hiperinflasyon bulgusu olması gereklidir. Bu olgularda diffüzyon kapasitesi ve tek nefes transfer faktör amfizeme bağlı olarak düşmüştür (31).

Akciğer volüm küçültme operasyonu sonrası olguların semptomlarında, $FEV1$, FEVC ve arter kan gazları değerlerinde düzelmeye sağlanabilir. Operasyonun komplikasyonları; pnömoni (%9-22), solunum yetmezliği (% 2.5-13) ve tekrar cerrahi operasyon (%2.5-10.5)'dur. Erken ve geç mortalite oranları ise sırası ile % 2.4-7 ve %4-17 arasında değişmektedir.

Akciğer transplantasyonu ise son dönem amfizemli olgular (end-stage) ve eksersiz toleransı, yaşam kalitesi giderek kötüleşen olgular için bir seçenektir. Bu olgularda tek veya iki akciğerin transplantasyonu yapılabilir. İki akciğer transplantasyonunun fonksiyonel sonuçları tek akciğer transplantasyonundan daha iyi olması nedeni ile bu operasyon daha genç hastalar için önerilir. Ancak operasyonun pahalılığı, donör bulma güçlüğü ve hayat boyu immunsupresyon gerekliliği uygulanımı zorlaştırmaktadır (3). Postoperatif erken dönemde infeksiyonlar geç dönemde ise rejeksiyon mortalite nedenleridir (31). Amfizemli olgularda akciğer transplantasyonu sonrası 3 aylık sürvi % 80, bir yıllık sürvi % 65, beş yıllık sürvi % 50 olarak bildirilmiştir (32).

KOAH Olgularında Hava Yolculuğu

Ağır solunum problemi olan hastalarda hava yolu ulaşımının bazı riskleri vardır. KOAH olgularında hava yolculuğu sırasında yüksekliğe bağlı olarak hipoksi artabilir. Bu nedenle akut atağın iyileşme döneminde olan olgularda, eşlik eden diğer hastalıkları olanlara, hiperkapnik hastalara ve önceki uçuşlarında solunum problemi yaşamış olan KOAH olgularına, yüksekliğe bağlı gelişebilecek hipoksinin tahmini için hipoksik gaz inhalasyon testi yapılabilir (30). Normokapnik olgularda $PaO2 > 70$ mmHg ise uçuş sırasında ek oksijene ihtiyaçları yoktur. Normokapnik fakat $PaO2 \leq 70$ mmHg olgularda ek oksijen tedavisi verilmeli ve seyahat sırasında olguların $PaO2$ 'si \geq mmHg'nin üzerinde tutulmalıdır (30). Hiperkapnik olgularda ise hipoksi-yükseklik situmulasyon testi yapılmalıdır. Evde sürekli oksijen tedavisi alan olguların uçuş sırasında da bu tedavisi devam etmelidir. Hava yolculuğunun relatif kontrendikasyonları arasında, ağır hipoksemiye yol açabilecek durumlar (bronkospazm atağı, ağır dispne, ağır anemi, instabil kardiyak hastalık), solunum fonksiyonlarının kötüleşmesi ($PaCO2 \geq 50$ mmHg, $PaO2 \leq 50$ mmHg, TL, $CO \leq$ beklenenin % 50'si, $VC \leq$ beklenenin % 50'si olması), basınç değişikliklerinden kötü etkilenebilecek olan koşullar (akciğer kistleri, pnömotoraks,

pnömomediastinum) ve ilerlemiş ağır KOAH sayılabilir (30). Ancak stabil durumda olan pek çok KOAH olgusu emniyetle hava yolculuğunu tamamlayacaklardır.

KAYNAKLAR

1. Tatlıcıoğlu T, Arıcan T. Tedavi: (Ed) Tatlıcıoğlu T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Derneği KOAH Bilimsel Kolu, Toraks Derneği Ankara Şubesi, Ankara 1996; 23-37.
2. Vermeire P. Guidelines on management of COPD. Eur Respir Rev 1997; 7(45): 227-229.
3. Celli BR. ATS standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Rev 1996; 6(39): 276-281.
4. Siafakas NM. ERS consensus statement: optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Rev 1996; 6(39): 270-275.
5. Buist AS. Risk factors for COPD. Eur Respir Rev 1996; 6(39): 253-259.
6. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationship between cigarette smoking and ventilatory function. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 195-205.
7. Jarvis MJ. Smoking cessation. Eur Respir Rev 1997; 7(45): 230-234.
8. Schwartz JL. Methods of smoking cessation. Med Clin North Am 1992; 76(2): 451-476.
9. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J. Measuring the heaviness of smoking: Using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. Br J Addict 1989; 84: 791-799.
10. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström K-O. The Fagerström test for nicotine dependence. A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991; 86: 1119-1127.
11. European Medical Association Smoking or Health (EMASH). Guidelines on smoking cessation for general practitioners and other health professionals. Monaldi Arch Chest Dis 1997; 52: 282-284.
12. Russel MAH, Satbleton JA, Feyerabend C, et al. Targetting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches. Br Med J 1993; 306: 1308-1312.
13. Rees PJ. Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998; 7: 135-149.
14. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double-blind placebo-controlled, crossover study. Thorax 1995; 50: 750-754.
15. Karpel JP. Bronchodilator responses to anticholinergic and beta-adrenergic agents in acute and stable COPD. Chest 1991; 99: 871-876.
16. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. JAMA 1994; 272: 1497-1505.
17. Mahler DA, Matthay RA, Synder PE, et al. Sustained release theophylline reduces dyspnea in non-reversible obstructive airway disease. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 22-25.
18. Mc Kay SE, Howie CA, Thomson AH, et al. Value of theophylline in the treatment of patients handicapped by chronic obstructive lung disease. Thorax 1993; 48: 227-232.
19. Umut S, Gürocak B, Yıldırım N ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında oral uzun etkili teofilinin bronş-genişletici etkisi. TÜSAD XVII. Ulusal Kongresi 25-29 Eylül 1989, İzmir, Solunum 14: 76-79.
20. Çobanlı B, Tulunay C, Yazıcı N. Uzun etkili teofilinlerin kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda kullanımı. TÜSAD XVII. Ulusal Kongresi, 25-29 Eylül 1989, İzmir. Solunum 14: 69-7.
21. Combivent Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone: an 85 day multicenter trial. Chest 1994; 105: 1411-1419.
22. Postma DS, Steenhuis EJ, Weele vander LTH, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: Can corticosteroids slow down progression? Eur J Respir Dis 1985; 67: 56-64.
23. Postma DS, Peter I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic air-flow obstruction. Can corticosteroids slow down progression? Eur Respir J 1988; 1: 22-26.
24. De Jong JW, Postma DS, Vander Mark ThW, Koeter GH. Effects of nedocromil sodium in the treatment of non-allergic subjects with chronic obstructive pulmonary diseases. Thorax 1994; 49: 1022-1024.
25. Larsson L, Lode H, Roloff J. Use of antibiotics, antioxidants, mucolytics and vaccines in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998; 7: 163-168.
26. Medical Research Council Working Group. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis, and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. Lancet 1981; 1: 681-685.
27. Medical Research Council Working Group. Continuous of nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Ann Intern Med 1980; 93: 391-398.
28. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1995; 8: 1398-1420.
29. Tzanakis N, Nitrouska I, Siafakas NM. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998; 7: 169-179.
30. Bouros D, Tzanakis N. Evaluation of chronic obstructive pulmonary disease patients for air travel and surgery. Eur Respir Mon 1998; 7: 278-287.
31. Corris PA, Higenbottam T, Goldstraw P. Surgical treatment for diffuse emphysema. Eur Respir Mon 1998; 7: 288-296.
32. Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, et al. The registry of the international society for Heart and Lung Transplantation Thirteenth Official Report 1996. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 655-674.