



doi • 10.5578/tt.8975

Tuberk Toraks 2015;63(2):111-131

Geliş Tarihi/Received: 01.02.2015 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 04.02.2015

DERLEME
REVIEW

KOAH ve astımda atak

Nurhayat YILDIRIM¹
Tunçalp DEMİR¹
Bilun GEMİCİOĞLU¹
Esen KIYAN²
Kıvılcım OĞUZÜLGEN³
Mehmet POLATLI⁴
Sevgi SARYAL⁵
Abdullah SAYINER⁶
Arzu YORGANCIOĞLU⁷
Sevim BAVBEK⁸
Gülfem E. ÇELİK⁸
Hakan GÜNEN⁹
Dilşad MUNGAN⁸
Elif ŞEN⁵
Haluk TÜRKTAS³
Fusun YILDIZ¹⁰

- ¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- ¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Cerrahpaşa Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey
- ² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- ² Department of Chest Diseases, Faculty of Istanbul Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey
- ³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- ³ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey
- ⁴ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
- ⁴ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey
- ⁵ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- ⁵ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey
- ⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
- ⁶ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey
- ⁷ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
- ⁷ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey
- ⁸ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
- ⁸ Division of Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey
- ⁹ Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
- ⁹ Clinic of Chest Diseases, Sureyyapasa Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey
- ¹⁰ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
- ¹⁰ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey

ÖZET

KOAH ve astımda atak

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım, ataklarla seyreden hava yollarının hastalıklarıdır. Ataklar her iki hastalıkta da hastalığın doğal seyrini etkilemektedir. KOAH atakları enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Enfeksiyon dışı

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Nurhayat YILDIRIM
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL-TURKEY
e-mail: nurhayatyil@hotmail.com

nedenler; başlıca çevresel faktörler (iç ve dış ortam hava kirliliği, mevsimsel değişiklikler), kardiyovasküler hastalıklar, astım-KOAİ “overlap” sendrom varlığı, KOAİ-obstrüktif uyku apne “overlap” sendrom varlığı, pulmoner emboli, gastro-özefageal reflü, anksiyete-depresyon, pulmoner hipertansiyon olması gibi diğer faktörlerdir. Astım atakları, tetikleyen etkenlere maruziyet, viral enfeksiyonlar, tedavinin hasta veya hekim tarafından aksatılması veya yetersiz verilmesi ile ortaya çıkar. Sigaranın bırakılması, enfeksiyonların önlenmesi, uzun etkili antikolinergik, uzun etkili β_2 agonist, inhaler kortikosteroidler, fosfodiesteraz-4 inhibitörleri, mukolitikler, profilaktik antibiyotikler KOAİ akut ataklarının önlenmesinde etkili olabilir. Astımda tetikleyen allerjen, viral enfeksiyonlardan korunma, mesleki ajanlar, çevre kirliliğinden sakınma, komorbid hastalıkların tedavisi ile atak oranlarında azalmalar sağlanabilmektedir. Etkin tedaviler verilmesi; inhaler steroidler ve kombine tedaviler atakların önlenmesinde en etkin tedavi ajanlarıdır. Hasta eğitimi ve hasta ile işbirliği; etkin bir tedavi verilerek hastaya düzgün tedavisinin kullanımının gereği, inhaler tekniği öğretilmeli ve eline yazılı eylem planı verilerek yakınmaları başlayınca yapması gerekenler yazılarak aktarılmalıdır. KOAİ ve astım atak tedavisinin temeli yoğun bir bronkodilatör tedavidir. Buna paralel olarak, atakta yangıya yönelik steroid tedavileri de, hastanın durumuna göre, devreye sokulur. Ayrıca atağa neden olan soruna (enfeksiyon, hava kirliliği, emboli vb.) özgül tedavi ve uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Atak, KOAİ, astım

SUMMARY

Acute exacerbation in COPD and asthma

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma are airway diseases with acute exacerbations. Natural course of both disease are affected by exacerbations. COPD exacerbations may be caused by infections and other causes; indoor and outdoor pollution, cardiovascular diseases, asthma-COPD overlap syndrome, COPD- obstructive sleep apnea syndrome, pulmonary embolism, gastro-oesophageal reflux, anxiety-depression, pulmonary hypertension. Exposure to triggering factors, viral infections, treatment insufficiency may cause asthma exacerbations. Smoking cessations, prevention of infections, long-acting anticholinergics, long-acting β_2 agonists, inhaled corticosteroids, phosphodiesterase-4 inhibitors, mucolytics, prophylactic antibiotics can be effective on the prevention of COPD exacerbations. Asthma exacerbations may be decreased by the avoidance of allergens, viral infections, occupational exposures, airpollution, treatment of comorbid diseases. Effective treatment of asthma is required to prevent asthma exacerbations. Inhaled steroids and combined treatments are the most effective preventive therapy for exacerbations. Patient education and cooperation is an element of the preventive measures for asthma attacks. Compliance to therapy, inhalation techniques, written asthma plans are required. The essential of COPD and asthma exacerbation treatment is bronchodilator therapy. Steroids are also implemented to the therapy, targeting the inflammation. Specific treatments of the cause (infection, airpollution, pulmonary embolism etc.) should be administered.

Key words: Exacerbation, COPD, asthma

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) ve astım ataklarla seyreden hava yollarının hastalıklarıdır. Ataklar her iki hastalıkta da hastalığın doğal seyrini etkilemektedir.

Son GOLD strateji raporunda KOAİ'nin değerlendirilmesinde ataklara ayrı bir önem verilmiştir. Raporda “Ataklar ve komorbiditelerin KOAİ’te ağırlığı belirleyen en önemli etkenler” olduğu belirtilmiştir. Ataklar solunum fonksiyonlarındaki kaybı hızlandırdığı, yaşam kalitesini bozduğu ve mortaliteyi arttırdığı için atakların değerlendirilmesi hastalığın kötü gidişatının belirlenmesiyle aynı anlama gelmektedir (1). GOLD’a göre yeni KOAİ evrelemesi de temel olarak risk ve semptomların belirlenmesi üzerine kurgulanmıştır. Bu değerlendirmede risk analizi solunum fonksiyonlarına göre ya da atak sayısına göre yapılmaktadır. Hastanın son yılda hiç atak geçirmemesi ya da hastaneye yatış gerektirmeyen bir atak geçirmesi düşük risk, iki ve daha fazla atak geçirmesi ya da hastaneye

yatış gerektiren en az bir atak geçirmesi ise yüksek risk olarak kabul edilmektedir. 2014 strateji raporu tedavi hedefleri içinde atakların önlenmesi ve tedavisini saymaktadır (1).

Astımda da tedavi hedefi atakların önlenmesidir. Astım rehberleri atakları, kontrolün bozulmasından ayırmaktadır.

Bu yazıda atak başlığı bulunsada alevlenme, akut astım, akut KOAİ atağı şeklinde isimlendirmeleri aynı anlamda kullanılmaktadır. Bu durum pek çok dilde görülmektedir. İngilizcede “attack, exacerbation, acute severe asthma, acute COPD exacerbation, flare-up, episode,...” şeklinde farklı terminolojilerle anlatılmaktadır. Bu metinde atak terimi kullanılması tercih edilmiştir.

ATAK TANIMI

KOAİ

KOAİ atak tanımında biri “semptom temeline dayanan”, diğeri semptomla birlikte atak nedeniyle hastaya uygulanan tedavi veya hastaneye yatış şeklinde

“olaya dayanan” iki farklı yaklaşım öne sürülmüştür (2). Semptomatik tanımlamada “solunum semptomlarında tıbbi tedavi gerektirecek boyutta kötüleşmenin olması” ve daha sonra öne sürülen olaya dayalı atak tanımında “hastanın stabil durumunda günlük olağan değişikliklerin ötesinde ve hastanın altta yatan KOAH tedavisine ek tedavi gerektiren akut gelişen olaylar” temel alınmaktadır (2).

GOLD 2014 strateji raporunda, KOAH atak hastanın solunumsal semptomlarında günlük olağan değişikliklerin ötesinde ve tedavide değişiklik gerektirecek boyutta kötüleşme ile karakterize akut olay olarak tanımlanmıştır (1). Fakat bu tanımlama, spirometri dikkate alınmadığında veya gerçek atak olmadığında birçok hastanın risk grubunda yoğunlaşacağı düşüncesi nedeniyle tartışmaya açıktır. Diğer bir problem, bu tanımın kanıta dayalı çalışmalarda henüz yer almamasıdır.

Astım

Türk Toraks Derneği 2014 Astım Tanı ve Tedavi Rehberinde astım atağı “Astımlı hastalarda ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hırıltılı/hışıltılı solunum, solunum güçlüğü ya da göğüste tıkanıklık gibi yakınmaların ortaya çıkması ve bunlara FEV₁, PEF azalması gibi solunum fonksiyonlarında bozulmaların eşlik etmesi” şeklinde tanımlanmıştır (1). ERS-ATS 2009 ortak raporunda “Hastanın ek tedavi ihtiyacı olacak kadar semptom artma dönemleri” şeklinde belirtilmiştir (3). Fransa’dan bir grup yazar tarafından ise “Astım hastasının klinik kontrol kriterlerinde ve fonksiyonel verilerinde bazale dönmeksizin iki gün boyunca bozulma olması ve tedavi gerektiren durum” astım atağı olarak tanımlanmıştır (4). GINA Rehberinde “Astımlı hastada nefes darlığı, öksürük, hırıltılı solunum, göğüste baskı hissi gibi yakınmalarının ilerleyen artışı ve solunum fonksiyonlarında ilerleyen azalmalar olup, hastalığın gidişinde bozulma saptanması ile tedavi değişikliği gerektiren durum” astım atağı olarak tanımlanmıştır (5).

ATAK KRİTERLERİ

KOAH

Bugüne kadar KOAH’ta atak varlığını ve ağırlığını ortaya koyan yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip belirlenmiş ideal bir biyolojik belirteç tanımlanmamıştır. Temel atak semptomları ile birlikte değerlendirildiğinde 36 biyolojik belirteç arasında CRP’nin KOAH alevlenmelerini doğrulamada diğerlerine göre daha etkili olduğu görülmüştür (6). Serum CRP seviyesi > 3 mg/L olan KOAH olgularında, hastaneye

yatış ve ölümlerin CRP seviyesi < 3mg/L olanlardan yüksek bulunması atak şiddeti konusunda bilgi verebileceğini düşündürmektedir (7).

Prokalsitonin pahalı bir yöntem olmakla birlikte, serum düzeyi bakteriyel nedenlere bağlı ataklarda arttığı için viral nedenlerden ayırt etme ve antibiyotik kararında yararlı olabilir. 2012’de Cochrane meta-analizinde, KOAH ataklarının da dahil edildiği akut solunum infeksiyonlarında prokalsitonin kullanıldığında mortalite veya tedavi başarısızlığında artış olmadan antibiyotik kullanımında azalma olduğu bildirilmiştir (8).

Önceden atak öyküsü olmasa bile CRP, fibrinojen ve lökosit sayısının arttığı hastalarda, atak riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (9). Son yıllarda yapılmış çalışmalarda, KOAH atak ağırlığının değerlendirilmesinde fibrinojen ve mikroalbuminürinin önemli olabileceği ileri sürülmüştür (10-13). Stabil ancak duyarlı durumdaki hastada tetikleyicilerle havayolu mikrobiumu değişerek atak semptomları ortaya çıkmaktadır (14). Her atak gelecek ataklar için havayollarını daha duyarlı hale getirdiğinden, atak sıklığı ve şiddeti gideerek artmaktadır (15). Faktör ve küme analizleri ile klinik fenotipleri öngören en önemli biyolojik belirteçlerin bakteriyel olaylarda balgamda IL-1b, virüs ilişkili olaylarda kanda CXCL10 (IP-10), eozinofilik ataklarda periferik kan eozinofilisi olduğu bildirilmiştir (16).

Astım

Astım ataklarında kriterler semptom skoru (gündüz ve gece), PEF veya FEV₁’de düşme, PEF variabilitesinde artma, kısa etkili beta 2 kullanımı ve acile başvuru olması ve hastane yatışıdır (3). Bazı rehber ve derlemelerde ise daha geniş genel görünüm ve fizik muayene bulgularını da içeren ağırlığa göre değişen tanımlamalar yapılmıştır (4,5,17-19).

ATAK SINIFLANMASI

KOAH

Semptomlara göre atak sınıflaması; KOAH’ta Anthonisen sınıflaması nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansındaki artış şeklinde üç temel özelliği dikkate alır. Ciddi ataklarda nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış şeklinde üç temel özellik varken (Grup 1), orta derecede bir atakta (Grup 2) bunlardan ikisi yer alır. Hafif bir atakta (Grup 3) ise, bu üç özellikten birine eşlik eden, yakın zamanda üst solunum yolu infeksiyonu veya ateş veya “hışıltılı solunum, öksürük, solunum hızı

veya nabız hızında artma" gibi özelliklerden en az biri söz konusudur (20,21).

Ek tedavi gereksinimine göre atak sınıflaması: Hafif (mevcut ilaçlarının kullanımında artış), orta (atak sırasında antibiyotik ve/veya sistemik steroid kullanımı) ve ciddi KOAH atakları (hastaneye yatış gerektiren atak) olarak sınıflandırılmaktadır.

Atak sıklığına göre: Hastalık ilerlediğinde ataklar daha sık ve şiddetli olmakta ve atak sıklığı, KOAH'lı hastanın yaşam kalitesinin daha da düşmesi ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, benzer hava akımı kısıtlılığı olan hastalarda atak sıklığı bireyler arasında farklılık göstermektedir. Gerçekten de bazı hastalarda solunum fonksiyonlarından bağımsız olarak atak sıklığının daha fazla olması (≥ 2 atak/yıl, evre 2 KOAH) ve gelecek atakları öngören en önemli belirleyici kriterin önceki atak öyküsü olması nedeniyle bu grup hastalar "sık ataklı fenotip" olarak tanımlanmıştır (22).

Astım

Astım atakları çeşitli şekilde sınıflanabilirler.

Gelişim süresine göre: Astım atakları hızlı gelişen ve yavaş gelişen olarak ikiye ayrılabilir. Hızlı gelişen ataklar birkaç saatte en üst seviyeye varır. Bunlarda CD8 lenfosit ve nötrofil hakimiyeti söz konusudur (23). Esas sorun inflamasyon kadar düz kas kasılmasının varlığıdır. Yavaş gelişenler birkaç gün içinde, ortalama 3-7 günde en üst seviyeye gelip, yine bu sürelerde düzelir. Bunlarda CD4 lenfosit ve eozinofil hakimiyeti vardır (23).

Atak sıklığına göre: Yılda ≥ 2 atak geçiren hastalar sık atak geçiren fenotip olarak sınıflandırılmıştır (24).

Atak zamanına göre: BIOAIR çalışmasında üç grup ortaya konmuştur. İlkbahar ataklılar: Nisan, Mayıs, Haziran döneminde, yılda bir veya daha fazla atak geçirenler; Sonbahar ataklılar: Ekim, Kasım, Aralık döneminde, yılda bir veya daha fazla atak geçirenler; Mevsimsiz ataklılar: Önceki belirtilen aylar dışında yılda minimum bir atak geçirenler şeklindedir (24).

Ağırlığına göre ataklar: ERS/ATS ortak raporunda çalışmalarda atak kavramının sadece orta ve ağır atakları tanımladığı vurgulanarak, ağır-ciddi atakların; en az 3 gün sistemik kortikosteroid gerektiren veya kortikosteroid verilerek hospitalizasyon ve acil başvurusu oluşturan, orta atakların ise en az iki gün süreyle semptom ve/veya akciğer fonksiyonlarında kötüleşme, kurtarıcı ilaç ihtiyacında artışa neden olan ama kortikosteroid başlama ve/veya hastaneye başvurma gerektirmeyen olarak tanımları yapılmıştır (3). TTD 2014 ağırlığına göre atak sınıflaması ise Tablo 1'de gösterilmiştir.

GINA 2014 rehberinde ataklar şiddetine göre, hafif-orta ve ağır olarak ikiye ayrılmıştır. TTD rehberindeki orta ve ağır atak tanımları GINA rehberi tanımları ile örtüşmektedir.

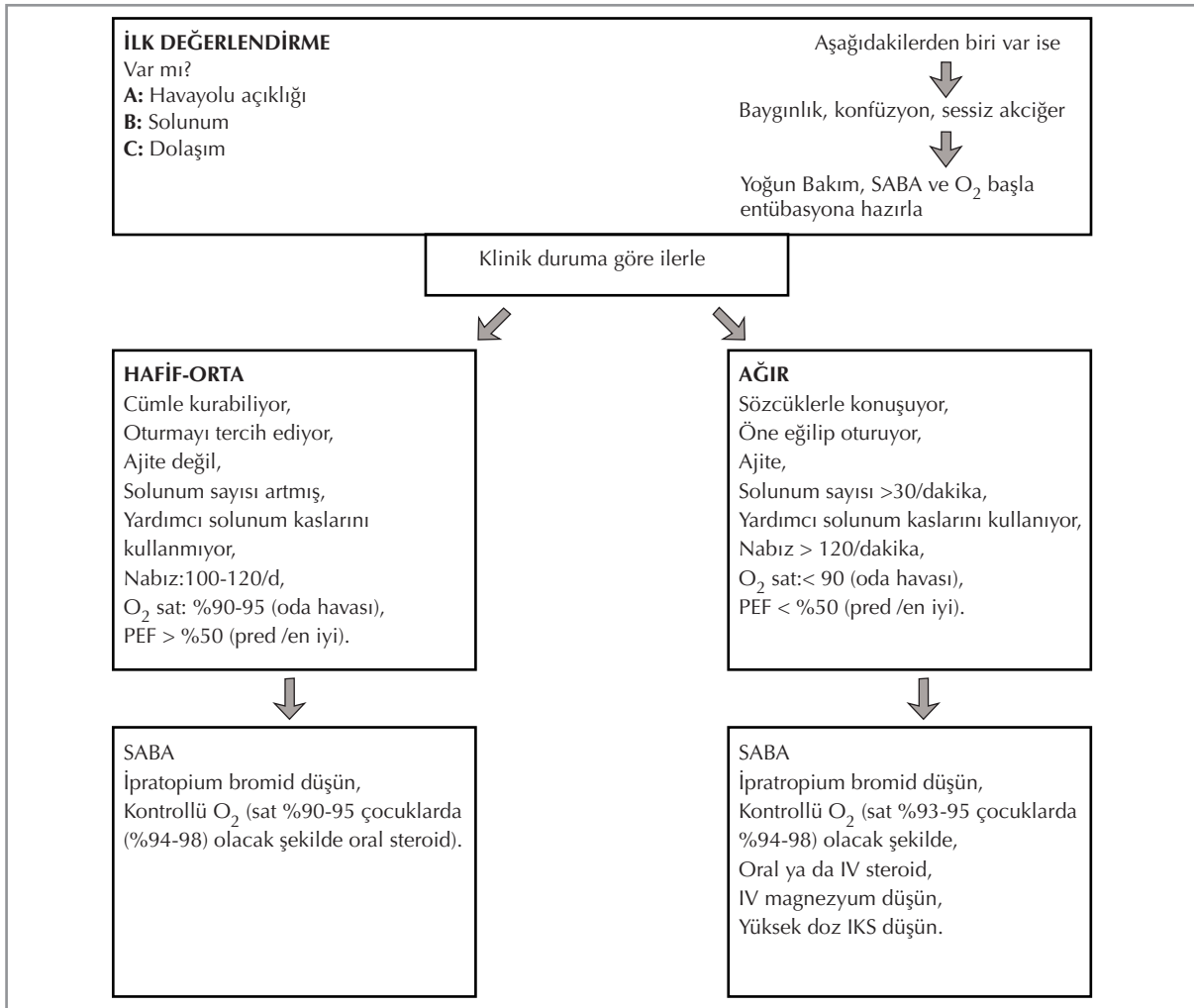
Özel terminolojili ataklar:

"Status astmatics"; yirmi dört saatten uzun süren, ağır, hayatı tehdit eden astım ataklarının genel terminolojisi olarak kullanılmıştır, hızlı etkili beta agonistlere cevapsız, yoğun mukus artışı saptanan, hızlı veya yavaş başlayabilen ataklardır (25-27).

"Brittle" astım; sıklığı %0.05 olarak verilmektedir. Tip1; 1500 μg ve üstü inhale kortikosteroid (İKS) tedavisine rağmen en az 150 günün yarısında

Tablo 1. Astım atağının ağırlık derecesinin değerlendirilmesi (17, 4)

Bulgu/semptom	Hafif	Orta	Ağır	Hayatı tehdit eden
Nefes darlığı	Eforla	Konuşurken	Dinlenmede	
Konuşma	Cümleler	Kısa cümleler	Kelimeler	
Bilinç	Huzursuz olabilir	Çoğunlukla huzursuz	Çoğunlukla huzursuz	Çok huzursuz ve konfüzyon
Solunum hızı	Artmış < 30/dakika	Artmış < 30/dakika	>30/dakika	
Hışıltılı solunum	Genelde ekspirasyon sonunda	Belirgin	Belirgin	Sessiz akciğer
Nabız/dakika	< 100	100 - 120	> 120	Bradikardi
PEF veya FEV ₁	> %80	%60-80	< %60	
PaO ₂ (oda havası)	Normal	> 60 mmHg	< 60 mmHg	
PaCO ₂	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg	
SaO ₂ (oda havası)	> %95	%91-95	< %90	



Şekil 1. Astım atağının yönetimi.

%40'dan fazla PEF variabilitesi olması, Tip 2; önce-
sinde, tetikleyen bulunmaması ve normal solunum
fonksiyonları olmasına rağmen üç saat içinde gelişen
ani ağır atak ile karakterizedir (28).

Neredeyse ölümcül ataklar; yoğun bakımda tedavi
edilen, intübasyon gerektiren, hiperkarbik, asidemik
özelliklere sahip ataklardır (29). Olguların üçte biri
hızlı gelişen (Ani asfiksik astım) tipindedir, 2/3 olgu-
da yavaş gelişen atak görülür (29).

Fatal (ölümcül) astım atağı; ani, dakikalar içinde
ölümle sonuçlanan ataklardır. Bunların erişkinlerde
%13'ünün hafif, %22'sinin orta ve %6'sının ağır
astım olguları olduğu gözlenirken, çocuklarda %23'ü
hafif, %41'i orta ve % 36'sı ağır olgu olarak bildiril-
miştir (25,30).

ATAKLARIN ÖNGÖRÜLMESİ

KOAH ve astımın güncel kontrolünün sağlanması,
semptomların azaltılması ve gelecek risklerin önlen-
mesi KOAH ve astım tedavisinin ana hedefleridir.
Astımda güncel kontrolün sağlanmasıyla, bileşenleri
"kötüleşme, solunum fonksiyon kaybı, ataklar, mor-
talite ve ilaç yan etkileri" olan gelecek risklerin de
önleneyeceği kabul edilirken, KOAH'ta semptomların
ve gelecek risklerin azaltılabileceği kabul edilmekte-
dir.

KOAH

Bir önceki yıl atak geçirmiş olmak, özellikle iki ve
daha fazla atak geçirmiş olmak veya atak nedeniyle
bir kez hastaneye yatış öyküsü tanımlamak KOAH
olgularında gelecek riskleri artırmakta ve atak geçir-
me ihtimalini yükseltmektedir (1,31).

KOAİ'a eşlik eden hastalık olması halinde, ataklar sırasında eşlik eden hastalığın ve KOAİ'ın klinik durumunu kötüleştirebilir. Örneğin atak kalp yetersizliğini, kalp yetersizliği de dispne düzeyini artırarak atağı ağırlaştırabilir. Komorbiditelerin olduğu özellikle kardiovasküler komorbiditelerin olduğu, hastalarda ataklar daha sıktır.

KOAİ'nın ileri evrelerinde ataklar sıktır. Ancak ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) çalışmasında da gözlemlendiği gibi orta KOAİ olgularında da atak ve sık ataklar gözlemlenebilir. Tüm GOLD evrelerinde gözlemlenebilen bu fenotip, ECLIPSE çalışmasında Evre 2 hastalarda %22 oranında bildirilmiştir (22,31).

ECLIPSE çalışmasının çoklu varyans analizinde, önceki atak öyküsü ve hastalık şiddeti dışında gastro-özofageal reflü, lökosit sayısında yükseklik de sık ataklar ile ilişkili bulunmuştur (31).

Hava akımı kısıtlılığı şiddetinden bağımsız olarak, amfizemin ağırlığı ve hava yolu duvar kalınlığı da sık atak açısından önemlidir. Segmental hava yolu duvar kalınlığı 1 mm arttığında atak sıklığı 1.84 kat, akciğerlerinde %35 ve daha fazla amfizem olanlarda amfizem oranı %5 arttığında 1.18 kat artmaktadır (32).

Semptomların günlük kartlarla takip edildiği olgularda KOAİ atağı geçiren hastaların yarısının tedavi için doktora başvurmadağı, üstelik bildirilmemiş bu atakların hastanın sağlık durumu üzerine olumsuz etkilerinin olduğu kaydedilmiştir (33). Bu nedenle atak tanısı ve değerlendirilmesinde EXACT (Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool) veya KOAİ değerlendirme testi (COPD Assessment Test-CAT) gibi araçların kullanılması önerilmektedir (34,35). EXACT skorları ile solunum fonksiyonları, atak süresi ve sistemik inflamasyonla tanımlanan atak şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunduğu, tedavi gereksinimi olan ve olmayan ataklarda aynı derecede duyarlı olduğu, buna karşılık, atakların başlangıcının tanımlanması ve sıklığının belirlenmesinde net sonuçlar olmadığı saptanmıştır (34).

CAT skoruyla semptomlardaki düzelmenin birbiriyle uyumlu olduğu gözlenmiş, atak süresi ve solunum fonksiyonlarındaki değişmelerle CAT skorları arasında anlamlı korelasyon olması CAT skorunun atak şiddetini yansıtabileceğini düşündürmüştür (35).

KOAİ ve pnömoni olan hastalarda DECAF (Dispne, Eozinopeni, Konsolidasyon, Asidemi ve Atrial fibrilasyon) skorunun mortaliteyi CURB-65 skoruna göre daha doğru öngörebildiğı gözlenmiştir (36).

CODEX (Comorbidite, Obstrüksiyon, Dispne, EXaserbasyon) indeksi 3. ay ve 1. yılda hastaneye yeniden yatış ve mortalite ile anlamlı korelasyon göstermiştir (37).

Astım

Güncel astım kontrolünün bileşenlerinin her birindeki kötüleşme astım atakları için haberci olabilmektedir (19). Bileşenler; semptomlar, kurtarıcı kullanımı, aktivite kısıtlanması ve solunum fonksiyon testleridir. Bunları değerlendiren, astım ataklarının öngörülmesinde yararlı olabilecek faktörler arasında kontrol/semtom anketleri, hava yolu obstrüksiyonunun ağırlığı, FEV₁ değeri ve yakın tarihte geçirilen ataklar sayılabilir. Balgam eozinofilisi, ekshale solukta nitrik oksit ölçümü (FENO) ise atakları öngörmeye kullanılan noninvaziv, objektif belirteçlerdir (38).

Onbin dört yüz yirmi sekiz astımlı hastanın, anket sonuçlarına göre takipte acil başvuru oranlarının; ilk değerlendirmede astımı kontrol altında olmayanlarda %59, tam kontrol altında olanlarda %15 olduğu gösterilmiştir (39). Son bir ay içinde astım nedeni hastane yatışlarının; astımı kontrol altında olmayan hastalarda [Astım Kontrol Testi, (AKT) < 20] astımı kontrol altında olanlara (AKT ≥ 20) göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (40). Başlangıç AKT değeri > 15 olan hastalarda, astım tedavisine rağmen takipteki 6 ay içinde ACQ değeri daha düşük olan hastalara göre daha fazla atak gözlenmiştir. Üstelik bu çalışmada ACQ değeri azaldıkça atak sıklığının da azaldığı gösterilmiştir (41).

On iki aylık prospektif bir kohortta ise astımı kontrol altında olmayan hastalarda kontrol altında olanlara göre atak geçirme olasılığının 3.6 kat, plansız doktor vizitlerinin 8 kat, acil servis başvurularının 20 kat fazla olduğu gösterilmiştir (42). Üç yüz yetmiş astımlı hastanın dahil edildiğı başka bir araştırmada, FENO ve FEV₁ ile karşılaştırıldığında AKT'ndeki düşüklüğün gelecek altı aydaki astım atağı ve acil servis başvurularını öngörmeye en duyarlı parametre olduğu gösterilmiştir (43). Bazı araştırmacılar astım kontrol değerlendirmesinin başka objektif verilerle beraber kullanımının atağı öngörmeye daha etkin olduğunu belirtmektedirler. Tek başına AKT kullanılması ile (AKT ≤ 23) atağı öngörme olasılığı %60.3 iken, AKT ≤ 23 ile beraber FEV₁ ≤ %91.8 alındığında olasılığın %85'e çıktığı gösterilmiştir (38). Semptom skorları ile beraber tepe akım hızı takibi yapan hastalarda bu değerin belirlenen eşğin altına düşmesinin de atakları öngörmeye anlamlı olduğu gösterilmiştir (44).

Sık kullanılan kurtarıcı ilaçlar astımın kontrol altında olmadığını belirteçlerinden biridir. Doğal olarak bu hastalarda atak riski yüksektir. Bu amaçla yapılan bir araştırmada çocuklarda yılda üç, erişkinlerde yılda iki kanister kısa etkili beta agonist kullanımının her iki grupta da daha az kullananlarla karşılaştırıldığında hospitalizasyon ve acil servis başvurularını yaklaşık iki kat arttırdığı görülmüştür (45). Üstelik atak riskindeki bu artış hastanın aldığı kontrol edici tedavinin yoğunluğundan bağımsızdır ve rahatlatıcı ilaç kullanım sıklığı arttıkça atak riski de artmaktadır (46).

Hastanın inhale steroide uyumunun da atakları öngörmeye yararlı olduğu gösterilmiştir. Bir yıl boyunca kullanılan kontrol edici ilaçların, rahatlatıcı ilaçların yarısından az olmasının da atak riskini öngören bir parametre olduğu gösterilmiştir (47).

FENO değerleri yüksek olan hastaların astım atağı için riskli oldukları gösterilmiştir. Erişkinlerde 50, çocuklarda 35 ppb üzeri ölçümlerin hastanın mevcut klinik durumdan bağımsız olarak artmış atak riskini veya klinik kötüleşme olasılığı yansıttığı kabul edilmektedir (48). Üç yüz dört astımlı olguda FENO değerinin beklenenin üç katı olmasının SFT ve AKT'den bağımsız olarak atak geçirecek hastaları öngörmeye değerli olduğu gösterilmiştir. Özellikle persistan atopik ve sigara içmeyen hastalarda FENO ölçümünün kontrolsüz astımı öngörmeye klinik olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (49).

FENO'nun SFT ile beraber değerlendirildiği 53 astım hastasının 18 ay boyunca takip edildiği başka bir çalışmada ise olgularda gelişen atakların %92'si başlangıç $FEV_1 < \%76$; %59'u $FeNO > 28$ ppb olan olgularda görülmüş. Bu değerlere sahip bir astımlının 18 ay içinde atak geçirme olasılığı %85 bulunmuştur (50).

İnhaler steroid dozu azaltılması sonrasında başlangıç balgam eozinofilisi yüksek olan olgularda astım atağı geliştiği gözlenmiştir. Yapılan alt analizlerde balgam eozinofilisi ve FENO'nun yüksekliğinin SFT'deki düşüş ile korele olduğu, ancak lojistik regresyon analizinde atağı öngörmeye en anlamlı parametrenin balgam eozinofilisi olduğu gösterilmiştir (51). Bir başka çalışmada ise inhale steroidin kesilmesinden iki hafta sonra bakılan balgam eozinofilisi artışı bu olgularda astım atağını öngörmeye anlamlı bulunmuştur (52).

Geçirilen atakların da, geçirilecek ataklar için risk oluşturduğu gözlenmiştir. Astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada astım ağırlığı veya kontrolünden

bağımsız olarak, bir önceki yıl atak geçiren çocuklarda, sonraki yıl diğer çocuklara oranla daha fazla atak geçirdikleri gözlenmiştir (53).

Sonuç olarak, tüm bu verilerin ışığında ve yapılan meta analizlerle, önceden astım atağı geçirmiş olmak, sık rahatlatıcı ilaç kullanımı gereksinimi, solunum fonksiyonları, astım kontrolü, FENO yüksekliği ve balgam eozinofilisi gelecek astım atağını öngörmeye kullanılabilecek parametrelerdir (54).

ATAKLAR ve GELECEK RİSK

KOAH

"Ataklar ve komorbiditelerin KOAH'ta ağırlığı belirleyen en önemli etkenler" olduğu belirtilmiştir (1). Ataklar solunum fonksiyonlarındaki kaybı hızlandırdığı, yaşam kalitesini bozduğu ve mortaliteyi artırdığı için atakların değerlendirilmesi hastalığın kötü gidişatının belirlenmesiyle aynı anlama gelmektedir (1). GOLD'a göre yeni KOAH evrelemesi de temel olarak risk ve semptomların belirlenmesi üzerine kurgulanmıştır. Hastanın son yılda hiç atak geçirmemesi ya da hastaneye yatış gerektirmeyen bir atak geçirmesi düşük risk, iki ve daha fazla atak geçirmesi ya da hastaneye yatış gerektiren en az bir atak geçirmesi ise yüksek risk olarak kabul edilmektedir. ECLIPSE çalışmasının sonuçları incelendiğinde spirometrik GOLD evreleri ile sık atak geçirme ve hastaneye yatış gerektiren atak geçirme arasında ilişki olduğu görülmektedir. Evre 2 KOAH'lılarda hastaneye yatış gerektiren atak geçirenlerin oranı %7 iken, Evre 3'te bu oran %18, Evre 4'te ise %33'tür. Yine sık atak geçirenlerin oranı Evre 2, 3 ve 4'te sırasıyla %22, %33 ve %47'dir (31).

KOAH ataklarında inflamatuvar belirteçlerde artış olduğu gösterilmiştir. Yine KOAH'lı olgularda yıllık atak sayısı ile IL-6 ve -8 gibi inflamatuvar belirteçler arasında ilişki olduğu da saptanmıştır (55).

KOAH'ta sık atak geçirmenin solunum fonksiyonlarındaki yıllık kayıpla, yaşam kalitesi, hastaneye yatış ve mortalite ile ilişkili olduğu görülmektedir. KOAH'ta atakların önem kazanması ve tedavinin ana amacının atakların önlenmesi olması da bu nedenlerledir. Sık atak geçirenlerle, sık atak geçirmeyenler arasında yıllık 8 mL istatistiksel olarak anlamlı FEV_1 kaybında fark saptanmıştır (56). Atak sayısı ile SGRQ skoru arasında ilişki gösterilmiştir. KOAH nedeniyle hastaneye yatan olgularda altı dakika yürüme testi (DYT)'nde anlamlı derecede düşme saptanmıştır (57). Atak geçirme sıklığı ile mortalite arasındaki ilişkiye

bakıldığında da bir önceki yıl hiç atak geçirmeyenlerde mortalite riski %35.7 iken iki atak geçirenlerde %58.2 ve dört ve üzerinde atak geçirenlerde ise %70.3 olarak bulunmuştur (58). Suissa ve arkadaşları da bir atak sonrasında olguların yaklaşık %50'sinin ilk dört yıl içinde öldüğünü göstermişlerdir (15). Atağın ağırlığının da sürviyi etkilediği ve hastaneye yatma gerektiren atak geçirenlerde beş yıllık sürvinin ayakta tedavi edilenlerden daha kötü olduğu görülmüştür (59).

KOAİ'ta mortalite nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarla akut atak arasındaki ilişkiye bakıldığında, atak sayısı ile miyokord infarktüsü (MI) geçirme riski arasında korelasyon gösterilmiştir (60).

Sonuçta KOAİ'ta atak sıklığı ve atağın ağırlığı yaşam kalitesi, prognoz ve yıllık FEV₁ kaybı açısından en önemli faktörlerdendir.

Astım

Ağır astımlılarda pek çok çalışma atak oranlarının arttığını belirtmektedir. Ağır astımlılarda astımın ağırlığı ile ataklar arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (61). Eozinofilik ağır olgular ve erken başlangıçlı ağır allerjik astımlılarda da atakların artmış olduğu bildirilmiştir (61).

Aspirin duyarlılığı da atak riskini artırmada önemli bir risk faktörüdür (62). Ayrıca KOAİ-astım "overlap" sendromunun da atak ve hospitalizasyon riskini artırdığı gözlemlenmiştir (63). Ataklar yeni atakların habercisidir (64). Sık ataklı olguda hastaneye yatış oranları da artar (65). Daha önce hastane yatışı olması astım mortalite riskini on kat artırır (66). Atak geçiren olgularda FEV₁ ve FEV₁/FVC'deki kayıp atak geçirmeyenlere göre daha fazla olmaktadır (67,68).

ATAK NEDENLERİ

KOAİ

KOAİ atak nedenleri enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı nedenler olmak üzere iki başlıkta toplanabilir. Enfeksiyon dışı nedenleri başlıca çevresel faktörler (iç ve dış ortam hava kirliliği, mevsimsel değişiklikler), kardiyovasküler hastalıklar, astım-KOAİ "overlap" sendrom varlığı, KOAİ-obstrüktif uyku apne "overlap" sendrom varlığı, pulmoner emboli, gastro-özofageal reflü, anksiyete-depresyon, pulmoner hipertansiyon ve diğer nedenler (sigara, inhale kortikosteroid, periodontal hastalık, pnömotoraks, plörezi gibi) şeklinde alt başlıklara ayırabiliriz.

İnfeksiyonlar: KOAİ ataklarının kabaca %80'inden bakteriyel ve/veya viral alt solunum yolu enfeksiyonları sorumludur (33). Bakteriyel enfeksiyonlar atakların %30-50'sinden, mekanik ventilasyon gerektiren atakların ise %70'inden sorumludur (69,70). İnfektif ataklardan sorumlu bakteriler içerisinde en sık saptananlar *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* ve *H. parainfluenzae*'dir. İleri evre KOAİ'da ve bronşektazinin eşlik ettiği olgularda ise *P. aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* sıktır (71-73). Klinik olarak stabil KOAİ olgularının %30'unda alt solunum yolu potansiyel patojenik mikroorganizma ile kolonizedir ve bu olgularda ataklar daha sıktır (74,75).

Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniklerindeki gelişmeler KOAİ ataklarında virüslerin sanılandan daha sık ve daha önemli rol oynadığını göstermiştir (76-79). Viral ataklarda klinik genel olarak daha ağırdır, FEV'deki düşüş daha fazladır ve iyileşme süreci daha uzundur (79). Viral atakların bir diğer özelliği de bir kısmında sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişmesidir (80).

İnfektif atakların kabaca %25'inde viral ve bakteriyel etkenler bir aradadır ve bu miks enfeksiyonlarda inflamasyonun düzeyi ve atağın şiddeti daha ağırdır.

İnfektif atakların küçük bir kısmından *Chlamydia* ve *Mycoplasma* türleri sorumludur (81). Daha nadir olmakla birlikte atipik mikobakterilerin ve mantar enfeksiyonlarının da atak nedeni olabileceği unutulmamalıdır (82,83).

İnfeksiyon dışı nedenler: Hava kirliliği tüm atakların kabaca %5'inden sorumludur (1). Dış ortam hava kirliliği ile atak/hastane yatışı arasında bir ilişki olduğunu gösteren yeterli sayıda çalışma varken ev içi hava kirliliği ile atak ilişkisine ait veriler yetersizdir (82,83). Mevsim değişikliklerinin ve soğuk havanın da ataklar üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (84,85). Kardiyovasküler hastalıklar hafif-orta şiddette KOAİ için önemli bir mortalite nedenidir (86). Atak nedeniyle hastane başvurusundan 24 saat sonra ölen 43 KOAİ olgusunun otopsi değerlendirmesinde en sık ölüm nedeni kalp yetmezliği (%37.2) olarak bulunmuştur (87). Atak nedeniyle hastaneye yatırılan ve başvuru yakınmasında göğüs ağrısı olmayan 242 olgunun (69 yaş, erkek %45 ve yarısı aktif içici) yarısında takipte göğüs ağrısı saptanmış (%26'sında eforla ortaya çıkan) ve %8.3'ü MI tanısı almıştır (88). Hiperkapnik solunum yetersizliği nedeniyle invaziv mekanik ventilasyon uygulanan KOAİ olgularının

%41'inde ekokardiyografi ile daha öncesinde bilinmeyen sol ventrikül disfonksiyonu saptanmıştır (89). Hastane yatışı gerektiren ilk ataktan üç ay sonra tetkik edilen 342 KOAH olgusunun %67'sinde ekokardiyografi (EKO) incelemesinde anlamlı kardiyak patoloji (%27 sol, %48 sağ kalp yetmezliği) saptanmış ve EKO bulguları hastalık şiddeti ile ilişkisiz bulunmuş. Bu çalışmada hastanede yatan KOAH olgularında ekokardiyografinin daha sık kullanılması gerektiği bildirilmiştir (90).

Astım-KOAH "overlap" sendromu ileri yaşlarda daha sıktır. Elli yaş altındakilerde bu oran %10'un altında iken 80 yaş ve üzeri olgularda oran %50'den fazladır (91). Bu olgularda atak sıklığı ve şiddeti sadece KOAH'ı olan olgulara göre üç kat daha fazladır (63).

KOAH olgularında obstrüktif uyku apne sıktır ve bu olgularda ölüm riski ve ataklara bağlı hastane yatışları saf KOAH olgularına göre anlamlı olarak daha fazladır. CPAP kullanan (n= 228) ve kullanmayan (n= 213) "overlap" sendromu olgularının saf KOAH olguları (n= 210) ile karşılaştırıldığı uzun süreli takip çalışmasında (ortalama 9.4 yıl) hastane yatışı gerektiren ilk atak oranı CPAP kullanmayanlarda %61.4, CPAP kullananlarda %46.9 ve saf KOAH olgularında %39.5 saptanmıştır (63).

KOAH ataklarında venöz tromboemboli (VTE) sıktır, önemli bir mortalite nedenidir ve nedeni saptanamayan ataklarda prevalans artar (87,92-94). Bir meta-analizde acilde tetkik edilen KOAH atak olgularında VTE prevalansı %3.3 iken hastaneye yatırılan ataklarda bu oran %24.7 saptanmıştır (95).

Bilinen reflüsü olmayan 221 stabil KOAH olgusunun bir yıllık takip çalışmasında reflü semptom sorgulaması ile prevalansı %26.7 saptanmış ve bir yıllık takipte reflüsü olanlarda atak ve atağa bağlı hastane yatışları daha fazla bulunmuş (96). Reflünün şiddeti arttıkça atak sıklığı da artmaktadır (96-98).

Mevcut literatür bilgisi depresyonun ve özellikle anksiyetenin KOAH atakları için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (99,100).

"COPDGene" çalışma hastalarında (3464, Evre II-IV KOAH olgusu/10 300 olgu) akciğer tomografisinde pulmoner arter genişlemesi (PA/Aorta oranı > 1) ile geçmişteki ağır atak hikayesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (OR 4.78, %95 CI, 3.43-6.65, p< 0.001) (101). PA/A oranının birden büyük olmasının gelecekteki ağır alevlenmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (OR 3.44, %95 CI, 2.78-4.25, p<

0.001) (101).

Pnömotoraks, plörezi, sigara içmenin sürdürülmesi gibi faktörler de ataklara neden olabilir. Son yıllarda KOAH'da periodontal hastalığın sık olduğunu gösteren çalışma ise etkin periodontal hastalık tedavisinin KOAH ataklarını azalttığı gösterilmiştir (102). İnhaler kortikosteroid kullanımı KOAH olgularında pnömoni riskini artırabilmektedir (103).

Astım

Astım atakları tetikleyen etkenlere maruziyet veya tedavinin hasta veya hekim tarafından aksatılması veya yetersiz verilmesi ile ortaya çıkar. Üç veya daha çok atak ile başvurular incelendiğinde hafif astımlıların %5, orta ağırlıktakilerin %13 ve ağır astımlıların %54'ünde görülen bu durumun kadın cinsiyet, obezite, psikososyal durum, solunum yolu enfeksiyonu, sigara kullanımı, reflü, sinüzit, uyku apne olması ile ilişkili olduğu görülmüştür. Tetikleyen etkenlere bakıldığında çocuklardaki wheezing epizodlarının %80'inde ve erişkin wheezing epizodlarının ise yarısı ile dörtte üçünün PCR ile viral olduğu saptanmıştır. Bunlar içinde en çok sorumlu tutulan rinovirüsler, respiratuar sinsiyal virüs ve influenzadır. Bunların dışında coronavirüs, metapnömovirüs, parainfluenza, adenovirüs, bakovirüs gibi ajanlarda rastlanmıştır. Bu virüslerde mevsime bağlı artışlar görülebilir. Yine bir diğer artıran neden allerjenlere maruziyetle birlikte viral enfeksiyonun bulunmasıdır. Bir arada sinerjistik bir etki yarattıkları bildirilmektedir. Aynı şekilde viral enfeksiyonlar bakteriyel enfeksiyonlarının yerleşmesine makrofaj aktivitesini bozarak kolaylık sağlamaktadır. Astım olgularında bakteriyel enfeksiyonda en sık %5 oranlarında saptanan etkenler atipik ajanlar *K. pneumoniae* ve *M. pneumoniae*'dir. Hava kirliliği veya çalışma ortamındaki gazlar bildirilen diğer etkenler olarak ortaya çıkmaktadır. Sigara da benzeri diğer bir risk faktörüdür. Her ikisi de allerjen duyarlılığı ve virüslerin etkilerini kolaylaştırıcı rolleri ile de ataklarda rol oynarlar. Hamile astımlıların %20 kadarında da atakların daha sık olduğu bildirilmektedir. Stres ve psikolojik faktörlerde yine atakların oluşumunda bildirilen diğer nedenler olarak ortaya çıkmaktadır. Tedavinin aksatılması veya yetersiz kalması da atakla sonuçlanır (104,105).

ATAK FİZYOPATOLOJİSİ

KOAH

KOAH atağında enfeksiyon veya pollütanlar hava yolu mukozasında hasar, ödem ve aşırı mukus sekres-

yonuyla karakterize bir hava yolu inflamasyonuna neden olurlar. Hava yolu direnci (Raw) ve elastans artar, ekspiratuar akım hızları azalır, hızlı, yüzeyel solunum nedeniyle T_{tot} (solunum süresi), T_I (inspirasyon süresi) ve T_E (ekspirasyon süresi'nin (T_I < T_E) azalması atak sırasında pulmoner hiperinflasyonun belirginleşmesine yol açar. Hava yolu direncinin artması ve pulmoner hiperinflasyona bağlı intrinsek PEEP artışı (PEEP_i) solunum işinin artmasına yol açar. Solunum işinin artması ve hiperinflasyona bağlı gelişen solunum kas güçsüzlüğü bu hastalarda oksijen tüketiminin artmasına, solunum kaslarında yetersizliğe ve akut solunum yetmezliğine neden olur (106).

KOAİ atağında sıklıkla görülen semptomlar öksürük, pürülan balgam ve dispne artışı olmakla birlikte hışıltılı solunum, göğüste tutukluk hissi ve üst solunum yolu enfeksiyonuna ilişkin bulgular da eşlik edebilir (33).

KOAİ atağında sıklıkla görülen semptomlar öksürük, pürülan balgam ve dispne artışı olmakla birlikte hışıltılı solunum, göğüste tutukluk hissi ve üst solunum yolu enfeksiyonuna ilişkin bulgular da eşlik edebilir.

KOAİ atağında dispne çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkar;

- Hava yolu direnç artışı nedeniyle solunum işinin artması sonucunda solunum kaslarında bulunan proprioseptörler ve metaboreseptörlerden kaynaklanan impulslar dispnenin aşırı solunum eforu şeklinde algılanmasına yol açar.
- Dinamik hiperinflasyondaki artış solunum kaslarının etkinliğinin azalmasına, kasların uzunluk-gerilim özelliklerinin değişmesine neden olur, göğüs duvarı proprioseptörleri ile akciğerlerin yavaş adaptasyon gösteren (SARs) ve hızlı adaptasyon gösteren ((RARs) gerilme reseptörlerinin aktivasyonu sonucunda hava açlığı şeklinde bir dispne algısı ortaya çıkar.
- Bronş mukozasını innerve eden vagal afferentler olan bronkopulmoner C- fibrilleri de kimyasal iritanlar, enfeksiyon ajanları ve inflamatuvar mediatörler tarafından aktive edilir. C-fibril reseptörlerinin aktivasyonu bronşiyal tonus artışı, dispneyle birlikte öksürük ve aşırı mukus sekresyonuna neden olur (107,108).

Sistemik inflamasyon nedeniyle salınan TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinler yüksek ateşe neden olur. Bu sitokinler beyinde organum vasculosum laminae terminalisteki nöronları aktive eder, bu bölüm hipotala-

musla bağlantılıdır ve termoregülasyonu düzenler. Sistemik dolaşıma salınan bakteriyel endotoksinler de bu pirojenik etkiye neden olabilir. PGD₂, PGE₂, PGF₂ α , PG₁₂ ve tromboksan A₂ gibi prostanooidler de sistemik inflamasyonda adaptif yanıtlarda rol alır. Bakteriyel endotoksinlere ateş yanıtında preoptik nöronlardaki PGE₂ reseptörleri primer rolü oynar.

Tromboksan A₂ ve PGF₂ α kalbe direkt etkiyle taşikardiye yol açar, bu etki sempatik sinir sistem etkisinden bağımsızdır. Ancak sistemik inflamasyon oluşumunda sempatik sinir sistemi üzerinden de taşikardiye neden olabilir. Havayollarındaki inflamasyonun yol açtığı bronkopulmoner C-fibril aktivasyonu ise bradikardi ve hipotansiyona neden olabilir (107).

Astım

Astım olgularında gerek olguların farklı derecelerde bulunması, gerek farklı fenotipler olması gerekse atağı başlatan etkenlerin çeşitliliği fizyopatolojik değişikliklerde de farklılıklar oluşmasına neden olmaktadır. Ancak sonuç farklı mekanizmalarla da olsa inflamasyonunun artması, bronş düz kaslarının kasılması, ödem, mukus artışı ile hava yollarında kısıtlama oluşmasıdır. Bu kısıtlanma semptomları ve fizik muayene bulgularını başlatırken KOAİ'a benzer mekanizma ile hava hapsi ile residüel volüm ve total akciğer kapasitesi artışını da oluşturur. Hastanın FEV₁ düşüşü ile birlikte hava hapsine paralel olarak FVC'si de düşer. Özellikle bu olguların fenotiplerinin bilinmesi obezite gibi ek faktörlerin bulunması fizyopatoloji kadar tedavilerinin yönetilmesi açısından da önemlidir (109).

ATAKLARIN ÖNLENMESİ

KOAİ

Sigara ile ilgili olarak yapılan uzun süreli bir çalışmada sigarayı bırakanlarda toplam ataklarda sigara içmeyi sürdürenlere göre klinik ve istatistiksel olarak ataklarda %22 oranında anlamlı azalma saptanmış, onuncu yılı takiben %35 oranında azalma ile etkin hale geldiği görülmüştür (110).

KOAİ ataklarının en önemli nedeni trakeabronşiyal ağacın enfeksiyonlarıdır. İki buçuk yıllık takip sürecinde influenza aşısının acil başvuruları, hastane yatışlarını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (111,112).

Influenza virüsü yanında pnömokoklar da KOAİ ataklarında rol almaktadır. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2010 yılından

beri invaziv pnömokok hastalığını (IPD) önlediği için yaşlılara ve risk gruplarına (KOA, astım, sigara içmeyi sürdürenler) pnömokok aşısını önermektedir (113).

Rehabilitasyon hastanede kalış süresini kısaltmakta, atak sıklığını etkilememekte ancak şiddetini azaltmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite atak nedeniyle hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir (114,115).

RCT ile uzun süreli oksijen tedavisinin atakları azalttığını göstermek kontrol grubunun oluşturulmasının etik olarak sorun olması nedeniyle mümkün olmamaktadır. Evde noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) kullanımının toplam atakları azalttığı gösterilememiştir, ancak hastane yatışlarını azaltmaktadır (116).

Heterojen amfizemi olan KOAH olgularında volüm azaltıcı cerrahi atakları azaltmaktadır (117,118).

Günümüz GOLD strateji raporunda önerilen tedaviler ile ilgili tanımlanan gruplarda henüz yayınlanmış tedavi, özellikle atak çalışması olmadığı gibi fonksiyonel olarak evrelendirilmiş ve $FEV_1 \geq 50\%$ beklenen hafif-orta KOAH olgularında önerilen ilaçlarla yapılmış ataklarla ilgili çalışma da yoktur.

Uzun etkili antikolinerjik ile bir yıllık ve dört yıllık çalışmalarda sırası ile atakların %35 ve %14 azaltıldığı gösterilmiştir (119,120). Son olarak 2013 yılında ABD yapılmış olan bir "post hoc pooled" analizde tiotropiumun toplam KOAH ataklarında %27 ve hastaneye yatmayı gerektiren ataklarda %44 azalma yaptığı belirtilmiştir (121). Uzun etkili beta-2 agonistlerin KOAH atakları üzerine etkisinin analiz edildiği meta-analizde salmeterolün tek başına atakları %20, salmeterol, formoterol ve 24 saat etkili LABA olan indakaterol'ün ICS'lerle birlikte kullanıldıklarında toplam atak sayısını sırasıyla %21, %24 ve %18 azalttığı gösterilmiştir (122).

LABA + LAMA tedavisinin tek başına LAMA tedavisine toplam ve hastaneye yatmayı gerektiren ataklar yönünden üstünlüğü gösterilememiştir (123).

Üç yıllık ve 6000'den fazla hastanın değerlendirildiği çalışmada ICS/LABA fiks kombinasyonunun toplam atakları %25 azalttığı, yirmi dört saat etkili flutikazon-furuat (100 mcg/gün)/vilanterol (25 mcg/gün) fiks kombinasyonunun toplam atakları %24 azalttığı gösterilmiştir (124,125).

$FEV_1 < 50\%$ olan KOAH olgularında ICS/LABA fiks kombinasyonu ya da LAMA önerisini karşılaştıran tek bir çalışma söz konusudur. ICS/LABA grubunda mortalite ($p=0.032$) ve kardiyovasküler mortalite (sırasıyla %1'e %3) düşüktür (126).

LAMA ile ICS/LABA + LAMA'nın karşılaştırılmasında toplam atakların benzer şekilde azaldığı ancak hastaneye yatmayı gerektiren ciddi atakların üçlü tedavide klinik (%47) ve istatistiksel ($p < 0.05$) olarak anlamlı azaldığı gösterilmiştir (123).

LABA kullanan ve kullanmayan, sık atak geçiren ve geçirmeyen KOAH olgularında PDE4 inhibitörü (roflumilast) toplam atak sayısında istatistiksel olarak anlamlı, LABA ile birlikte kullanıldığında ve sık atak geçiren olgularda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı azalma meydana getirmiştir. Bateman'ın çalışmasında ciddi ataklarda yıllık %21.6'lık klinik ve istatistiksel ($p=0.0439$) olarak anlamlı azalma gösterilmiştir (126-130).

Mukolitikler içinde en çok araştırılan N-asetil sistein (NAC)'dir. Yirmi altı çalışmanın değerlendirildiği 2006 yılına ait bir Cochrane analizinde mukolitik ilaçların atakları %20 oranında azalttığı doğrulanmıştır (131). 2012 İspanyol rehberi KOAH olgularını fenotiplere göre sınıfladı ve sık atak geçiren kronik bronşitin belirgin olduğu fonksiyonel olarak GOLD Evre IV yer alan olgulara karbosisteinin eklenmesinin düşünülebileceğine değinmektedir (132).

Tartışmalı bir diğer konu da profilaktik olarak uzun süreli antibiyotik kullanımının atakların azalmasındaki yeridir. Azitromisin ile yapılan çalışmada 250 mg/gün azitromisin, 12 aylık tedavi ile orta/ciddi ataklarda %17 azalma ve atak geçirmeyen hasta oranının %27 oranında azitromisin lehine geliştiği gösterilmiştir (133). Makrolidlerle ilgili bir meta-analizde makrolitlerin 6 ve 12 aylık uygulamaları analiz edilmiş ve %17 oranında atakları azalttığına gösterilmiştir (134). Mart 2013 yılında FDA azitromisinin kalbin elektrik aktivitesini bozduğunu ve ölümcül ritm kusurlarına sebep olabileceğini belirten bir güvenlik duyurusu yayınladı (135). Bir solunum kinolonu olan moksifloksasinin 400 mg/gün, beş gün, sekiz haftada bir, bir yılda altı kez uygulamasının da KOAH ataklarında %25 azalma yaptığı, özellikle pürülen-mukopürülen balgamı olan hastalarda %45 atak azalmasına sebep olduğu doğrulanmıştır (136).

Astım

Astım ataklarını oluşturan nedenlerden sakınılması atakların da önlenmesini sağlar. Bu bağlamda üç grup altında önlemler toplanabilir:

Tetikleyen nedenlerden korunma: Daha önce belirtilen atak nedenlerinden korunmada viral enfeksiyon-

ların en önemli etken olduğu belirtilmişti. Ancak en sık görülen rinovirüslerin çeşitliliğı nedeni ile aşısının olmaması aşının sadece influenza için yapılmasını mümkün kılmaktadır. Aşının uygulanması ile ataklardan korunma arasında ise çalışma sonuçları halen çelişkili görünmekle birlikte rehberler influenza aşısının yapılmasını önermektedir (5,17).

Makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımının immünomodülatör etkileri nedeni ile rinovirüs ve diğeri bazı virüs infeksiyonlarını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Tetikleyen allerjen, mesleki ajanlar, çevre kirliliğinden sakınma, komorbid hastalıkların tedavisi ile atak oranlarında azalmalar sağlanabilmektedir. Ancak bu durum hastanın fenotipine göre değişik sonuçlar yaratığından herhangi bir oran verilmesi uygun bulunmamaktadır.

Etkin tedaviler verilmesi: İnhaler steroidler ve kombine tedaviler atakların önlenmesinde en etkin tedavi ajanlarıdır. 2011 Cochrane değerlendirmesinde salmeterol-flutikazon kombinasyonu ile formoterol-budesonid kombinasyonunun oral steroid gerektiren ataklara, atak nedeni hospitalizasyona benzer etkili oldukları belirtilmiştir (137). 2014 yılında yapılan Cochrane değerlendirmesinde de kombinasyon tedavilerinin güvenli olduğu bildirilmektedir (138). 2013 Cochrane değerlendirmesine budesonid formoterol fiks doz tek inhaler kullanımının, diğeri separe veya fiks doz kombinasyonlara göre oral steroid gerektiren ataklar ve atak nedeni hospitalizasyon oranlarında daha iyi bir azalma sağladığı gözlenmiştir (139). İnhaler kortikosteroide uzun etkili beta agonist eklenmesi ile montelukast eklenmesi konusunda 2014 yılında yayınlanan Cochrane değerlendirmesinde beta agonist eklenmesinin sistemik steroidli atak riskini daha iyi azalttığı gösterilmiştir (140). Stabil hale gelen olgularda inhaler steroid dozunu %50 azaltmanın üç ay içinde atak riskini artırmadığı yine 2014 yılında yapılan bir meta-analiz ile verilmiştir (141). Omalizumab eklenmesinin erişkinde 2014 sistematik değerlendirmesinde de atakları azalttığı belirtilmiş ancak çocukta ve halen sistemik steroid kullanan hastalarda daha fazla çalışma olmasının daha iyi olacağı belirtilmiştir (142). Hastanın fenotipine uygun yeni monoklonal antikorlarla da atakların önlenmesinde etkin benzeri sonuçlar yayınlanmaya başlanmıştır.

Hasta eğitimi ve hasta ile işbirliği: Etkin bir tedavi verilerek hastaya düzgün tedavisinin kullanımının gereğı, inhaler tekniğı öğretilmeli ve eline yazılı eylem planı verilerek yakınmaları başlayınca yapma-

sı gerekenler yazılarak aktarılmalıdır. Çalışmalar yazılı eylem planı verilmesinin %40 oranında hospitalizasyonu azalttığını ve %20 oranında da acil başvuruları azalttığını göstermektedir.

ALEVLNEMELERİN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

KOAİ

KOAİ ve astım atak tedavisinin temeli yoğun bir bronkodilatör tedavidir. Buna paralel olarak, atakta yangıya yönelik steroid tedavileri de hastanın durumuna göre devreye sokulur. Ayrıca atağa neden olan soruna (infeksiyon, hava kirliliğı, emboli vb.) özgül tedavi uygulanmalıdır.

KOAİ ataklarında bronkodilatör tedavi: Atakta hastanın solunum sıkıntısının hızlı ve güvenli bir şekilde rahatlatılması hedeflenir. Bu amaçla, yakın izlemle, doz aralığı ve dozu daha kolaylıkla modifiye edilebilen kısa etkili bronkodilatörler kullanılır. Bilindiğı gibi, elimizdeki kısa etkili bronkodilatörler beta 2-agonistler ve ipratropiumdur. İlacın inhalasyonundan sonra 90. dakikada yapılan solunum fonksiyon testleri dikkate alındığında, bu iki grup bronkodilatörün etkinlikleri arasında fark yoktur. Ayrıca, "optimal" doz (önerilen standart doz değil, optimal doz, teorik olarak, bir hastada maksimum bronkodilatasyonu sağlayan en düşük dozdur) beta 2-agonist uygulanan hastalarda, tedaviye ipratropium eklemesi de FEV₁ düzeyinde ek bir düzelme sağlamamaktadır (143-148). Artan dozlarda salbutamol kullanılarak bir doz-yanıt eğrisi oluşturulan bir çalışmada, KOAİ ataklarında ortalama optimal salbutamol dozunun 800 mcg düzeyinde olduğu gösterilmiştir (149). Uluslararası rehberlerde iki bronkodilatör grubu arasında bir öncelik belirtilmemekte, gerektiğinde kombine edilmeleri önerilmektedir (1,150). Ağır olmayan (hastaneye yatış gerektirmeyen) ataklarda uzun etkili bronkodilatörler de – sıklıkla kombine olarak – kullanılırlar. Beklendiğı üzere, uzun etkili beta 2-agonistlerle tiotropiumun kombinasyonu, monoterapiye göre FEV₁, inspiratuvar kapasite ve oksijen satürasyonu düzeylerinde daha belirgin düzelme sağlanmaktadır (151).

Bronkodilatör tedavi, tercihen bir spacer aracılığıyla, ölçülü doz inhalerlerle (ÖDİ) ya da nebulizatörle uygulanabilir. Genellikle, ÖDİ'yi doğru teknikle kullanabilen ya da spacer'ı olan hastalarda, hastanın ihtiyacı olan dozlar uygulandığı sürece, nebulizatör kullanımı gerekli değildir.

Ataklarda metilksantinler, inhale bronkodilatör uygulanan hastalarda ek yarar sağlamamaktadır; buna kar-

şılık, sıklıkla bulantı-kusma, çarpıntı ve aritmiye neden olmaktadır (152).

Antibiyotik tedavisi: Çok sayıda plasebo kontrollü çalışma, ataklarda antibiyotik kullanımının yararını göstermiştir (153,154). Antibiyotik kullanımı mortalite ve tedavi başarısızlığı riskini azaltmaktadır (155). Ancak, atakların yaklaşık yarısının bakteriyel infeksiyonlara bağlı olduğu bilinmektedir. Antibiyotik kullanılması gereken hastaların seçiminde Anthonisen kurallarının kullanılması gerekmektedir. Buna göre, üç temel semptomun (dispne artışı, balgam miktarının artışı ve balgamin pürülan olması) üçü de bulunan ya da pürülan balgamin yanı sıra bir semptomu daha olan hastalarda bakteriyel bir infeksiyon olasılığı yüksektir ve antibiyotik kullanma endikasyonu vardır.

En sık görülen etkenler, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'tir ve ayaktan tedavi edilen hastalarda öncelikle beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü ya da 2. kuşak sefalosporinler önerilmektedir. Makrolidler de ulusal ve uluslararası rehberlerde seçenek olarak önerilmekle birlikte, son dönemde yapılan çalışmalarda, KOAH ataklarında atipik bakterilerin anlamlı bir rolü olmadığı gösterilmiştir (156, 157). Ayrıca, ataklarda makrolid kullanımının kardiyovasküler olay ve akut koroner sendrom riskinde ve kardiyovasküler mortalitede artışa yol açtığı bildirilmiştir (158).

Ağır ve çok ağır KOAH'ı olan, kardiyovasküler komorbiditesi olan ya da son yıl içinde en az üç atak geçiren hastalarda, enterik gram-negatif bakterilerin etken olma riski yüksektir. Bu nedenle, bu risk faktörleri olan hastalarda öncelikle beta-laktam + beta-laktamaz kombinasyonu ve 2. ya da 3. kuşak sefalosporinler, son üç ay içinde beta-laktam kullanmış olan hastalarda solunum kinolonları önerilmektedir.

KOAH ataklarından *P. aeruginosa* infeksiyonu da sorumlu olabilir. *Pseudomonas* infeksiyonu için risk faktörleri, son bir ay içinde hastaneye yatış öyküsü, son yılda en az dört kez ya da son bir ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü, ağır solunum yetmezliği varlığı ve önceki atakta ya da stabil dönemde balgamda *P. aeruginosa* saptanmasıdır. Bu risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda ampirik olarak oral siprofloksasin ya da parenteral bir anti-*Pseudomonas* antibiyotik başlanmalıdır. Enterik gram-negatif bakteriler ya da *Pseudomonas* infeksiyonu riski olan ve yukarıda belirtilen geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlandığı hastalarda, her olanak olduğunda balgam kültürü yapılmalı ve sonucuna göre antibiyotik tedavisi

mutlaka gözden geçirilmelidir.

Kortikosteroid tedavisi: Sistemik steroidlerin ataklarda tedavi başarısını artırdığı, iyileşmeyi hızlandırdığı ve nöks gelişme süresini uzattığı çok sayıda plasebo kontrollü çalışma ile gösterilmiştir (159). Optimal tedavi süresinin 5-10 gün olduğu düşünülmektedir (160,161). Genel olarak, 30-40 mg/gün metil prednizolonun yeterli olduğu ve parenteral ve oral tedavilerin etkinliğinin benzer olduğu bilinmektedir (162,163). Ancak, ağır solunum yetmezliği olan hastalarda, hastanın durumu stabilize olana dek parenteral uygulamak daha güvenlidir. Steroid kullanımına bağlı yan etkiler doz ve süreyle ilişkilidir. Yan etki riskinin yüksek olduğu hastalarda (kontrol altında olmayan diyabet ya da hipertansiyon vb.) nebulizatör ile inhale steroid kullanımının benzer etkinlik sağladığı bildirilmiştir (164,165).

Mukolitiklerin ataklarda, diğer tedavilere ek bir yarar sağlamadığı bilinmektedir (166,167). Ataklarda ek-nasea kullanımını inceleyen kontrollü bir çalışma, bir yarar sağlamadığını göstermiştir (168).

Ataklarda selektif beta-bloker kullanımının güvenli olduğu, mortalitede, bir ay içinde yeniden hospitalizasyonda, mekanik ventilasyon gereğinde bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık, non-selektif beta-bloker kullanımı, 30 gün içinde daha yüksek oranda hospitalizasyon ile ilişkili bulunmuştur (169).

Astım

Hafif-orta astım atağı hastası tedavi altında kötüleşiyorsa mutlaka ağır atak gibi değerlendirilmeli ve yoğun bakıma alınmalıdır. Hastalarda saat başı solunum fonksiyon ölçümü ile takip önerilmektedir.

Oksijen: $\text{SaO}_2 > \%90-93$ (gebelerde ve kalp hastalarında $\%95$) tutacak şekilde, oksimetri ölçümü ile kontrollü, nazal kanül veya maske ile (1-3 L/dakika) verilmelidir.

Astım atağında bronkodilatör tedavi: Hızlı kısa etkili beta 2-agonistler (SABA), 20-30 dakika ara ile düzenli doz tekrarı ile 4-8 puf (24-36 puf/saat) verilir. Nebulizatör ile sürekli verilebilir. Spacer ile verilen 400 mcg salbutamol, nebulizatör ile verilen 2.5 mg salbutamole eşdeğerdir. Sürekli ya da intermitan beta agonist kullanımı arasında anlamlı fark yoktur. Ağır atakta acilde kontinü kullanım solunum fonksiyonlarını düzelterip hastane yatışlarını azaltır, güvenlidir ve iyi tolere edilir. GINA başlangıçta sürekli sonra ihtiyaca göre intermitan kullanımı önermektedir.

Hızlı etkili beta 2-agonist formoterol ile yapılan 9

RCT 576 hasta içeren meta-analizde formoterol ve SABA arasında serum K düzeyi, kalp hızı QT aralığı, hastaneye yatış açısından klinik anlamlı fark yoktur. Yüksek doz formoterol iyi tolere edilebilir, yüksek doz SABA ya eşdeğer hızlı ve etkin bronkodilatasyon sağlar, ancak pahalıdır.

SABA refrakter olgularda astım atağı esnasında ICS/ formoterol fiks kombinasyonu ile akut rahatlama sağlanır.

IV beta agonistler ile yapılan 584 olgulu 15 çalışmanın sonucunda astım atağında kullanımı ile ilgili kanıt bulunamamıştır. Yararlı olduğu gösterilen herhangi bir subgrupta saptanamamıştır. Ayrıca IV beta agonistlerin akut angina ya da son altı ayda MI geçirilenlerde kullanımı kontrendikedir.

Tedaviye kısa etkili antikolinergik (SAMA) ipratropium eklenmesi, bronkodilatör yanıtı artırır. SABA + SAMA kombinasyonunda, tek başlarına kullanımlarına göre PEF ve FEV₁ artar ve hastaneye yatışlar azalır. 20 dakikada bir 500 mg nebül ya da 4-8 puf kullanılır. Metilksantinlerden önce denenmelidir. Önemli bir endikasyonu da beta blokerler ile oluşan ataklardır. Özellikle PEF < %40 olanlarda yarar görülmüştür.

IV aminofilin, SABA'lerden daha az etkili olması ve yan etki potansiyelinin yüksekliği nedeniyle akut atakta çok az yeri vardır. Erişkinlerde, ciddi astım ataklarında verilmesinin ek bir yararı gösterilememiştir. "Near fatal" astımlılar, inhaler ve intravenöz beta 2-agonistlere, inhaler ipratropium bromür, IV steroid ve IV magnezyuma yanıt vermeyen hastalarla sınırlıdır. IV teofilin, 6 mg/kg 30 dakikadan uzun sürede infüzyonla verildikten sonra 0.5-0.9 mg/kg/saat idame dozu ile infüzyona devam edilir. Halen oral teofilin almakta olanlara yükleme dozu verilmemelidir. İlaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Sistemik steroidler, etki mekanizmasından kaynaklanan zaman kaybı nedeniyle olabildiğince erken verilmelidir. Atakta hemen steroid başlanması gereken hastalar, başlangıçta verilen inhaler beta 2-agoniste yanıtı olmayan, halen sistemik steroid alırken atak ortaya çıkmış ve önceki ataklarında sistemik steroid gerekmiş olanlardır. Oral yol IV yola eşdeğerdir. 60-80 mg/gün prednizolon sıklıkla önerilen dozdur, 40 mg/gün prednizolon pek çok olguda yeterli bulunmuştur. Ağır olgularda doz artışı gerekebilir (120-180 mg/gün).

Ataklarda yüksek doz inhaler (nebül) steroidler de kullanılabilir, ancak maliyet etkinliği açısından ilk seçenek

olarak önerilmemektedir. Non-genomik etki mekanizmasından faydalanılmaktadır. Bu non-genomik etkiler doza bağlıdır yüksek doz kullanılmalı (idame dozun en az beş katı) ve dozlar arasında 30 dakikadan fazla ara verilmemelidir. İKS yüksek dozda ve multiple uygulamada atakları kontrol altına almakta, hastane başvurularını azaltmakta sistemik steroide eşit veya daha iyi bir oranda etkili bulunmuştur.

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA): 1470 erişkin, 470 çocuğu kapsayan sekiz çalışmanın değerlendirilmesinde rutin kullanımda atakta yeri olmadığına karar verilmiştir.

IV magnezyum sülfat (Mg), rutin önerilmez. Hastaneye başvurduğunda FEV₁'i beklenenin %25-30'u olan, başlangıç tedavisine yanıt vermeyen, bir saatlik tedavi sonrası FEV₁ değeri beklenenin %60'ının üzerine çıkmayan bazı hastalarda hastaneye yatış oranlarını azalttığı gösterilmiştir. IV Mg atak tedavisinde IV teofilin ve IV beta 2-agonistten daha etkili bulunmuştur. 2 g Mg 50 mL %0.9'luk salin solüsyonu içinde, 30 dakikadan uzun sürede infüzyon şeklinde kullanılmaktadır (1g/1-10 dakika). Salbutamola bağlı oluşan taşikardide atriyumda stabilizan etki artışı olabilir. Flushing, hafif sedasyon, solunum depresyonu, hipotansiyon yan etkileri görülebilir, böbrek yetmezliğinde dikkat edilmelidir.

Helioks, 70/30 ya da 60/40 oranlarında helyum ve oksijen karışımıdır. Rutin olarak kullanımını destekleyecek yeterli veri olmadığı, ancak standart tedaviye yanıtı olmayan ataklarında denenebileceği gösterilmiştir.

Adrenalin kullanımının, astım atağında yeri yoktur. Anafilaksi ve anjiyoödem durumunda kullanımı düşünülmelidir. SC 0.2-0.5 mL (1:1000 sol.) 20-30 dakikada 3 doz, IV 2-10 mL (1:10,000 sol.), beş dakikada, gerekirse tekrarlanır, fayda varsa 1-20 mg/gün devam edilir.

Mukus tıkaçı fatal/near fatal astımda nebülize rhDNase ile bronkoalveoler lavaj çok önemlidir. Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen entübe bir status astmatikus olgusunda BAL'ı takiben rhDNase kullanımı ile dramatik yanıt elde olunmuştur.

Ekstrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO), status astmatikusa bağlı solunum yetmezliği olan 24 erişkinde sonuçlar başarılı, %83.4, olgu bazında çocuklarda da seçilmiş olgularda başarılıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. The Global Strategy for Diagnosis, management and Prevention of COPD (updated 2014, www.goldcopd.org).
2. Caramori G, Contoli M, Marku B, Casolari P, Pauletti A, Forini G, et al. Definition and aetiology of infective exacerbations of COPD. *Eur Respir Monogr* 2013;60:58-67.
3. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99. doi: 10.1164/rccm.200801-060ST.
4. Montania D, Cavailles A, Bertoletti L, Botelhod A, Cortot A, Taillé C, et al. Adult asthma exacerbations in questions. *Rev Mal Respir* 2010;27:1175-94. doi: 10.1016/j.rmr.2010.10.005.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf, (Last accessed on july 2014).
6. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:867-74.
7. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:250-5.
8. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007498. doi: 10.1002/14651858.CD007498.pub2.
9. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2013;309:2353-61.
10. Polatlı M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicerioglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis* 2008;26:97-102.
11. Casanova C, Celli BR. Microalbuminuria as a potential novel cardiovascular biomarker in patients with COPD. *Eur Respir J* 2014;43:951-53. doi: 10.1183/09031936.00015614.
12. Romundstad S, Naustdal T, Romundstad PR, Sorger H, Langhammer A. COPD and microalbuminuria: a 12-year follow-up study. *Eur Respir J* 2014;43:1042-50.
13. Agusti A, Sin DD. Biomarkers in COPD. *Clin Chest Med* 2014;35:131-141. doi: 10.1016/j.ccm.2013.09.006.
14. Hurst JR. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:625-26. doi: 10.1164/rccm.201106-1136ED.
15. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;67:957-63. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
16. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662-71. doi: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
17. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, Turkish Thoracic J 2014;(suppl 1) Available at Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. The Global Strategy for Diagnosis, management and Prevention of COPD (updated 2014, www.goldcopd.org): <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/242014113315-kapak.pdf>, (Last accessed on july 2014)
18. BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-guideline-on-the-management-of-asthma/> (Last accessed on july 2014).
19. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>. (Last accessed on july 2014).
20. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
21. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:31-44.
22. Wedzicha JA, Mackay AJ, Singh R. COPD exacerbations: impact and prevention. *Breathe* 2013;9:434-40.
23. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J; High Risk Asthma Research Group. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2002;19:846-52.
24. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:594-9.
25. Nievas IF, Anand KJ. Severe acute asthma exacerbation in children: a stepwise approach for escalating therapy in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013;18:88-104. doi: 10.5863/1551-6776-18.2.88.
26. Picado C. Classification of severe asthma exacerbations: a proposal. *Eur Respir J* 1996;9:1775-8.
27. Wasserfallen JB1, Schaller MD, Feihl F, Perret CH. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 1990;142:108-111.
28. Ayres JC, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998;53:315-21.
29. Alvarez GG1, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005;12:265-270.
30. Robin ED, Lewiston N. Unexpected, unexplained sudden death in young asthmatic subjects. *Chest* 1989;96:790-3.

31. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38. doi: 10.1056/NEJMoa0909883.
32. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011;261:274-82. doi: 10.1148/radiol.11110173.
33. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med* 2014;35:157-163. doi: 10.1016/j.ccm.2013.11.001.
34. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. Detection and severity grading of COPD exacerbations using the exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT). *Eur Respir J* 2014;43:735-744.
35. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1218-24. doi: 10.1164/rccm.201110-1843OC.
36. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:970-6.
37. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, et al. Short-and medium - term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation. The CODEX index. *Chest* 2014;145:972-80.
38. Sato R, Tomita K, Sano H, Ichihashi H, Yamagata S, Sano A, et al. The strategy for predicting future exacerbation of asthma using a combination of the Asthma Control Test and lung function test. *J Asthma* 2009;46:677-82. doi: 10.1080/02770900902972160.
39. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J* 2008;31:320-5.
40. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, et al. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010;19:150-7. doi: 10.1183/09059180.00002110.
41. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
42. Wei HH, Zhou T, Wang L, Zhang HP, Fu JJ, Wang L, et al. Current asthma control predicts future risk of asthma exacerbation: a 12-month prospective cohort study *Chin Med J* 2012;125:2986-93.
43. Ko FW, Hui DS, Leung TF, Chu HY, Wong GW, Tung AH, et al. Evaluation of the asthma control test: A reliable determinant of disease stability and a predictor of future exacerbations. *Respirology* 2012;17:370-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02105.x.
44. Honkoop PJ, Taylor DR, Smith AD, Snoeck-Stroband JB, Sont JK. Early detection of asthma exacerbations by using action points in self-management plans. *Eur Respir J* 2013;41:53-9. doi: 10.1183/09031936.00205911.
45. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:403-7. doi: 10.1016/j.anai.2012.08.014.
46. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, Andersson TL, Naya IP, Peterson S, et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res* 2012;13:59. doi: 10.1186/1465-9921-13-59.
47. Laforest L, Licaj I, Devouassoux G, Chatte C, Martin J, Van Ganse E. Asthma drug ratios and exacerbations: claims data from universal health coverage systems. *Eur Respir J* 2014;43:1378-86. doi: 10.1183/09031936.00100113.
48. Bjermer L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med* 2014;108:830-41. doi:10.1016/j.rmed.2014.02.005.
49. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:412-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.008.
50. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest* 2006;129:1492-9.
51. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:64-72.
52. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:720-7.
53. Forno E, Celedón JC. Predicting asthma exacerbations in children. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:63-9. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834db288.
54. Zeiger RS, Yegin A, Simons FE, Haselkorn T, Rasouliyan L, Szeffler SJ, et al. Evaluation of the National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines impairment domain for classifying asthma control and predicting asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:81-7. doi: 10.1016/j.anai.2011.12.001.
55. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55:114-20.
56. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.

57. Ramon MA, Gimeno-Santos E, Ferrer J Balcells E, Rodríguez E, de Batlle J, et al. Hospital admissions and exercise capacity decline in patients with COPD. *Eur Respir J* 2014;43:1018-27. doi: 10.1183/09031936.00088313.
58. Piquet J, Chavaillon JM, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N, et al. High risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013;42:946-55. doi: 10.1183/09031936.00180312.
59. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez PR, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
60. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;137:1091-7. doi: 10.1378/chest.09-2029.
61. McDonald VM, Gibson PG. Exacerbations of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:670-7. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03981.x.
62. Steppuhn H, Langen U, Scheidt-Nave C, Keil T. Major comorbid conditions in asthma and association with asthma-related hospitalizations and emergency department admissions in adults: results from the German national health telephone interview survey (GEDA) 2010. *BMC Pulm Med* 2013;13:46. doi: 10.1186/1471-2466-13-46.
63. Menezes AM, Montes de Oca M, Pérez-Padilla R, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014;145:297-304.
64. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE; TENOR Study Group. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101:481-9.
65. Calhoun WJ, Haselkorn T, Mink DR, et al. Clinical burden and predictors of asthma exacerbations in patients on guideline-based steps 4-6 asthma therapy in the TENOR cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:193-200. doi: 10.1016/j.jaip.2013.11.013.
66. Tough SC, Hessel PA, Ruff M, Green FH, Mitchell I, Butt JC. Features that distinguish those who die from asthma from community controls with asthma. *J Asthma* 1998;35:657-65.
67. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, et al. Frequent exacerbators a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2014;44:212-21 doi: 10.1111/cea.12179.
68. Balter M, Ernst P, Watson W, et al. Asthma Worsenings Working Group. Asthma worsenings: approaches to prevention and management from the Asthma Worsenings Working Group. *Can Respir J* 2008;15(Suppl B):1B-19B.
69. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-505.
70. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465-71.
71. Domenech A, Puig C, Martí S, Santos S, Fernández A, Calatayud L, et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *J Infection* 2013;67:516-23. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.003.
72. Beasley V, Joshi PV, Singanayagam A, Molyneaux PL, Johnston SL, Mallia P. Lung microbiology and exacerbations in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:555-69. doi: 10.2147/COPD.S28286.
73. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:400-7.
74. Tumkaya M, Atis S, Ozge C, Delialioğlu N, Polat G, Kanik A. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD. *Respir Med* 2007;101:729-37.
75. Zhang M, Li Q, Zhang XY, Ding X, Zhu D, Zhou X. Relevance of lower airway bacterial colonization, airway inflammation, and pulmonary function in the stable stage of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1487-93. doi: 10.1007/s10096-010-1027-7.
76. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:115-20.
77. Tan WC, Xiang X, Qiu D, Ng TP, Lam SF, Hegele RG. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003;115:272-7.
78. Cameron RJ, de Wit D, Welsh TN, et al. Virus infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1022-9.
79. Seemungal T, Harper Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1618-23.
80. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SA, Homola D, et al. Overgrowth of the bacterial microbiome after Rhinovirus exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1224-31. doi: 10.1164/rccm.201302-0341OC.
81. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:336-63.
82. Chan ED, Iseman MD. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:110-23.
83. Huerta A, Soler N, Esperatti M, Guerrero M, Menendez R, Gimeno A, et al. Importance of *Aspergillus* spp. isolation in acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study. *Respir Res* 2014;15:17. doi: 10.1186/1465-9921-15-17.
84. Donaldson GC, Goldring JJ, Wedzicha JA. Influence of season on exacerbation characteristics in patients with COPD. *Chest* 2012;141:94-100. doi: 10.1378/chest.11-0281

85. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestboe J, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012;9:38-40 doi: 10.1183/09031936.00194610.
86. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:647-62. doi: 10.1586/ers.11.62.
87. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest* 2009;136:376-80. doi: 10.1378/chest.08-2918.
88. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2012;39:1097-103. doi: 10.1183/09031936.00124811.
89. Matamis D, Tsagourias M, Papathanasiou A, Sinefiaki H3, Lepida D4, Galiatsou E, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patient with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: Effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014;29:315.e7-14. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.11.011.
90. Freixa X, Portillo K, Paré C, Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J* 2013;41:784-91. doi: 10.1183/09031936.00222511.
91. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.
92. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002;96:515-8.
93. Schönhofer B, Köhler D. Prevalence of deep vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998;65:173-7.
94. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacıevliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010;35:1243-8. doi: 10.1183/09031936.00120909.
95. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD. A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009;135:786-93. doi: 10.1378/chest.08-1516.
96. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, Iwata S, Okachi S, Ninomiya K, et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire. *Respir Med* 2011;105:1531-6. doi: 10.1016/j.rmed.2011.03.009.
97. Liang B, Wang M, Yi Q, Feng Y. Association of gastroesophageal reflux disease risk with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Esophagus* 2013;26:557-60. doi: 10.1111/dote.12014.
98. Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh YM, Yoo KH, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pul Med* 2013;13:51. doi: 10.1186/1471-2466-13-51.
99. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:918-23. doi: 10.1164/rccm.201105-0939PP.
100. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, Katz PP, Sanchez G, Iribarren C, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010;65:229-34. doi: 10.1136/thx.2009.126201.
101. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Mamary AJ, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21. doi: 10.1056/NEJMoa1203830.
102. Kucukcoskun M, Baser U, Öztekin G, Kiyan E, Yalcin F. Initial periodontal treatment for prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Periodontol* 2013;84:863-70. doi: 10.1902/jop.2012.120399.
103. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010115. doi: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
104. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J Allergy and Clin Immunol* 2011;128:1165-74. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.024.
105. Bateman ED, Buhl R, O'Byrne PM, Humbert M, Reddel HK, Sears MR, et al. Development and validation of a novel risk score for asthma exacerbations: The risk score for exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;pii:S0091-6749:01187-7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.015.
106. Pride NB, Milic-Emili J. Lung mechanics. In: Calverley PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI (eds). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Arnold, 2000:151-174.
107. Roca M, Verduri A, Corbetta L, Clini E, Fabbri LM, Beghé B. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2013;43:510-21.
108. Parshall MB, Schwartz RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update of mechanisms, assessment and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435-52. doi: 10.1164/rccm.201111-2042ST.
109. Chung KF, Adcock IM. How variability in clinical phenotypes should guide research into disease mechanisms in asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2013;(Suppl 10):S109-S17.

110. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM, Evans LE, et al. The effects of smoking cessation on the risk of COPD exacerbations. *J Gen Intern Med* 2009;24:457-63. doi: 10.1007/s11606-009-0907-y.
111. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and out patient visits, hospitalization and mortality in elderly patients with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
112. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96.
113. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
114. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation. *Lancet* 2000;355:362-8.
115. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM; Estudi del Factors de Risc d'Agudització de la MPOC investigators. Risk factors of readmission to hospital for COPD exacerbation: prospective study. *Thorax* 2003;58:100-5.
116. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000;118:1582-90.
117. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Is volume reduction surgery effective in the treatment of advanced emphysema? *Intract Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:480-6. doi: 10.1510/icvts.2010.252213
118. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, Mohsenifar Z, Martinez F, Make BJ, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:164-9.
119. Dusser D, Bravo ML, Iacano P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006;27:547-55.
120. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54 doi: 10.1056/NEJMoa0805800.
121. Anzueto A, Niewoehner DE, Leimer I, Rühmkorf F, Celli BR, Decramer M, et al. A post hoc pooled analysis of exacerbations among US participants in randomised controlled trials of tiotropium. *Respir Med* 2013;107:1912-22. doi: 10.1016/j.rmed.2013.07.020.
122. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations; meta-analysis. *J Clin Pharmacy Ther* 2012;37:204-11. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01285.x.
123. Aaron S, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of COPD. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.
124. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-7.
125. Dransfiel MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:210-23. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
126. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
127. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, Bredenbröker D, Brose M, Goehring UM, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest* 2013;143:1302-11. doi: 10.1378/chest.12-1489.
128. Calverley PMA, Rabe HF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease; two randomised clinical trial. *Lancet* 2009;374:685-94. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1.
129. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitors roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18. doi: 10.1186/1465-9921-12-18.
130. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Bredenbröker D, et al. Roflumilast with long-acting beta2-agonist for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J* 2011;38:553-60. doi: 10.1183/09031936.00178710.
131. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001287.
132. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57.
133. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azitromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98. doi: 10.1056/NEJMoa1104623.
134. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med* 2013;107:1385-92. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.004.
135. United State Food and Drug Administration. FDA Drug safety communication: Azitromycin (Zithromax or Zmax) and risk of potentially fatal heart rhythms. March 2013.
136. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10. doi: 10.1186/1465-9921-11-10.

137. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD004106. doi: 10.1002/14651858.CD004106.pub4
138. Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, Kew KM. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD010314. doi: 10.1002/14651858.CD010314.pub2.
139. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009019. doi: 10.1002/14651858.CD009019.pub2.
140. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003137. doi: 10.1002/14651858.CD003137.pub5.
141. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, Li JT, Hagan CR, Erwin PJ, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014;69:510-6. doi: 10.1111/all.12368.
142. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559. doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
143. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove N, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82:59-64.
144. Johnson MK, Stevenson RD. Management of an acute exacerbation of COPD: are we ignoring the evidence? *Thorax* 2002;57(Suppl 2):S115-S123.
145. Rennard SI. Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:791-802
146. Polverino E, Gomez FP, Manrique H, Soler N, Roca J, Barberà JA, et al. Gas exchange response to short acting beta2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:350-5.
147. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003900.
148. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Mueser MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:834-7.
149. Nair S, Thomas E, Pearson SB, Henry MT. A randomized controlled trial to assess the optimal dose and effect of nebulized albuterol in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2005;128:48-54.
150. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46
151. Di Marco F, Verga M, Santus P, Morelli N, Cazzola M, Centanni S. Effect of formoterol, tiotropium and their combination in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respir Med* 2006;100:1925-32.
152. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2003;327:643.
153. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2008;133:756-66. doi: 10.1378/chest.07-1207.
154. Llor C, Moragas A, Hernandez S, et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:716-23. doi: 10.1164/rccm.201206-0996OC.
155. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhon MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010257. doi: 10.1002/14651858.CD010257.
156. Başoğlu ÖK, Sayiner AA, Zeytinoglu A, Sayiner A. The role of atypical bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Respiratory Journal* 2005;6:22-27.
157. Siempos II, Dimopoulos G, Korbila IP, Manta K, Falagas ME. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007;29:1127-37.
158. Schembri S, Williamson PA, Short PM, Singanayagam A, Akram A, Taylor J, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ* 2013;346:f1235. doi: 10.1136/bmj.f1235.
159. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001288. doi: 10.1002/14651858.CD001288.pub3.
160. Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, Ünsal I. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001;119:726-30.
161. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2223-31. doi: 10.1001/jama.2013.5023.
162. Lindenauer PK, Pekow PS, Lahti MC, Lee Y, Benjamin EM, Rothberg MB. Association of corticosteroid use and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010;303:2359-67. doi: 10.1001/jama.2010.796.

163. Çeviker Y, Sayiner A. Comparison of two systemic steroid regimens for the treatment of COPD exacerbations. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;27:179-83. doi: 10.1016/j.pupt.2013.03.004.
164. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:698-703.
165. Günen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gülbaş G, Mutlu LC. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007;29:660-7.
166. Black PN, Morgan-Day A, McMillan TE, Poole PJ, Young RP. Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2004;4:13.
167. Aytemur ZA, Baysak A, Özdemir Ö, Sayiner A. N-Acetylcysteine in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease associated with increased sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A3123.
168. Isbaniah F, Wiyono WH, Yunus F, Setiawati A, Totzke U, Verbruggen MA. Echinacea purpurea along with zinc, selenium and vitamin C to alleviate exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: results from a randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:568-57. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01212.x.
169. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between beta-blocker therapy and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax* 2012;67:977-984. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201945.