

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmesi Ve Sonuçları

Exacerbations Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease And It's Results

Arş.Gör.Dr. Füsün FAKILI
Yrd.Doç.Dr. Osman ELBEK

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD

Gaziantep Tıp Dergisi 2009;15(1):88-91.

Özet

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenme periyodu, stabil dönemdeki hastalık bulgularından farklı olarak akut gelişen yakınmalarla karakterizedir. Bu dönemde hastaların en önemli yakınmaları, akut veya subakut bir zaman diliminde artan nefes darlığı, öksürük, balgam miktarı ve balgam pürülansıdır. Bu makalede KOAH alevlenmesinde yer alan etyolojik faktörler ve alevlenmenin hasta ve toplum sağlığı üzerine olan etkileri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: KOAH, Alevlenme, Etiyoloji, Toplumsal Maliyet

Abstract

The exacerbation period of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is differentiated with rapidly developing symptoms from the stable period. The most important complaints of the patients in this period are; progressive dispne, cough, increase in sputum quantity and purulance. In this paper we will discuss the etiologic factors of exacerbations of COPD and the impact on the patient's and community health.

Key words: COPD, Exacerbation, Etiology, Social Cost

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nın alevlenme periyodu, stabil dönemdeki hastalık bulgularından farklı olarak akut gelişen yakınmalarla karakterizedir. Bu dönemde hastaların en önemli yakınmaları, akut veya subakut bir zaman diliminde artan nefes darlığı, öksürük, balgam miktarı ve balgam pürülansıdır (1,2). Bu makalede KOAH alevlenmesinde yer alan etyolojik faktörler ve alevlenmenin hasta ve toplum sağlığı üzerine olan etkileri tartışılacaktır.

MORBİDİTE VE MORTALİTE

Tüm dünyada KOAH alevlenmesine bağlı hastaneye yatış son on yıl içerisinde anlamlı oranda artmıştır. Örneğin ABD'de KOAH alevlenmesine bağlı hastaneye yatış sayısı 1990'da 463.000 iken, 2000'de 726.000'e yükselmiştir (3).

Hastaların hastane yatışının artması, uzun dönemde morbidite ve mortaliteye neden olması, hayat kalitesinin düşmesi ve tedavi maliyetlerinin yükselmesi KOAH alevlenmesinin neden olduğu olumsuz sonuçlardır (2-7). Bu durumun en çarpıcı sonucu tüm dünyada yıllar içerisinde KOAH'a bağlı ölümler giderek artmasıdır. Örneğin ABD'de tıptaki tüm gelişmelere karşın 1999'da KOAH'a bağlı ölüm oranı 1998'e kıyasla %12 artmıştır (1). KOAH ABD'de yıllık ortalama 110.000 ölüme, 500.000'den fazla hastane yatışına ve 18 milyar dolar doğrudan sağlık harcamasına neden olmaktadır (7).

YAŞAM KALİTESİ

KOAH alevlenmesi, hastanın yaşam kalitesi üzerine doğrudan olumsuz bir etkiye neden olmaktadır. Yılda ikiden fazla alevlenme sıklığının, dispnede artış, egzersiz kapasitesinde azalma ve sağlık durumunda kötüleşme ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (4,8).

Yrd.Doç.Dr. Osman ELBEK, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Adres: Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi 27310 Gaziantep
Tel: 0342 360 60 60 / 76184 **Fax:** 0342 360 63 06 **E-mail:** osmanelbek@yahoo.com



Benzer biçimde sigara içen KOAH olgularında FEV₁'deki azalma, yıllık alevlenme sayısı ile pozitif korelidir (6). Pek çok çalışma KOAH alevlenmesinin sadece fizyolojik değil psikososyal olarak da insan hayatını olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Bu çalışmalarda alevlenme sırasında depresyon skor ölçümlerinin bazal değere göre anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır (9).

EKONOMİK YÜK

KOAH toplumsal maliyeti yüksek bir hastalıktır. ABD'de 2002 yılında 18 milyar doları doğrudan hastane harcaması olmak üzere toplam 32 milyar dolar harcamaya neden olmuştur (1). KOAH alevlenmesi sırasında hastanın sağlık harcamasının stabil dönemdekine kıyasla yükseldiği, hatta alevlenmenin ağırlığı ile sağlık harcaması miktarındaki artışın pozitif korele olduğu saptanmıştır (10).

RİSK FAKTÖRLERİ

Alevlenmelerin istenmeyen bu sonuçlara yol açmasının en önemli nedeni bu dönemlerin sıklıkla ağır veya çok ağır KOAH'larda yaşanmasıdır (11). Erkeklerde, pulmoner hipertansiyon varlığında, ileri evre hastalıkta, daha önce hastalık nedeniyle hastaneye üç veya daha fazla sayıda yatış hikayesi varlığında, düşük FEV₁ ve parsiyel oksijen basıncı değerinde, kısıtlı fiziksel aktivite durumu ve pasif sigara maruziyetinde hastane yatışlarının arttığı bilinmektedir (12,13). Benzer biçimde KOAH olgularında yıllık alevlenme sıklığının GOLD Evre II'de 2.68, Evre III'de 3.43 olduğu gösterilmiştir (7). FEV₁ değeri beklenenin %50'sinin altında olan KOAH olgularının yıllık alevlenme insidansının, FEV₁ değeri beklenenin %50 ve üzerinde olanlardan daha fazla olduğu (10); ağır KOAH olgularının ilk bir ve beş yıldaki ölüm riskinin sırasıyla %21 ve %55 olduğu saptanmıştır (12). Yapılan çalışmalarda yaşın, erkek cinsiyetin, hastanede yatış öyküsünün, yoğun bakımda takip edilmenin, diyabet ve hipertansiyon başta olmak üzere komorbid hastalıkların ağır KOAH hastalarında mortalite açısından risk faktörü olduğu belirlenmiştir (12,14).

İNFLAMASYON

KOAH'ın patogenezinde inflamasyon temel rol oynamaktadır. Birçok çalışmada gösterildiği gibi sigara KOAH oluşumunda en önemli etken olmakla birlikte, hava kirliliği, mesleki maruziyetler ve genetik faktörler başta olmak üzere pek çok faktör hastalığın gelişiminden sorumludur. Tam olarak geri dönüşümlü olmayan havayolu kısıtlanması, havayollarında ödem ve mukus sekresyonunda artış ile seyreden kronik inflamatuvar değişiklikler KOAH'ın karakteristik bulgularıdır. Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde santral havayollarında T lenfosit ve makrofajların, havayolu lümeninde nötrofillerin baskın olduğunu; KOAH alevlenmesinde ise balgamda nötrofil ve interlökin-6 (IL-6) düzeyinin, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında ise nötrofillerin hakim olduğunu göstermektedir (1,4,6,15).

Sağlıklı kontrollere kıyasla sigara içen stabil KOAH'lılarda tümör nekroz faktör alfa (TNF-), IL-1, IL-8, kemoatraktanlar ile büyümeyle ilişkili onkogen alfa (GRO-) düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (4). KOAH alevlenmesi sırasında ise stabil duruma kıyasla IL-6, IL-8, endotelin-1, lökotrien B4 (LTB4), nötrofil elastaz gibi inflamatuvar belirteçlerin arttığı gösterilmiştir (4).

ETYOLOJİ

KOAH alevlenmelerinin %50-70'si bakteri, atipik organizmalar ve virüsler gibi respiratuvar enfeksiyonlara, %10'u mevsim ve coğrafi şartlara bağlı çevresel kirliliğe, %30'u ise bilinmeyen nedenlere sekonder olarak gelişmektedir (4).

1) Enfeksiyöz Nedenler;

a) Bakteriyel Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyon nedenleri arasında en sık izole edilen mikroorganizmalar *Haemophilus influenzae* (%11), *Streptococcus pneumoniae* (%10), *Moraxella catarrhalis* (%10), *Haemophilus parainfluenzae* (%10) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%4)'dür. *Pseudomonas* ve diğer gram negatif bakteriler sıklıkla ağır KOAH alevlenmelerinde etken olarak saptanmaktadır (3,16,17).

Bakteriyel enfeksiyon etkenlerinin alevlenme dönemlerine etkisi incelendiğinde *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın mukus sekresyonlarını arttırdığı; *Haemophilus influenzae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın ise siliyer titreşim sıklığını azalttığı gösterilmiştir (4,16). İn vitro çalışmalarda *Haemophilus influenzae* ile infekte olmuş dokularda IL-6, IL-8 ve TNF-a'3fseviyelerinin arttığı bildirilmiştir (4,16).

Öte yandan mikroorganizmaların solunum sistemine kolonizasyonlarının da hastalığın alevlenme dönemi üzerine olumsuz etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda mukosilyer klerensin azalması ve epitelyal hasarın artması ile solunum sistemi kolonizasyonunun pozitif korele olduğu ve *Haemophilus influenzae* ile kolonize olanlarda balgamda TNF- düzeyinin arttığı gösterilmiştir (4,6,16).

b) Viral enfeksiyonlar

Solunum yolunun viral enfeksiyonları KOAH morbiditesinin önemli bir nedenidir. Yapılan çalışmalarda entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren ağır alevlenmelerin %47'sinde viral enfeksiyonun varlığı ve alevlenmelerin %25'nin koenfeksiyon olduğu gösterilmiştir (4,18). Öte yandan hücre kültürleri ve serolojik çalışmalar da KOAH alevlenmelerin yaklaşık %20'sinin; PCR çalışmalarında ise %40'nın nedeninin viral etkenler olduğu saptanmıştır (4). KOAH olgularında en sık Rhinovirus enfeksiyonlarına bağlı alevlenme gelişmektedir. Rhinovirusler dışında Respiratory syncytial virus, Parainfluenza virus ve Adenovirus'lerin de daha az oranda da olsa etken olabileceği gösterilmiştir (4).

KOAH'ta viral enfeksiyonlar alt solunum yolunun havayolu epitelinde hasara, siliyalı hücre kaybına, plazma eksudasyonu ve mukus üretiminde artışa yol açarak alevlenme sıklığını artırırlar (4). Öte yandan Rhinovirus'e bağlı alevlenmelerde balgam miktarının ve IL-6 seviyesinin yükseldiği bilinmektedir. Bu durum Rhinovirus'un majör reseptörü olan intersellüler adhesyon molekülü-1 (ICAM-1)'e bağlı olabilir. Çünkü bu reseptör havayolu epitelinde bulunmaktadır. KOAH'lılarda havayolu epitelinde artmış ICAM-1 seviyesinin, bu hastalardaki artmış Rhinovirus enfeksiyonlarını da açıklayabileceği öne sürülmektedir (6,19).

c) Atipik mikroorganizmalar

Mycoplasma pneumoniae ve Chlamydia spp. gibi hücre içi organizmalar KOAH alevlenmelerinin etkenleri olabilirler. Yapılan çalışmalarda KOAH alevlenmelerinin %14'nün Mycoplasma pneumoniae, %8.9'nun Chlamydia pneumoniae ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Türkiye'de Taşbakan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada KOAH alevlenmelerinin %37.1'inde atipik mikroorganizmaların etken olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada ilginç bir bulgu olarak yaş ortalaması daha genç ve hava yolu obstrüksiyonlarının daha hafif düzeyde olan KOAH olgularında atipik mikroorganizmalar daha sık oranda alevlenme nedeni olarak tespit edilmiştir (20).

2) Non-enfeksiyöz etkenler;

Ağır KOAH'lı 1016 hastayla yapılan bir çalışmada alevlenmelerin ancak %51'inin nedeninin enfeksiyöz orijinli olduğu gösterilmiştir (4).

1) Çevresel kirlilik

Epidemiyolojik çalışmalar çevre kirliliğinin arttığı dönemlerde alevlenmelerin daha sık geliştiğini göstermektedir (4). Bu çalışmalarda artmış partiküler madde, sülfür dioksit (SO₂), ozon (O₃) ve nitrojen dioksit (NO₂)'in solunumsal semptomlardaki artış, alevlenme için başvuru ve KOAH'a bağlı mortalite ile pozitif korele olduğu bildirilmektedir (4). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda SO₂ ve on mikrometreden küçük partiküler maddenin (PM₁₀) havayollarında mukus sekresyonunu ve havayolu rezistansını arttırdığına işaret etmektedir (4). Air Pollution and Health a European Approach (APHEA) çalışmasına katılan sekiz Avrupa şehrinde saptanan hava kirlilik seviyesi ile KOAH nedeniyle yapılan hastane başvuruları arasında anlamlı bir paralellik izlenmiş olup, aynı ilişki Tayvan ve Brezilya'da da gösterilmiştir (4,17).

2) Sekonder nedenler

Pulmoner emboli, pnömotoraks, kot fraktürleri, göğüs travmaları, sedatif, narkotik veya beta blokerlerin uygunsuz kullanımı, sağ ve/veya sol kalp yetmezliği ve aritmi gibi nedenler de KOAH alevlenmelerinin sekonder nedenleri arasında yer almaktadır (1).

KOAH akut alevlenme döneminde olan bir hastanın balgam renginin sarı-yeşil olması, balgam Gram boyamasında mililitre başına 10⁷'den fazla bakteri saptanması ve balgam kültüründe etken üretilmesi hastanın alevlenmesinin bakteriyel mikroorganizmaya sekonder olduğunu düşündürmelidir.

ÖNERİLER

Hastanın yakınmalarını hızla azaltmak, alevlenmelerin önüne geçmek veya en azından alevlenmeler arası süreyi uzatmak, rekürren enfeksiyonları ve akciğer hasarını önlemek başarılı bir KOAH alevlenmesi yaklaşımının üç temel hedefidir (21). Bu bağlamda alevlenme dönemlerinin önlenmesi veya azaltılabilmesi için aşağıdaki önerilerin hayata geçirilmesi gereklidir:

a) Tütün kullanımını terk etmenin KOAH'lı hastalarda temel tedavi seçeneği olduğu göz önüne alındığında, ülke çapında birinci basamak temelli tütün kontrolü mücadelesi uygulanmalıdır.

b) İstirahatte oksijen parsiyel basıncının 55 mmHg, oksijen saturasyonunun %88 ve altında olan hastalara hayat boyu sürekli oksijen desteği verilmelidir.

c) Kohort çalışmalar, yıllık influenza immünizasyonunun KOAH'a bağlı mortalite ve hastane yatışlarını azalttığını göstermiştir (17,22,23). Bu nedenle hastalara her yıl rekombinant influenza ve bir kez pnömokok immünizasyonu önerilmelidir.

d) Salmeterol ve formeterol gibi uzun etkili B₂-agonist; tiotropium gibi uzun etkili antikolinergik; ve seçilmiş olgularda inhale steroid kullanımı KOAH alevlenme sıklığını azaltmaktadır (7,23,24). Bu nedenle hastaların stabil dönemde de uygun medikal tedavi altında takip edilmeleri sağlanmalıdır.

e) Pulmoner rehabilitasyon egzersiz kapasitesi ile altı dakika yürüme testini arttırmakta ve hastanın yaşam kalitesine olumlu etkiye neden olmaktadır (2,23,25). Türkiye'de kısıtlı sayıdaki üçüncü basamak sağlık birimleri tarafından sürdürülen pulmoner rehabilitasyon faaliyetlerinin toplum geneline yaygınlaştırılması gereklidir.

Bu bağlamda profesyonel pulmoner rehabilitasyon ekibinin bulunmadığı şartlarda, ev temelli ve hemşire gözetimli rehabilitasyon faaliyetlerinin de KOAH üzerine anlamlı olumlu etkiye neden olduğu dikkate alınmalı (26) ve bu bilgiler ışığında ülke genelinde uygulanabilecek bir model geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chojnowski D. "GOLD" standards for acute exacerbation in COPD. Nurse Pract. 2003;28:26-35.
2. Hurst JR, Wedzicha JA. Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation. Postgrad Med J. 2004;80:497-505.

- 3.Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2008;133:756-66.
- 4.Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax*. 2006;61:250-8.
- 5.Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, Suissa S, Vandemheen KL, Doucette S, et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax*. 2008;63:122-8.
- 6.Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2003;48:1204-15.
- 7.Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:554-64.
- 8.Llor C, Molina J, Naberan K, Cots JM, Ros F, Miravittles M; EVOCA study group. Exacerbations worsen the quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients in primary healthcare. *Int J Clin Pract*. 2008;62:585-92.
- 9.Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:53-60.
- 10.O'Reilly JF, Williams AE, Holt K, Rice L. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15:346-53.
- 11.Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*. 2003;41:46-53.
- 12.McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;132:1748-55.
- 13.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 a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003;58:100-5.
- 14.Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
- 15.Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:26-33.
- 16.Miravittless M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J Suppl*. 2002;20:9-19.
- 17.Taşbakan MS, Sayiner AA, Sayiner A. KOAH infeksiyöz alevlenmelerinde atipik patojenlerin rolü. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2007;55:336-41.
- 18.Brunton S, Carmichael BP, ColganR, Feeney AS, Fendrick AM, Quintiliani R, et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. *Am J Manag Care*. 2004;10:689-96.
- 19.Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1:115-20.
- 20.Taşbakan MS, Sayiner AA, Sayiner A. KOAH infeksiyöz alevlenmelerinde atipik patojenlerin rolü. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2007;55:336-41.
- 21.Brunton S, Carmichael BP, ColganR, Feeney AS, Fendrick AM, Quintiliani R, et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. *Am J Manag Care*. 2004;10:689-96.
- 22.Calverley PM. Reducing the frequency and severity of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1:121-4.
- 23.Burge PS. Prevention of exacerbations: how are we doing and can we do better? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:257-61.
- 24.Seemungal T, Wedzicha JA. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease:treatment and prevention. *Medicine*. 2008;36:223-5.
- 25.Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality - a systematic review. *Respir Res*. 2005;8:54.
- 26.Elci A, Borekci S, Ovayolu N, Elbek O. The efficacy and applicability of pulmonary rehabilitation programme for patients with COPD in a secondary-care community hospital. *Respirology*. 2008;13:703-707.