

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



ACİL SERVİSE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT
ALEVLENMESİ ile BAŞVURAN HASTALARDA LAKTAT KLİRENSİ ile PROGNOZ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Okyanus Necdet AYKAN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Canan AKMAN

Çanakkale/2018

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT
ALEVLENMESİ ile BAŞVURAN HASTALARDA LAKTAT KLİRENSİ ile PROGNOZ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Okyanus Necdet AYKAN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Canan AKMAN

Çanakkale/2018

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Acil Tıp ABD uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr. Okyanus Necdet AYKAN'ın **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28.09.2018

TEZ KONU BAŞLIĞI
Acil servise kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi ile
başvuran hastalarda laktat klirensi ile prognoz arasındaki ilişkinin
değerlendirilmesi

Tez Danışmanı: Dr. Öğr.Üyesi Canan AKMAN

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Prof. Dr. Okhan AKDUR

Doç.Dr. Mustafa Burak SAYHAN

Dr.Öğr.Üyesi Canan AKMAN

İmzası



ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 17.11.2018 tarih ve 1...4.1.1.21, sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Yrd.Doç.Dr. Halil İbrahim TAŞ
Bakan V.
.....
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince destekte bulunan başta tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Canan AKMAN olmak üzere; eğitim sürecimde destek olan Prof. Dr. Okhan AKDUR, Dr. Öğr. Üyesi Murat DAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Okan BARDAKCI hocalarımla, Acil Tıp eğitimimdeki temel taşları oluşturan Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin kıymetli hocası Doç. Dr. Halil DOĞAN'a,

İstatistik eğitimi konusunda yardımını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Buse YÜKSEL'e,

Yol arkadaşlarım Betül SALUK, Muhammed Fatih TÜTÜNCÜ, Erşan YURTSEVEN, Yasemin ÇETİNKAYA, Güneş KINA OFLU, İmran KANKAYA, Cansu AKKAN ve Mehmet ŞAHİN'e,

Süreç boyunca her türlü sorumu ilgi ile cevaplayan Kadir BULUT'a,

Varlığıyla beni mutlu ettiği, hayata dayanma gücümü arttırdığı ve koşulsuz sevginin en büyüğünü yaşatıp, en zor anlarda bile dünyamı güzelleştirdiği için, gün ışığım Defne Pera'ya,

Asistanlık sürecinde bıkmadan sunduğu karşılıksız desteğinden dolayı sevgili eşim Ekin Özge AYKAN'a,

Yetişmemde büyük gayretler sarf eden kıymetlilerim, babam Servet AYKAN ve annem Güler AYKAN ile varlığıyla kendimi yalnız hissetmememi sağlayan, kardeşlerim Simge AYKAN ZERGEROĞLU ve Yiğit AYKAN'a,

Tüm fedakarlıkları için ikinci anne ve babam Aynur ve Arif Özdemir'e, teşekkür ederim.

Dr. Okyanus Necdet AYKAN

ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hava yollarının ve akciğerin, ilerleyici ve kalıcı seyreden inflamatuvar hasarı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Sigara dumanına, ısınma ve beslenme amaçlı kullanılan yakıtların dumanına ve partiküler maddeye maruziyetin, genetik ve kişisel risk faktörlerinin hastalığın gelişimine etki ettiği düşünülmektedir. Kişisel ve çevresel bu risk faktörlerine maruz kalan bireylerin kontrolü ile risk faktörlerinin eliminasyonu, hastalığın gelişme riskini azaltmak için önemlidir. KOAH kronik, ilerleyici ve önlenbilir yapısıyla toplum sağlığı açısından önemli bir sorundur.

Hastalık kronik gidişinin yanı sıra, akut alevlenmelere de sebep olmaktadır ve alevlenmeler hastanın akciğer fonksiyonlarındaki kalıcı bozulmayla da ilişkilidir. Akut alevlenmelerin önlenmesi ile zamanında ve doğru tedavisi, akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın azaltılması ve dolayısıyla morbiditenin önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Aynı zamanda mortal seyredabilen akut alevlenmelerde, hastanın prognozunu doğru değerlendirebilecek belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Literatür verileri incelendiğinde, KOAH alevlenmesinin yönetiminde, prognostik değere sahip bir biyokimyasal belirteç bulunamamıştır.

Bu ihtiyaçtan yola çıkarak biz de, acil servise KOAH akut alevlenmesi ile başvuran hastalarda laktat klirensi ile prognoz arasındaki ilişki, retrospektif olarak inceledik.

Yöntem: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne 15.10.2014-15.10.2017 tarihleri arasında başvurmuş, hastane işletim sistemine KOAH atak tanısı girilmiş hastalar taranmıştır. Taramada 1046 KOAH atak tanısı almış hasta değerlendirilmiş olup, hastaların 158'inde hem acil servise başvuru sırasında hem de sonrasında kontrol kan gazı tetkiki bulunmaktadır. 158 hastanın 68'inde kan gazı tetkikinde laktat değerlendirilmiş olup, bu sebepten dolayı çalışmaya 68 hasta dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza %26,5'i (n=18) kadın, %73,5'i (n=50) erkek olmak üzere 68 kişi dahil edildi. Yatışı yapılan ve taburcu edilen hasta grupları arasında başvuru sırasında laktat ve laktat klirensi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yatış yapılan grubun kontrol laktat ortalaması, taburcu edilen grubun ortalamasından daha yüksek olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak görüldü ($p=0,005$).

Çalışma grubunun başlangıç laktat ortalaması kontrol laktat ortalamasından daha yüksek olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak görüldü ($p=0,002$).

Tartışma ve Sonuç: KOAH'ın akut alevlenmesi, morbidite ve mortaliteye yol açabilen birçok farklı klinik tablodan oluşmaktadır. Hastaların prognozunu tahmin etmek için kolay, etkin bir şekilde ve rutin klinik pratikte kullanılabilecek bir biyokimyasal belirteç, henüz literatürde bulunamamıştır. Septik şokta ve diğer yoğun bakım hastalarında mortalite göstergesi olarak laktat ve laktat klirensi son yıllarda önem kazanmaktadır. Bu veriler ışığında acil servise başvuran KOAH hastalarında geliş ve kontrol serum laktat düzeyi ile laktat klirensi bir prognostik belirteç olarak çalışılmıştır. Yaptığımız çalışmada kontrol serum laktat düzeyi bakımından taburcu olan hastalar ile hastaneye yatanlar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Laktat klirensi açısından yapılan kıyaslamalarda taburcu olanlar ile hastaneye yatanlar arasındaki fark, "p" değeri 0,05 bulunduğundan anlamlı olarak değerlendirilmemiştir; ancak p değerinin kesme değerinde olduğu dikkati çekmiştir.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmanın sonucunu klinik pratikte kullanmak ve laktat klirensinin KOAH atağındaki prognostik önemini daha iyi değerlendirmek için daha geniş örneklemlili, prospektif, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Pulmoner hastalıklar, akciğer kapasitesi, pasif içicilik, biyobelirteçler, laktik asit.

ABSTRACT and KEY WORDS

Introduction and Objective: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic disease characterized by progressive and persistent inflammatory damage of the airways and lung. Exposure to cigarette smoke, fumes used for heating and feeding, and exposure to particulate matter, genetic and personal risk factors, are thought to affect the development of the disease. Control of individuals exposed to these risk factors, personal and environmental, and elimination of risk factors is important to reduce the risk of developing the disease. COPD is a chronic, progressive, and preventable disease that is an important problem in terms of community health. The disease is associated with acute exacerbations as well as chronic progression, and exacerbations are also associated with permanent impairment of the patient's lung function. Timely and correct treatment with the prevention of acute exacerbations,

It is of importance in terms of reduction of corruption and hence prevention of morbidity. At the same time, in acute exacerbations in mortality, there is a need for indicators that can accurately assess the prognosis of the patient. When reviewing the literature, no biochemical marker with prognostic value was found in the management of COPD exacerbation.

Based on this need, the relationship between lactate cholesty and prognosis in patients presenting with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease has been investigated retrospectively.

Method: Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital Emergency Service, between 15.10.2014 and 15.10.2017, patients who were entered COPD episode in the hospital operation system were scanned. There were 1046 cases of COPD attack in the screen, of which 158 have inflow and control blood gases. In 68 of 158 patients, lactate was assessed in the blood gas and 68 patients were included in the study for this reason.

Results: 68 people were included in the study. 26.5% of them are women and 73.5% are men. There was no statistically significant difference between the hospitalized and discharged groups in terms of lactate and lactate levels. The mean control lactate level

of the hospitalized group was higher than the mean of the discharged group and this difference was statistically significant.

The starting lactate averages of the study group were higher than the control lactate averages and this difference was statistically significant.

Discussion and Conclusion: COPD consists of different clinical pictures that may lead to acute exacerbation, morbidity and mortality. A biochemical marker that can be used in routine clinical practice in the prediction of prognosis in patients cannot be found in the literature. Lactate and lactate clearance have become important in recent years in septic shock and other intensive care patients. It is thought that follow-up of vital signs due to compensatory mechanisms in intensive care patients does not provide adequate prognosis estimation. In the light of these data, the serum lactate level and lactate clearance in COPD patients were studied as a prognostic marker. In our study, the difference between the control serum lactate level and the patients who were discharged was significant. The difference between the patients who were discharged and hospitalized in the comparisons with lactate clearance was not statistically significant as the lar p da value was found to be 0.05; but it is worth noting that p is the cut-off value.

There is a need for wider sampled, prospective, controlled studies to better utilize the result of this retrospective design in clinical practice and better assess the prognostic significance of lactate clearance at COPD.

Key Words: Pulmonary disease, pulmonary capacity, passive smoking, biomarkers, lactic acid.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEER	v
ABSTRACT and KEY WORDS	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLULAR DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	xv
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KOAH Tanımı ve Özellikleri.....	2
2.2. KOAH Epidemiyolojisi	3
2.3. KOAH Risk Faktörleri	4
2.4. Patogenez.....	6
2.5. KOAH'ın Kliniği	7
2.6. KOAH Alevlenmesi	8
2.7. KOAH Tanısı.....	9
2.8. Stabil Dönem Hasta Yönetimi	10
2.9. Alevlenme Tedavisi.....	11
2.10. KOAH'ta Oksimetre ve Arteriyel Kan Gazı	15
2.11. KOAH Alevlenmelerinde Biyobelirteçler ve Laktat	15
2.12. Hipotezler.....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Etik İzin	18
3.2. Örneklem Seçimi.....	18
3.3. Çalışmaya Alınma ve Dışlama Kriterleri	18
3.4. Veri Toplama	19
3.5. İstatiksel Analiz	19
4. BULGULAR.....	20

4.1.Örneklemin Demografik Özellikleri	20
4.2. Çalışmadaki Veriler	20
5. TARTIŞMA	27
6.SONUÇ	30
7. ATIF DİZİNİ	31



KISALTMALAR

AP-1: Aktivatör protein-1

ATS: Amerikan toraks derneği

BOLD: Akciğer hastalıklarının yükü, Burden of Lung Disease

CCL2: CC kemokin ligand-2

CCR2: CC-kemokin reseptör-2

CRP: C reaktif protein

CXCL1: CXC kemokin ligand 1

CXCR3: CXC kemokin ligand reseptörü 3

CXCL9: CXC kemokin ligand 9

CXCL10: CXC kemokin ligand 10

CXCL11: CXC kemokin ligand 11

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ERS: Avrupa Toraks Derneği

GRO- α : Büyüme-yi Düzenleyici Alfa Protein (CXCL-1)

FEV1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

GOLD: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalıklarının Yönetiminde Global Strateji, "Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease",

HDCA2: Histon deasetilaz-2

HIV: İnsan immünyetmezlik virusu

IFN- γ : İnterferon gamma

IP10: İnterferon γ inducible protein 10

IL-8: İnterlökin-8

IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

LK: Laktat klirensi

MMP9: Matriks metalloproteinaz 9

MCP-1: Monosit kemotaktik protein-1

NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon

NF- $\kappa\beta$: Nüklear faktör- $\kappa\beta$

pCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

SpO2: Oksijen satürasyonu

Th1: Yardımcı T hücresi 1

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

TGF-Beta: Tümör büyüme faktörü beta

Yy: Yüzyıl



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 4.1.Çalışma grubunun demografik değişkenleri ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.2. Çalışma grubunun prognoz dağılımı	21
Tablo 4.3. Taburcu ve hospitalize edilen grupların laktat değerleri.....	21
Tablo 4.4. Çalışma grubunun başvuru ve kontrol laktat değerlerinin karşılaştırılması.....	22



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Çalışma grubunun prognoz dağılımı	22
Şekil 4.2. Taburcu olan ve yatış yapılan grupların kontrol laktat düzeyleri	23
Şekil 4.3. Çalışma grubunun başvuru laktat ve kontrol laktat düzeylerinin karşılaştırılması... 24	
Şekil 4.4. Taburcu olan ve YBÜ yatışı yapılan grupların kontrol laktat düzeyleri	26



1.GİRİŞ ve AMAÇ

KOAH, zararlı gaz ve partiküllere karşı havayolları ve akciğerin artmış kronik inflamatuvar cevabı ile ilişkili ve genellikle ilerleyici, kalıcı hava akımı kısıtlaması olan, yaygın, önlenilebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır(1). Hastalık kronik karakteri ve önlenilebilir oluşundan dolayı ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Risk gruplarının önceden belirlenmesi ile uygun şekilde tedavi ve takibinin yapılması, KOAH'a bağlı komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Hastalık, çoğu viral karakterde olan sekonder enfeksiyonlar gibi araya giren faktörlerle akut ataklara yol açmakta; bu ataklar ile mortaliteye sebep olmaktadır. KOAH atakları hafif veya orta şiddette olabileceği gibi, şiddetli solunum yetmezliği ile de karşımıza gelebilmektedir(2).

Acil servis hekimlerinin KOAH ataklarını tanıyabilmesi kadar uygun tıbbi tedaviyi verebilmesi, gelecek atakların sıklığını azaltarak morbiditenin ve atağı kontrol altına alarak mortalitenin önlenmesi açısından önemlidir. Atağın, hem başlangıçtaki şiddetini hem de olası seyrini tahmin edebilmek; tedavi yönetiminde değer kazanmaktadır.

Günümüzde KOAH atağının prognozunu tahmin etmede, klinik şiddet haricinde tanımlanmış, günlük klinik pratikte ulaşılabilir bir belirteç tavsiye edilmemiştir. Başta septik şok olmak üzere yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda, laktat klirensinin mortalite ve prognoz tahmininde, oldukça değerli bir belirteç olduğu gösterilmiştir(3). Bu bilgiler ışığında başvuru anı ile kontrol kan gazındaki laktat değerleri ve laktat klirensinin KOAH hastalarında hospitalizasyonun, yoğun bakım ihtiyacının ya da mortalitenin bir öngörücüsü olduğu düşünülmüştür.

KOAH hastalarında henüz literatürde tanımlanmış prognostik bir belirteç olmamasından yola çıkan bu çalışmada; KOAH atağı ile acil servise başvuran hastalarda, başlangıç ve kontrol arteriyel kan gazlarındaki laktat değerleri ve laktat klirensleri taburculuk, hastaneye yatış ve yoğun bakıma yatış açısından retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH Tanımı ve Özellikleri

KOAH, zararlı gazların ve partiküllerin akciğere verdiği hasardan kaynaklanan; kalıcı, ilerleyici ve önlenemez bir hastalıktır. Akciğerdeki inflamatuvar hasar, hava akımında kısıtlanma ile sonuçlanmaktadır. Erken teşhis ile KOAH'ın ilerlemesi durdurulabilmektedir; bu sebeple önemli bir halk sağlığı sorunudur(4).

KOAH, 1995 yılında Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Toraks Derneği (ERS) rehberlerinde kronik bronşit ve amfizeme bağlı hava akımı kısıtlaması ile ayırt edilen, ilerleyici, havayolu aşırı duyarlılığının bulunduğu, kısmen geri dönüşlü bir hastalık olarak yer almıştır. 2001 yılında GOLD (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease) rehberine göre "tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlaması ile ayırt edilen" bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hava akımı kısıtlaması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar cevaptan kaynaklanmaktadır. GOLD 2017 raporu ise KOAH'ı hava yolundaki ve alveollerdeki değişikliklere bağlı kalıcı solunumsal semptomlara eşlik eden hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalık olarak değerlendirmektedir(1, 5)

KOAH' ın belirleyici özelliği olan kalıcı ve ilerleyici hava yolu akımı kısıtlanması, küçük hava yolu hastalığının ve amfizemin gelişmesinden kaynaklanmaktadır. Amfizem ve küçük hava yolu hastalığı her zaman birlikte görülmemektedir ve zamanla farklı şiddetlerde ortaya çıkabilir. Kronik inflamasyon, küçük hava yollarını daraltan ve akciğer parankimini harap eden bir takım değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerden küçük hava yollarının kaybı, hava akımının kısıtlanmasına ve mukosilyer fonksiyonun bozulmasına katkıda bulunur. Hava akımındaki kısıtlanma klinikte basit ve non-invaziv bir test olan spirometre ile ölçülebilmektedir. Kronik solunumsal semptomlar ise, henüz hava akımı kısıtlaması gelişmemiş ve normal spirometriye sahip bireylerde de bulunabilmektedir. Hava akımı kısıtlaması gelişmemiş çok sayıdaki sigara içicisinde; değişik derecelerde hava yolu duvar kalınlaşması, amfizem ve gaz hapsi gibi akciğer hastalığına özgü yapısal değişiklikler saptanmaktadır(1).

KOAH hastalarında fizik muayene bulguları hava akım kısıtlanmasının, akciğer havalanmasına ve kan gazındaki bozulmanın derecesine bağlıdır. Erken evre KOAH'lı hastalarda fizik muayene genellikle normaldir. Hastalık ilerledikçe bazı bulgular ortaya çıkar. İleri evrede muayenede ekspiryum uzamıştır ve ekspiryumda wheezing duyulur. Hipersonorite ve fıçı göğüs (toraks ön-arka çapının artması) sık rastlanan bulgulardır. Ağır obstrüksiyonu olan hastalarda inspeksiyonla ekspiryumda büzük dudak solunumu izlenir. Yardımcı solunum kasları devreye girmiş olup suprasternal ve supraklaviküler fossada çekilmeler görülür. Hastalar oturarak ve öne doğru eğilerek nefes alırlar. İleri evrede görülen diğer bulgular; inspiryumda alt lateral göğüs duvar çekilmesi (Hoover belirtisi), trakeanın aşağıya çekilmesi ve pulsus paradoksus'tur. Palpasyonda göğüs ekspansiyonu kısıtlanmış ve vokal fremitus azalmıştır. KOAH hastalarında sinüs taşikardisi ve aritmi görülürken, aşırı havalanma nedeniyle kalp sesleri belirgin azalmıştır. Triküspit yetmezliğine bağlı üfürüm, ikinci kalp sesinde çiftlenme, sağ ventrikül yetmezliğine bağlı juguler venöz dolgunluk ve hepatomegali izlenebilir(5).

GOLD 2017 raporunda, hastalığı tanımlarken solunumsal semptomların varlığı ön plana çıkarılmış ve tedavi planının bu semptomlara göre seçilmesi önerilmiştir(1). Literatürde KOAH'ın; genetik, çevresel, sosyal, klinik pek çok bileşenden oluşan, kompleks ve heterojen bir hastalık olduğu bildirilmiştir (6). Bu kompleks yapıdan ötürü hastalık, aynı hastada zaman içinde ve kişiden kişiye değişen, oldukça farklı seyirler izleyebilmektedir(6). KOAH'lı hastalarda egzersiz toleransı, amfizem miktarı, akciğer fonksiyonlarındaki kayıp ve biyobelirteçler farklılık göstermektedir. Bu sebeple hastalığın tanısı ve tedavisinde kişiye özel farklılıklar rol oynamaktadır(1).

GOLD 2017 raporuna göre KOAH tanısının esasını klinik semptomlar oluşturmaktadır ve tanının spirometre ile doğrulanması önerilmektedir. Aynı zamanda tedavi yaklaşımının da semptomlara göre belirlenmesi esas alınmıştır. Bu sebeple rapor, daha çok KOAH semptomlarının tedavisini esas alan bir klavuzdur(1, 7).

2.2. KOAH Epidemiyolojisi

20.yüzyılın (yy) başlarında, tüm dünyada ortalama insan ömrü 31 yıl olup, ölümün en sık nedeni enfeksiyöz hastalıklardı. Antibiyotiğin keşfi ve İkinci Dünya

Savaşı yıllarında kullanılması ile enfeksiyöz hastalıklardan kaynaklanan ölümler azalmış ve 21. Yy başlarında ortalama insan ömrü 65 yıla kadar uzamıştı. Yaşlanma ve sanayileşme sonrası değişen yaşam koşulları ile kronik hastalıklar artmış; tütün kullanımı, hava kirliliği, mesleki maruziyet ve obezite yeni sağlık sorunlarını beraberinde getirmiştir. Günümüzde ise ölümlerin en sık sebebi kronik hastalıklardır(8).

2015 yılında solunum sistemi hastalıklarından 3,9 milyon (%6,9) kişinin hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Bu hastalıklar içinde KOAH nedeniyle hayatını kaybedenlerin sayısı 3,1 milyondur (%5,4). Avrupa'da 2013 yılında, ölümlerin %8'inin solunum sistemi hastalıklarından meydana geldiği bildirilmiştir. Benzer dönemlerde Türkiye'de senede 35.100 kişi solunum sistemi hastalıklarından kaybedilmiştir ve tüm ölümlerin %9,9'u solunum sistemi hastalıklarındandır(9-12).

Akciğer hastalıklarının toplumsal yükünü belirlemeyi amaçlayan BOLD (Burden of Lung Disease) çalışmasına göre; dünya çapında yaklaşık her yıl 3 milyon kişi KOAH'tan ölmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ülkelerdeki nüfus yaşlanması sebebiyle, önümüzdeki 30 yılda KOAH yaygınlığının giderek artacağı ve 2030 yılında KOAH'a bağlı ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir(1).

KOAH'ın morbiditesi de oldukça dikkat çekicidir. KOAH, ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır. KOAH prevalansı, tütün kullanımı ile yakın ilişkili olup, iç ve dış ortam hava kirliliğinden de etkilenmektedir. Hava kirliliğinin artması ve nüfusun yaşlanmasıyla, gelecekte KOAH prevalansının ve hastalığın getirdiği yükün artacağı ön görülmektedir. Ataklarla seyreden, kronik gidişli yapısından ötürü KOAH, sosyoekonomik anlamda ciddi bir yüküdür(1).

2.3. KOAH Risk Faktörleri

KOAH; genetik-moleküler, klinik, çevresel risk faktörlerinin etkileşimiyle oluşmaktadır. İki farklı kişi, aynı klinik risk faktörlerine sahip olsa da, yalnızca birinde KOAH oluşabilmektedir ve fark bu karmaşık etkileşimin sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Bu etkileşimin iyi anlaşılması, koruyucu stratejilerin geliştirilmesi açısından önemlidir(1, 13).

KOAH için bilinen kesin risk faktörleri hava yolu reaktivitesinde artış ve tütün kullanımınıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre KOAH olgularının %75'i doğrudan sigara içimi ile ilişkilidir ve gelişmiş ülkelerde bu oran %90'a yaklaşmaktadır(14). Sigara içen bireylerde, yaşa bağlı olarak akciğer elastikiyetinde azalma sonucu gelişen FEV1 düşüşü, sigara içmeyenlerden daha fazla olmaktadır(15).

Sigara kullanmayan kişilerde de KOAH görülebmesinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda, sigara haricinde başka risk faktörlerinin de var olduğu ortaya koyulmuştur(16). Bu risk faktörleri atopi ve diyetle antioksidan eksikliğidir(17). Yine de sigara kullanımı, KOAH gelişimi için en iyi bilinen risk faktörüdür(18, 19).

KOAH gelişiminde günlük içilen sigara sayısı, sigaraya başlama yaşı ve sigara içme süresi etkili olan faktörlerdendir(20). Genel olarak sigara içenlerde KOAH gelişme riski %20 dolaylarındadır ve risk yaşla artmaktadır. Farklı tip tütün ürünleri ve sigara kullanımının KOAH riskini azaltmadığı gösterilmiştir(18). Nargile kullananlarla sigara içenler arasında yapılan karşılaştırmada ise; nargile kullananlarda KOAH riskinin anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur(21). Sigara dumanına pasif maruziyet ile de KOAH gelişebilmektedir(22). Kişinin genetik olarak sigara dumanının zararlı etkilerine karşı duyarlı olması da KOAH gelişimini kolaylaştırabilmektedir(23). Anne veya babası, tütün ürünleri kullanan çocuklarda astım ve solunum yolu hastalıkları daha sık görülmektedir(24). Fetal hayatta sigara dumanına maruziyet ise akciğer gelişimini olumsuz etkilemekte ve solunum sistemi hastalıklarına yatkınlığı artırmaktadır(20). Preterm doğumlarda görülen bronkopulmoner displazi varlığında da KOAH gelişme riski artmaktadır(25).

Bu faktörlere ek olarak, astım ya da hava yolu hiperaktivitesi de KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir(26). Hava yolu hiperaktivitesi ve sigara kullanımı KOAH gelişimi için bağımsız birer risk faktörü olsalar da, çelişkili veriler nedeniyle aradaki ilişki net değildir(27, 28).

Birçok çalışmada; duman, partiküllü madde ve organik antijenlere maruziyet sonucunda KOAH gelişme riskinin arttığı saptanmıştır(29, 30). İleri yaşta KOAH gelişim riski artmaktadır; bununla birlikte yaşlanmaya bağlı yapısal parankimal değişimlerin KOAH bulgularını taklit edebildiği de bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda, kadınların KOAH gelişimine erkeklerden daha yatkın olduğu, sigara ve çevresel etkenlere karşı kadınların hava yolunun daha hassas olduğu bulunmuştur(31, 32). Düşük sosyoekonomik düzeyin de, KOAH için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir(33). Sigara içen genç erişkinlerde, kronik bronşit varlığında KOAH gelişme riski artmaktadır ve mukus hipersekresyonu KOAH için bir risk faktörüdür.

Çocukluk çağında geçirilen ciddi solunum yolu enfeksiyonları, yetişkinlikte azalmış akciğer fonksiyonları ile ilişkilidir(34). Enfeksiyonlar KOAH gelişiminde rol oynamasa da atağı başlatan faktör olabilirler(1). İnsan immünyetmezlik virusu (HIV) pozitif kişilerde de, sigara içimi ile amfizem ve KOAH gelişimi hızlanmaktadır ve HIV sigara içimi ile sinerjistik etki göstermektedir(35). Tüberküloz da KOAH gelişimini hızlandırıcı etki yapmaktadır(36).

Gözlemsel çalışmalar ile KOAH gelişiminde bir takım genetik ve moleküler risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Alfa-1 antitripsin eksikliği, tümör büyüme faktörü beta (TGF-Beta), serpine-2 gen polimorfizmi varlığı da KOAH için birer risk faktörüdür(37-39). Aynı zamanda antioksidan enzimleri kodlayan gen mutasyonlarının da KOAH gelişimine zemin hazırladığı öne sürülmektedir. KOAH, bireysel ve genetik bu risk faktörlerinin varlığında, çevresel etkenlerin katkısıyla gelişmektedir(40).

2.4. Patogenez

KOAH'da ortaya çıkan kronik inflamasyon, başta sigara dumanı olmak üzere çeşitli zararlı partikül ve gazlara maruziyet sonucu havayolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapıda makrofaj, nötrofil, B hücreleri, lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerin göçüyle karakterizedir(41). Uyarı sonrasında makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgırlar. Kemotaktik faktörler arasında olan CC kemokin ligand-2 (CCL2) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP 1) periferik monositleri, CC-kemokin reseptör-2 (CCR2) reseptörleri aracılığı ile ortama çeker. Bu monositler ortamda doku

makrofajlarına dönüşürler. Diğer makrofaj kaynaklı mediatörler olan CXC kemokin ligand 1 (CXCL1) büyüme ile ilişkili onkogen alfa (GRO- α) ve CXC kemokin ligand 8 (CXCL8 veya IL-8, CCR2) reseptörleri aracılığı ile nötrofilleri ortama çekerler. İritan inhalasyonu ile uyarılan epitelden ve makrofajdan CXCL9 (MIG), CXCL10, interferon γ inducible protein 10 (IP10) ve CXCL11 salgılanır. Bu mediatörler CXCR3 reseptörleri aracılığı ile Th1 hücrelerini ortama çeker. Ortama gelen Th1 hücreler, interferon gamma (IFN- γ) salgılayarak CXCL9 ve 10 salınımını stimüle ederler. Ortama toplanan inflamatuvar hücrelerden nötrofil elastaz ya da matriks metalloproteinaz 9 (MMP9) gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin bozulmasını ve alveoler duvar destrüksiyonu ile amfizeme; goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır, fibroblastlar küçük hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olur. Epitel hücrelerinden ve makrofajlardan salınan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), inflamatuvar hücreler ve epitel hücrelerinde nüklear faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) yı uyarır. NF- $\kappa\beta$, AP-1(aktivatör protein-1) ile birlikte gen transkripsiyonuna yol açarak interlökin-8 (IL-8), GRO- α gibi mediatörlerin yapımını artırır. NF- $\kappa\beta$ 'nin DNA'ya bağlanması histon asetilizasyonunu artırıp histon deasetilizasyonunu (HDCA2) azaltarak, sitokin transkripsiyonunun sürmesine neden olur(10).

2.5. KOAH'ın Kliniği

Kronik ve şiddeti giderek artan dispne KOAH'ın en belirgin semptomudur. Ek olarak hastaların %30'unda balgam çıkarma şikayeti de mevcuttur(1). Çoğu hasta aylar veya yıllarca bu semptomlarla yaşadıkdan sonra doktora başvurur. Bu hastalar semptomlar çıkmadan önce en az 20 yıl boyunca günde bir paket sigara içen kişilerdir. Semptomlar, günden güne değişkenlik gösterirken yıllar içerisinde hava akımı kısıtlanmadan ortaya çıkabilir. Anlamlı hava akımı kısıtlanması kronik dispne ve/veya öksürük ve balgam çıkarma olmadan da gelişebileceği gibi bunun tam tersi de mümkündür(1). Şiddetli KOAH'ta hastalarda yorgunluk, kilo kaybı ve anoreksi bulguları olması beklenen bir durumdur. Öksürük atakları yoğun bir şekilde devam ettiğinde, intratorasik basıncın artışına bağlı olarak senkop gelişmesi de görülebilmektedir.

KOAH hastalarında fizik muayene bulguları ise; hava akımı kısıtlanmasına, akciğer havalanmasına ve kan gazındaki bozulmanın derecesine bağlıdır. Erken evre KOAH'ta genellikle fizik muayene normaldir. İleri evrelerde ekspiryum uzamıştır ve hışıltı (wheezing) duyulabilir. Yardımcı solunum kasları devreye girmiş olup, suprasternal ve supraklavikuler fossada çekilmeler izlenebilir. Sinüs taşikardisi ya da aritmiler izlenebilirken; kalp sesleri azalmıştır. Triküspit yetmezliği bulguları, ikinci kalp sesinde çiftleşme, juguler venöz dolgunluk ve hepatomegali görülebilir(5).

KOAH tedavisini yönlendirmek ve atak sayısını minimuma indirmek için hastaya ait spirometrik anormalliklerin varlığı ve şiddeti, semptomlarının şiddeti, alevlenme geçmişi ve riski, son olarak da eşlik eden komorbiditelerin varlığının değerlendirilmesi gereklidir. KOAH' ta havayolu kısıtlamasının şiddetine göre yapılan sınıflama aşağıda verilmiştir(1).

FEV1/FVC < 0.70 olan hastalarda:

GOLD 1: Hafif FEV1 beklenenin %80 ve üzerinde

GOLD 2: Orta FEV1 beklenenin \geq %50'si ile < %80'i arasında

GOLD 3: Ciddi FEV1 beklenenin \geq %30'u ile < %50'si arasında

GOLD 4: Çok Ciddi FEV1 beklenenin < %30'u

2.6. KOAH Alevlenmesi

KOAH akutalevlenmeleri, ek tedavi ihtiyacı ile sonuçlanan solunum semptomlarının akut olarak kötüleşmesidir. Alevlenmeler hafif, orta ya da ağır şiddette olabilir. Şiddetli alevlenmeler akut solunum yetmezliği ile ilgili olabilir. Yılda ikiden fazla alevlenme olması, sık alevlenme olarak nitelendirilmektedir. Sık alevlenmelerin en önemli prediktörü, daha önceki alevlenmelerin sıklığıdır. Giderek kötüleşen hava akımı kısıtlılığı, atak sıklığında artış ve hastane yatışı ise artan ölüm riski ile ilişkilidir(42, 43).

Hastanın GOLD derecesinin şiddeti arttıkça, alevlenme sıklığı ve şiddeti, dolayısıyla mortalite riski de artmaktadır(44, 45). Alevlenmeler, çoğunlukla viral etkenlere bağlı gelişmektedir. Hafif alevlenmelerde kısa etkili bronkodilatörler kullanılırken, orta ve şiddetli alevlenmelerde antibiyotikler ve/veya glukokortikoidler de tedaviye eklenmektedir. Şiddetli alevlenmelerde ise, acil servise başvuruyu veya hastane yatışını gerektiren akut solunum yetmezliği gelişmektedir.

2.7. KOAH Tanısı

KOAH, başlangıçta sinsi seyirli olduğundan genellikle erken evrelerde tanı koyulamamaktadır. Sigara kullanımı ya da dumanına maruziyet, hava kirliliği, zehirli gazlar, pişirme-ısıtma amaçlı dumana maruz kalma ve genetik faktörler gibi risk faktörleri varlığında, kişide öksürük-balgam, hava akımı kısıtlılığı ya da ilerleyici nefes darlığı varsa solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. KOAH' tan şüphelenilen bir hastanın ayrıntılı tıbbi hikayesinde; risk faktörleri,semptomlar ve komorbiditeler mutlaka yer almalıdır(11).

KOAH, fizik muayeneyle nadiren tanı konulabilen hastalıktır. Hava akımı kısıtlılığının fiziki bulguları, akciğer fonksiyonunda belirgin bir bozulma olana kadar bulunmaz ve bu nedenle fizik muayene nispeten düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Hastalarda KOAH' ta sık rastlanan birkaç fiziki bulgu olabilir, ancak bunların yokluğu tanıyı dışlayamamaktadır(1).

KOAH tanısı spirometri ile konur. Spirometri, hava akımı kısıtlamasının en objektif ve tekrarlanabilir ölçümünü sağlayan noninvaziv bir testtir(1). Spirometri, maksimum inspirasyon sonrasında zorlu ekspiratuvar hava hacmini(FVC), bu ekspirasyonun ilk 1. saniyesi içerisinde dışarı verilen zorlu ekspiratör havasının hacmini (FEV1) ve bu iki değer birbirine olan oranını ölçer(2). Sonra bu ölçümler; yaş,boy, cinsiyet ve ırk temel alınarak referans değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir(46). KOAH' lı hastalarda tipik olarak hem FEV1, hem de FVC değerinde bir düşüş görülmektedir(1). Tanı kriteri bronkodilatör sonrası FEV1/FVC'nin %70'in altında olmasıdır. Klinik çalışmalarda tedavi yöntemleri, bu kritere göre oluşturulmuştur. Spirometrik ölçümlerin kısa etkili bronkodilatör tedavi sonrasında

yapılması, değişkenliğin en aza indirilmesinin sağlanması açısından önerilmektedir. Bronkodilatör tedavi sonrası spirometrik ölçüm, tanı ve hastalığın ağırlılığının derecelendirilmesinde gereklidir(1, 47). Spirometri yalnızca KOAH tanısında değil, hastalığın takibinde de kullanılır(1).

Oksimetre ise, hastanın satürasyonunun değerlendirilmesi ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Solunum yetmezliği mevcut olan hastalarda pulse oksimetre ile ölçüm yapılmalıdır. Pulse oksimetre ile satürasyonun (SpO₂) %92'nin altında olması arteriyel kan gazı ile (AKG) değerlendirmeyi gerektirir. Arteriyel kan gazının alınması bazen güç olabilmekte ya da alınan kan venöz olabilmektedir. Venöz kan gazı, sistemik karbondioksit ve pH'ı göstermektedir. Venöz kan gazının dezavantajı oksijenizasyon açısından net bilgi verememesidir. Arteriyel kan gazı, oksijenizasyonun ölçümünde daha doğru sonuç vermektedir, bununla birlikte parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), pH, ve bikarbonat (HCO₃) miktarı venöz kan gazında arteriyel kan gazına benzerdir(48). KOAH'lı hastalarda en belirgin özellik hipoksemi ve bazı olgularda hiperkarbidir. Hipokseminin en önemli fizyopatolojik nedenleri ventilasyon/perfüzyon oranındaki bozulma ve alveoler hipoventilasyondur(49).

2.8. Stabil Dönem Hasta Yönetimi

KOAH tanısı konulduktan sonra, hastalığın stabil olduğu dönemdeki mevcut yönetimi; hem mevcut semptomları, hem de alevlenmelerin gelecekteki risklerini azaltmak için bireyselleştirilmiş bir değerlendirmeye dayalı olmalıdır. Yönetim stratejileri farmakolojik tedavilerle sınırlı değildir ve uygun olan non-farmakolojik müdahaleler ile tamamlanmalıdır. KOAH'ın tedavisinde ve önlenmesinde, risk faktörlerine maruz kalmanın tanımlanması ve bu maruziyetlerin azaltılması önemlidir. Bunların en önemlileri sigaranın bıraktırılması, hava kirliliğinden kaçınılması ve potansiyel iritanlardan uzak durulmasıdır(1, 24). Tedavide kullanılan ilaçlar; bronkodilatörler, antimuskarinikler, metilksantinler, inhale kortikosteroidler, oral glukokortikoidler, fosfodiesteraz 4 inhibitörleri, antibiyotikler, mukolitikler, antioksidanlar ve diğer anti-inflamatuvar ilaçlar gibi geniş bir yelpazede yer almaktadır(1). Her hastada ön planda olan semptom ve belirtilerin şiddeti farklı olduğundan, tedavi şeması kişiye özel olmalıdır. Non-farmakolojik tedaviler de KOAH

yönetiminde oldukça etkili ve önemlidir. Sağlık uzmanları tarafından verilmesi gereken eğitimin amacı; hastaların sağlık davranışlarını pozitif yönde adapte etmek ve hastalıklarını daha iyi yönetmek için motive etmektir(50). Bu eğitim programı içinde; sigarayı bırakma, KOAH hakkında temel bilgiler, tedaviye genel yaklaşım ve tıbbi tedavinin spesifik yönleri (solunum ilaçları ve solunum cihazları), nefes darlığını en aza indirmeye yardımcı stratejiler, alevlenmeler sırasında karar verme ve hastalığın son dönemi ile ilgili konular yer alır(1, 11). KOAH'lı hastalarda fiziksel aktivitenin azaldığına dair kanıtlar mevcut olup, bu durum hastaların yaşam kalitesini düşürmesine, hastaneye yatış oranlarının ve ölüm oranlarının artmasına neden olur(51-54). Fiziksel aktiviteyi arttırmak amacıyla davranış hedefli yaklaşımlar gerçekleştirilmeli ve hastalar bu programlara yönlendirilmelidir(1).

2.9. Alevlenme Tedavisi

KOAH alevlenmesinde tedavinin amacı, alevlenmenin olumsuz etkilerini en aza indirmenin yanı sıra; alevlenme gelişimini de en aza indirmektir(55). Alevlenmelerin %80'i ayaktan tedavi edilebilmektedir. Yatış endikasyonları ise; istirahatteki dispnenin kötüleşmesi, solunum sayısında artış, düşük oksijen saturasyonu, konfüzyon ve uyku hali gibi ciddi semptomlar, akut solunum yetmezliği, yeni fiziksel bulguların ortaya çıkması (ör: siyanoz, periferik ödem), başlangıçta verilen tıbbi tedaviye yanıtızlık, ciddi komorbiditelerin varlığı (kalp yetmezliği, yeni gelişen aritmiler gibi), evde yetersiz tıbbi bakımdır(1, 54).

GOLD klavuzuna göre; şiddetli fakat yaşamı tehdit etmeyen KOAH alevlenmelerin yönetimi aşağıda belirtilmiştir(1).

Semptomların ciddiyeti değerlendirilmeli, kan gazı ve direk akciğer grafisi tetkiki istenilmeli,

Destek olarak O₂ tedavisi verilmeli; seri arteriyel ve venöz kan gazı tetkiki ve puls oksimetre ölçümü yapılmalı,

Bronkodilatörler tedavi; kısa etkili bronkodilatör tedavi dozunu ve/veya veriliş sıklığı artırılmalı. Kısa etkili beta-2 agonistlerle antikolinerjikleri kombine edilmeli,

Hasta stabil hale geldiğinde, uzun etkili bronkodilatör tedavisinin verilmesi düşünülmeli,

Uygun durumlarda spacer kullanılması düşünülmeli,

Oral kortikosteroid tedavisi düşünülmeli,

Bakteriyel enfeksiyon bulguları söz konusu ise, oral antibiyotik tedavi verilmesi düşünülmeli,

Non-invaziv mekanik ventilasyonu (NIMV) yapılması düşünülmeli,

Uygun sıvı replasmanı yapılmalı,

Tromboemboli profilaksisi için subkutan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin yapılması düşünülmeli,

İlişkili durumların tanı ve tedavisi yapılmalı (kalp yetmezliği, aritmiler, pulmoner emboli gibi).

KOAH alevlenmesinde hastane yatışını takiben uzun vadeli prognoz kötü olup, beş yıllık mortalite yaklaşık %50'dir(56). Kötü prognozla ilişkili bağımsız faktörler arasında yaşlılık, vücut kitle indeksinin düşük olması, komorbiditeler, KOAH alevlenmeleri nedeniyle daha önceki hastane yatışları, alevlenmenin klinik şiddeti ve taburculuk sonrası uzun dönem oksijen tedavisine ihtiyaç duyulması sayılabilir(57, 58). KOAH alevlenmesi sırasında, şiddetli solunumsal semptomları, kötü yaşam kalitesi, kötüleşen akciğer fonksiyonu, daha düşük egzersiz kapasitesi, toraks tomografisinde düşük akciğer yoğunluğu ve kalınlaşmış bronş duvarları olan hastaların mortaliteleri yüksektir(59). KOAH alevlenmeleri için en sık kullanılan ilaçlar bronkodilatörler,

kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir. Non-farmakolojik tedavide uygun sıvı replasmanı, klinik olarak endike olduğunda diüretik kullanımı, antikoagülanlar, komorbiditelerin tedavisi ve beslenme değerlendirilmelidir(1).

Oksijen tedavisi, alevlenme yönetiminde oldukça önemlidir. Destek oksijen, oksijen saturasyonu % 88-92'lik hedef aralığında olacak şekilde verilmelidir(60). Oksijen tedavisine başladıktan sonra, karbondioksit retansiyonu ve/veya derinleşen asidoz olmadığından emin olmak için sıklıkla arteriyel kan gazı kontrolü yapılmalıdır(2). Venturi maskesi, nazal kanüllere göre daha hassas ve kontrollü oksijen verme olanağı sunar(61).

Bazı hastalarda, yoğun bakıma yatış ile ventilasyon desteği gerekebilmektedir. Yoğun bakıma yatış endikasyonları aşağıdaki gibidir(1).

Başlangıçtaki acil tedaviye yetersiz yanıt veren ciddi nefes darlığı,

Mental durum değişikliği (konfüzyon, letarji, koma)

Destek O₂ ve NIMV'a rağmen inatçı veya kötüleşen hipoksi ($pO_2 < 5.3$ kPa veya 40mmHg) ve/veya ciddi/kötüleşen solunumsal asidoz ($pH < 7.25$)

İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) ihtiyacı

Hemodinamik instabilite – vazopressör ihtiyacı

Alevlenme sırasında ventilasyon desteği, non-invaziv (burun veya yüz maskesi) veya invaziv (oro-trakeal tüp veya trakeostomi) yolla sağlanabilir.

Non-invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları aşağıdaki gibidir:

Solunumsal asidoz ($pCO_2 \geq 6.0$ kPa veya 45 mmHg ve arteriyel $pH \leq 7.35$),

Yardımcı solunum kaslarının kullanılması, karında paradoks hareketler ya da interkostal aralıklarda içe çekilme gibi, solunum kaslarında yorulmayı ya da solunum sayısında artışı, yahut her ikisini birden düşündüren klinik bulgularla birlikte şiddetli dispne,

Oksijen destek tedavisine rağmen inatçı hipoksemi.

İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları ise ;NIMV'yi tolere edememe ya da NIMV'nin yetersiz kalması

Solunumsal arrest ya da kardiyak arrest sonrası

Bilinç kaybıyla ya da hava açılığıyla birlikte olan solunumda durma epizotları

Bilinçte kötüleşme, sedasyonun yetersiz kaldığı psikomotor ajitasyon

Masif aspirasyon veya inatçı kusma

Solunum sekresyonlarını atmada yetersizlik

Sıvı ve vazoaktif ajan tedavisine yanıtız ciddi hemodinamik instabilite

Ciddi ventriküler veya supraventriküler aritmiler

NIMV'yi tolere edemeyen hastalarda yaşamı tehdit eden hipoksemi.

IMV ait majör komplikasyonlar; ventilasyonla ilişkili pnömoni, barotravma ve trakeostomi açılması riskidir.

2.10. KOAH'ta Oksimetre ve Arteriyel Kan Gazı

Oksimetre, hastanın satürasyonunun değerlendirilmesi ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Solunum yetmezliği mevcut olan hastalarda pulse oksimetre ile ölçüm yapılmalıdır. Pulse oksimetre ile satürasyonun (SpO₂)<%92 olması arteriyel kan gazı (AKG) değerlendirme gerektirir(48). KOAH'lı hastalarda en belirgin özellik hipoksemi ve bazı olgularda hiperkarbidir. Hipokseminin en önemli fizyopatolojik nedenleri ventilasyon/perfüzyon oranındaki bozulma ve alveoler hipoventilasyondur(49).

2.11. KOAH Alevlenmelerinde Biyobelirteçler ve Laktat

Laktat, insan vücudunda piruvatın "laktat dehidrogenaz" enzimiyle indirgenmesinden üretilir(62, 63). Normal fizyolojik durumda reaksiyon, piruvat metabolizmasının yalnızca onda birini oluşturur(64). Sağlıklı bir yetişkinde kan laktat seviyesi, 2mmol/L'den az olacak şekilde dengededir(65). Hipoksi veya hipoperfüzyon durumunda piruvat biriktiği ve anaerobik yol arttığından, kan laktat seviyesi hızla artar. Acil serviste ya da yoğun bakım ünitesine (YBÜ) girişte ölçülen laktat seviyesinin, mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, laktatın tek bir ölçümü statik bir değişkendir. Klinik açıdan daha yararlı olabilmesi için "laktat klirensi" (LK) olarak bilinen ve tedavi esnasında laktat değerlerindeki değişimi gösteren ölçümün yapılması ve klinik sonuçlarla olan ilişkisinin tanımlanması gerekir(65, 66).

Laktat Klirensi (LK): Acil servis başvurusunda ölçülen laktat – kontrol laktat değeri X 100'dür. Formülün sonucunun pozitif çıkması laktatın azalmasını ya da temizlenmesini ifade ederken, negatif bir sonuç kontrol laktat değerinde başvuruya göre bir artış olduğunu gösterir(67).

Tanaka ve ark. da iskelet kaslarındaki disfonksiyonun göstergesi olarak laktat üzerinde çalışmış ve pulmoner rehabilitasyona başlama kararı ve bu rehabilitasyonun değerlendirilmesi için laktat eşik değerini 0.5 mmol/L olarak belirlemişlerdir(68). Global doku hipoksisini göstermesi açısından önemli bir belirteç olan ve birçok klinik durum için çalışılan laktat, pulmoner fonksiyonların değerlendirilmesinde de bu şekilde

kullanılabilir. Laktat, doku hipoksisini ve hastalık şiddetini değerlendirmede, kan basıncından bağımsız olarak değerlendirilebilen önemli bir belirteçtir.

Nguyen ve ark.'nın septik şoklu hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, vital bulguların takip edilmesinin, kompensatuar mekanizmalar sebebiyle yeterli prognostik bilgi vermediği; bununla birlikte seri laktat ölçümlerinin ve laktat klirensi takibinin değerli olduğu gösterilmiştir. Laktat klirensi yüksek hastalarda, mortalite riski azalmaktadır. Laktat değerleri düşüş göstermeyen ve yüksek seyreden hastalarda ise, mortalite yüksektir(67). 2016 yılında yayınlanan, sepsis ve septik şoklu hastaların yönetimiyle ilgili uluslararası kılavuzların değerlendirmesinde; 647 hastadan oluşan 5 randomize kontrollü çalışmanın sonucunda laktat ölçümleri ile yönetilen ve laktat ölçümü yapılmayan hasta resusitasyonlarının arasında mortalitede belirgin bir azalma gözlemlenmiştir(69).

Vincent ve ark.'nın yaptığı derlemede, farklı hastalık gruplarından tüm yoğun bakım hastalarında yapılmış çalışmalar derlenmiş; laktat klirensinin yüksek olmasının yalnızca septik şok hastalarında değil, tüm yoğun bakım ünitesindeki hastalarda (YBÜ) iyi prognostik değere sahip olduğu belirtilmiştir(70).

Dahl ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise artmış serum C reaktif protein (CRP) düzeylerinin; sigara ve akciğer fonksiyonundan bağımsız olarak, KOAH hastalarında hastane yatışı ve ölümlerle ilişkili güçlü bir uzun dönem ön belirteci olabileceği gösterilmiştir(34). Ergun ve ark.'nın YBÜ'de takip edilen mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ciddi KOAH alevlenmesi olan hastalarda yaptığı çalışmada, prokalsitonin düzeylerine bakılmış ve başvuruda ölçülen prokalsitonin düzeylerinin mortalite açısından prognostik bir öneme sahip olduğu ancak takiplerde ölçülen prokalsitonin değerleri üzerinden hesaplanan kandaki prokalsitonin klirensinin mortaliteyi öngörmeye anlamlı olmadığı belirtilmiştir(71). Tüm bu çalışmalar uzun vadeli takipler sonrasında hastalığın seyri ile ilgili bilgiler verseler de, acil servis şartlarında, akut alevlenmelerin yönetiminde pek kullanışlı değildirler, Hastaların, acil servise başvurdukları andan itibaren uygulanan tedaviye yanıtının ölçülebilmesi ve hastanın taburculuğuna karar verilmesi açısından kullanılacak biyobelirtecin, tedaviyle hızla

değişebilmesi; aynı zamanda kandaki düzey ölçümlerinin tekrarlanabilir olması da gerekmektedir.

Bu bilgilerden yola çıkarak, KOAH akut alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda; kan laktat düzeyi ve laktat klirensi ile prognoz arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak inceledik.

2.12. Hipotezler

1-KOAH hastalarında, hastaneye yatanlar ile taburcu olanlar kıyaslandığında; hastaneye yatan hastalarda başvuru ve kontrol laktat seviyesi daha yüksektir.

2-Hastaneye yatan hastalarda, taburcu olanlara göre laktat klirensi daha düşüktür.

3-Yoğun bakıma yatan hastalarla, taburcu olan hastalar kıyaslandığında, laktat klirensi yoğun bakıma yatanlarda daha düşüktür.

4-KOAH'ta uygun tedavi ile kan laktat düzeyi, başlangıç seviyesinin altına inmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik İzin

Çalışmamız, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.01.2018 tarih ve 2018-02 sayılı etik kurul kararı ile onaylanıp, Fakülte Yönetim Kurulunca uygun görülerek yapılmıştır.

3.2. Örneklem Seçimi

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne 15.10.2014-15.10.2017 tarihleri arasında başvurmuş, hastane işletim sistemine KOAH atak tanısı girilmiş hastalar taranmıştır. Taramada 1046 KOAH atak hastası bulunmuş olup, bunların 158'inde geliş ve kontrol kan gazı vardır. 158 hastanın 68'inde kan gazında laktat değerlendirilmiş olup, çalışmaya bu sebeple 68 hasta dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1.KOAH atak tanısı olan

2.18 yaş üstü

3.15.10.2014-15.10.2017 tarihleri arasında acil servise başvurmuş tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Başvuru sırasında kan gazı alınmış ve kan gazında laktat değeri bulunan hastalar belirlenerek, içlerinden takipleri sırasında (başvurunun kaçınıcı saatinde alındığına bakılmaksızın) kontrol kan gazı alınmış tüm hastalar seçilmiştir.

3.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1.Geliş ve kontrol kan gazı sonuçları hastane işletim sisteminde bulunmayan,

2.KOAH atak tanısı sisteme kaydedilmemiş,

3.Kan gazında laktat sonucu bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. Veri Toplama

KOAH tanısı ile, 15.10.2014-15.10.2017 tarihleri arasında acil servise başvurmuş olan hastalar ICD-10 kodları kullanılarak, hastane bilgi işletim sistemi veri tabanı aracılığıyla saptandı. Hastaların sisteme kayıtlı verilerinde en az iki kan gazı sonuçları olmayan veya kan gazında laktat çalışılmamış olan hastalar çalışma dışı bırakılarak toplam 68 hastaya ulaşıldı. Hastaların laktat klirensi, arter kan gazı sonuçlarından başlangıç ve kontrol değerleri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar her hasta için ayrıca kaydedildi.

3.5. İstatiksel Analiz

Veriler SPSS Paket Program 19.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.Örneklemin Demografik Özellikleri

Çalışmaya %26,5'i (n=18) kadın, %73,5'i (n=50) erkek olmak üzere 68 kişi dahil edildi. Çalışma grubunun başvuru laktat ortalaması $2,4 \pm 1,8$; ortancası 1,8'di. Kontrol laktat ortalaması $2,1 \pm 3,0$, ortancası 1,4'tü. Çalışma grubunun ortalama laktat klirensi $2,48 \pm 99,3$ olarak bulundu.

Tablo 4.1.Çalışma grubunun demografik değişkenleri ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	ortalama \pm ss	Ortanca (minimum-maksimum)
Yaş	70,0 \pm 10,9	70,0 (47,0-96,0)
Başvuru laktat	2,4 \pm 1,8	1,8 (0,5-10,3)
Kontrol laktat	2,1 \pm 3,0	1,4 (0,5-24,0)
Laktat klirensi	-2,48 \pm 99,3	14,7 (-591,66-85,96)

ss: standart sapma

4.2. Çalışmadaki Veriler

Hastaların 10'u taburcu olurken, 15'i konsültasyon sonrası taburcu olmuştur. Altı hasta servise yatırılmış, 26 hasta ise CPAP yapılmıştır.

Hastaların dördü dış merkez YBÜ'ne entübe edilerek, bir hasta KPR yapılarak sevk edilmiştir. Altısı ise acil serviste entübe edilip YBÜ'ne yatırılmıştır.

Tablo 4.2. Çalışma grubunun prognoz dağılımı

	n (%)
Taburcu	10 (14,7)
Konsültasyon sonrası taburcu	15 (22,1)
Servis yatış	6 (8,8)
CPAP	26 (38,2)
Dış merkezde entübe YBÜ yatış	4 (5,9)
Acil serviste entübasyon sonrası YBÜ yatış	6 (8,8)
CPR sonrası YBÜ yatış	1 (1,5)

=: sütun yüzdesi

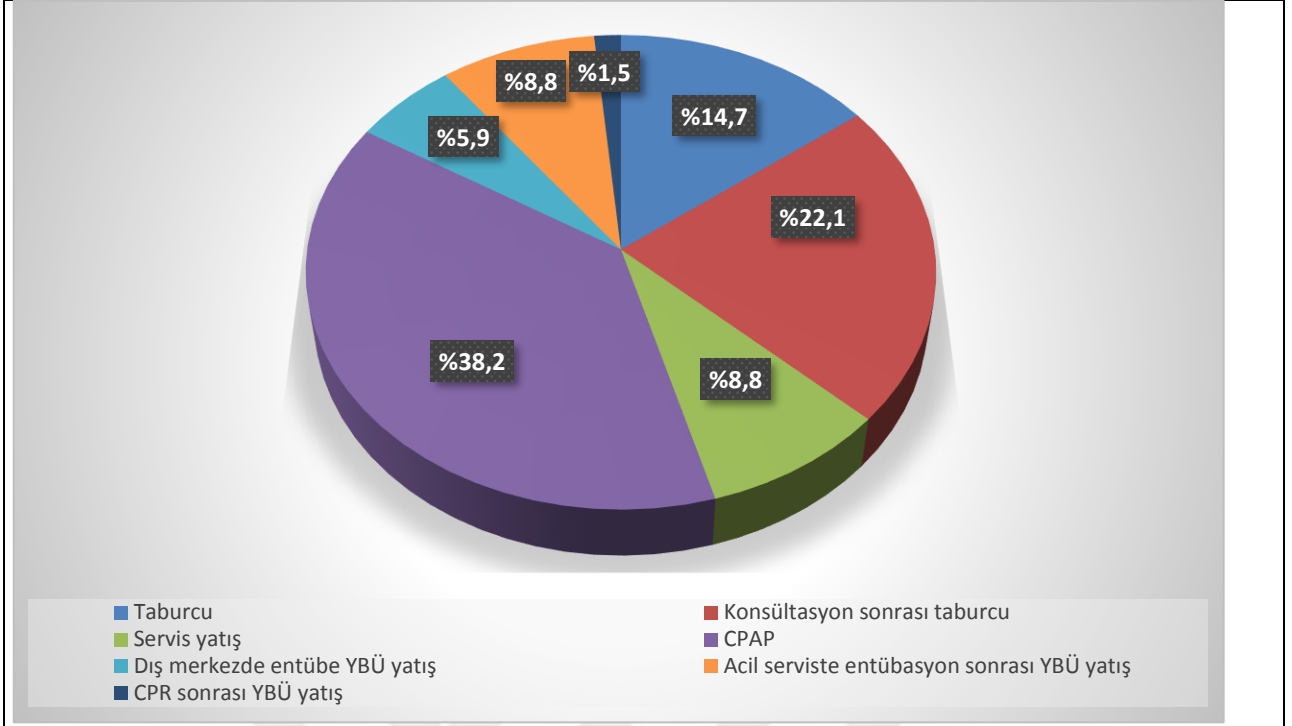
Tablo 4.3. Taburcu ve hospitalize edilen grupların laktat değerleri

	Taburcu (n=25)		Yatış (n=43)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Başvuru laktat	2,2±1,4	1,8 (0,5-5,7)	2,5±2,0	1,8 (0,7-10,3)	0,829
Kontrol laktat	1,3±0,7	1,2 (0,5-4,1)	2,5±3,7	1,5 (0,6-24,0)	0,005
Laktat klirensi	29,1±32,5	27,3 (-54,54-85,96)	-20,85±119,1	10,3 (-591,66-79,3)	0,050

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

Yatış yapılan ve taburcu edilen gruplar arasında “başvuru laktat” ve “laktat klirensi” açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Laktat klirensi yönünden yapılan karşılaştırmada p değeri 0,05 olarak kesme değerine eşit bulundu.

Yatış yapılan grubun kontrol laktat ortalaması, taburcu edilen grubun ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005).



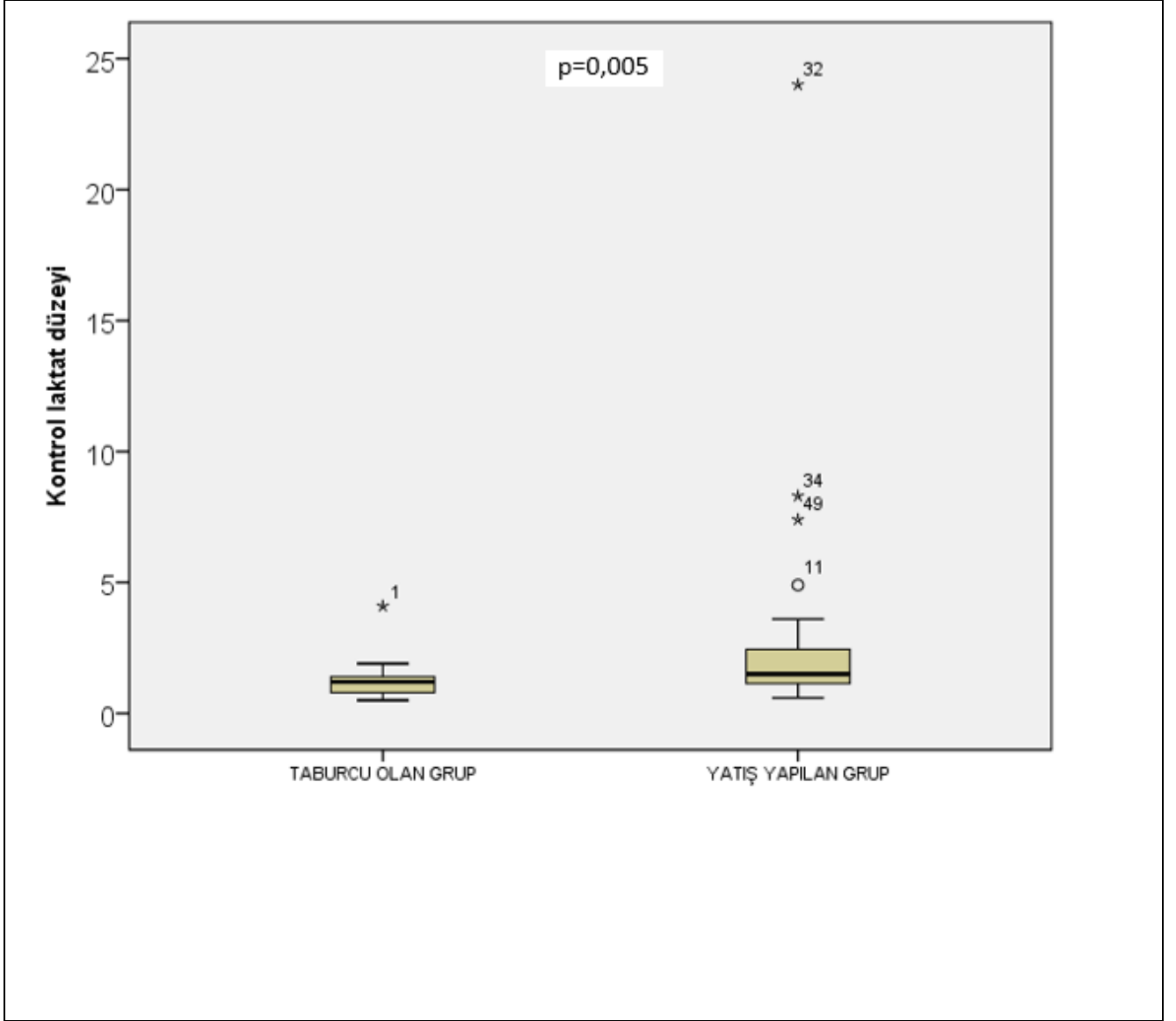
Şekil 4.1. Çalışma grubunun prognoz dağılımı

Tablo 4.4. Çalışma grubunun başvuru ve kontrol laktat değerlerinin karşılaştırılması

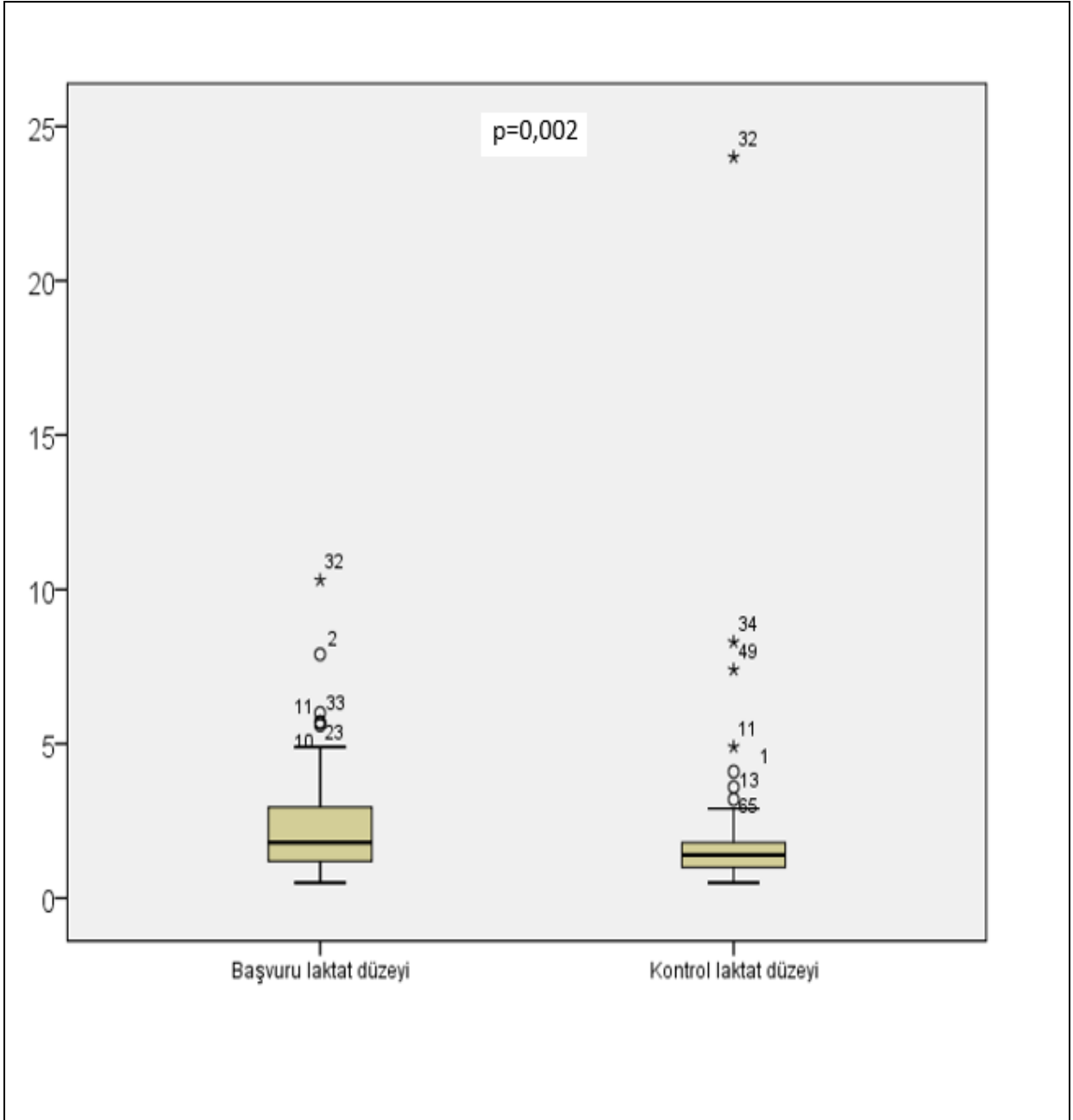
Başvuru laktat değeri		Kontrol laktat değeri		p
ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
2,4±1,8	1,8 (0,5-10,3)	2,1±3,0	1,4 (0,5-24,0)	0,002

ss: standart sapma, p: Wilcoxon Testi

Çalışma grubunun başvuru laktat ortalaması kontrol laktat ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002).



Şekil 4.2. Taburcu olan ve yatış yapılan grupların kontrol laktat düzeyleri



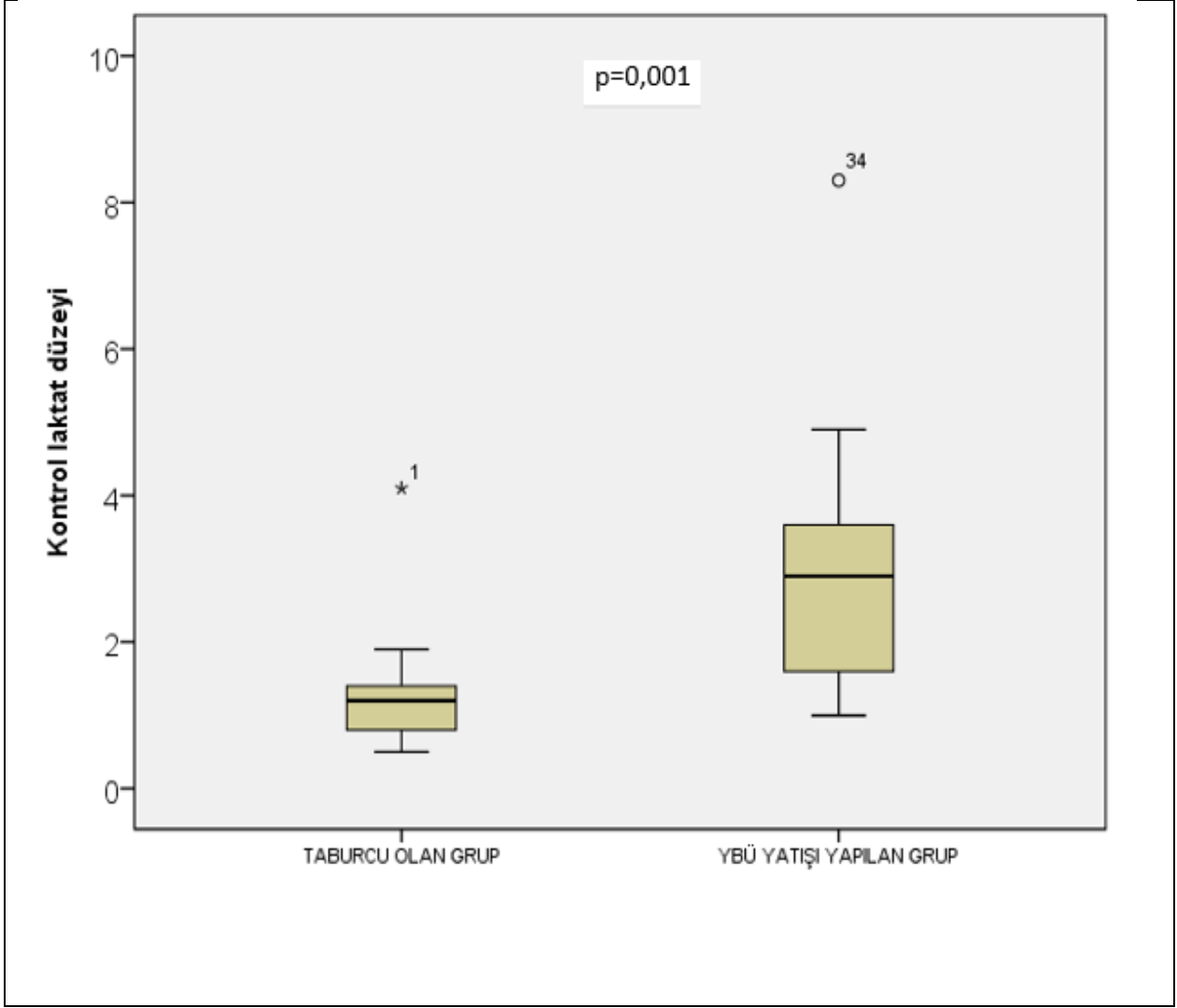
Şekil 4.3. Çalışma grubunun başvuru laktat ve kontrol laktat düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5. Taburcu olan ve YBÜ yatan hastaların laktat düzeylerinin karşılaştırılması

	Taburcu (n=25)		YBÜ yatış (n=10)		p
	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	ortalama±ss	Ortanca (min-maks)	
Başvuru laktat	2,2±1,4	1,8 (0,5-5,7)	2,8±1,9	2,8 (0,7-6,0)	0,410
Kontrol laktat	1,3±0,7	1,2 (0,5-4,1)	3,2±2,1	2,9 (1,0-8,3)	0,001
Laktat klirensi	29,1±32,5	27,3 (-54,54-85,96)	-87,0±196,7	-3,0 (-591,66-66,66)	0,053

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

Taburcu olan hastalar ile yoğun bakıma yatan hastaların, başvuru laktat değerleri ve laktat klirensleri açısından yapılan kıyaslamalarında anlamlı fark saptanmamış olup; taburcu olan hastaların kontrol laktat değerlerinin, yoğun bakıma yatan hastalardan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (p: 0,001).



Şekil 4.4. Taburcu olan ve YBÜ yatışı yapılan grupların kontrol laktat düzeyleri

5. TARTIŞMA

2001 yılında ilki yayımlanan ve son güncellemesi 2018'de yapılan GOLD kılavuzu, tüm dünyada KOAH'ın yönetiminde ortak bir yol izlenmesine katkıda bulunmuştur(4). Bununla birlikte; gerek hastalığın tanısı, gerekse stabil dönem takip ve tedavisi hakkında net bilgiler verilse de, "alevlenmelerin nedeni, şiddeti, etkisi, tedavisi ve süresi, hastadan hastaya ve toplumdaki tesislere göre değişir ve sağlık sistemi ülkeden ülkeye farklılık gösterir" ibaresiyle kılavuz, alevlenmelerin yönetiminde altın standart bir protokol uygulanmasının mümkün olmadığını ortaya koymuş olup, aynı zamanda taburculuk zamanlaması ve kriterleri açısından uygulanabilecek net standartlar olmadığını da belirtmiştir. Akut KOAH atağında hafif, orta ve şiddetli hastalığa göre seviyesi değişen; tedavi ile azalan ve prognoz tayininde kullanılacak bir biyobelirteçe ihtiyaç duyulmaktadır.

Bakker ve ark. (72) birkaç dekat önce, yoğun bakımdaki septik şok hastalarında düşük laktat klirensinin yüksek mortaliteyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Rivers ve ark. (73) ise erken laktat klirensinin, organ disfonksiyonu ve biyomarkerlarda iyileşmeyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada, sepsiste yoğun bakım takibinin ilk iki saatinde kan laktat seviyesindeki en az%10'luk bir azalmanın iyi prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Resusitasyonda ve yoğun bakımdaki birçok hastada, başarılı resusitasyon ile iyi prognozun pozitif laktat klirensiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir(3). Tüm bu durumlarda dokuda hızla piruvat birikmekte ve metabolizma anaerobik yola ilerlemektedir. Piruvatın metabolizmasıyla oluşan laktat intersellüler aralığa ve buradan da dolaşıma geçmekte ve sonucunda kan laktat seviyesi yükselmektedir(66). Birçok çalışmada hipoksinin doku laktat seviyesini yükselttiğini gösterilmiştir (74). Bu bilgilerden yola çıkarak, hospitalizasyon gerektiren KOAH alevlenmelerinde laktat seviyesi doku hipoksisinin önemli bir belirteci olarak düşünülmektedir. Laktat seviyesi, mortalitenin de önemli bir belirtecidir(66). Ağır KOAH atağında, solunumsal yetmezlik, hipoventilasyon ve periferik dolaşım bozukluğu görülebilmektedir ve bu tablonun mortalitesi oldukça yüksektir. Akut hastalıkta klinik şiddeti belirlemede sıklıkla APACHE II skoru kullanılmaktadır. Laktat seviyesi ve laktat klirensi, APACHE II skoruyla beraber değerlendirilebilir(75). Bununla birlikte laktat statik bir değişkendir ve tek bir laktat seviyesi ölçümü klinik açıdan her zaman yeterli olmayabilir. Bu sebeple

tedavi sırasında ölçülen laktat klirensinin ve klinik ile ilişkisinin belirlenmesi gereklidir. Literatürdeki çalışmalarda, acil bakım ya da yoğun bakım gerektiren kritik hasta gruplarında laktat klirensi, tüm nedenlere bağlı mortalite ile ters orantılı bulunmuştur(65). Düşük laktat klirensi ile yüksek APACHE II skoru, yüksek mortalite ile ilişkilidir(75).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, acil servise KOAH akut alevlenmesi ile başvuran 117 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş, başlangıç ve kontrol laktat seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır; ancak aynı çalışmada hastaneye yatanlar ile taburcu olanlar arasında laktat klirensi açısından anlamlı fark saptanmıştır(66).

Yapılan başka bir çalışmada ise, multipl regresyon analizleriyle erken laktat klirensinin koruyucu; düşük klirensin ise kötü prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır(75).

Ülkemizde Durmuş ve ark. (76) tarafından yapılmış, 98 hastalık retrospektif bir çalışmada ise; laktat klirensi bakımından hospitalize edilen ve taburcu edilen hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada akut alevlenmede delta laktatın hospitalizasyon için bağımsız bir risk faktörü ve CRP'nin atak tanısı için hassas bir belirteç olduğu; ancak özgüllüğü düşük olduğundan tanı koymada fayda sağlayamayacağı belirtilmiştir. KOAH atak tanısı ve takibinde biyobelirteçlerin sanıldığından daha az önemli olabileceği düşünülmüştür(76).

Bizim çalışmamızda, hastaların ortalama yaşı 70'ti ve başlangıç kan laktat değerlerinin ortalaması 2,4 iken, kontrol değerlerinin ortalaması 2,1'di. Laktat klirenslerinin ortalaması -2,4; ortancası 14,7 olarak bulundu. 68 hastanın 37'si ağır KOAH alevlenmesi ile başvurmuş olarak değerlendirildi. Yapılan değerlendirmelerde taburcu olan ve hastaneye yatan hastalarda, başvuru anındaki kan laktat seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Kontrol laktat değerleri arasında yapılan kıyaslamalarda ise, hastaneye yatan hastalarda kan laktat seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Çalışmamız bu açıdan literatür verileri ile uyumlu olup, kontrol laktat seviyesinin negatif prognostik faktör olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte,

hastaneye yatan hastalar ile taburcu olanların ve taburcu olan hastalar ile yoğun bakıma yatanların laktat klirensleri karşılaştırıldığında; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine de anlamlılık değeri olan “p” değerinin kesme değeri kabul edilen 0,05’e eşit olduğu dikkati çekmektedir. Bundan yola çıkarak laktat klirensinin yine de prognoz tahmininde ve tedavi seçiminde yol gösterecek bir belirteç olduğu söylenebilmektedir.

Yapılan karşılaştırmalarda, tüm çalışma grubunun başlangıç laktat değerleri ile kontrol laktat değerleri arasındaki farkın anlamlı olduğu, kontrol laktat değerinin başlangıç değerine oranla daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum tedavi alan KOAH atak hastalarında, non-oksidatif metabolizmanın azaldığını ve reaksiyonun oksidatif metabolizmaya doğru yöneldiğini düşündürmektedir. Klinik açıdan solunumsal sıkıntının azalması, laktat seviyesini de düşürmektedir. Çalışmamız retrospektif olduğundan, kontrol kan gazının alınma zamanı standardize edilememiştir. Bununla birlikte, bu durumun çalışmayı ve sonuçları etkilemeyeceği, hastanın tedavi almadığı ya da doğru şekilde tedavisinin yönetilemediği durumlarda, prognozunun kötü olduğu düşünülmektedir. Prognozu kötü olan hastaların da kontrol kan gazlarındaki laktat değerinin, kaçınıcı saatte alınmış olursa olsun, daha yüksek olması beklenmektedir.

Çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklanan bir takım kısıtlılıklar mevcuttur. İlk etapta bulunan 1046 hastadan yalnızca 68’i kriterleri karşıladığından çalışmaya dahil edilebilmiş ve diğer hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Acil servislerin günlük yoğunluğunda kayıtlar iyi tutulamamakta ve verilerde kayıplar oluşmaktadır. Hastaların laktat seviyesine ve klirensine etki edebilecek komorbiditeleri doğru ve eksiksiz kaydedilmediğinden, çalışmamızda laktat klirensini etkileyebilecek komorbiditeler değerlendirilememiştir. Buna rağmen eldeki veriler ışığı altında; laktatın ve laktat klirensinin, birçok ciddi hastalıkta olduğu gibi, KOAH alevlenmesinde de prognostik faktör olarak kullanılması mümkün görünmektedir.

6.SONUÇ

1. KOAH akut alevlenmesinde prognoz tayini ve tedavinin belirlenmesi için uygun bir biyobelirteç olarak laktat ve laktat klirensinin kullanımı mümkün görünmektedir.
2. Literatürde birçok ciddi hastalıkta bulunduğu gibi, KOAH akut alevlenmesinde de kan kontrol laktatı hastaneye yatan hastalarda, taburcu olanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir.
3. Laktat klirensi açısından literatür verilerinin çoğunun aksine, hastaneye yatanlar ile taburcu olanlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
4. Hastaların kan laktat seviyesi tedavi ile başlangıç düzeyinin altına inmektedir.

7. ATIF DİZİNİ

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, Van Wel C. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Resp Crit Care* 2007;176(6):532-555.
2. Faner R, Agustí Á. Multilevel, dynamic chronic obstructive pulmonary disease heterogeneity. A challenge for personalized medicine. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(Supplement 5):S466-S470.
3. Jones AE. Lactate clearance for assessing response to resuscitation in severe sepsis. *Acad Emerg Med* 2013;20(8):844-847.
4. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Resp Crit Care* 2017;195(5):557-582.
5. Society AT. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:77S-120S.
6. Rosenberg SR, Kalhan R, Mannino DM, editors. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, morbidity, mortality, and risk factors. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2015: Thieme Medical Publishers.
7. Yorgancıoğlu A, Polatlı M, Aydemir Ö, Demirci NY, Kirkil G, Atış SN. KOAH değerlendirme testinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Tuberk Toraks* 2012;60(4):314-320.
8. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *The Lancet* 2009;374(9696):1196-1208.
9. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004;291(21):2616-2622.

10. Erdiñç E, Polatlı M, Kocabaş A. Türk Toraks Derneği kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi uzlaşı raporu. Türk Toraks Dergisi 2010;11:5-11.
11. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdiñç E, Ergan B, Gürgün A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Koruma, Tani ve Tedavi Raporu 2014. Turk Thoraks Derg 2014;15 5 (Suppl 2): S1-11.
12. Menzin J, Boulanger L, Marton J, Guadagno L, Dastani H, Dirani R. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a US Medicare population. Resp Med 2008;102(9):1248-1256.
13. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. The Lancet 2015;385(9971):899-909.
14. Ait-Khaled N, Enarson D, Bousquet J. Chronic respiratory diseases in developing countries: the burden and strategies for prevention and management. Bull World Health Organ 2001;79:971-979.
15. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J. 1977;1(6077):1645-1648.
16. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest 2011;139(4):752-763.
17. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, Martinez-Cambor P, Kaiser B, Alfageme I. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. The Lancet Resp Med 2015;3(6):443-450.
18. Xu X, Weiss S, Rijcken B, Schouten J. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. Eur Respir J 1994;7(6):1056-1061.
19. van Durme YM, Verhamme KM, Stijnen T, van Rooij FJ, Van Pottelberge GR, Hofman A. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. Chest 2009;135(2):368-377.

20. Hansen JE, Sun X-G, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest*. 2007;131(2):349-355.
21. She J, Yang P, Wang Y, Qin X, Fan J, Wang Y, Gao G, Luo G, Ma K, Li B, Li C, Wang X, Song Y, Bai C. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest*. 2014;146(4):924-931.
22. Yin P, Jiang C, Cheng K, Lam T, Lam K, Miller M. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *The Lancet* 2007;370(9589):751-757.
23. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, FitzGerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *Canadian Medical Association Journal* 2009;180(8):814-820.
24. Viegi, G. Epidemiology of COPD: a European perspective. *Respiration* 2001;68:4–19
25. Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K. Emphysema in young adult survivors of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2008;32(2):321-328.
26. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128(4):2099-2107.
27. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *The Lancet* 2000;356(9238):1313-1317.
28. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *American J Resp Crit Med* 1996;153(6):1802-1811.

29. Korn R, Dockery D, Speizer F, Ware J, Ferris Jr B. Occupational exposures and chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:298-304.
30. Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E, Lange H. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(1):38-48.
31. Kamil F, Pinzon I, Foreman MG. Sex and race factors in early-onset COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(2):140.
32. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2152-2158.
33. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir Med* 2015;3(2):159-70.
34. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(7):891-897.
35. Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med* 2014;2(7):583-592.
36. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015;32:138-146.
37. Mahadeva R, Atkinson C, Li Z, Stewart S, Janciauskiene S, Kelley DG. Polymers of Z α 1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *Am J Pathol* 2005;166(2):377-386.
38. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *Am J Resp Crit Care* 2009;180(7):618-631.

39. DeMeo DL, Mariani TJ, Lange C, Srisuma S, Litonjua AA, Celedon JC. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2006;78(2):253-264.
40. Bentley AR, Emrani P, Cassano PA. Genetic variation and gene expression in antioxidant-related enzymes and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 2008;63(11):956-961.
41. Chung K, Adcock I. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008;31(6):1334-1356.
42. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015;147(4):999-1007.
43. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care* 2010;182(5):598-604.
44. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2010;363(12):1128-1138.
45. Soler-Cataluna J, Martínez-García MÁ, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925-931.
46. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-968.
47. Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67(8):701-708.
48. Walkey AJ, Farber HW, O'donnell C, Cabral H, Eagan JS, Philippides GJ. The accuracy of the central venous blood gas for acid-base monitoring. *J Intensive Care Med* 2010;25(2):104-110.

49. Barbera JA, Ramirez J, Roca J, Wagner PD, Sanchez-Lloret J, Rodriguez-Roisin R. Lung Structure and Gas Exchange in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease¹⁻⁴. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Sep;144(3 Pt 1):520-525.
50. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, Trappenburg J, Lenferink A, Cafarella P. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016:ERJ-00025-2016.
51. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care* 2005;171(9):972-977.
52. Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014;44(6):1521-1537.
53. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61(9):772-778.
54. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age and Ageing* 2002;31(2):137-140.
55. Martinez FJ, K Han M, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti-infe* 2006;4(1):101-124.
56. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case-fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modeling approach. *European Resp J* 2010:erj00437-2010.
57. Piquet J, Chavaillon J-M, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD (78/90). *European Resp J* 2013:erj01803-2012.

58. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10(2):81-9.
59. Garcia-Aymerich J, Pons IS, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011;66(7):585-590.
60. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: Randomised controlled trial. *BMJ* 2010;18(341):c5462-5464.
61. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-946.
62. Brooks GA. Lactate shuttle—between but not within cells? *J Physiol* 2002;541(2):333-334.
63. Philp A, Macdonald AL, Watt PW. Lactate—a signal coordinating cell and systemic function. *J Exp Biol* 2005;208(24):4561-4575.
64. Vernon C, LeTourneau JL. Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clinics* 2010;26(2):255-283.
65. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014;42(9):2118-2125.
66. Kurt NG, Orak M, Üstündağ M. The role of lactate clearance on deciding discharge in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Retrospective cohort study. *J Surg Med* 2018;2(2):96-98.
67. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(8):1637-1642.

68. Tanaka Y, Hino M, Morikawa T, Takeuchi K, Mizuno K, Kudoh S. Arterial blood lactate is a useful guide to when rehabilitation should be instigated in COPD. *Respirology* 2008;13(4):564-568.
69. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-377.
70. Vincent J-L, e Silva AQ, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016;20(1):257.
71. Ergan B, Şahin AA, Topeli A. Serum procalcitonin as a biomarker for the prediction of bacterial exacerbation and mortality in severe COPD exacerbations requiring mechanical ventilation. *Resp* 2016;91(4):316-324.
72. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent J-L. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171(2):221-226.
73. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm* 2010;7(1):6.
74. Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*.1977;42(2):228-234.
75. He M, Zhou Y, Zhu J-Y, Kuang J, Zhang L-B, Ye Q. Value of arterial blood lactate and early lactate clearance in evaluating the prognosis in patients with COPD merged with respiratory failure. *Journal of Hainan Medical University* 2017;23(2):29-32.
76. Durmuş U, Doğan NÖ, Pekdemir M, Yılmaz S, Yaka E, Karadaş A. The value of lactate clearance in admission decisions of patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med* 2018;36(6):972-976.