

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**ACİL SERVİSE DİSPNE ŞİKÂYETİ İLE BAŞVURAN KOAH
HASTALARININ KLİNİK DURUMUNU ÖNGÖRMEDE NEWS
SKORLAMASININ KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Muhammed EKMEKYAPAR
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Neslihan YÜCEL**

MALATYA 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin sonuna gelmenin vermiş olduğu mutluluk ve acil tıp uzmanları camiasına katılmanın heyecanı ile birlikte hayatımdaki önemli dönemlerden birinin daha sonuna gelmiş bulunuyorum. Ama biliyorum ki bu zorlu süreç ilk olmadığı gibi son da olmayacak.

Zorlu ve uzun süren asistanlık dönemim boyunca, özellikle de tez süresince her türlü desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, acil servise hakim olmayı ve beraberinde kriz yönetimini öğreten, yolumuza her zaman ışık tutarak bizi aydınlatan, bizi her daim koruyan, sevgisini ve desteğini her zaman gösteren sevgili hocam Doç. Dr. Neslihan YÜCEL'e;

Acil serviste karşılaşmak zorunda kaldığımız olumsuz olayları zekâsı ile lehimize çevirebilmeyi öğreten, hayat enerjisi, güler yüzlülüğü ve çift uzmanlığı ile bize her zaman yol gösterici olan sayın hocam Prof. Dr. Hakan OĞUZTÜRK'e;

Çalışma fırsatı bulduğum süre içinde gerek vizitlerde gerekse eğitim saatlerinde engin bilgisi ve çizdiği algoritmalarla bize her zaman yol gösterici olan, bilgimize bilgi katarak bir olan bilgimizi bin yapan sayın hocam Doç. Dr. Muhammet Gökhan TURTAY'a;

Acil servis yönetimi ile birlikte yoğun ve stresli bir ortam olan acil serviste psikolojik baskılarla baş edebilmeyi öğreten, gerek hastane içi gerekse hastane dışında her türlü desteğini gerektiğinde bir ağabey gibi gösteren sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ediz SARIHAN'a;

Uzmanlık eğitimine başlamadan önce tanıma fırsatı bulduğum, güler yüzlülüğü, cana yakınlığı ile bizleri aydınlatan, bir acil tıp uzmanı olma yolunda acil servis nosyonunu bize kazandıran sevgili ağabeyim, sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Şükrü GÜRBÜZ'e;

Acil serviste çalışma fırsatı bulduğum, birlikte sabahları gece, geceleri sabah ettiğimiz tüm mesai arkadaşlarıma;

Her şeyden önce bu günlere gelmemde en büyük emekleri olan, bana her zaman doğru yolu gösteren, eğitimim için maddi-manevi hiç bir şeyi esirgemeyen, gece gündüz demeyip hastalığımda sağlığımda beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, bana olan

güvenlerini her zaman gösteren, evlatları olmaktan her zaman gurur duyduğum, ellerini milyonlarca defa öpsem de haklarını ödememim mümkün olmayacağı biricik annem ve babama;

Öğrenim hayatım boyunca ilk okuldan beri bana hem derslerimde hem de hayatta yardımcı olan, zorda kaldığım zamanlarda hep bana hep destek olan, matematik ve fizik dehası sevgili ağabeyim İdris EKMEKYAPAR'a;

Doğduğumdan beri beni her zaman koruyup kollayan, onun yanındayken kendimi güvende hissettiren, her zaman kardeşi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim sevgili ağabeyim Yrd. Doç. Dr. Talha EKMEKYAPAR'a;

Her şeyden önce hayata hep sonsuz güvendiğim, her zaman benim yanımda olan, gerek asistanlık süresince, gerekse tez süresi boyunca bana yardım eden, hayatımdaki en doğru kararı vererek hayatıma hayat, ömrüme ömür katan, her şeyden çok sevdiğim sevgili eşim, hayat arkadaşım, her şeyim olan Uzm. Dr. Tuba EKMEKYAPAR'a;

Son olarak uzun ve zorlu bir süreç sonrasında aramıza yeni katılan, onu gördüğümde tüm yorgunluğumu unutturan, ailemi aile yapan, bana babalık duygusu yaşattıran, her şeyden çok değer verdiğim sevgili kızım Melek Beren EKMEKYAPAR'a;

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Muhammed EKMEKYAPAR

ÖZET

Giriş ve Amaç: NEWS (National Early Warning Score) hastaların acil servislere başvurdukları zaman ve sonrasındaki değerlendirmeler sonucunda klinik gidişatı, servis veya yoğun bakım ünitelerinde yatış durumları, hastanede kalış süreleri ve en önemlisi mortalitelerinin değerlendirmesi amacıyla kullanılabilen bir skorlamadır. Bu çalışmada, KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastaların ortalama yaşam süresini öngörmede NEWS skorunun kullanımını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza 01 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na 18 yaş üzeri ve dispne şikâyeti ile başvuran KOAH tanılı hastalar alındı. Bu bir yıllık süreçte çalışmaya uygun hastalar, elektronik veri sisteminden (enlil*), International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) kod sistemi kullanılarak tespit edildi. Kategorik değişkenler, normal dağılıma uygunluğuna göre ki-kare ya da Fisher's exact testler kullanılarak karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerde ise normal dağılıma uygunluğuna göre unpaired t test ya da Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırıldı. *p* değeri 0.05'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Yaş ortalamaları 68 ± 11 olan hastaların %82'si erkek, %18'i kadındır. Bu çalışmadaki hastaların %67'sinde komorbid bir hastalık mevcuttu. Araştırmaya alınan hastaların co-morbid hastalıkları sırasıyla; koroner arter hastalığı (%27), hipertansiyon (%19), kalp yetmezliği (%14), diyabetes mellitus (%14) ve akciğer malignitesi (%7) idi. Mortalite gözlenen hastalarda GKS düşük, Charlson Comorbidity ve NEWS skoru yüksek bulundu ($p < 0.0001$, $p = 0.004$ ve $p < 0.0001$, sırasıyla). ROC analizi ile Charlson Comorbidity Score'un cut off değeri >4 iken NEWS skorunda bu değer >7 bulundu. NEWS skoru >7 olan hastalarda ortalama sağ kalım 9.9 ay iken NEWS <7 olan hastalarda 16.6 ay bulundu. Hastaların vital bulgu ve laboratuvar verilerine göre düşük ortalama arter basıncı, düşük oksijen saturasyonu, düşük pH, düşük hemoglobin, yüksek INR, yüksek kan üre azotu, yüksek kreatinin, yüksek CRP ve yüksek karbondioksit düzeyleri mortalite ile ilişkili bulundu. Ayrıca mortalite gözlenen hastaların FEV 1 ve FVC değerleri düşük bulundu. mMRC dispne skalası 4 ve GOLD evresi B ve D grubunda olan hastalarda mortalite daha yüksek gözlemlendi. Ciddi nefes darlığı olan ve GOLD evre B ve D grubundaki hastalarda hastaneye yatış

oaranları daha yüksekti. KOAH atak nedeni pnömoni olan hastalarda mortalite daha yüksek oranda gözlemlendi.

Sonuç: Acil servise KOAH atak ile başvuran hastaların başvuru sırasındaki NEWS skoru; hastaların klinik durumunu belirlemek, mortalitesini öngörmek ve yatış kararını verebilmek için her hastaya hesaplanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, KOAH alevlenme, NEWS skorlaması, mortalite



SUMMARY

Introduction and Objective: NEWS (National Early Warning Score) is a scoring system that can be used to evaluate patients clinical progression, hospitalization in services or intensive care units, duration of hospital stay, and most importantly, mortalities based on assessments at the time of and after admission to emergency services. In this study, it was aimed to investigate the use of the NEWS score in predicting the mean life span of patients presenting with acute exacerbation of COPD to the emergency service.

Materials and Methods: Patients with COPD aged 18 and over who were admitted to the Medical Faculty Emergency Medicine Department of Inonu University between January 1, 2016 and December 31, 2016 and complained of dyspnea were recruited for our study. During this one-year period, patients eligible for the study were identified from the electronic data system (enli*), using the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) code system. Categorical variables were compared using Chi-square tests or Fisher's exact tests based on whether they were normally distributed. Numerical variables were compared using unpaired t tests or Mann-Whitney U tests based on whether they were normally distributed. *p* values below 0.05 were considered statistically significant.

Results: The mean age of the patients was 68±11. 82% of them were male and 18% were female. 67% of the patients in this study had a comorbid disease. The comorbid diseases of the patients who were admitted to the study were coronary artery disease (27%), hypertension (19%), heart failure (14%), diabetes mellitus (14%) and pulmonary malignancy (7%). Patients with mortality showed low GCS scores, and high Charlson Comorbidity and NEWS scores ($p<0.0001$, $p=0.004$ and $p<0.0001$, respectively). ROC analyses showed that the cut off value of the Charlson Comorbidity Score was >4 while that of the NEWS score was >7 . Patients with a NEWS score >7 were found to have a mean survival of 9.9 months whereas patients with NEWS <7 had 16.6 months. Low mean arterial pressure, low oxygen saturation, low pH, low hemoglobin, high INR, high blood urea nitrogen, high creatinine, high CRP and high carbon dioxide levels were found to be associated with mortality based on the vital signs and laboratory data of the patients. Moreover, FEV 1 and FVC values of the patients with mortality were found to be low. Mortality was higher in the patients with

an mMRC dyspnea scale of 4 and in the GOLD stage B and D groups. Patients with severe dyspnea and those in the GOLD stage B and D group were more likely to be hospitalized. Mortality was observed to be higher in patients with pneumonia induced COPD.

Conclusion: The NEWS score of the patients presenting with a COPD attack to the emergency service should be calculated for each patient at the time of admission in order to determine the clinical status of the patients, to predict the mortality and to be able to make the decision of hospitalization.

Keywords: Emergency service, COPD exacerbation, NEWS score, mortality



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
GRAFİKLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	15
2. GENEL BİLGİLER.....	17
2.1. KOAH.....	17
2.1.1. Tanım.....	17
2.1.2. Epidemiyoloji.....	18
2.1.3. Risk Faktörleri.....	19
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	19
2.1.3.2. Yaş ve Cinsiyet.....	20
2.1.3.3. Akciğerlerin büyüme ve gelişmesi.....	20
2.1.3.4. Partiküllere maruziyet.....	20
2.1.3.5. Sosyoekonomik durum.....	21
2.1.3.6. Astım/bronşial hiperreaktivite.....	21
2.1.3.7. Kronik bronşit.....	21
2.1.3.8. Enfeksiyonlar.....	21
2.1.4. Patogenez ve Fizyopatolojisi.....	22
2.1.4.1. Patogenez.....	22
2.1.4.2. Fizyopatoloji.....	24
2.1.5. Anamnez-Semptomlar ve Fizik Muayene.....	25
2.1.5.1. Anamnez-Semptomlar.....	25

2.1.5.2. Fizik Muayene.....	25
2.1.6. Tanı.....	26
2.1.6.1. Solunum fonksiyon testleri.....	26
2.1.6.2. Arter Kan Gazları.....	28
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	28
2.1.8. Radyolojik Bulgular.....	29
2.1.8.1. Akciğer radyografisi.....	29
2.1.8.2. Bilgisayarlı tomografi (BT).....	31
2.1.9. Evreleme (KOAHA birleşik değerlendirme, mMRC ve CAT).....	31
2.2. KOAHA Alevlenme.....	34
2.3. KOAHA'nın sistemik etkileri ve KOAHA'da komorbiditeler.....	35
2.4. KOAHA'da koruma ve tedavi.....	38
2.4.1. Hastalık gelişiminin önlenmesi (birincil koruma).....	38
2.4.2. KOAHA'da Erken Tanı ve Hastalığın İlerlemesinin Önlenmesi (ikincil koruma).....	39
2.4.3. KOAHA'nın Tedavisi ve Komplikasyon Gelişiminin Önlenmesi (üçüncül koruma).....	39
2.4.4. Stabil KOAHA Tedavisi.....	40
2.4.5. KOAHA Alevlenmelerinde Tedavi.....	41
2.4.6. Diğer Tedavi Yaklaşımları.....	43
2.4.6.1. Pulmoner rehabilitasyon.....	43
2.4.6.2. Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT).....	43
2.4.6.3. Uzun süreli mekanik ventilasyon (USMV).....	43
2.4.6.4. Cerrahi ve bronkoskopik tedaviler.....	44
2.5. KOAHA Alevlenme Taburculuk ve Yatış Kriterleri.....	44
2.5.1. Ayaktan Tedavi.....	44
2.5.2. Hastanede Tedavi.....	45
2.5.3. Noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV).....	47
2.5.4. İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV).....	47

2.6. NEWS (National Early Warning Score).....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	49
3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	49
3.2. İstatistiksel Yöntemler.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ.....	72
7. KAYNAKLAR	74



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 2014 yılında tüm dünyada ölüme neden olan ilk 10 hastalık.....	18
Şekil 2: KOAH patogeneğinde yer alan hücreler, mediyatörler ve etkileri.....	23
Şekil 3: KOAH patofizyolojisi.....	24

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: NEWS skorunun ROC curve eğrisi.....	57
Grafik 2: Charlson Comorbidity skorunun ROC curve eğrisi.....	58

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: KOAH patogenezinde rol alan inflamatuvar hücreler.....	22
Tablo 2: KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar.....	29
Tablo 3: KOAH'ın FEV1 değerine göre sınıflanması.....	31
Tablo 4: KOAH şiddetinin birleşik değerlendirmesi.....	32
Tablo 5: Nefes darlığının şiddetini değerlendiren mMRCnefes darlığı skalası.....	33
Tablo 6: KOAH Değerlendirme Testi "CAT".....	33
Tablo 7: KOAH tedavisinde yaklaşımlar ve etkileri.....	40
Tablo 8: Stabil KOAH'da farmakolojik tedavi seçenekleri (GOLD 2015).....	41
Tablo 9: KOAH Alevlenmelerinde Tedavi.....	42
Tablo 10: KOAH Alevlenmelerinde taburculuk kriterleri.....	45
Tablo 11: Hastaneye yatış endikasyonları.....	45
Tablo 12: KOAH alevlenmelerinde yoğun bakıma yatış endikasyonları.....	46
Tablo 13:Noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları ve kontrendikasyonları.....	47
Tablo 14: İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları	48
Tablo 15: NEWS skoru.....	48
Tablo 16: Yaşayan, ölen ve tüm hastaların hasta karakteristikleri ve univarite analiz sonuçları.....	53
Tablo 17: Yaşayan, ölen ve tüm hastaların vital bulguları, labaratuvar değerleri ve univarite analiz sonuçları.....	54
Tablo 18: Hastaların solunum fonksiyon test sonuçları, mMRC dispne skalası değerleri ve GOLD evreleri.....	55
Tablo 19: Çalışmaya alınan hastaların GOLD evresi ve mMRC dispne skalasına göre hastane ve yoğun bakıma yatış oranları.....	56
Tablo 20: Başvuru semptomları ve KOAH alevlenme ile birlikte pnömoni tanısı alan hastalar.....	56
Tablo 21: Hastaları acil serviste ve yatışları sırasında uygulanan girişimler.....	57
Tablo 22: NEWS skorunun ROC curve analiz sonucu.....	58
Tablo 23: Charlson Comorbidity skorunun ROC curve analiz sonucu.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AİDS	: Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ATS	: American Thoracic Society
AVAC	: Akciğer Volüm Azaltıcı Cerrahi
AVPU	: Alert, Verbal, Pain, Unresponsive
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAT	: KOAH değerlendirme testi
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
CO ₂	: Karbondioksit
CPR	: Kardiyopulmoner resüsitasyon
CRP	: C-reaktif protein
CURB-65	: Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age \geq 65
DALY	: Disability Adjusted Life Years
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERS	: European Respiratory Society
FDE4-inhb	: Fosfodiesteraz 4 inhibitörü
FEV1	: Birinci saniye sonu ekspirasyon volümü
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GKS	: Glasgow Koma Skalası
GOLD	: Global Initiative for Obstructive Lung Disease/Kronik Obstrüktif Akciger Hastalığına Karşı Küresel Girişim Grubu
GÖR	: Gastroözefagial reflü
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1 β	: İnterlökin-1beta
IL-6	: İnterlökin-6

IL-8	: İnterlökin-8
IL-10	: İnterlökin-10
IL-11	: İnterlökin-11
IMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
INR	: International normalized ratio
LBP	: Lipopolysaccharide Binding Protein
LLN	: Lower Limit of Normal
İKS	: İnhale kortikosteroid
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Uzun etkili beta 2 agonist
LAMA	: Uzun etkili antikolinergik
LTB4	: Lökotrien B-4
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
mMRC	: Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası
NEWS	: National Early Warning Score
NIMV	: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
OH-	: Hidroksil
ONOO-	: Peroksinitrit
OUA	: Obstrüktif uyku apne
O2	: Oksijen
O2-	: Süper oksit
PaCO2	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PaO2	: Parsiyel oksijen basıncı
PSI	: Pnömoni şiddeti endeksi
RV	: Rezidüel Volüm
SABA	: Kısa etkili beta 2 agonist
SAMA	: Kısa etkili antikolinergik
SaO2	: Arter oksijen saturasyonu
SFT	: Solunum Fonsiyon Testi
Tc hücresi	: Sitotoksik T hücresi
TGF-β	: Transforming Growth Factor-β
Th hücresi	: T helper hücresi

TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TNF- α	: Tünör Nekroz Faktör- α
TNFR	: Tümör Nekroz Faktör Reseptörü
USMV	: Uzun Süreli Mekanik Ventilasyon
USOT	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
V/Q	: Ventilasyon/Perfüzyon
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), havayolları ve akciğerde zararlı olan gaz ve partiküllere karşı gelişen kronik inflamatuvar cevapta artış ve çoğu zaman devam etmesi ile birlikte hava akımında kalıcı kısıtlama ile karakterize olan, toplumda çok görülen, önlenmesi mümkün ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. Küçük hava yollarındaki obstrüksiyon KOAH'ın en önemli özelliğidir ve kişiye göre farklılaşan etkilerle obstrüktif bronşiolit ve amfizemin ortak etkisinin bir sonucu olarak oluşur. Kronik inflamasyonun sonucu olarak küçük havayollarındaki yapısal değişiklikler, fibrozis gelişimine ve daralmaya neden olmakla birlikte bu inflamatuvar süreç sonucunda parankim harabiyeti ve buna bağlı alveollerin elastik geri çekim kuvvetinde azalma meydana gelir (1).

Enfeksiyona bağlı hastalıklar giderek azalırken, zamanla beklenen insan ömrünün daha da uzaması ve yeni risk faktörlerine maruziyetle birlikte (tütün, mesleki maruziyet, hava kirliliği, fiziksel inaktivite, obezite vb) toplumda görülen kronik hastalıklar artık mortalite ve morbidite nedenleri arasında üst sıralarda yer almıştır (2). Dünyadaki ölümlerin büyük bir kısmı kronik hastalıklar sebebiyle olmaktadır. Bu kronik hastalıkların büyük kısmını da kalp damar hastalıkları, kanser, inme, alt solunum yolu enfeksiyonları ve KOAH gibi hastalıklar oluşturmaktadır (3). Her yıl Avrupa'da yaklaşık 250.000 kişi hayatını KOAH sebebiyle kaybetmektedir (4). Kronik solunum yolu hastalıklarının önemli bir bölümünü de KOAH oluşturur. KOAH en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisi olmakla birlikte her geçen gün önemli

boyutta ve giderek yükselen sosyoekonomik yüke sebep olmaktadır. KOAH ortaya çıkardığı morbidite ile çok ciddi bir maliyete sebep olmaktadır (5).

NEWS (National Early Warning Score) hastaların acil servislere başvurdukları zaman ve sonrasındaki değerlendirmeler sonucunda hastaların klinik gidişatı, servis veya yoğun bakım ünitelerinde yatış durumları, hastanede kalış süreleri ve en önemlisi mortalitelerinin değerlendirmesi amacıyla kullanılabilen bir skorlamadır.

KOAH hastalığı ülkemizde de sık görülen bir hastalık olmakla birlikte acil servislere nefes darlığı şikâyeti ile başvuran hastaların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastaların ortalama yaşam süresini öngörmede NEWS skorunun kullanımını araştırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), hava yolları ve akciğerde zararlı olan gaz ve küçük partiküllere karşı gelişen kronik inflamatuvar cevapta artış, çoğu zaman daha da ileri seviyelere gitmesi mümkün ve kalıcı hava akımı azalması ile görülen bir hastalıktır. KOAH'ın en önemli özelliği küçük hava yollarındaki obstrüksiyondur. Kronik inflamasyon küçük havayollarında fibrozis gelişimine ve daralmaya neden olur. Ayrıca, kronik inflamasyon parankim harabiyeti yaparak alveollerin elastik geri çekim kuvvetinde azalmaya neden olmaktadır (1).

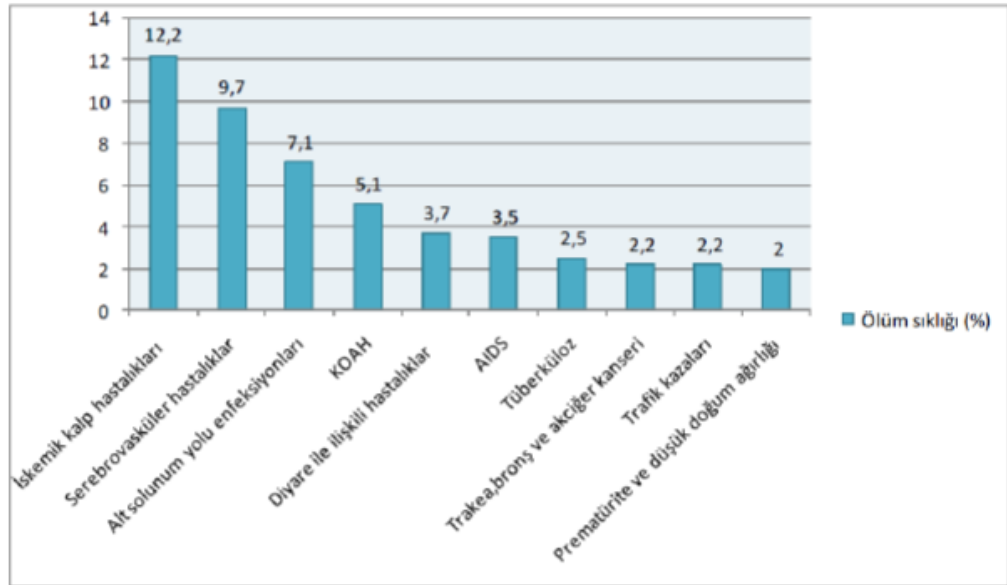
Hava akımındaki azalma kolay, tekrarlanması mümkün ve ucuz bir yöntem olan spirometri ile kısa sürede ve kolayca anlaşılabilir. Bu hastalığın sınıflamasının yapılabilmesi de en az tanısının konabilmesi kadar öneme sahiptir. Çünkü hastaların alışlagelmiş bir şekilde sınıflandırılması, hastalığın izlenmesi ile birlikte tedavisini de kolaylaştırır. Hava akımı kısıtlanmasının spirometrik sınıflandırmasına bronkodilatör sonrası ölçülen FEV1 değerleri ile karar verilir. En doğru değerleri bulabilmek için, oranlı bir doz ayarı ile etki süresi kısa olan inhale bronkodilatör (400 µg salbutamol) verilmesinin ardısıra spirometri rehberlerde belirtilen standartlar ile yapılmalıdır (6). Spirometrik olarak hastalığın kategorize edilmesi, hastanın var olan şikayetlerinin seviyesi ve nefes darlığında artış riski ile beraber değerlendirilerek tedavinin

kararlaştırılmasında belirleyicidir (7). Hastalığın ilerleyen dönemi; hava akımındaki azalmanın çok olmasına, ileri yaştaki birçok komorbid duruma ve KOAH'ın artmış bulguları ile çoğu zaman var olan diğer patofizyolojik durumlara göre kendini gösterir (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalığın prevalansı, morbiditesi hakkında bilinen gerçekler, hastalık yükünün az bir kısmını bize gösterebilmektedir. Bunun nedeni ise KOAH'ın klinikte fark edilebilmesi için geçen süre içinde çoğu zaman teşhis edilmesinin mümkün olmamasıdır. KOAH'ın olması gerektiği kadar tanınmaması ve yetersiz teşhisler epidemiyolojik verilerin gerçeklik durumunu etkilemektedir (7).

Hastalığın toplumsal boyutunun birincil dayanağı, erken ölüm nedeniyle kaybedilmiş yaşam döneminin, özürlü olarak yaşanmış yaşam dönemi toplamı sonucu ulaşılan DALY (Disability Adjusted Life Years) değeridir. Tüm dünyada bu değer ile yapılan analiz sonucunda ortaya çıkan sıralamada KOAH 2002 yılında 11'inci sırada iken, bu sıranın 2030'da 7'inci sıraya ulaşacağı düşünölmektedir (9). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafınca 2004 yılında tüm dünya geneli dahil olmak üzere, ölüme neden olmuş hastalıklardan ilk 10'u Şekil 1'de belirtilmiştir. Yani KOAH, DSÖ tarafından da dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olarak görölmüştür.



Şekil 1. 2004 yılında ölüme sebep olan ilk 10 hastalık (dünya geneli)

Prevelansı hedef alan tahminler çalışma yöntemi ve bölgesi, teşhis koyma yolundaki değişiklikler gibi nedenler ile çeşitlilik arz eder. KOAH teşhisinde spirometrik değerlerin var olması GOLD kılavuzları ile epidemiyoloji daha büyük öneme sahip olmakla altın standart haline gelmiştir. Bu durum ile beraber, spirometrik değerler arasında farkların meydana gelmiş olmasının da prevelans değerlerine etki ettiği gösterilmiştir. 2001’de GOLD klavuzunda önerilmiş olan sabit değerin (FEV1/FVC <%70), yaşın ilerlemesi ile birlikte azalan FEV1/FVC değerinden dolayı KOAH prevelansının yaşlı popülasyonda olduğundan fazla, gençlerde ise tersi bir durum olarak olduğundan daha az saptanmasına neden olduğu bildirilmiştir (10). Bu durumun dolayı, ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) tarafından 2005 yılında hava akımındaki kısıtlılığı göstermek için eşik olarak sabit değer yerine, beklenenin %5 persentil daha altındaki değerin (Lower Limit of Normal, LLN) kullanılması gündeme getirilmiş olup bu değer kullanımı birçok çalışma tarafından da desteklenmiştir.

Ancak KOAH teşhisinde bu ölçütlerden doğru olanın hangisi olduğunu bilmek kolay değildir. Bu iki yaklaşımı temel olarak alan ve klinikte konulan teşhisleri karşılaştıran bir araştırma şimdiye kadar gerçekleştirilmemiştir (7). Bundan dolayıdır ki halen havayolu obstrüksiyonunun tanımlanması sabit FEV1/FVC değeri üzerinden sürmektedir. Morbidite verilerinin tanısal değişiklikler ve bildirimdeki noksanlıklar nedenleri ile güvenilirlik durumları düşüktür. Yaşla ile birçok kronik hastalığın ortaya çıkması ile birlikte sınırlı olan kaynaklar KOAH’lılarda morbiditenin yaş ilerledikçe arttığını göstermiştir (8). KOAH ile ilişkili veya KOAH ile birlikte seyreden ek hastalıklar da KOAH tedavisini ve morbiditeyi negatif olarak etkileyebilir.

Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) verileri incelendiğinde ölüm nedenleri arasında KOAH 1990 yılında dünya genelinde 6. sırada iken, bu sıralamadaki yerinin 2020 yılında 3, 2030 yılında ise 4 olacağı tahmin edilmektedir (9).

2.1.3. Risk Faktörleri

2.1.3.1. Genetik Faktörler

En çok araştırılıp belirlenmiş genetik risk faktörlerinin başında alfa-1 antitripsin eksikliği gelir (11). KOAH hastaların sahip olduğu ırkın özelliklerine ve yaşadığı bölgeye göre alfa-1 antitripsin eksikliği görülme sıklığı değişkendir. Sigara içmenin de

bu eksikliğe eşlik etmesi durumunda özellikle panlobuler amfizem oluşma riski daha da artmaktadır (12). Bazı genlerin tek başlarına akciğer fonksiyonunda azalma meydana getirmeleri mümkündür. Buna en iyi örneklerden bir tanesi matriks metalloproteinaz 12 (MMP12) enzimini kodlayan gen dir (13).

2.1.3.2. Yaş ve cinsiyet

Şüphesiz ki yaş, birçok kronik hastalıkta olduğu gibi KOAH için de bir risk faktörüdür, fakat yaşlanmanın mı hastalığın gelişmesinde primer sorumlu, yoksa yıllar boyu maruziyet devamının mı hastalığa yol açtığı henüz net değildir (4). Daha önce yapılan çalışmaların büyük bir kısmında erkeklerdeki KOAH prevalans ve mortalite değerlerinin kadınlardan yüksek olarak belirtilmişti, fakat günümüzde bu durum biraz değişmiştir ve gelişmiş ülkelerde kadınlarla erkekler arası prevalans değerlendirildiğinde neredeyse eşit olarak bulunmuştur (15,25).

2.1.3.3. Akciğerlerin büyüme ve gelişmesi

Geniş çaplı yapılan bir meta analiz çalışmasında erişkin çağıdaki FEV 1 değerinin, doğum ağırlığıyla doğru orantılı seyrettiği görülmüştür, yani doğum ağırlığı arttıkça arttığı, doğum ağırlığı azaldıkça da azaldığı saptanmıştır (17). Gebelikte ve çocukluk çağında akciğer gelişmesine etki eden faktörlerin herhangi biri (annenin sigara içmesi, çocukluk döneminde aktif veya pasif sigara dumanına maruz kalınması, çocukluk çağı astımı, bronşiyal hiperreaktivite, çocukluk çağı solunum yolu hastalıkları vb.), KOAH gelişim riskini artırma ihtimaline sahiptir (4).

2.1.3.4. Partiküllere maruziyet

Sigara içmek KOAH açısından bilinen en önemli risk faktörüdür. Sigara içen bireyler ile içmeyenlerle karşı karşıya getirildiğinde, içenlerde solunum yolu semptomları ve akciğer fonksiyonu anormallikleri prevalansı daha fazla olmakla birlikte FEV1 değerindeki yıllık düşüşün daha hızlı olduğu saptanmıştır (18). Şüphesiz değişik türlerde tütün tüketimi (pipo, puro, nargile vb.) ve çevreye yayılan tütün dumanına maruziyet de akciğerlerin toplam inhale edilen partikül miktarı ile birlikte artmış gaz yükü de solunumsal semptomlarda artışa ve dolayısı ile KOAH gelişiminin kolaylaşmasına sebep olmaktadır (12). Aktif sigara ve/veya tütün kullanımı olmasa bile pasif olarak tütün dumanına maruziyet de, akciğerlerle solunan partikül ve gaz yükünün

artışına sebebiyet vererek solunum yolu semptomlarında artış ve beraberinde KOAH gelişimine de katkı sağlayacaktır (19,20). Diğer risk faktörlerinin yanında KOAH açısından yeterince üzerinde durulmayan önemli bir risk faktörü de mesleki ortam nedeniyle organik olan veya olmayan tozlar ile kimyasal içeriğe sahip madde ve buharlara maruz kalınmasıdır (21).

2.1.3.5. Sosyoekonomik durum

Sosyoekonomik durum ile KOAH gelişme riski arasında ters bir orantı vardır. Sosyoekonomik durum ne kadar kötüleşirse KOAH gelişme riskinin ve buna sekonder hospitalizasyonun o kadar arttığına dair kanıtlar mevcuttur (22). Yoksulluk, kötü sosyoekonomik durum KOAH gelişiminde birçok risk faktörüne (mesleki ve çevresel maruziyet, yaşanılan evin kalabalık olması, beslenme durumunun kötülüğü) maruziyet olasılığını artırdığı için çok önemlidir (23).

2.1.3.6. Astım/bronşial hiperreaktivite

Bronşial hiperreaktivitenin, önde gelen KOAH' ait risk faktörleri arasında ilk sırada yer alan sigara içmenin ardından ikinci sırada gelen ve genel nüfusta atfedilen riskin %15-17'sinden sorumlu olduğu Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Araştırmasında bildirilmiştir (24).

2.1.3.7. Kronik bronşit

Bazı çalışmaların sonuçlarına göre kronik bronşitin akciğer fonksiyonunda azalmayla bağlantılı olmadığı yönünde veriler mevcuttur (25). Bir takım çalışmalarda ise FEV 1'deki azalma ile mukus hipersekresyonu arasında bağlantı olduğu (26) ve sigara içen bireylerde kronik bronşitin KOAH gelişimi olasılığında artışa sebep olduğu belirtilmiştir (27).

2.1.3.8. Enfeksiyonlar

İnfant dönem ve küçük çocukluk çağlarında geçirilen ciddi solunum yolu hastalığının geçirilmesi, ileri ki yıllarda akciğer fonksiyonunda azalma ve solunum yolu semptomlarının artışı için önemli bir risk durumudur (24,28). KOAH'ın gelişimi ve beraberinde olan ilerleyişinde enfeksiyon hastalıklarının büyük bir rolü vardır. Enfeksiyona maruziyetin erken yaşta gerçekleşmesi havayolu duyarlılığını daha fazla etkilemektedir (30).

2.1.4. Patogenez ve Fizyopatolojisi

2.1.4.1. Patogenez

KOAH'ın sistemik inflamasyonda birçok etkenle birlikte akciğer içi ve dışına olan etkileri ile büyük ölçüde rol aldığı bilinen bir durumdur. KOAH meydana gelişinde bilinen risk faktörleri arasında elbetteki en önemlisi sigara olmakla birlikte, sigara kullanımının bırakılmasına rağmen bu kişilerde sistemik olan inflamasyonun sürmesi sonucu inflamasyon ve devamında otoantijenler ve mikroorganizmaların görev aldığı düşüncesini gündeme gelmiştir (31). Nötrofiller, makrofajlar, eozinofiller, CD8 T lenfositler, epitel hücreleri, inflamatuvar mediyatörler inflamatuvar yanıtta rol oynamaktadır (32). Bu inflamatuvar hücrelerin etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

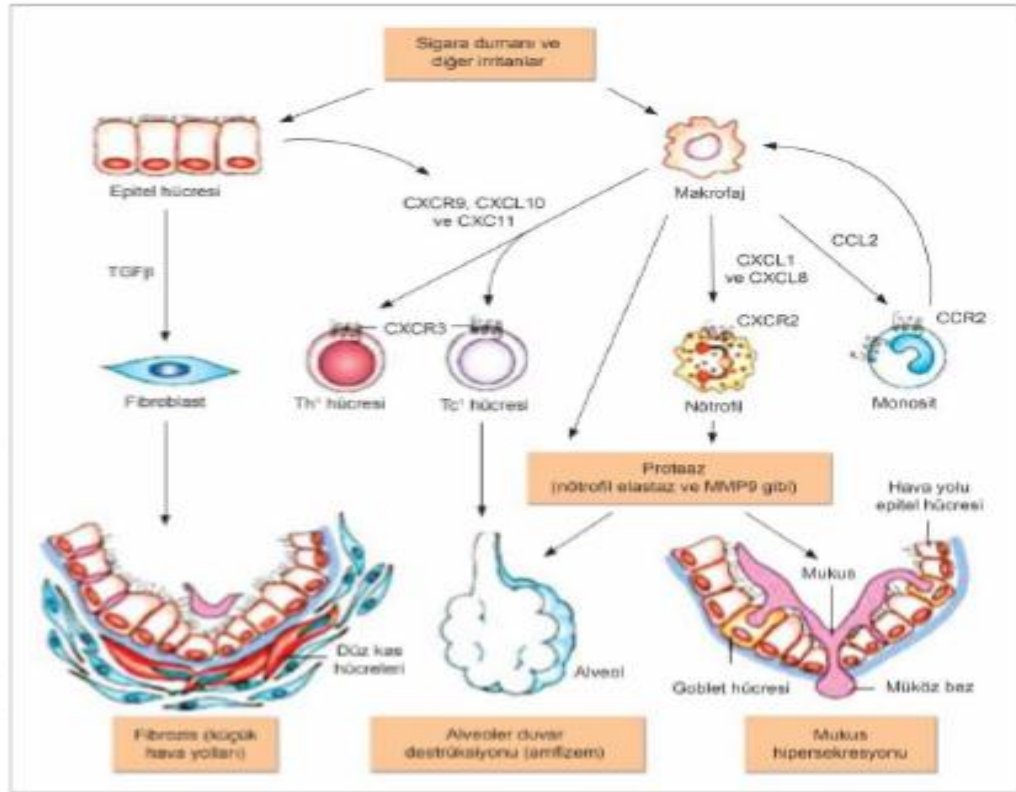
Tablo 1. KOAH patogenezinde rol alan inflamatuvar hücreler

Nötrofiller	<ul style="list-style-type: none">• Hava yollarında (BAL'da, balgamda daha belirgin) ve akciğer parankiminde sayıları artmış• Aktive nötrofillerden salınan elastaz, oksijen radikalleri doku hasarına neden olur• Nötrofiller mukus hipersekresyonunu uyarır• Sigara dumanı, kaspaz-3'ün süpresyonu ile nötrofillerin fagositik aktivitesini engeller• Nötrofil sayısı hava yolu obstruksiyonunun sayısı ile ilişkilidir
Makrofajlar	<ul style="list-style-type: none">• Hava yollarında (BAL'da, balgamda), akciğer parankiminde sayıları artmıştır• Sigara dumanı makrofajları aktive eder• TNF-α, LTB4 ve IL-8 başta olmak üzere bazı kemokinler salınır• Matriks metalloproteinazların (MMP-1 VE-9) da salınımına neden olur• Makrofaj sayısı KOAH ciddiyeti ile artış gösterir
T lenfositler	<ul style="list-style-type: none">• Akciğer parankiminde ve hava yollarında sayıları artmıştır• Büyük ölçüde CD8 T lenfosit artışı görünür• T hücre sayısı ile alveoler yıkım ve hava yolu kısıtlılığı ciddiyeti ilişkilidir• CD8 T lenfositler perforinler ve TNF-α'yı oluşturarak patofizyolojiye katkıda bulunur• CD4 T lenfositler CXCL10 kemokinini ekprese eder ve böylece MMP salınımı kontrol edilir
B lenfositler	<ul style="list-style-type: none">• Bronş duvarındaki lenfoid foliküllerde sayıları artmıştır• Enfeksiyona karşı oluşan adaptif bir immün yanıt oluşabileceği gibi KOAH patogenezinde henüz netleştirilememiş bir otoimmün süreçle ilişkili olabilir
Eozinofiller	<ul style="list-style-type: none">• Hava yollarında (BAL'da, balgamda) sayıları özellikler akut atakta artmış bulunabilir• Balgamda eozinofil artışı olmasa da eozinofilik katyonik protein ve eozinofilik peroksidaz saptanır, bu durum eozinofillerin degranülasyonuna bağlanmaktadır• Eozinofillerin KOAH patogenezindeki rolü netleştirilememiştir, hava yollarında eozinofili saptanan KOAH'ın kortikosteroidlere iyi yanıt veren bir fenotip olabileceği düşünülmektedir
Epitel hücreleri	<ul style="list-style-type: none">• Sigara dumanı ile IL-1, IL-8, TNF-α ve G-CSF üretmek üzere aktive edilir• TGF-β'nın önemli bir kaynağıdır

BAL: Bronkoalveoler lavaj

Birçok sitokin ve kemokinler KOAH'ın inflamasyon süresi boyunca görev almaktadır. Nötrofil ve IL-8'in balgamda var olan düzeyleriyle birlikte serum TNF- α ve CRP düzeylerinin hastalığın klinik seyri ile ileri derecede korele olduğu görülmüştür. Kan değerleri artmış olan IL-6, IL-8, TNF- α , ve CRP akciğerde var olan inflamasyonun göstermektedir ancak bunun sistemik inflamasyonun varlığına da gösterebileceği unutulmamalıdır. KOAH'ta sitokin ve kemokinler birçok önemli görev almaktadır, bunlar; makrofaj, nötrofil, B ve T hücrelerinin toplanması, goblet hücrelerindeki metaplazi ve epitelyum hücrelerinin hiperplazisi ile yeniden hava yolu duvarı yapılandırılması (remodelling) ve amfizem oluşumu olarak sayılabilir (22). Patogeneizde görev alan hücreler, mediyatörler ve etkileri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2. KOAH patogenezinde görev alan hücreler, mediyatörler ve etkileri (10)



Th hücresi: T helper hücresi, **Tc hücresi:** sitotoksik T hücresi

İnflamasyonun sonucunda birçok etki meydana gelir ve akciğerdeki küçük hava yolları ile ilişkili alveollerin kaybı ve akciğerlerin elastik (recoil) özelliğinde azalma bu etkilerin başında gelir. Akciğer doku hasarının sonucunda mukus hipersekresyonu ve

fibrozis gibi durumlar da ortaya çıkar. Tüm bu faktörlerin ortak etkisi sonucunda hava yolunda daralma ve artmış hava yolu direnci gelişir.

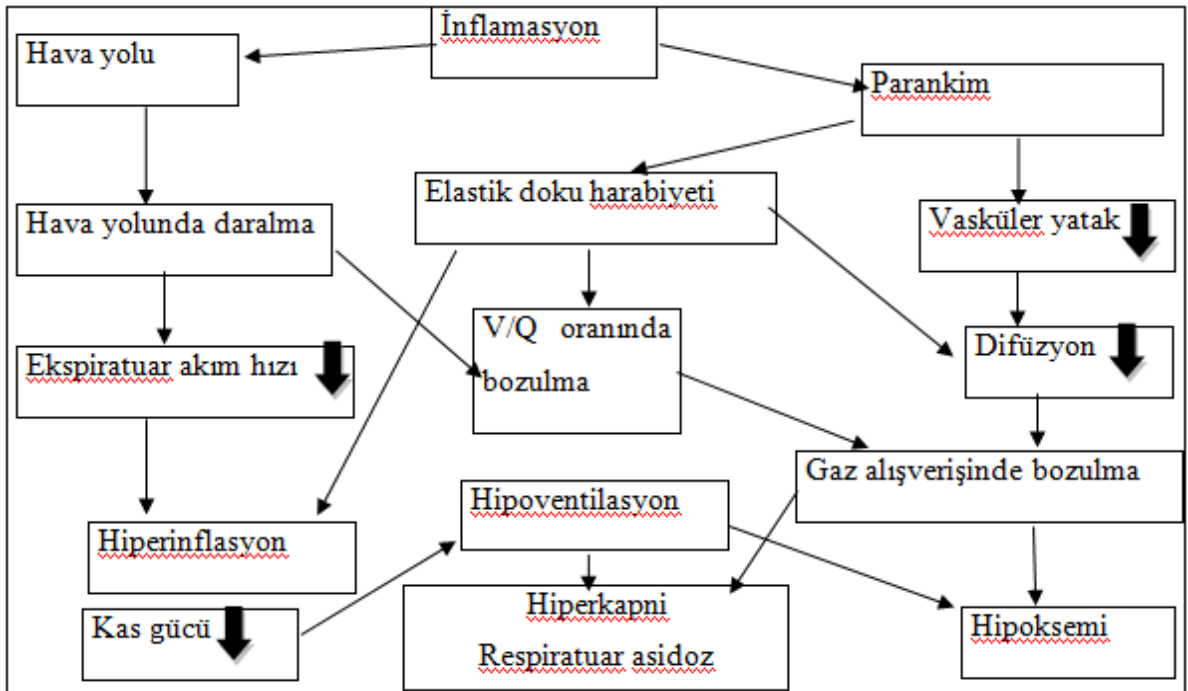
KOAH patogenezinde inflamasyon ile birlikte proteaz-antiproteaz dengesinde bozulma da önemli bir role sahiptir. Doku ve hücrelerin yapısal bütünlüğüyle birlikte işlevsel durumlarının korunması da oksidatif sistem etkinliğinin bir diğer sistem ile (antioksidatif sistem) ile kontrol altında alınmasına bağlıdır.

KOAH'lılarda kan dolaşımında, verilen soluk (ekspiryum) havasında ve balgamda oksidatif stres belirteçlerinin (süper oksit, hidrojen peroksit hidroksil ve peroksinitrit) arttığı gösterilmiştir (33). En mühim oksidatif stres nedeni KOAH'ta sigaradır.

2.1.4.2. Fizyopatoloji

KOAH'ta akciğerlerde görülen temel yapısal değişiklikler büyük ve küçük hava yollarında akım kısıtlanması, mukus salgınamında artış, parankimal ve vasküler farklılaşmalar, gaz alış veriş anormallikleri ve bunun sonucunda meydana gelen pulmoner hipertansiyondur. Şekil 3'te KOAH'ın patofizyolojisi şemasal olarak gösterilmiştir.

Şekil 3. KOAH patofizyolojisi (34)



2.1.5. Anamnez, semptomlar ve fizik muayene

Kronik öksürüğün olması, balgam çıkarma, nefes darlığı yakınmaları ve/veya bilinen risk faktörlerine (tütün ve dumanı, biomas maruziyeti, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyet öyküsü olan 40 yaş üstü popülasyonda KOAH'ı ön tanı olarak mutlaka düşünmek gerekir. KOAH tanısı; hava yollarında var olan obstrüksiyonun spirometrik olarak gösterilmesiyle konulur, bu bağlamda bronkodilatör sonrası FEV1/FVCdeğerinin <0.70 olarak ölçülmesi sonrası ve hava akımındaki kısıtlanmanın kalıcı durumda olması ile KOAH tanısı doğrulanır.

Yapılan son çalışmalarda, hava akımında var olan kısıtlamanın gösterilmesinde, sabit değer kullanımına göre LLN yaklaşımının daha doğru olduğu belirtilmiştir. Fakat günümüzde sabit değer kullanımına devam edilmektedir bunun sebebi ise pek çok toplumda referans normal değerlerin henüz bilinmemesidir (37).

2.1.5.1 Anamnez ve semptomlar

Başlangıçta dönemlerinde belirti ve/veya belirtiler olmayacağı gibi ilerleyen yıllar ve sonrasında öksürük ve balgam çıkarma şikayetleri başlamakla birlikte daha sonrasında ise nefes darlığı ve solunumda hırıltılar gelişerek kendini gösterebilir. Öksürük ve balgam hastalar tarafından pek önemsenmez, bu şikâyetler sıklıkla yaşlanmaya, sigaraya veya kondüsyon kaybına bağlanır. KOAH'lı hastalar sıklıkla nefes darlığı şikâyetlerinin öksürük ve balgam şikâyetlerinden uzun yıllar sonra başladığından söz ederler. Başlangıçta balgam şikâyeti günün erken saatleri olan sabah saatlerinde olurken ilerleyen zamanlarda günün hemen hemen her saatinde olduğu görülür. Yoğun öksürük ile birlikte kan görülmesi eşlik edebilen durumlardan biridir.

Akciğer fonksiyonlarında fakedilen düzeydelerdeki kayıp zamanla kendini nefes darlığı olarak gösterecektir. İlk zamanlarda kendini egzersiz sırasında (merdiven çıkarken, yokuşta yürürken) hatırlatırken zaman geçtikçe ve hastalık klinik olarak kendini daha belirgin hale getirdikçe aşırı egzersiz yapmaya gerek kalmadan ve istirahat durumunda bile nefes darlığı meydana gelerek sürekli hale gelecektir (10).

2.1.5.2. Fizik Muayene:

Özellikle erken evrelerde fizik muayenenin tanısal değeri sınırlıdır. İlk dönemlerdeki fizik muayene bulgularının normal olması mümkündür ancak

ekspiryumda süresinde meydana gelen uzama ile birlikte zorlu ekspiryum sırasında solunum seslerinde hırıltı duyulabilir. Akciğer fonksiyonlarındaki kaybın artmasıyla birlikte bulgular zamanla kendini göstermeye başlar.

İnspeksiyonda görülmesi mümkün bazı durumlar vardır ki bunlar; hastalığın ileri dönemlerinde siyanoz, çomak parmak, fiçı göğüs, büyük dudak solunumu, göğüs/abdomen duvarında farklı bir solunum paterni olan paradoksal hareket ve yardımcı solunum kaslarının kullanımınıdır. Hasta günlük yaşantısını bozacak şekilde konuşması sırasında nefes almak için duraksama ihtiyacı hissedecektir ve bu durumu zamanla daha sık yaşayacaktır.

KOAH hastaları için palpasyonun teşhiş açısından faydası sınırlıdır. Sağ kalp yetmezliğı gelişmesine skonder gelişen ileri evrede gode bırakan ödem, hepatomegali ve boyun venöz dolgunluğu hastalarda görülebilecek bulgulardandır. Akciğerdeki havalanma artışına sekonder olarak hepatomegali olmadan da karaciğerin palpe edilmesi mümkün olabilir.

KOAH'ta oskültasyon önemli bir yere sahiptir, tanı ve takip açısından en yararlı bulguları sağlar. Solunum seslerinin azalmasıyla birlikte ekspiryum genellikle uzamıştır. Zorlu ekspiryum süresinin 4 saniyeden uzun olması hava yolu obstrüksiyonunu düşündüren bir bulgudur. Ronküs hava yollarında daralma olduğunun önemli bir göstergesidir ancak darlık olmasına rağmen ronküs duyulmayabilir (10).

2.1.6. Tanı

KOAH'ın kesin tanısı için spirometrik inceleme şarttır.

2.1.6.1. Solunum fonksiyon testleri

KOAH tanısı ile beraber şiddeti ve prognozunu belirlemede de solunum fonksiyon testleri kullanılır. Spirometrik testler KOAH'da özellikle tanının kesinleştirilmesinde, ayırıcı tanıları değerlendirmesinde ve hastalığı klinik olarak izlemede faydalıdır. Hava akımı kısıtlılığını ortaya koymada en iyi, kolay, tekrarlanması mümkün ve en objektif yaklaşım spirometrik incelemedir (10).

Spirometri uygulanmasında uygun tekniğın kullanılması çok önemlidir. Uygun teknikle en az 3 test yapılmalı, bu testler arasında FEV1 ve FVC değışkenliğı %5'ten veya 100 mL'den fazla olmaması gerekir. Spirometrik inceleme etki süresi kısa

bronkodilatörün (400 µg salbutamol ya da 160 µg ipratropium) inhale edilmesinden sonra yapılır. FEV1/FVC değerinin bronkodilatörün inhale edilmesi sonrası %70'den daha düşük çıkması ile uygun belirti, bulgular ve risk faktörleri varlığında KOAH tanısı konulması mümkündür (7).

Birinci saniye sonu ekspirasyon volümü (FEV1) ölçümünün kolay olması ve iyi tanımlanmış olmasında dolayı hava yollarında var olan obstrüksiyonunun ortaya konmasında tercih edilen parametrelerden birisidir. FEV1 değerinde meydana gelen azalma hava yollarında var olan obstrüksiyonunun en temel göstergesi olarak kabul edilmektedir, ancak periferik hava yollarının etkilendiği dönemlerde FEV1 değeri normal de olabilir. Bu evrede daha gerçekçi bir gösterge olarak FEV1/FVC değeri karşımıza çıkar (38).

KOAH tanısı için derin inspirasyon yapılması ve ardından maksimal zorlu ekspirasyon ve sonrasında maksimal zorlu inspirasyon yapılarak elde edilen akım-volum eğrisinin görsel olarak değerlendirilmesi de önemli bilgiler içermektedir.

Reverzibilite testi için bazal FEV1 değeri ölçülür ve sonrasında etki süresi kısa β2 agonist (400 mcg salbutamol veya 1000 mcg terbutalin), 160 mcg kısa etkili antikolinergik veya ikisi kombine edilmesi suretiyle kullanılır. Etki süresi kısa bronkodilatatörden 15-20 dakika veya kombi tedaviyi tercihen 30-45 dakika sonra FEV1 değerini tekrarlamak gerekir. Bronkodilatatör sonrası FEV1'de bronkodilatatör öncesi FEV1'e göre 200 ml ve %12'den fazla artış olması obstrüksiyonda reversibilite olduğunu göstergesidir (7). Reversibilitenin KOAH tanısından uzaklaştırıcı ve astım için tipik bir bulgu olduğu uzun yıllar savunulmuş olmakla birlikte günümüzde bir KOAH fenotipi olan astım-KOAH birlikteliğinin de olduğu bilinmektedir.

Rezidüel volüm (RV) ise maksimal derin ekspirasyon yapılması durumunda akciğerlerde geride hapsolan ve çıkarılması mümkün olmayan hacim olarak tanımlanır. RV'de artış hava akım hızlarındaki azalma sonucunda meydana gelir. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) normal ekspirasyonun sona erdiği zamanda akciğerlerde kalan hacim olarak bilinir ve RV'nin artışına sekonder artar. Hiperinflasyon ise FRC'de meydana gelen %120'nin üzerinde artışı olarak tanımlanmaktadır. İlk dönemlerde RV ve FRC değerlerinde artış olur ve ilerlemiş olgularda total akciğer kapasitesi (TLC) artışı da buna eklenir (39).

KOAH'ta egzersiz testlerinin kullanım amaçları; efor kapasitesinin bilinmesi, egzersizde kısıtlanmaya sebebiyet verebilecek durumların ortaya çıkarılması, pulmoner rehabilitasyon düzenlemeleri ile egzersiz eğitiminin yapılması ve tedavi ile klinik iyileşmenin değerlendirilmesidir. Sırasıyla 6 dakika yürüme testi, kardiyopulmoner egzersiz testleri ve mekik yürüme testleri KOAH'ta uygulanan egzersiz testleridir (40).

2.1.6.2. Arter Kan Gazları

KOAH'da ilk başlarda hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette hipoksemi mevcuttur. Oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyonu bu vakalarda yeterli bilgi verebilir. Hastalık ilerledikçe hipoksemi daha şiddetli hal alır, beraberinde hiperkapni gelişir ki bu durum da FEV1'in <%50 olduğu ve yine FEV1'in 1.2-1.5 litre ve altında olduğu hastalarda görülür (61,62). Artık bu hastalarda oksimetre yeterli olmaz, hipoksemi ve hiperkapni durumunu görmek için arter kan gazları bakılması gerekir. KOAH'lıların uyku ve egzersizlerinde kan gazları anormallikleri daha bariz hale gelir (61). En önemli fizyopatolojik hipoksemi nedenleri ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve alveolar hipoventilasyondur (63). V/Q dengesizliğinin oksijen alımını ve karbondioksit atılımının her ikisini de bozmasına rağmen beklenen PaCO₂ artışı iyi perfüze olan birimlerde alveolar ventilasyonun artması ile önlenebilir. Fakat ventilasyon artışı hipoksemiye düzeltemez, bunun nedeni O₂ disosiyasyon eğrisinin nonlineer şekilde olmasıdır. KOAH'ın daha şiddetlendiği durumda total alveol ventilasyonunun azalması ile CO₂ retansiyonu oluşur; bu da yukarıda belirtildiği gibi FEV1 yaklaşık 1.2 litreden az olduğu durumlarda meydana gelir. FEV1'i 1.5 litreden daha fazla olan bir hastada hiperkapninin varlığı santral hipoventilasyon veya OUA (obstrüktif uyku apne) olasılığını akla getirmelidir. KOAH'daki hipoksemimin inspire edilen O₂ konsantrasyonunu arttırarak kolaylıkla düzeltilmesi mümkündür ancak bu artış özellikle akut ventilatuar solunum yetmezliği atakları sırasında arteriyel PaCO₂'de de değişken bir artışa sebep olabilmektedir (64).

Alevlenme dönemindeki hastaların durumunu değerlendirmek, NIMV veya IMV ihtiyacı hakkında bilgi edinmek için arter kan gazları kullandığımız en önemli parametredir (65). Özellikle kronik hiperkapnik hastaların alevlenmelerinde arter kan gazı muhakkak bakılmalıdır (61).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

KOAH, astım başta olmak üzere diğer obstrüktif akciğer hastalıkları ve benzer

klirik bulgulara seyreden bir çok akciğer ve kardiyak hastalıklarla karışabilmektedir (65). KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar ve farklılıkları Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2. KOAH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar

Tanı	Özellikler
KOAH	<ul style="list-style-type: none"> Orta yaşlarda başlar, yavaş ilerleyen semptomlar Uzun süre sigara içme öyküsü Egzersiz sırasında dispne, büyük ölçüde geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlaması
Astım	<ul style="list-style-type: none"> Erken yaşlarda başlar, gece veya günün ilk saatlerinde semptomlar gözlenir Alerji, rinit ve/veya egzema varlığı Aile hikayesi, Çoğunlukla reversible hava akımı kısıtlaması
Konjestif kalp yetmezliği	<ul style="list-style-type: none"> Oskültasyonda bibaziler ince raller Akciğer grafisinde kardiyomegali, pulmoner ödem Solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon
Bronşektazi	<ul style="list-style-type: none"> Çok miktarda pürülan balgam Çoğunlukla bakteriyel enfeksiyonla beraber Oskültasyonda kaba raller Akciğer grafisi ve/veya tomografisinde <ul style="list-style-type: none"> -Bronşiyal dilatasyon -Bronşiyal duvar kalınlaşması
Tüberküloz	<ul style="list-style-type: none"> Her yaşta başlayabilir Göğüs radyografisinde infiltrasyon Mikrobiyolojik doğrulama Prevelansı yüksek bölgelerde bulunma
Obliteratif Bronşiolit	<ul style="list-style-type: none"> Genç yaşta başlangıç Sigara içmeyenlerde Romatoit artrit ve/veya duman maruziyet öyküsü Ekspirasyon tomografisinde hipodens alanlar
Diffüz panbronşiolit	<ul style="list-style-type: none"> Çoğunlukla sigara içmeyen erkekleri etkiler Kronik sinüzite sahiptirler Akciğer grafisi ve tomografisinde yaygın küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

2.1.8. Radyolojik bulgular

2.1.8.1. Akciğer radyografisi

KOAH’da kronik bronşit ve amfizem genellikle beraberdir. Kronik bronşit hastalarının yaklaşık %50’inde göğüs radyografisi normal olarak değerlendirilir. Kronik bronşitli hastalarda submukozal bezlerde hiperplazi ve hipertrofi, duvarda hücre

infiltrasyonu ve kaslarda da hipertrofi mevcuttur. Bu patolojiler perihiler bölgede duvarı kalınlaşmış bronşlara bağlı 'tren rayı' görünümüne ve parankimde artmış olan lineer izlere (bronkovasküler dallanma artışı, kirli akciğer görünümü) yol açmaktadır (66,67).

Minimal derecedeki amfizemli vakalarda radyografik bulgular sensitif değildir. İleri derecedeki amfizemli vakalarda duyarlı olmakla birlikte bu olgularda dahi tanı koyduruculuk oranı yaklaşık olarak 2/3'lerde kalmaktadır (68). Amfizemdeki hava hapsine bağlı olarak oluşan radyolojik bulgular şunlardır (61, 67, 68,69):

- Radyolüsent görünüm artışı

-Düşük diyafragma: Sağ diyafragmanın, midklavikular hatta 7. ön kot ucunda veya daha aşağıda bulunması ve 1. kosta ile diyafragma arasındaki mesafenin 30 cm'nin üzerine olmasıdır (sağlıklı genç erişkinlerde de olabilir)

-Diyafragma düzleşmesi: Kardiyofrenik ve kostofrenik sinüsleri birleştiren çizgi ile diyafragma kubbesi arasındaki mesafenin 1.5 cm'den daha az olmasını ifade eden durumdur. Bu durum bazen yan grafide posterior kostafrenik sulkusu siler ve posterior plevral efüzyonu taklit eder.

-Yan grafide toraks ön-arka çapında artış: Retrosternal havalı alanda genişleme vardır. Aortanın ön duvarı ile sternum arasındaki mesafe 3.5 cm'den daha büyüktür.

-Damla kalp görünümü

-Kor pulmonale gelişmiş olgularda kalpte ve ana pulmoner arterde genişleme (sağ pulmoner arter çapının erkeklerde 16 mm kadınlarda 14 mm'den daha geniş olması)

-Periferik oligemi: Periferik akciğer alanlarında kan damarlarının çapında ve sayısında azalma olması

-Saydamlık artışı: Avasküler, hava içeren kistik lezyonlara (büller) ve parankim kaybına bağlı meydana gelir.

Yapılan bir çalışmada amfizem tanısının aşağıdaki dört radyolojik bulgudan iki veya daha fazlasının bulunması halinde konulabileceği belirtilmiştir (69):

-PA grafide diyafragmanın düzleşmesi

-Akciğerlerde düzensiz radyolüsent alanların mevcudiyeti

-Lateral grafide retrosternal parlak alanın genişlemesi

-Lateral grafide diyafragmanın düzleşmesi

2.1.8.2. Bilgisayarlı tomografi (BT)

KOAH hastalarının rutin değerlendirilmesinde toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) önerilmemektedir. Ancak KOAH tanısında şüphe olması, büllektomi ya da volüm azaltıcı cerrahi düşünülüyorsa ve KOAH ile birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasında BT taraması faydalıdır (61,66). Bilgisayarlı tomografi ile amfizemde azalmış akciğer doku dansitesinin ve buna sekonder olarak düşük yoğunluklu alanlar görülebilir. YÇBT’de (yüksek çözünürlüklü BT) amfizem duvarsız veya çok ince duvarlı düşük dansiteli alanlar şeklinde gözlenir ve YÇBT ile amfizemin anatomik tipini belirlemek mümkündür (66,69). Pulmoner artere yakın olan fokal amfizem alanları olarak görülen sentrilobüler amfizem daha çok üst loblara birlikte dorsal akciğer alanlarını tutar. Panlobüler amfizemde lobülün tamamında harabiyet olduğundan dolayı geniş düşük dansiteli alanlar şeklinde görülür ve alt loblara daha sık tutar. Paraseptal amfizem ise daha çok subplevral yerleşim göstererek bül ve bleplerin oluşmasından sorumludur (69).

2.1.9. Evreleme (KOAH birleşik değerlendirme, mMRC ve CAT):

Hava akım kısıtlamasına göre KOAH şiddet sınıflaması, bronkodilatör sonrası FEV1 değerinin beklenenin yüzdesi olarak değerine göre planlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. KOAH’ın FEV1 değerine göre sınıflanması

GOLD	Spirometri (bronkodilatör sonrası)
I (hafif)	$FEV1 \geq \%80$ (beklenenin)
II (orta)	$\%50 \leq FEV1 \leq \%80$ (beklenenin)
III (ağır)	$\%30 \leq FEV1 \leq \%50$ (beklenenin)
IV (çok ağır)	$FEV1 \leq \%30$ (beklenenin)

FEV 1: 1. saniyede zorlu ekspiratuar volüm

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için uzun yıllar kullanılan FEV1’e dayalı sınıflamanın yetersiz kaldığı fikri ile GOLD tarafından 2011’de yeni bir birleşik değerlendirme ile sınıflama yapılmıştır. (Tablo 4).

Tablo 4. KOAH şiddetinin birleşik değerlendirmesi

Risk derecelendirilmesinde GOLD derecesine ya da alevlenme öyküsüne göre en yüksek riski seçin						
RİSK Hava akımı kısıtlamasında GOLD sınıflaması	4 3	C	D	≥ 2	veya hastaneye yatış	Alevlenme Öyküsü RİSK
	2 1	A	B	1 0	veya hastaneye yatış endikasyonu olmayan	
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10			
		SEMPTOMLAR mMRC veya CAT skoru				

CAT: KOAH değerlendirme testi, **mMRC:** Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası

Bu yeni sınıflamada, hastalık semptomları Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Dispne Skalası (mMRC) (Tablo 5) veya KOAH değerlendirme testi (CAT) (Tablo 6) ile değerlendirilmek suretiyle yatay ekseninde belirtilir. Dikey ekseninde hastanın son 1 yılda geçirdiği alevlenme sayısı ve alevlenme ile ilişkili yatış sayısı belirtilir. Yine dikey ekseninde hastanın postbronkodilatör FEV1 düzeyine göre eski GOLD sınıflaması da belirtilir. Bu durumda alevlenme açısından düşük riskli ve az semptomu olan hastalardan A grubunu oluştururken, B grubu alevlenme açısından düşük riskli ancak semptomu çok olan hastalardan oluşur. C grubu yüksek riskli az semptomatik hastalardan oluşurken D grubu yüksek riskli çok semptomatik hastalardan meydana gelir (7).

Tablo 5. Nefes darlığının şiddetini değerlendiren mMRC nefes darlığı skalası

Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
2	Nefes darlığı nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarımaya göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
3	Düz yolda 100 metre ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığı oluyor

Tablo 6. KOAH değerlendirme testi “CAT”

Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum
	Toplam skor	

Bu yaklaşıma göre 4 grubu incelersek:

Grup A; GOLD evre1 veya evre 2 ve/veya ≤ 1 atak/yıl ve mMRC < 2 veya CAT skor < 10 olup, semptomu az olan düşük riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

Grup B; GOLD evre 1 veya evre 2 ve/veya ≤ 1 atak/yıl ve mMRC ≥ 2 veya CAT skor ≥ 10 olup, semptomu çok olan düşük riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

Grup C; GOLD evre 3 veya evre 4 ve/veya ≥ 2 atak/yıl ve mMRC < 2 veya CAT skor < 10 olup, semptomu az olan yüksek riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

Grup D; GOLD evre 3 veya evre 4 ve/veya ≥ 2 atak/yıl ve mMRC ≥ 2 veya CAT skor ≥ 10 olup, semptomu çok olan yüksek riskli hasta grubunu kapsamaktadır.

GOLD'un yeni sınıflamasına yapılan eleştirilerde grupların kendi içinde oldukça heterojen olduğu, aynı zamanda alevlenme riskinin belirlenmesinde etkin olmakla birlikte mortalite için sıralamanın farklı olduğu belirtilmektedir. Tek bir semptom skalası kullanılması önerilmektedir. MMRC ve CAT'e göre ayrı ayrı değerlendirme yapıldığında hastalar farklı gruplar içinde yer alabilmektedir (7).

2.2. KOAH alevlenme

KOAH alevlenmesi akut bir olay olmakla birlikte hastanın solunum yolu belirtilerinde gün içinde alışlagelmiş olarak değerlendirilen değişikliklerden başka, ilaç tedavisinde değişikliklere gitmek zorunda kalacak klinik kötüleşme ile karakterize bir durumdur (36). Morbidite ve mortalite önemli nedenlerinden sadece birisidir. KOAH'ta temel tedavi hedeflerinin en başında atakların önlenmesi gelmektedir. KOAH atakları hastanın mevcut yaşam konforunu olumsuz yönde etkiler, solunum fonksiyonlarında zorluğa neden olur ve sosyoekonomik maliyeti küçümsenemeyecek şekilde artırır. KOAH'lı hastalarda FEV1 değerlerindeki yıllık kayıp 33 mL iken gerçekleşen her atağa bağlı yıllık 2 mL daha olacak şekilde bu kaybın artmasına sebep olacaktır (42).

Enfeksiyon gibi çok çeşitli faktörden dolayı KOAH atakları oluşabilir. KOAH hastalarının %30 ile 50'sinde atak esnasında bakteri kültürlerinin pozitif olduğu ortaya konmuştur. En sık görülen patojenler Streptokok pneumonia, Moroxella catarrhalis, Haemophilus influenza'dır. Hava akımı sınırlaması ileri derecede olan (FEV1 <%35) ve bronşiektazinin de birlikte olduğu ataklar sırasında alınan örneklerde ise Heamophilus parainfluenza ya da Psödomonas aeruginosa gibi daha patojen olan diğer mikroorganizmalar görülmüştür (36). Atakların neredeyse üçte birinde etkenler viral olmakla birlikte bunların arasında en sık influenza ve rhinovirus kaynaklıdır. Ayrıca bu ataklarda yoğun bakım ihtiyacının viral etkenlerin sebep olduğunda daha fazla olduğu ve dolayısıyla iyileşme sürecinde de gecikmeler olduğu görülmüştür. 50 yıldan daha uzun süredir hava kirliliğinin atak üzerinde tetikleyici rolü olduğu bilinmektedir. Solunum fonksiyonlarında azalma sonucu alevlenme meydana gelmesi ile hekime başvuru oranında ve erken ölümlerde artış olduğu görülmüştür. KOAH atak geçiren hastaların yaklaşık üçte birinde altta yatan neden saptanamamaktadır (43).

KOAH alevlenmesinin ağırlığı sıklıkla Anthonisen'in tanımlamasına göre değerlendirilir (44):

- Tip I (ağır) öksürük, pürülan balgam, dispne semptomlarının hepsini,
- Tip II (orta) tariflenen üç semptomun ikisini,
- Tip III (hafif) tariflenen semptomlardan sadece birini ve aşağıdakilerden en az birini içerir:

- Son 5 gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu
- Başka bir neden olmayan ateş
- Hışıltıda artış
- Öksürükte artış
- Solunum hızında veya kalp hızında bazala göre %20 artış

KOAH hasta grupları için olduğu gibi KOAH alevlenme için de fenotiplerin oluşturulması gerektiği düşünülmektedir. Bafadhel ve arkadaşları (45) alevlenmeleri sırasıyla 4 ana gruba ayırmıştır: bakteriyel, viral, eozinofilik ve inflamatuvar profilde minimal değişiklik izlenen “pauci-inflammatory”. Balgam ve kan eozinofilisi ön planda olduğu eozinofilik alevlenmelerde sistemik steroid yanıtının daha belirgin olduğu görülmüştür. Bakteriyel alevlenmeler balgam IL-1 β artışı ve balgam pürülansında artış ile karakterizedir ve bu grupta ise antibiyotik yanıtı daha ön plandadır (45).

2.3. KOAH’ın sistemik etkileri ve KOAH’da komorbiditeler

KOAH’da küçük hava yollarındaki ve alveollerdeki yapısal değişikliklere neden olan kronik enflamasyon ile birlikte mekanizması tam olarak bilinmemekle düşük şiddetli sistemik bir enflamasyonun varlığı da kanıtlanmış durumdadır. Özellikle KOAH alevlenmeler durumlarında sistemik olarak artan TNF- α , IL-6, IL-8 gibi sitokinler ve CRP ile hava akımı kısıtlanması arasındaki korelasyonun gösterildiği çalışmaların bu hipotezi desteklediği görülmektedir (46,47,48).

Akciğerdeki ve sistemik dolaşımdaki inflamasyonun sebebi artan oksidatif stres ile beraber dolaşımda artmış olan inflamatuvar hücreler ve proinflamatuvar sitokinlerdir. Bu mediatörlerden bazıları TNF-a, TNF-a reseptörleri (TNFR-55, TNFR-75) TGF-B, LTB₄, IL-6, IL-8, CRP, LBP, Fas ve Fas ligandıdır. KOAH’da reseptörleri ile birlikte artan TNF-a kaşeksi, iskelet kas güçsüzlüğü ve yorgunluk ile ilişkili bulunmuşken, TNF-a, IL-1B ve IL-6’nın tromboembolik olaylara yol açabilecek akut faz cevabından (CRP, fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörlerinin oluşması) sorumlu tutulmuştur. IL-10, IL-11, TGF-B gibi birtakım inhibitör sitokinlerin ise KOAH’da izlenen inflamatuvar cevabın baskılanmasında rol oynadıkları gösterilmiştir (49).

KOAH'ın sistemik inflamasyon dışında; nutrisyon anormallikleri, kas-iskelet disfonksiyonu, gastroözefajial reflü, kardiyovasküler, hematolojik, endokrin ve nörolojik bozukluklar gibi diğer sistemik etkileri de vardır (49).

Pek çok kronik hastalığa eşlik eden önemli bir sistemik bulgu zayıflamadır. KOAH'ın sık karşılaşılan sistemik etkilerinden biri yağsız kas kitlesinde azalma ile karakterize kaşeksi ve iskelet kas güçsüzlüğüdür. Hafif-orta düzeyde obstrüksiyonu olanlarda açıklanamayan kilo kaybı %15 oranında görülmekle birlikte bu oran solunum yetmezliği gelişenlerde 2-3 katına çıkmaktadır (49). Yapılan bir çalışmada KOAH'luların %20-50'sinin kötü beslenme sınırları içerisinde yer aldığı belirtilmişse de, bu hastalarda kalori alım yetersizliğinin akut alevlenme periyodları dışında KOAH'daki kilo kaybını açıklamada tek başına yeterli görülmediği; kalori alımındaki, metabolizma hızındaki ve vücut kompozisyonundaki değişimin birlikte etkimesi sonucu KOAH'da kilo kaybı geliştiği düşünülmektedir (50,51). Nefes darlığı sonucu oluşan egzersiz sınırlamaları ve sedanter yaşam, testesteron ve diğer anabolizan hormonlarda azalma, tedavide kullanılan β 2 adrenerjik ilaçlar ve kortikosteroidlerin kaslardaki oksidatif stresi artırması, KOAH'daki sistemik inflamasyon ve oksidatif stres nedeniyle kas protein sentezinin azalması yanı sıra proteoliz ve apoptozisin hızlanması gibi diğer nedenler bu hastalıktaki iskelet kası disfonksiyonu ve kaşeksiyi açıklayacak diğer mekanizmalardır (49). Yani sonuç olarak kilo kaybı ve kaşeksi KOAH'da morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (52).

KOAH'ta en sık görülen komorbid durumlardan bir tanesi kardiyovasküler hastalıklardır. Bunun esas nedeni sigara, ileri yaş ve sedanter yaşam gibi ortak risk faktörlerinin bulunmasıdır. Diğer nedeni de KOAH'daki havalanma artışı nedeniyle artmış intratorasik basınç artışı ve buna bağlı ventriküler disfonksiyon ile ilerleyen dönemlerde KOAH ile ilişkili pulmoner hipertansiyona bağlı kalp fonksiyonlarında bozulmanın gelişmesidir. Serum kolesterol düzeyi gibi KOAH'da FEV1'in kardiyak ölümler için daha önce tanımlanan risk faktörlerinden daha güçlü bir prediktör olduğu belirtilmiştir. Yaklaşık 15 yıl süre ile takip edilen KOAH'lı hasta grubunda hastaneye yatışların ve ölümlerin en sık nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıklar olmuştur. Koroner arter hastalığı ise kardiyovasküler hastalıklar içinde de ilk sırada yer almaktadır. Yaşlı KOAH'lular arasında sol kalp yetmezliği %20, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu da %50 oranında görülmektedir (49,53).

KOAH'da bir dizi nedene bağlı olarak (malnutrisyon, sigara içimi, immobilité ve sedanter yaşam, ileri yaşve tedavide kullanılan steroidler gibi) kemik mineral densitesinde değişme ve osteoporoz da sık görölmektedir. TNF-a, IL-1B ve IL-6'nın osteoklast oluşumunu artırması sonucu buna aracılık ettiği düşünölmektedir (49). Osteoporoz prevalansı erkeklerde %10, kadınlarda %33 iken osteopeni prevalansı erkek ve kadında sırasıyla %60-76 olarak bulunmuştur (54). Osteoporotik fraktürlerin, özellikle de vertebra fraktürlerinin bu hastalarda artacağı aşıkardır. Yapılan çalışmaların birinde BT'de ağır amfizem bulguları ve düşük BKİ (beden kitle indeksi) bulunan hastalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak osteoporoz riskinin arttığı görölmüştür (55). Bu nedenle ileri evre KOAH tanısı konan ve özellikle BKİ düşük saptanan hastalarda oluşabilecek komplikasyonları önlemek amacıyla yapılması gereken kemik mineral dansitometri ölçümü ile birlikte uygun tedavi planlanının düzenlenmesidir (49).

KOAH'da tahmin edilenin aksine, özellikle ilerlemiş hastalıkta anemi prevalansının polisitemiye göre daha yüksek olduğu görölmüştür. Polistemi oranı %5'lerdeyken anemi oranı %30 düzeyindedir. Normokrom normositer bir anemi mevcut olup bunun sistemik inflamasyon, beslenme bozukluğu, ilaçlar, böbrek kan akımında azalma ve hipogonadizme bağlı olduğu düşünölmektedir. Semptomatik hallerde kan transfüyonu önerilmektedir, bunun nedeni tedavide eritropoetin ve demir takviyesinin sistemik oksidatif stresi arttırmasıdır (49).

Dolaşımdaki artmış sitokin düzeyleri nedeniyle KOAH'lılar arasında insülin resistansı, tip 2 DM yanında insülin rezistansı ve kardiyovasküler hastalıkların bir arada bulunduğu metabolik sendrom görölme riski de artmıştır (49).

Özellikle ilerlemiş KOAH'ı olan kişilerde dispne, efor kapasitesinde kısıtlanma, sosyal izolasyon ve depresif duygu durumuna neden olmaktadır. Kronik solunum yolu hastalıklarında en sık görölen ruhsal hastalıklar anksiyete ve depresyondur. KOAH'ın temel semptomlarından olan solunum güçlüğü de hastalarda panik atak, anksiyete ve ölüm korkusuna yol açmaktadır. KOAH hastaları arasında depresyon saptananların daha sık atak geçirdiği, daha sık hastaneye başvurduğu; bu bulguları olan hastalarda hastanede kalış süresinde uzama, yaşam kaltesinde azalma ve mortalitelerinde artma olduğu saptanmıştır (49).

Leptinin KOAH'lı kişilerde iştah regülasyonu, vücut ağırlığının kontrolü ve termogenezis gibi nöroendokrin fonksiyonlar üzerine etkisi vardır ve normal sirkadiyen ritminde bozulma saptanmıştır. Aynı zamanda kronik hipoksi ve sigara içiciliği bu hastalarda periferik nöropatiye neden olmaktadır (56).

KOAH'lılarda akciğer kanseri sigara içen ancak solunum fonksiyonları normal olan kişilerle karşılaştırıldığında 3-4 kat fazla oranda gelişmektedir. Hatta bu oran hiç sigara içmeyen KOAH'lılarda bile artmış olarak görünmektedir (53). KOAH'daki proinflamatuvar sitokinlerin tümör anjiogenezisini uyarması ve hücre büyümesi ile metastastazi kolaylaştırmasının bu duruma neden olduğu düşünülmektedir (55).

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) de KOAH ile birlikteliği sık olan bir başka klinik durumdur. OUA tanısı konulan hastaların yaklaşık olarak %20'sinde KOAH saptanmıştır (49). Ayrıca gastroözefagial reflünün (GÖR) KOAH alevlenmelerini arttırdığını ve KOAH ile GÖR'ün birlikteliğinin kontrollere göre daha sık olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (55).

Sonuç olarak; KOAH'lı hastaları değerlendirirken hastaların yaşam kalitesini artırmak, hastalığın komplikasyon, morbidite ve mortalitesini azaltmak amacıyla yukarıda saydığımız sistemik etkileri ve komorbiditeleri araştırmak ve gerekli önlemleri alarak buna göre tedavi planı yapmak gerekmektedir (49).

2.4. KOAH'da koruma ve tedavi

Halk sağlığı açısından önemli bir sorunu olmasına karşın KOAH, yeteri kadar bilinmemekte, yeterince teşhis edilememekte ve uygun bir şekilde tedavi edilememektedir. Son yıllarda hastalık epidemiyolojisi, risk faktörleri, patogenezi ve tedavisi konusunda elde edilen bilgi birikimi sayesinde, günümüzde bu hastalığın etkin bir koruma ve tedavisine imkan tanımakla birlikte KOAH'a önlenmesi ve tedavi edilmesi mümkün bir hastalık özelliği kazandırmıştır.

2.4.1. Hastalık gelişiminin önlenmesi (birincil koruma)

Birincil korumada esas hedef hastalık gelişiminin önleyebilmektir. Bu nedenle hedefe yönelik bazı önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu önlemlerin; yoksulluğun ve eşitsizliğin iyileştirilmesi, tütün kullanımının önüne geçilmesi ve bırakılması, hava kirliliğini iyileştirmek, mesleki maruziyetin önlenmesi, uygun diyet ve fiziksel aktivite olarak sıralanabilmesi mümkündür.

2.4.2. KOAH'da erken tanı ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi (ikincil koruma)

Erken teşhis edilmesi ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar KOAH'ta ikincil korumayı içermektedir. Bu çalışmalar dört gruba ayrılabilir:

- a.** Kamuoyu ve sağlık görevlileri arasında KOAH konusunda farkındalık yaratılması
- b.** Taramalar
- c.** KOAH risk faktörlerinin azaltılması
- d.** Erken dönem KOAH tedavisi

Erken evrelerde teşhis edilen olgularda hastalığın ilerlemesinin önüne geçmek ve engelleyebilmek amacıyla; risk faktörlerine olan maruziyetin azaltılması hatta mümkünse olabilecek bütün risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, en önemlisi ise sigaranın bırakılmasıdır. Hatta ek olarak günlük yapılan düzenli fiziksel aktivite, aşılama ile birlikte gerektiğinde semptomatik tedaviler uygulanmalıdır. Bu hastalara sağlığın sosyal belirleyicileri ile ilgili negatif durumların (yaşam koşulları, işi, geliri, ilişkileri, sosyal desteği, nitelikli sağlık hizmetlerine ulaşımı vb) giderilerek mümkün olan en aza indirilmesi konusunda hasta ve yakınlarının birlikte çaba göstermeleri gerekmektedir (57).

2.4.3. KOAH'ın Tedavisi ve Komplikasyon Gelişiminin Önlenmesi (üçüncül koruma)

Üçüncül korumanın KOAH'da en önemli hedefleri hastalık ilerlemesini yavaşlatmak, alevlenmeleri önlemek ve mortalite hızını azaltmaktır (Tablo 7). Sigara içiminin bırakılmasının akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı ve mortaliteyi yavaşlattığı görülmüştür. Son yıllarda elde edilen kanıtlar, fizik aktivite artışının da benzer sonuçlar doğurabileceğini düşündürmekle birlikte uzun süreli ev oksijen tedavisi ve evde noninvaziv mekanik ventilasyon uygulamalarının da kronik hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda yaşam süresini uzattığını göstermektedir. Geçen on yıl içerisinde yapılan çalışmalar günümüzde KOAH tedavisinde kullandığımız farmakolojik tedavilerin dispneyi azalttığı, egzersiz toleransını iyileştirdiği, alevlenmeleri azalttığı ve yaşam kalitesinde iyileşmelerin meydana geldiğini göstermiştir. Fakat bu dönem içinde tedavide kullanılan ilaçların hastalığın doğal seyrini ve mortaliteyi etkilediği net olarak ortaya konulamamıştır.

Tablo 7. KOAH tedavisinde yaklaşımlar ve etkileri

KOAH Tedavisinde Yaklaşımlar	Etkileri
A.Temel yaklaşımlar (riskin azaltılması)	Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi Alevlenmelerin azaltılması Mortalitenin azaltılması
B.Semptomatik yaklaşımlar (farmakolojik tedavi)	Semptomların giderilmesi Egzersiz kapasitesinin artırılması Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi

KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar ana başlıklarıyla beta-2 agonistler (SABA, LABA), antikolinerjikler (SAMA, LAMA), tek inhaler içinde kısa etkili beta-2 agonist ve kısa etkili antikolinerjik kombinasyonu (fenoterol/ıpratropium, Salbutamol/İpratropium), tek inhaler içinde uzun etkili beta-2 agonist ve uzun etkili anti kolinerjik kombinasyonu (indacaterol/ glikopironyum), metilksantinler, inhale kortikosteroidler, fiks doz uzun etkili beta-2 agonist ve inhale kortikosteroid kombinasyonu, sistemik kortikosteroidler, fosfodiesteraz-4 inhibitörleri (oflumilast) şeklinde sıralanabilir.

2.4.4. Stabil KOAH tedavisi

2015 GOLD raporunda; hava akımı kısıtlanması (FEV1), semptomların şiddeti ve alevlenme riski ile bileşik değerlendirmeye göre dört hasta grubu (A,B,C,D) tanımlanarak ve buna göre farmakolojik tedavi önerileri oluşturulmuştur (Tablo 8). Hastaların belirli aralarla izlenerek hastalık gelişiminin değerlendirilmesi ve tedavisinin buna göre gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Tablo 8. Stabil KOAH’da farmakolojik tedavi seçenekleri (GOLD 2015)

KOAH Kategorisi	Önerilen ilk seçenek ilaçlar	Alternatif seçenek ilaçlar	Diğer olası tedaviler*
A	SAMA veya SABA	LAMA veya LABA veya SAMA+SABA	Teofilin**
B	LAMA veya LABA	LAMA ve LABA	LAMA ve/veya LABA Teofilin**
C	İKS+LABA veya LAMA	LAMA+LABA veya LAMA+FDE4-inh.Ω veya LABA+FDE4-inh.Ω	LAMA ve/veya LABA Teofilin**
D	İKS+LABA ve/veya LAMA	İKS+LABA ve LAMA veya İKS+LABA ve FDE4-inhΩ veya LAMA + LABA veya LAMA ve FDE4-inhΩ	Karbosistein*** LAMA ve/veya LABA Teofilin**

SAMA; kısa etkili antikolinergik, **SABA**; kısa etkili beta 2 agonist, **LAMA**; uzun etkili antikolinergik,

LABA; uzun etkili beta 2 agonist, **İKS**; inhale kortikosteroid, **FDE4-inh**; fosfodiesteraz 4 inhibitörü,

Kutucuklar içindeki ilaçların seçiminde bir öncelik sırası yoktur. Tüm gruplar için düzenli tedaviye ilave olarak gerektiğinde kullanılmak üzere SABA veya SAMA veya bunların kombinasyonu önerilebilir.

Ω Fosfodiesteraz 4 inhibitörleri, FEV1<%50 olan olgularda, kronik bronşit bulguları olan ve yılda 2’den fazla hastaneye yatış gerektiren alevlenmesi olan KOAH’lı olgularda diğer tedavilere ilave olarak uygulanabilir.

*Diğer olası tedaviler ilk iki sütündeki ilaçların piyasada olmadığı durumlarda ya da hastanın bu ilaçları alacak maddi yetersizliği olduğu durumda kullanılabilir.

**Teofilin, bronkodilatasyon için kullanıldığında kan teofilin düzeyinin 8-12 mg/dL olması gerekmektedir.

***Karbosistein, 1 yıllık bir çalışmada 1500 mg/gün dozda oral olarak kullanıldığında alevlenme sayısında azalmanın olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bronkodilatatör ilaçlara ek olarak kullanılması önerilir. Tek başına verilmesi önerilmez.

2.4.5. KOAH alevlenmelerinde tedavi

Tedaviye başlamadan önce, alevlenme tanısının doğruluğu, alevlenmenin nedeni (enfeksiyon ya da enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olup olmadığı) ve alevlenmenin

şiddeti (Düzey I; evde tedavi edilen, Düzey II; hastanede tedavi edilen, Düzey III; yoğun bakımda tedavi edilen alevlenme) gibi durumların bilinmesi gerekmektedir.

KOAH alevlenmesinde tedavi; kısa aralarla yüksek doz kısa etkili bronkodilatötörler, sistemik glikokortikosteroidler (5 gün boyunca 30-40 mg prednizolon/gün), gerektiğinde ilave olarak antibiyotik, oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon uygulamasını içerir (Tablo 9).

Tablo 9. KOAH alevlenmelerinde tedavi

Evde Tedavi
<p>1. Kısa etkili bronkodilatörlerle tedaviye başla (tercihen kısa etkili beta-2 agonist), hasta bu ilaç veya ilaçları daha önce kullanıyorsa dozu ve sıklığını artırın</p> <p>2. Antibiyotik uygulamasını düşünün</p> <p>3. Birkaç saat sonra hastayı yeniden değerlendirin</p> <p>a. Semptom ve bulgularda düzelme yada azalma varsa, tedaviye devam et, mümkün olduğunca azalt ve uzun süreli tedaviyi gözden geçirin</p> <p>b. Semptom ve bulgularda düzelme ya da azalma yoksa oral steroid ekle (FEV₁ değeri <% 50 ise 30-40 mg prednizolon/gün). Birkaç saat sonra hastayı yeniden değerlendirin. Düzelme varsa 3a maddesindeki önerileri uygulayın. Eğer düzelme yoksa hastaneye sevk edin.</p>
Hastanede Tedavi
<p>1. Semptomların ağırlığını kan gazları ve akciğer grafisi ile değerlendirin</p> <p>2. Kontrollü oksijen tedavisi uygulayın (SaO₂<% 90 veya PaO₂< 60mmHg ise) ve 30-60 dakika sonra arteriyel kan gazı ölçümünü tekrarlayın</p> <p>3. Kısa etkili bronkodilatörlerin dozunu ve/veya sıklığını artırın, kısa etkili beta agonistle kısa etkili antikolinerjiği birlikte kullanın, bu ilaçları hava haznesi veya basınçlı nebulizerler kullanın</p> <p>4. Oral yada intravenöz glikokortikosteroid ekleyin</p> <p>5. Bakteriyel enfeksiyon belirtisi varsa antibiyotik vermeyi düşünün (oral ya da intravenöz)</p> <p>6. Non invaziv mekanik ventilasyonu düşünün</p> <p>7. Tüm bu sürede hastanın durumunu yakından izleyin, sıvı dengesi ve beslenmeyi izleyin, subkutan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin vermeyi düşünün, eşlik eden hastalıkları (kalp yetmezliği, aritmi vb) saptayın ve tedavi edin</p> <p>8. Hastanın durumunu yakından izleyin</p>
Yoğun Bakımda Tedavi
<p>1. Yukarıdaki tedaviye ek olarak invaziv mekanik ventilasyon uygulayın</p>

Enfeksiyöz kaynaklı olan alevlenmelerde temel olarak üç semptomu (dispne, balgam miktarında ve balgam pürülansında artma) olan hastalarda (Grup I) antibiyotik tedavisine başlanması, iki semptomu olanlarda (Grup II) ve bu iki semptomdan biri balgam pürülansında artış ise, antibiyotik verilmesi, tek bir semptomu olan hastalarda (Grup III) ise antibiyotik verilmemesi önerilmektedir.

Alevlenmelerden en sık sorumlu olan bakteriler H. influenzae, S. pneumoniae ve M. Catarrhalis olarak sıralanabilir. Fakat enterik gram (-) bakteriler ve Pseudomonas aeruginosa ciddi hava yolu obstrüksiyonu, hipoksemisi, malnütrisyonu, sık hastaneye yatış ve/veya antibiyotik kullanım öyküsü ve komorbiditesi olan hasta gruplarında sıklıkta izole edilmektedir. Hafif ve basit alevlenmelerde; amoksisilin veya beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörü veya 2. kuşak sefalosporin veya makrolidler, orta-ağır şiddetteki alevlenmelerde; beta-laktam+betalaktamaz inhibitörü veya 2. ve 3. kuşak sefalosporinler, ağır şiddette ve pseudomonas riski taşıyan alevlenmelerde; P. aeruginosa' ya etkili florokinolon (siprofloksasin) kullanılması önerilmektedir.

2.4.6. Diğer Tedavi Yaklaşımları

2.4.6.1. Pulmoner rehabilitasyon

Pulmoner rehabilitasyonun kanıt A düzeyindeki yararları şöyle sıralanabilir; egzersiz kapasitesini artış meydana getirir, nefes darlığını azaltarak hatanın hayat konforu iyileştirir ve artırır, hospitalizasyonu ve hospitalizasyon süresini azaltır, KOAH'a bağlı anksiyete ve depresyonu azaltır, alevlenme sonrası normal yaşama dönüş sürecini hızlandırır (58).

2.4.6.2. Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT)

Kronik solunum yetmezliği olan ve istirahat durumunda ileri derecede hipoksemisi olan KAOH'lı hastalarda uyku döneminde de kapsayacak şekilde günde 15 saat ve üzerinde uzun süreli oksijen tedavisinin, bu hastalarda yaşam süresini uzattığı çalışmalarla kanıtlanmıştır (59).

2.4.6.3. Uzun süreli mekanik ventilasyon (USMV)

Noninvaziv mekanik ventilasyonun özellikle gündüzleri belirgin hiperkapnisi olan seçilmiş bazı hasta alt gruplarında uzun süreli oksijen tedavisiyle birlikte uygulanması yararlı olabilir. Bu tedavinin sağkalımı uzattığı gösterilmekle birlikte yaşam kalitesini arttırmadığı görülmüştür (60).

2.4.6.4. Cerrahi ve Bronkoskopik Tedaviler

Bu tedavi yöntemleri büllektomi, akciğer volüm azaltıcı cerrahi (AVAC), akciğer transplantasyonu, bronkoskopik volüm azaltıcı cerrahi yaklaşımlar (endobronşiyal valv'ler, volüm azaltıcı coiller (teller) ve blokaj yapmayan termal buhar ablasyonu) olarak sıralanabilir.

2.5. KOAH alevlenme taburculuk ve yatış kriterleri

2.5.1. Ayaktan Tedavi

Atağın ve/veya altta yatan hastalığın şiddetine bağlı olarak hastalar ayaktan izlenebilir veya ileri tedavi gerekiyorsa hastaneye yatırılabilir. Atakla gelen hastaların %80'den fazlası ayaktan bronkodilatör, kortikosteroid ve antibiyotik tedavisiyle izlenebilmesi mümkündür (71).

KOAH alevlenmesi ile başvuran ve değerlendirme sonucunda evde tedavisine karar verilen hastanın öncelikle bronkodilatör tedavisi düzenlenmesi gerekir. Önceden bronkodilatör kullanmayan hastalarda ölçülü doz inhaler ile kısa etkili bir β 2-agonist ile tedaviye başlanması mümkündür. Daha önceden kullanıyorsa bu durumda ilacın dozu ve sıklığını arttırmak gerekir. Tedaviye yeterince yanıt alınmadığında tedaviye antikolinergik eklenir; önceden kullanıyorsa dozu ve sıklığı artırılır. Bu ilaçların nebülizer ile kullanımına evde tedavi edilebilecek hastalarda genellikle gerek duyulmaz. Bronkodilatör ilacın spacer ile birlikte kullanılan ölçülü doz inhaler veya nebülizatörle verilmesinde etkinlik açısından belirgin fark yoktur (72).

Tedavisine evde devam etmesi mümkün olan hastalarda inhale steroid başlanabilir veya kullanıyorsa dozu artırılabilir. Ayrıca spacer kullanımı ve yeterli dozun verilmesi de bu tip hastaların çoğunda etkilidir (72). FEV1'i beklenenin %50'sinden düşük olan hastalarda oral steroid kullanılmalıdır (73). Sistemik steroid kullanımının doz ve süresi hakkında kesinleşmiş bir bilgi olmamakla birlikte 30-40 mg/gün prednizolonun 7-10 gün kullanılması uygun görülmüştür (74). KOAH alevlenmelerde taburculuk kriterleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. KOAH Alevlenmelerinde taburculuk kriterleri

- Uzun etkili bronkodilatörleri kullanabilir hale gelmesi
- İnhalasyon kısa etkili bronkodilatör tedavinin her 4 saatte bir uygulamadan daha sık uygulanmasına gerek kalmaması
- Daha önce gezebilir durumda olan hastanın, odada dolaşabiliyor hale gelmesi
- Hasta yemek yiyebiliyor ve nefes darlığı nedeniyle sık sık uyanmıyor
- Klinik olarak ve arteriyel kan gazları yönünden 12-24 saattir stabil
- Hasta (ya da evdeki bakıcısı) ilaçların doğru kullanımını tam olarak anlamış
- İzlem ve evde bakım olanakları (örn. Hemşirenin ev ziyareti, oksijen desteği, beslenme) tamamlanmış
- Hasta, ailesi ve hekim hastanın evde başarıyla tedavi edilebileceği düşüncesinde olması

2.5.2. Hastanede Tedavi

Hasta atak sebebiyle acil servise başvurduğunda ilk olarak destek oksijen tedavisine başlanmalı ve atağın yaşamı tehdit edici olup olmadığına karar verilmelidir. Eğer hayatı tehdit edici ise yoğun bakım desteği sağlanmalıdır. Hastaneye yatış endikasyonları Tablo 11’de gösterilmiştir (73). Yeterli oksijenasyonun ($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ veya $\text{SaO}_2 \%90$) sağlanması oksijen tedavisinin esas amacıdır (75).

Tablo 11. Hastaneye yatış endikasyonları

- Semptomların şiddetinde belirgin artış, örneğin ani gelişen istirahat dispnesi
- Altta yatan şiddetli KOAH
- Yeni başlayan fizik muayene bulguları (siyanoz, periferik ödem vs.)
- Başlangıç atak tedavisine yetersiz yanıt
- Kalp yetmezliği, yeni başlayan aritmi vs. gibi komorbiditelerin varlığı
- Sık atak varlığı
- İleri yaş
- Evde yetersiz bakım

KOAH alevlenmelerinde ilk tercih kısa etkili bronkodilatatörlerdir. Hastanede verilecek olan tedavide de hastanın önceden kullanmakta olduğu bronkodilatatörlerin dozu ve/veya sıklığının artırılması gerekir. Doz artırımını sırasında hastalar ilaçların yan etkiler açısından yakın olarak takip edilmelidir. Nebülize formlar ağır, daha ciddi alevlenmelerde ve yeterli miktarda inhalasyon yapamaması mümkün olmayan hastalarda tercih edilmelidir (75). β_2 -agonist ile tedaviye başlanabilir. İpratropium bromür β_2 -agonistlerin yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye eklenebilir. β_2 -agonistler veya

antikolinergiklerden birinin tercih edilmesini destekleyen yeterli düzeyde veri yoktur (72).

Tedavi rehberlerinde şiddetli alevlenmelerde yan etkileri dikkatli takip edilmek koşuluyla intravenöz aminofilin uygulamasının tedavide kullanılması önerilmektedir. Aminofilinin serum düzeyi 8-12 µg/ml olacak şekilde verilir. Yeni kullanacak olanlarda 30 dakikada verilen 5-6 mg/kg yükleme dozu uygulanır, daha sonra 0.5 mg/kg/saat olarak idame dozu olarak ayarlanır. Önceden kullananlarda ve klirensi azaltacak bir durum varlığında yükleme dozu ve idame dozu miktarı azaltılır (72).

7-10 gün süresince 30-40 mg/gün dozda önemli kontrendikasyonun bulunmadığı çoğu olguda sistemik kortikosteroidlerin (tercihen oral prednizolon) kullanılması önerilmektedir. Daha uzun süreli kortikosteroid kullanımının olumlu yönde her hangibir etkisi gösterilememiştir, tam tersine yan etki riskinin arttığı bildirilmiştir (74).

Özellikle hastanede tedavisi gereken hastalarda sıvı dengesinin ve gerekiyorsa beslenme desteğinin sağlanması, immobil, polisitemik ve dehidrate hastalarda tromboemboli profilaksisi yapılması önerilmektedir (72). Yeniden hastaneye yatırılma açısından daha önce hastaneye yatırılma öyküsü olan, oral kortikosteroidler, uzun süreli oksijen tedavisi, yaşam kalitesinin kötü olması ve rutin fiziksel aktivite yapmamanın öngörücü olduğu belirlenmiştir (76). Hastaneye yatışta arter kan gazlarından respiratuar asidozu olan hastaların hastane içi mortaliteleri yaklaşık olarak %10'dur (77). Mekanik ventilasyon uygulanması gereken hastalarda taburcu edildikten sonraki bir yıllık mortalite oranı yaklaşık olarak %40'a çıkar.

Hayatı tehdit edici KOAH alevlenme ile gelen hastalar yoğun bakıma yatırılmalıdır. Yoğun bakım yatış endikasyonları Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. KOAH alevlenmelerinde yoğun bakıma yatış endikasyonları

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Başlangıçtaki acil tedaviye yeterli yanıt vermeyen şiddetli nefes darlığı• Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, letarji, koma)• Oksijen desteğine ve NIMV'ye rağmen yanıt alınamayan belirgin hipoksemi (PaO₂ <40 mmHg) ve/veya şiddetli/ağırlaşan hiperkapni (PaCO₂> 60 mmHg) ve/veya şiddetli/ağırlaşan solunumsal asidoz (pH < 7.25)• IMV gereksinimi• Hemodinamik dengesizlik-vazopressör uygulaması gereksinimi |
|--|

2.5.3. Noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV)

NİMV uygulaması, solunumsal asidozu iyileştirir ve aynı zamanda solunum sayısını, ventilatörle ilişkili komplikasyonları ve hastanede kalış süresini azaltır (kanıt düzeyi A). NİMV ile mortalite oranların ve hastaların ilerleyen dönemlerde entübasyon ihtiyacı azalır (kanıt düzeyi A) (78). Tablo 13’de NİMV endikasyonları.

Tablo 13. Noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) endikasyonları ve kontrendikasyonları (36)

<ul style="list-style-type: none">• NİMV endikasyonları
<ul style="list-style-type: none">• Solunumsal asidozun varlığı ($\text{pH} \leq 7.35$ ve/veya $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$)• Şiddetli dispne varlığı• Artmış solunum işini gösteren bulgular (yardımcı solunum kaslarının kullanılması, abdomenin paradoksal hareketi, interkostal çekilmeler)
<ul style="list-style-type: none">• NİMV kontrendikasyonları
<ul style="list-style-type: none">• Solunumun durması• Stabil olmayan kardiyovasküler durum (hipotansiyon, aritmi, miyokard enfarktüsü)• Bilinç durum değişikliği veya uyumsuzluk• Yapışkan ya da koyu sekresyon veya aspirasyon riskinin yüksek olması• Yakın zamanda yüz cerrahisi ya da gastrointestinal cerrahi, kafa ve yüz travması varlığı• Diğer (nazofarenks anomalileri, yanık ve aşırı obezite)

Hiperkapni sonucu oluşan bilinç bozukluğu NİMV uygulaması için kontrendikasyon değildir. NİMV başarısının, 1-2. ve 4-6. saatlerde alınan AKG’ları ve hastanın klinik durumu ile değerlendirilmesi gerekir. Respiratuar asidozun düzelmesi ve dispnenin gerilemesi NİMV’nin başarılı olduğununun bir göstergesidir (75).

2.5.4. İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV)

Noninvaziv mekanik ventilasyonun başarısız olması ve solunum arresti gibi durumlarda İMV hastalara uygulanmalıdır. İMV endikasyonları Tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 14. İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları

İMV uygulanan hastalarda görülebilecek önemli riskler arasında ventilatörle ilişkili pnömoni, barotravma ve spontan solunuma geçişin başarısız olması bulunmaktadır.

KOAH atakta; solunumsal asidoz gelişmesi, önemli komorbidit durumların varlığı ve ventilasyon desteği gereksinimi ile mortalite riski yakından ilişkilidir (77).

2.6. NEWS (National Early Warning Score)

NEWS (National Early Warning Score) hastaların acil servislere başvurdukları zaman ve sonrasındaki değerlendirmeler sonucunda hastaların klinik gidişatı, servis veya yoğun bakım ünitelerinde yatış durumları, hastanede kalış süreleri ve en önemlisi mortalitelerinin değerlendirmesi amacıyla kullanılabilen bir skorlamadır. Yapılan çalışmalarda NEWS skoru diğer erken uyarı skorlarından daha üstün bulunmuş olup ilerleyen zamanlarda daha yaygın olarak kullanıma gireceği belirtilmektedir.

NEWS’de değerlendirilen parametreler; solunum sayısı, O₂ saturasyonu, ek O₂ tedavisi, ateş, sistolik kan basıncı, kalp hızı ve bilinç düzeyidir (Tablo 15).

Tablo 15. NEWS skoru

Fizyolojik Parametreler	3	2	1	0	1	2	3
Solunum Sayısı	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO₂	≤91	92-93	94-95	≥96			
Ek O₂		Evet		Hayır			
Ateş	≤35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	≥39.1	
Sistolik Kan Basıncı	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Kalp Hızı	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Bilinç Düzeyi (AVPU)				A			V, P, U

AVPU: A; Allert=Uyanıklık, V; Verbal=Sözel, P; Pain=Ağrı, U; Unresponsive=Yanıtsız

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmaya İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Başkanlığı'ndan 2017/6-6 protokol numaralı çalışma onayı alındıktan sonra başlandı ve 01 Mart 2017 ile 31 Ağustos 2017 tarihleri arasında yapıldı.

3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmamıza 01 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na 18 yaş üzeri ve dispne şikâyeti ile başvuran KOAH tanılı hastalar alındı. Bu bir yıllık süreçte KOAH tanısı almış ve dispne şikâyeti ile başvuran hastalar, hastanemizin elektronik veri sisteminden (enlil*), International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) kod sistemi kullanılarak tespit edildi. Sonrasında ise bu hastaların medikal kayıtları incelendi. Medikal kayıtlarda hastaların karakteristikleri (yaş, cinsiyet, ko-morbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sigara kullanım durumu, biomas maruziyeti), solunum fonksiyon testi (daha önceden yapılmış olan), acil servise başvuru sırasındaki şikâyetleri, vital bulguları, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleri incelendi. Laboratuvar tetkiklerinden solunum fonksiyonları test sonuçları, hemoglobin, beyaz küre, trombosit, C-reaktif protein, arter kan gazları, activated partial thromboplastin zamanı (aPTT), international normalized ratio (INR), kan üre azotu ve kreatinin değerleri çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara yapılan girişimler, sonlanımları (servis veya yoğun bakım yatışı, acil servisten taburculuk ve yattıktan sonraki taburculuk veya ex olup olmadıkları), son bir yılda acil servise başvuru ve hastaneye yatış sayıları, yoğun bakım yatış süreleri ve servis yatış süreleri kaydedildi. Hastaların acil servise başvuru mMRC (modified medical research council) dispne skalası ve

GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) evresi dosyalarındaki verilerden bulundu. Ayrıca bu hastaların evde oksijen kondansatörü, nebül ve CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) cihazı kullanıp kullanmadıkları da kaydedildi. GKS (glasgow koma skalası), Charlson komorbidite skoru, NEWS (national early warning score) skoru dosyadaki verilerden hesaplanarak bulundu.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 18 yaş üzeri hastalar
- Nefes darlığı şikâyeti ile acil servise başvurması
- KOAH hastalığı olması
- 01.01.2016/31.12.2016 tarihleri arasında acil servise başvuran hastalar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 18 yaşından küçük hastalar
- Acil servise başvurma şikâyetinin nefes darlığı olmaması
- KOAH hastalığı olmaması
- 01.01.2016/31.12.2016 tarihleri dışında acil servise başvuran hastalar

3.2. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz bulgular yaşayan ve ölen hastalara göre kategorize edilerek yapıldı ve bunun için Windows için SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA) 17.0 nolu sürümü tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortanca, ortalama ve standart sapma olarak raporlandı. Sayı ve yüzdeler en yakın değere yuvarlandı. Kategorik değişkenler, normal dağılıma uygunluğuna göre ki-kare ya da Fisher's exact testler kullanılarak karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerde ise normal dağılıma uygunluğuna göre unpaired t test ya da Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırıldı. p değeri 0.05'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Charlson komorbidite skoru ve NEWS skorunun cut off değerini belirlemek için ROC curve analizi yapıldı. NEWS skoruna göre hastaların Kaplan Mayer ile beklenen sağ kalım hesaplandı. MedCalc ile NEWS ve Charlson komorbidite skorunun sağ kalımı tahmin etmede duyarlılıkları karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Retrospektif olarak dispne şikayeti ile gelen 1000 hasta tarandı, çalışma kriterlerine uyan 250 hasta incelendi. Geriye kalan 750 hasta çalışma kriterlerine uymadığından çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 250 hastanın 165'i (%66)'sı yoğun bakım ya da servise yatırılmıştır. Hastaneye yatırılan bu hastaların 50'si (%20) (3 vaka acil serviste) ex olmuştur. Ayrıca çalışma sonlandırıldıktan sonraki 6 aylık süreçte hastaların sağ kalımları ay olarak hesaplanmıştır. Bu süreçte de bu hastalardan 20 kişi daha ex olmuştur.

Hasta karakteristikleri ve univariate analiz sonuçları Tablo 16'da sunulmuştur. Ölen grubun yaş ortalaması 73 ± 9 ve yaşayan grubun yaş ortalaması 66 ± 11 iken tüm hastaların yaş ortalaması 68 ± 11 tespit edildi. Ölen grubun yaş ortalaması yaşayan gruptan daha yüksekti ($p=0.008$). Çalışmaya alınan hastaların %82'si erkek cinsiyetti. Tüm hastaların 205'i (%82) sigara içimi ve 82'i vakada (%33) biomas maruziyet öyküsü varken vakaların 33'ünde (%13) hem sigara içimi hemde biomas maruziyet öyküsü yoktu. Ayrıca 10 vakada (%4) tek başına biomas maruziyeti mevcuttu. Kadın vakaların 11'inde (%24) sigara ve 9'unda (%20) biomas maruziyeti varken 25'inde (%56) sigara içimi ve biomas maruziyet öyküsü yoktu. Bu hastaların 142'si (%57) KOAH tanısı aldıktan sonra sigarayı bırakmış. Çalışmaya alınan tüm hastaların co-morbid hastalıkları sırasıyla koroner arter hastalığı (68 vaka, %27), hipertansiyon (48 vaka, %19), kalp yetmezliği (36 vaka, %14), diyabetes mellitus (34 vaka, %14) ve akciğer malignitesi (17 vaka, %7) olarak tespit edilmiştir. Ölen grupta kalp yetmezliği yaşayan gruptan daha yüksek bulundu ($p=0.004$).

Ölen grupta ortalama hastane yatış süresi 13.3 ± 13 ve yoğun bakım ortalama yatış süreleri 11.6 ± 12 olarak tespit edildi. Yaşayan grupta ise ortalama hastane yatış süresi 10 ± 6 ve yoğun bakım ortalama yatış süreleri 7 ± 5 bulundu. Bütün grubun ortalama hastane yatış süresi 9.3 ± 8.4 ve ortalama yoğun bakım yatış süresi ise 9.3 ± 9.5 idi. Acil serviste 6 (%2) hastaya kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmış olup üç hasta acil serviste ex olmuştur. Yaşayan grubun GKS ortancası 15 (3-15), ölen grubun ise ortancası 12 (3-15) tespit edildi. Ölen grubun ortanca GKS yaşayan gruptan daha düşük bulundu ($p < 0.0001$). Ortanca Charlson Comorbidity Score yaşayan grupta 5 iken ölen grupta 5.5 bulundu ($p = 0.004$). Ortanca NEWS skoru yaşayan grupta 6 iken ölen grupta 9 tespit edildi ($p < 0.0001$).



Tablo 16. Yaşayan, ölen ve tüm hastaların hasta karakteristikleri ve univariate analiz sonuçları

	Yaşayan (n=200)	Ölen (n=50)	Toplam (n=250)	p
Yaş (ortalama±SD)				0.008
Ortanca	66	71	69	
Interquartile range	30-86	46-93	30-93	
Cinsiyet (n,%)				0.015
Kadın	30 (%15)	15 (%30)	45 (%18)	
Erkek	170 (%85)	35 (%70)	205 (%82)	
Sigara içen (n)	171 (%86)	34 (%68)	205 (%82)	0.005
Sigarayı bırakan (n)	115 (%58)	27 (%54)	142 (%57)	0.137
Biyomas maruziyeti (n)	79 (%40)	3 (%6)	82 (%33)	0.001
Co-morbidite (n)	133 (%65)	34 (%71)	167 (%67)	0.491
Koroner arter hastalığı	61 (%31)	7 (%14)	68 (%27)	0.012
Hipertansiyon	40 (%20)	8 (%16)	48 (%19)	0.337
Kalp yetmezliği	22 (%11)	14 (%28)	36 (%14)	0.004
Diyabetes mellitus	29 (%15)	5 (%10)	34 (%14)	0.282
Akciğer malignitesi	12 (%6)	5 (%10)	17 (%7)	0.236
Serebrovasküler olay	10 (%5)	0 (%0)	10 (%4)	0.103
Solid tümör	6 (%3)	3 (%6)	9 (%4)	0.260
Kronik böbrek yetmezliği	6 (%3)	2 (%4)	8 (%3)	0.499
Hematolojik malignite	5 (%3)	2 (%4)	7 (%3)	0.424
Geçirilmiş tüberküloz	4 (%2)	1 (%2)	5 (%2)	0.676
Diğer	14 (%7)	3 (%6)	17 (%7)	0.547
Hastaneye yatış (n)	112 (%56)	50 (%100)	162 (%65)	0.0001
Yoğun bakıma yatış (n)	32 (%16)	34 (%68)	66 (%26)	0.0001
Hastanede yatış süresi (gün)				0.016
Ortanca	7	8.5	7	
Interquartile range	1-35	1-57	1-57	
Yoğun bakım yatış süresi (gün)				0.0001
Ortanca	5	7	6.5	
Interquartile range	1-18	1-57	1-57	
Son 1 yılda acile başvuru (ortalama±SD)	2.4±3.4	2.1±3	2.4±3.5	0.248
Son 1 yılda hastaneye yatış (ortalama±SD)	1.2±1.6	1.3±1.6	1.2±1.6	0.609
GKS				0.0001
Ortanca	15	12	15	
Interquartile range	3-15	3-15	3-15	
Charlson Comorbidity Score				0.004
Ortanca	5	5.5	5	
Interquartile range	1-9	2-11	1-11	
NEWS skoru				0.0001
Ortanca	6	9	7	
Interquartile range	1-13	3-17	1-17	

Yaşayan, ölen ve tüm hastaların vital bulguları, laboratuvar değerleri ve univariate analiz sonuçları Tablo 17’de gösterilmiştir. Ölen grup ile yaşayan grup arasında ortalama vücut ısısı (C°), ortalama solunum sayısı (dk) ve ortalama nabız sayısına (atım/dk) göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.481$, $p=0.756$ ve $p=0.936$, sırasıyla). Ölen grupta ortalama arter basıncı 83 ± 28 iken yaşayan grupta 97 ± 9 bulundu ($p<0.0001$). Ölen hastaların ortalama oksijen saturasyonu yaşayan gruptan daha düşüktü ($p<0.0001$). Ölen hastaların ortalama hemoglobin, pH ve oksijen saturasyon değerleri yaşayan gruptan daha düşük tespit edildi ($p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.015$, sırasıyla). Ölen hastaların kan üre azotu, kreatinin, INR, CRP ve parsiyel karbondioksit değerleri yaşayan gruptan daha yüksek bulundu ($p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p<0.001$ ve $p=0.002$, sırasıyla). Taburcu edilen hastaların ortalama CRP değerleri 2.8 ± 3.1 ve yatırılan hastaların 7 ± 9 olarak tespit edildi.

Tablo 17. Yaşayan, ölen ve tüm hastaların vital bulguları, laboratuvar değerleri ve univariate analiz sonuçları

	Yaşayan (n=200)	Ölen (n=50)	Toplam (n=250)	<i>p</i>
<i>Vital bulguları</i>				
Vücut ısısı (C°)	36.4±0.3	36.4±0.4	36.3±0.4	0.481
Nabız (atım/dk)	82±13	81±32	81±18	0.936
Solunum sayısı (dk)	21±4	19±7	20±4	0.756
Ortalama arter basıncı (mmHg)	97±9	83±28	95±16	0.0001
Oksijen saturasyonu (%)	87±9	77±20	85±12	0.0001
<i>Laboratuvar verileri</i>				
Hemoglobin (mg/dL)	14.2±2.3	13.4±4.4	14±3	0.001
Beyaz küre (mm ³ /dL)	11.1±4	13.5±7.2	11.5±5	0.037
Trombosit (mm ³ /dL)	251±78	254±105	252±83	0.897
aPTT (saniye)	31±21	31±8	31±19	0.039
International normalized ratio	1±0.6	1.3±0.6	1.2±0.4	0.0001
Kan üre azotu (mg/dL)	20±11	32±19	22±14	0.0001
Kreatinin (mg/dL)	1±0.6	1.3±0.7	1±0.6	0.0001
C-reaktif protein ()	4±6	9±11	5±8	0.0001
pH	7.413±0.064	7.345±0.147	7.398±0.1	0.001
PaCO ₂ (mmHg)	42±13	54±25	44±17	0.002
PaO ₂ (mmHg)	66±18	63±21	66±19	0.281
HCO ₃ (mmol/L)	26±5	27±9	26±7	0.360
Oksijen saturasyonu (%)	88±10	81±16	86±12	0.015

Hastaların solunum fonksiyon test sonuçları, mMRC dispne skalası değerleri ve GOLD evreleri Tablo 18’de sunulmuştur. Ölen grubun solunum fonksiyon testinde ölçülen ortalama FEV1 ve FVC değerleri yaşayan gruptan daha düşüktü ($p=0.004$ ve $p=0.002$, sırasıyla). Çalışmaya alınan tüm hastaların mMRC dispne skalasına göre %36’sı evre 2, %33’ü evre 4, %16’sı evre 3 ve %15’i evre 1 idi. Ölen grupta ise hastaların %60’ı evre 4, %10’u evre 3 ve %30’u evre 2 de idi. Ölen grubun mMRC dispne skalası en yüksek olan evre 4 de hasta sayısı yaşayan gruptan daha yüksekti ($p<0.0001$). Çalışmaya alınan tüm hastaların GOLD evresine göre sırasıyla D’de 135 vaka (%54), B’de 78 vaka (%31), C’de 19 vaka (%8) ve A’da 18 vaka (%7) tespit edildi. Ölen grubun büyük çoğunluğu GOLD evresi D idi.

Tablo 18. Hastaların solunum fonksiyon test sonuçları, mMRC dispne skalası değerleri ve GOLD evreleri

	Yaşayan (n=200)	Ölen (n=50)	Toplam (n=250)	<i>p</i>
Solunum fonksiyon testi				
FEV1	1402±687	1024±433	1340±660	0.004
FEV 1 (ml)	51±22	46±24	50±22	0.032
FVC (ml)	2283±854	1681±613	2201±835	0.002
FEV1/FVC	61±16	64±18	61±16	0.720
FEF 25/75	31±25	26±18	30±24	0.336
mMRC dispne skalası (n, %)				0.0001
1	37 (%19)	0 (%0)	37 (%15)	
2	75 (%38)	15 (%30)	90 (%36)	
3	35 (%18)	5 (%10)	40 (%16)	
4	53 (%27)	30 (%60)	83 (%33)	
GOLD evresi (n, %)				0.006
A	18 (%9)	0 (%0)	18 (%7)	
B	56 (%28)	22 (%44)	78 (%31)	
C	19 (%9)	0 (%0)	19 (%8)	
D	107 (%54)	28 (%56)	135 (%54)	

mMRC: Modifiye Medikal Araştırma Kurulu Skalası (Medical Research Council Scale-MRCS); GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Tablo 19’da GOLD evresi ve mMRC dispne skalasına göre hastane ve yoğun bakım yatış oranları sunulmuştur. Çalışmaya alınan 250 hastanın 152’si (%61) hastaneye ve bunlarında 66’sının (%43) yoğun bakıma yattığı tespit edildi. Hastaneye yatan hastaların %66’sı ve yoğun bakıma yatan hastaların %27’si GOLD evre D olarak

bulundu. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca mMRC dispne skalasına göre, hastaneye yatan hastaların %80'i ve yoğun bakıma yatan hastaların %42'si mMRC dispne skalası 4'de idi ve bu oranlar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 19. Çalışmaya alınan hastaların GOLD evresi ve mMRC dispne skalasına göre hastane ve yoğun bakıma yatış oranları

	GOLD Evresi				Toplam (n=250)	p
	A (n=18)	B (n=78)	C (n=19)	D (n=135)		
Hastaneye yatan	7 (%40)	47 (%60)	9 (%47)	89 (%66)	152 (%61)	0.087
Yoğun bakıma yatan	2 (%11)	25 (%32)	3 (%16)	36 (%27)	66 (%26)	0.208
	mMRC Dispne Skalası				Toplam (n=250)	p
	1 (n=37)	2 (n=90)	3 (n=40)	4 (n=83)		
Hastaneye yatan	16 (%43)	42 (%47)	28 (%70)	66 (%80)	152 (%61)	0.0001
Yoğun bakıma yatan	5 (%14)	18 (%20)	8 (%20)	35 (%42)	66 (%26)	0.0001

Çalışmaya alınan hastaların başvuru semptomları ve KOAH alevlenme ile birlikte pnömoni tanısı alan hastalar Tablo 20'de gösterilmiştir. Yaşayan ve ölen tüm hastaların başlıca şikayetleri sırasıyla nefes darlığı, öksürük, balgam, göğüs ağrısı ve hemoptizi idi. Yaşayan ve ölen tüm hastaların 70'inde (%28) KOAH atak ile birlikte pnömoni tespit edildi. KOAH alevlenme ile başvuran hastaların 70'inde (%28) pnömoni tespit edildi ve bu hastaların 33'ü (%47) ex oldu.

Tablo 20. Başvuru semptomları ve KOAH alevlenme ile birlikte pnömoni tanısı alan hastalar

	Yaşayan (n=200)	Ölen (n=50)	Toplam (n=250)	p
Nefes darlığı	200 (%100)	50 (%100)	250 (%100)	NA
Öksürük	144 (%72))	46 (%92)	190 (%76)	0.001
Balgam	98 (%49)	45 (%90)	143 (%57)	0.102
Göğüs ağrısı	38 (%19)	18 (%36)	56 (%22)	0.010
Hemoptizi	13 (%7)	0 (%0)	13 (%5)	0.051
Pnömoni	28 (%14)	43 (%86)	71 (%28)	0.0001

Acil servise başvuru ve yatışları sırasında uygulanan girişimler Tablo 21'de gösterilmiştir. Yaşayan grubun 30'una (%15) non-invaziv ve 31'una (%16) mekanik ventilasyon uygulandı. Ölen grupta ise 34 vaka (%68) non-invaziv ve 50 vaka da

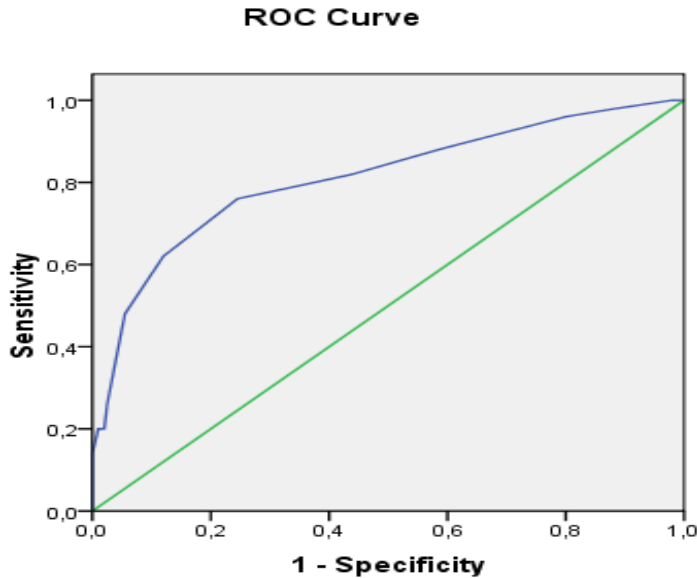
(%100) mekanik ventilasyona ihtiyaç duydu. Çalışmaya alınan vakaların 164'ünün (%82) evde nebulizatör cihazı, 123'nün (%49) evde oksijen cihazı ve 7'sinde (%3) evde CPAP cihazı mevcuttu.

Tablo 21. Hastalara acil serviste ve yatışları sırasında uygulanan girişimler

	Yaşayan (n=200)	Ölen (n=50)	Toplam (n=250)	<i>p</i>
Non-invaziv	30 (%15)	34 (%68)	64 (%26)	0.0001
Mekanik ventilasyon	31 (%16)	50 (%100)	81 (%32)	0.0001
Suplement oksijen	200 (%100)	50 (%100)	250 (%100)	NA
Evde nebulizatör cihazı	117 (%59)	47 (%94)	164 (%82)	0.0001
Evde oksijen cihazı	81 (%41)	42 (%84)	123 (%49)	0.0001
Evde CPAP cihazı	5 (%3)	2 (%4)	7 (%3)	0.424

Grafik 1'de NEWS skorunun ROC curve eğrisi ve Tablo 22'de analiz sonucu sunulmuştur. Bu eğriye göre çalışmaya alınan hastaların cut off değeri >7 bulunmuştur (sensitivite %76, spesifite %75.5, $p<0.0001$). Acil servise başvuru sırasında NEWS skoru >7 olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 9.9 ay bulundu ($p<0.0001$, $X^2=41.3$). NEWS skoru 7 ve altında olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 16.6 ay olarak tespit edildi.

Grafik 1. NEWS skorunun ROC curve eğrisi

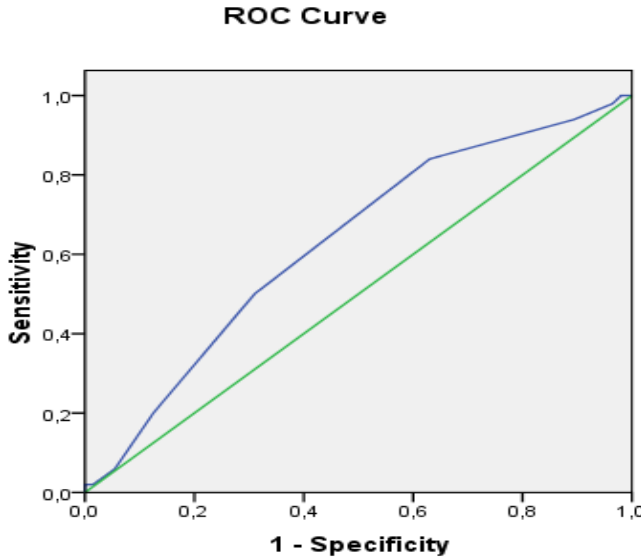


Tablo 22. NEWS skorunun ROC curve analiz sonucu

Eğrinin altındaki alan	Standart Error	<i>p</i>	%95 Confidence Interval	
			Alt sınır	Üst sınır
0.810	0.0378	0.000	0.735	0.884

Grafik 2’de Charlson Comorbidity skorunun ROC curve eğrisi ve Tablo 23’de analiz sonucu verilmiştir. Bu eğriye göre çalışmaya alınan hastaların Charlson Comorbidity skorunun cut off değeri >4 bulundu (sensitivite %84, spesifite %37, $p=0.002$). Charlson Comorbidity skoru >4 olan hastaların ortalama yaşam süreleri 13.9 ay tespit edildi ($p=0.003$).

Gafik 2. Charlson Comorbidity skorunun ROC curve eğrisi



Tablo 23. Charlson Comorbidity skorunun ROC curve analiz sonucu

Eğrinin altındaki alan	Standart Error	<i>p</i>	%95 Confidence Interval	
			Alt sınır	Üst sınır
0.628	0.043	0.005	0.545	0.711

NEWS skorunun sağ kalımı tahmin etmede Charlson komorbidite indeksinden daha duyarlı olduğu tespit edildi ($p=0.002$).

5. TARTIŞMA

KOAH tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ülkemizde de dünyaya paralel olarak artık ciddi bir problem haline gelmiştir. KOAH'lı hastalar acil serviste sık karşılaştığımız ve takip ettiğimiz hasta gruplarından birisidir. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, bir yıl süre ile acil servisimize daha önce KOAH tanısı almış ve başvuru sırasında akut KOAH alevlenme ile takip edilen hastaların başvuru sırasındaki NEWS skorlarının ortalama yaşam sürelerini öngörmede kullanımını araştırmak amaçlanmıştır.

Günümüzde, beklenen yaşam süresinin uzaması, sigara içiminde artış ve hava kirliliği gibi nedenler ile meydana gelen ve önemli bir halk sağlığı sorunu olan KOAH, dünya çapında 12. sırada olup 2020 yılında yaşam süresi ve kalitesinde yol açacağı olumsuzluklar nedeni ile 5. sırayı alması beklenmektedir (29). Tüm dünyada en sık rastlanan kronik hastalıkların başında olup tüm ölüm nedenleri içinde 5. sırada yer alan KOAH'ın, 2020 yılında 3. ölüm nedeni haline gelmesi beklenmektedir (41). Türkiye'de yaklaşık olarak 5 milyon kişiyi etkileyen ve her yıl 25 bin kişinin ölümünde büyük rolü üstlenen KOAH ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün birlikte yürüttüğü "Ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik" çalışmasında KOAH Türkiye'de ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yerini almıştır (tüm ölümlerin % 5,8'i) (79).

KOAH her iki cinsiyeti etkilemekle birlikte sigara içen ileri yaş erkekler arasında daha yaygın olarak görülmektedir (85). Ancak Amerika'da 2000 yılında KOAH prevalans ve mortalite verileri kadın ve erkeklerde eşitlenmiş hatta mortalite erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (86). Yine Avusturya'da yapılan bir çalışmada KOAH prevalansı kadın ve erkekler arasında eşit bulunmuştur (100). Gelir düzeyi yüksek olan ülke toplumlarında kadınlar arasında sigara içenlerin oranının artması, düşük gelirli ülkelerde ise kadınların iç ortam kirliliğine maruziyette daha büyük risk altında olmaları hastalığın erkek ve kadınları benzer oranlarda etkilemesinden sorumlu görünmektedir (101). Türkiyede ise, Özlü ve arkadaşlarının Trabzon'da yaptıkları bir çalışmada KOAH prevalansının cinsiyetlere göre dağılımı GOLD evresine göre erkeklerde %1.7, kadınlarda %0.3, ATS'ye göre erkeklerde %4, kadınlarda %1.6 olarak tespit edilmiştir (102). Çetinkaya ve arkadaşlarının Kayseri'de yaptıkları başka bir çalışmada ise kronik bronşit prevalansı kadınlarda %10 erkeklerde %17.8 olarak bildirilmiştir (111). İzmir'de Konak Sağlık Grup Başkanlığı bölgesinde yaşayanlar arasında yapılan çalışmada ise KOAH sıklığı kadınlarda %7.3 ve erkeklerde %13.3 olarak raporlanmıştır (112). Elazığ'da Deveci ve arkadaşlarının yaptığı 1270 vakalık çalışmada ise 45 yaş üzeri KOAH prevalansı erkeklerde %15.1 ve kadınlarda %5.9 oranında bulunmuştur (113). Bu çalışmada, KOAH akut alevlenme ile acil servise başvuran hastaların çoğunluğu erkeklerden %82 iken kadınlarda %18 idi. Mortalite ise kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda tespit edildi.

Kronik obstruktif akciğer hastalığı, daha çok ileri yaşlarda ve belirli süre çevresel-mesleksi irritanlara maruziyet, genetik ve sigara kullanımı ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Bundan dolayı KOAH ileri yaşlara ait bir hastalık olarak bilinir. 1990-2001 yılları arasında yayınlanan bir meta-analiz çalışmada (32 prevalans çalışmasının) 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH görülme oranı %9-10 olarak bildirilmiştir (114). Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO ve 18 ülkede BOLD girişimi tarafından şimdiye kadar yapılan ve standart metodların kullanıldığı (FEV1/FVC <%70) çalışmalarda 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %20'ler düzeyinde olduğu raporlanmıştır (115,116). Bu çalışmada, literatürde olduğu gibi hastalar (3 vaka hariç) 40 yaş üzerindedir ve yaş ortalaması 68±11 olarak tespit edildi. Mortalite gözlenen hastaların yaş ortalaması ise daha yüksekti.

Literatürde, KOAH hastalarının üçte ikisinde bir ya da daha fazla komorbid durum olduğunu görmekteyiz. En iyi tanımlanan komorbid hastalıklar, kaşeksi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, akciğer enfeksiyonları, pulmoner hipertansiyon, kanser ve pulmoner embolidir (117,118). Türkiye’de 25 merkezin katıldığı ve 514 KOAH hastası üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada (COPD-SUNRISE study) çalışmaya alınan KOAH hastalarının yarıdan fazlasında (279 vaka; %54.3) en az bir başka hastalığa sahip olduğu ve en sık eşlik eden hastalıkların %30.4 ile kardiyovasküler hastalıklar, %20.2 ile uyku bozukluğu hastalıkları ve %15.8 ile hiperlipidemi olduğu bildirilmiştir (125). Bu çalışmada, toplam 167 vakada (%67) bir ya da birden fazla eşlik eden komorbid bir hastalık tespit edildi. Sıklık sırasına göre koroner arter hastalığı (%27), hipertansiyon (%19), kalp yetmezliği (%14), diyabetes mellitus (%14) ve akciğer maignitesi (%7) tespit edildi. Ayrıca, KOAH’la birlikte komorbid hastalıkların birlikteliği hastalığın klinik seyrini etkilemektedir (127). KOAH’lı hastaların birçoğu altta yatan hastalıklar nedeni ile kaybedilmektedir. İleri evre KOAH hastalarında alevlenme nedeni ile ölüm %4-30 oranında görülmektedir (128,130).

KOAH hastalığında komorbiditeler mortalitenin prediktörleri olarak belirlenmiştir (131). Yapılan çalışmalarda komorbiditeler ile mortalite arasında ciddi bir ilişki bulunmasa da, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve diyabet gibi bazı spesifik komorbiditeler mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (132,133,136,138,139). Bu çalışmada da önceki çalışmalara benzer şekilde kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı mortalite ile ilişkili bulundu.

KOAH’ta mortaliteyi etkisi olan başlıca etmenler: hava yolu obstrüksiyonu, beslenme durumu (vücut kitle indeksi), egzersiz kapasitesi (altı dakika yürüme testi) ve dispnenin ağırlığıdır. Bu parametreler ile oluşturulan BODE indeksinin (Body mass indeks-vücut kitle indeksi, obstrüksiyon derecesi, dispnenin şiddeti ve egzersiz kapasitesi) sadece FEV1 değerine göre KOAH’a bağlı mortaliteyi daha iyi öngördüğü bildirilmektedir (140). Tertemiz ve arkadaşlarının 4 yıl boyunca takip ettikleri 427 KOAH olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında mortalite oranı %17.3 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada, hastaların ölüm nedenleri sıralandığında pulmoner

nedenler ilk sırada yer alırken, ikinci sırada kardiyak nedenler olduğu bildirilmiştir (141).

Günümüzde tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 3. sırayı alan KOAH, tüm ölümlerin de %5.5'inden sorumludur (142). Her yıl Avrupa'da yaklaşık 250.000 kişi hayatını KOAH sebebiyle kaybetmektedir (4). Türkiye istatistik verilerine göre Türkiye'de solunum yolu hastalıklarına bağlı ölümler dolaşım sistemi hastalıkları ve malignitelerden sonra 3'üncü sırada yer almaktadır (143). Bu çalışmada mortalite %20 oranında bulundu. Bu oran literatür ile uyumluydu (128,130,141).

Aktif sigara içimi ya da dumanına maruziyet, hava kirliliği ve biomas gibi çevresel faktörler KOAH gelişiminde rol oynamaktadır. Özellikle sigara içimi en önemli çevresel risk faktörüdür. KOAH teşhisi konulmuş olan hastaların yaklaşık olarak %80'inden sorumlu olan esas faktör sigaradır (144). Sigara kullanan ve etkilerine daha duyarlı halde olan bireylerin FEV1 düzeylerindeki yıllık kayıp miktarı kullanmayanlara kıyasla daha fazla, beraberinde KOAH gelişimindeki risk ile mortalitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Genel olarak 20 paket-yıl'dan fazla sigara öyküsü olanlarda KOAH gelişim riski daha yüksektir (145). Ergenlik döneminden başlayarak sigara dumanına maruz kalınması da akciğer gelişimini negatif yönde etkileyerek KOAH bulgularının daha erken yaşlarda karşımıza çıkmasına sebep olmaktadır (146). Sigara kullanımına kıyasla diğer tütün tipleri (pipo, puro, nargile) ve esrar/marihuana da KOAH için risk var olan diğer faktörlerindedir, ancak daha düşük risk oranına sahiptir. Bu çalışmada, hastaların %82'si sigara kullanmaktaydı ve bu hastaların %57'si sigarayı bırakmasına rağmen sigara kullanımı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Ek olarak, hastaların %4'ünde tek başına biomas ve %13'ünde başka bir nedenle KOAH gelişmişti.

Mortalite ve morbiditesi yüksek olan KOAH, uzun süreli hastane yatışlarına da sebep olmaktadır. Hacıevliyagil ve arkadaşlarının göğüs hastalıklarına yatan hastaların hastane yatış maliyetini inceledikleri çalışmalarında ortalama yatış süreleri değerlendirildiğinde, en uzun süreli hastane yatış oranı KOAH hastalarında bulunmuş (12.1 gün) ve yüksek maliyete sebep olduğu belirtilmiştir (147). Bu çalışmada, ortalama hastane yatış süresi 9.3 ± 9.5 olarak bulundu. Hafif evre olgulara göre ileri evre KOAH hastalarında atak sonucu solunum sıkıntısı ile hastaneye başvuru sayısı daha yüksektir

(148). Bu çalışmada, hastaların son bir yıl içerisinde acil servise başvuru sayısı ortalama 2.4 ± 3.5 ve hastaneye yatış sayısı ortalama 1.2 ± 1.6 bulundu.

Knaus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH nedeni ile yoğun bakıma yatırılan hastaların ortalama yatış süreleri 6.2 ± 0.4 gün olarak bulunmuştur (149). Onlara göre yoğun bakım yatış süresi mortaliteyi öngörebilir. Başka bir çalışmada ise ortalama yoğun bakımda yatış süresi 7.1 ± 11.6 gün olarak bulunmuştur (150). Bu çalışmada ortalama yoğun bakım yatış süresi 9.3 ± 8.4 ve literatür ile uyumluydu. Yoğun bakıma yatış oranı ise %26 idi.

Sun ve arkadaşlarının yoğun bakıma yatan KOAH hastalarında yaptığı çalışmada mortalite gözlenen hastalarda GKS değerlendirdikleri mental düzeyi anlamlı olarak daha kötü bulmuşlar (13.7 ± 2.8 'e karşı 11.2 ± 4.6) (150). Bu çalışmada da benzer şekilde mortalite gözlenen hastalarda GKS değerleri düşük tespit edildi.

KOAH'lı hastaların semptom skorlaması ya da hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi için GOLD, mMRC anketi ve/veya KOAH değerlendirme testi olan CAT'in kullanımı önerilmektedir (151). Yeni GOLD evrelemesi mortalite tahmin etmeden ziyade gelecek atakları tahmin etmede başarılı bir skaladır. Zaten yeni GOLD sınıflamasındaki esas hedef mortaliteyi tayin etmekten ziyade atak sayısının tahmin edilerek atakların önlenmesi amaçlanarak tedavi planı gerçekleştirmektir (151). Agusti ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde mortalitenin B grubunda C grubundan daha fazla olduğu bildirilmiştir (152). Yine bu çalışmada, B grubundaki mortalite değerlerindeki bu yüksekliğinin sistemik inflamasyonun ve komorbiditelerin B grubunda C'ye göre ve hatta diğer tüm gruplara kıyaslandığında daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada, hastalığın ağırlığını değerlendirmede hem GOLD evresi hem de mMRC dispne skalası kullanıldı. Agusti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bu çalışma da da mortalite GOLD evre B ve GOLD evre D de daha yüksekti. Fragaso ve arkadaşlarının 3563 KOAH'lı hastada (65 yaş üzeri) yaptıkları çalışmada 5 yıl içinde, bu hastalardan 276'sının hospitalize edildiği ve bunların 102'sinde ciddi, 18'inde orta 13'ünde hafif havayolu obstrüksiyonu ve 39'unda ise eşlik eden restriktif paternin olduğu ortaya konulmuştur (153). Bu çalışmada, hastaların %54'ü GOLD evre D, %31'i GOLD evre B, %8'i GOLD evre C ve %7'si GOLD evre A idi. Olguların büyük bir bölümünün D grubunda içinde yer alması, literatür ile uyumlu olarak ileri evre KOAH'lı hastaların atak sıklığının daha çok olması

ile açıklanabilir. mMRC dispne skalasına göre hastaların %90'nı 2, %33'ü 4, %16'sı 3 ve %15'i 1 idi. Hem ileri GOLD evresinde hem de mMRC dispne skalası yüksek olan hastalarda mortalite daha fazla gözlendi. Hastaneye yatırılan hastaların %66'sı GOLD evre D ve %61 mMRC dispne skalsı yüksek olan hastalardı. Yoğun bakıma yatırılan hastaların ise %27'si GOLD evre D ve %42'si mMRC dispne skalası ileri evre olanlardı. Atak ile gelen GOLD evre D grubu hastalar ve mMRC dispne skalası ileri evre olup hastaneye yatırılmayan hastalar ise evde oksijen konsantresi, nebulizatör cihazı olup hastanede yer olmadığı ya da hasta yatışı kabul etmediği için ayaktan tedavi programına alınmıştır.

KOAH akut alevlenme sonucu hospitalize edilen hastalarda kötü prognozu (mortalite, invazive mekanik ventilasyon ihtiyacı ve uzun süren hastane yatışı) gösteren en önemli parametreler; ileri yaş, erkek cinsiyet, FEV1 veya mMRC dispne skalasına göre altta yatan KOAH'ın durumu, daha öncesinde KOAH alevlenme nedeniyle sık hastane yatışlarının olması, sigara içmeye devam edilmesi, Anthonisen kriterleri sayısı (dispne, balgam miktarı ve pürülansı artışı), klinik bulguların durumu, birlikte olan ek hastalık varlığı, sepsis ve çoklu organ yetmezliği, kan gazı pH ve oksijen saturasyonu düşüklüğü, daha yüksek APACHE II skoru, serum albumin düzeyi düşüklüğü, hastanede solunum hastalıkları konusunda uzmanlaşmış ekibin yetersizliği ve rehberlere uyum eksikliği gibi hastane yönetim ve olanaklarında eksiklikler olarak sıralanabilir (154,155). Bu çalışmada, oksijen saturasyonu düşüklüğü, kan basıncı ve pH düşüklüğü, INR, kan üre azotu, kreatinin ve PCO₂ yüksekliği mortaliteyle ilişkili bulundu.

KOAH alevlenme teşhisi kesin olarak nasıl konulacağı net olmamakla birlikte hastalığın doğal süreci esnasında, gün içindeki olağan değişimler dışında nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam karakterinde farklılık ile karakterize ve tedavide farklılıklara gidilecek kadar belirgin, akut olarak görülen bir durum olarak belirtilmiştir (151,156). Çoğunlukla sonbahar ve kış dönemlerinde ataklar meydana gelir. Morbidite ve mortalite üzerinde atakların olumsuz etkileri vardır. Hastalık ilerledikçe, alevlenmelerin arttığını ve hasta kliniğini daha çok bozduğunu görmekteyiz (157). Nefes darlığı, öksürük, balgam, göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi tekrarlayıcı semptomlar ile hasta hastaneye başvurmaktadır. Bu semptomlara ateş, solunum sayısında artış, yorgunluk, bitkinlik ve halsizlik gibi konstütisyonel semptomlarda eşlik edebilir (151). Bu çalışmada, hastaların tamamında dispne şikayeti mevcuttu ve acil servise temel başvuru nedenleriydi. Bu

şikayete, sırasıyla öksürük (%76), balgam çıkarma ya da balgam karakterinde değişiklik (%57), göğüs ağrısı (%22) ve hemoptizi (%5) eşlik etmekteydi.

Hastaların mevcut kliniği ve verdikleri objektif olmayan anamnez bulgularıyla KOAH'ta atak tanısı konulmaktadır. Atak teşhisinin konmasında henüz objektif bir belirteç mevcut değildir ancak, fizik muayene ve inflamasyon belirteçlerindeki artış klinik uygulamada yol göstericidir. Ancak her atak esnasında inflamasyon belirteçleri tanı anında yükselmemiş olabileceği ve iyileşmeden sonrada bu belirteçlerin tam olarak düzelmeyebileceği unutulmamalıdır (158,159). Bu ise, atağın sistemik inflamasyondan daha çok akciğerlerdeki lokal bir inflamasyon durumundaki artıştan sonra meydana gelmesine bağlanabilir (160). Lokal inflamasyondaki artış, zamanla sistemik inflamasyonun gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Yapılmış olan araştırmalar atak dönemi tanısında CRP değerinin diğer inflamatuvar göstergelere kıyasla daha kullanışlı olduğu göstermiştir (161,162,163,164). KOAH'lı 6574 kişi ile yapılan geniş bir çalışmada stabil dönemde değerlendirilen CRP, lökosit ve fibrinojen düzeylerinin üçünün birlikte yüksek saptandığı kişilerde 1 sene içinde atak geçirme riskinin, bu belirtiler değerleri normal olan kişilere kıyasla 4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (165). Bu çalışmada, mortalite gözlenen hastalarda CRP daha yüksek bulundu. CRP sadece akut atakta değil enfeksiyon varlığında da yükselmektedir. Hastaların 71'inde (%28) pnömoni tespit edildi. Mortalite gözlenen 50 hastanın 43'ünde (%86) pnömoni mevcuttu. 6 vaka (%8) haricinde hastaların çoğu hastaneye yatırıldı.

Stabil 102 KOAH'lı hasta ile Broekhuizen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CRP düzeyi 48 hastada (%47) yüksek bulunmuş ve bu hastaların bronkodilatör tedavi sonrası FEV1 değerleri daha düşük bulunmuştur (166). CRP düzeyleri yüksek hastaların, IL-6 seviyesi ve istirahatteki enerji tüketimleri yüksek ve vücut kitle indeksleri düşük saptanmıştır. Bu çalışmada KOAH hastalarında hava akımındaki azalmanın daha çok inflamasyon ile ve yüksek CRP düzeyinin, enerji metabolizmasındaki bozukluk, fonksiyonel kapasitede azalma, respiratuvar semptomlardaki artış ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Thorleifsson ve arkadaşlarının, İzlanda'da BOLD çalışmasına katılmış hastalarla yapılmış olan bir çalışmada, serum CRP ve IL-6 değerlerinin, düşük FEV1 ve FVC ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (167). Gan ve arkadaşlarının stabil KOAH'lı hastalarda, sistemik inflamasyon varlığının araştırmayı amaçlayan 19 çalışmayı inceledikleri meta-analizde;

azalmış akciğer fonksiyonunu CRP değerlerindeki artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (168). Benzer olarak KOAH'lı hastalarda serum fibrinojen, TNF- α ve lökosit düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir.

Sistemik inflamatuvar sürecin önemli bir komponenti de lökositlerdir. Weiss ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları çalışmada yaş, FEV1 ve kandaki lökosit sayısının artmış mortalitenin çok önemli üç belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir (169). Başka bir çalışmada da FEV1 ve periferik lökosit sayısının sigara içiminden bağımsız olarak toplam mortalitenin bir prediktörü olduğunu raporlanmışlardır (170). Ayrıca lökosit sayısı enfeksiyonla da ilişkili olup atak ve enfeksiyon kontrolü takibinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada da mortalite gözlenen hastalarda beyaz küre yüksek tespit edildi. Mortalite gözlenen hastalarda pnömoni varlığı da beyaz küre yüksekliğine neden olmuştur.

Yapılan çalışmalar KOAH hastalarında, özellikle ilerlemiş hastalığı olanlarda, hemoglobin düşüklüğünün görülme oranının %15-30 arasında değiştiğini ve hemoglobin yüksekliğinin daha az (% 6) olduğu raporlanmıştır (171,172). Bazı çalışmalarda hemoglobin düşüklüğü mortalitenin bağımsız belirleyicisi olarak tespit edilmiştir (172). Bu çalışmada, hemoglobin düşüklüğü ile mortalite arasında önceki çalışmalarda olduğu gibi bir ilişki bulundu.

Tüm dünyada, acil servis ya da hastaneye başvuran hastalarda klinik kötüleşme riski taşıyan hastaları tanımlamak ve kliniğini gözden geçirebilmek için erken uyarı skoru, hasta risk skoru gibi çeşitli erken uyarı skorlama sistemleri geliştirilerek kullanılmaktadırlar (80). Ancak geliştirilen bu skorlama sistemlerinin birçoğunun mortaliteyi belirlemedeki başarıları çeşitli kısıtlamalar nedeniyle değişkendir (81, 82). 2012 yılında Royal College of Physicians Ulusal Erken Uyarı Skorunu (NEWS) tanıtmıştır (83). Ulusal erken uyarı skorunda bilinç düzeyi, kalp hızı, sistolik kan basıncı, solunum sayısı, ateş, oksijen saturasyonu ve ek oksijen tedavisi yer almaktadır (84).

Acil servislere başvururken hastaların triyajı, güvenli hasta bakımı için önemlidir. Hastaları doğru bir şekilde triyaj etmek zordur, deneyim gerektirir ve gözlemciler arası değişkenlik gösterebilir (89,90). Acil serviste kullanılmak üzere birçok triyaj sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemler, yaşamı tehdit eden unsurlardan acil olmayan durumlara kadar her seviyedeki acil servis hastalarını kategorize etme yöntemi

sunar ve hastanın ne kadar hızlı değerlendirilmesi gerektiğini belirtir. Ancak bu sistemler acil servise kabulünde işe yararken hastanın acil serviste takibinde yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, kötüleşen hastaları saptamak veya yoğun bakım ünitesine transferi erken gerçekleştirmek veya ölüm şansını tahmin etmek için özel olarak tasarlanmış skorlar mevcut değildir. Küçük ve tek alanlı çalışmalar, acil servislerdeki rutin hemodinamik parametrelerin uzun süreli takibinde kötü olduğunu göstermiştir (91). Bu çalışmalarda, kullanılan triaj sistemlerinin kötüleşen hastaların acil serviste kalış süresince fark edilemeyeceği, beklenmedik kardiyak arrest gibi durumlara karşı savunmasız kaldığını ve gereksiz yoğun bakımı yatışına neden olabileceği göstermiştir (92,93).

İlk olarak 1997'de tanıtılan erken uyarı skorları (EWS), servislerde yatan hastaların kötüleşen fizyolojik parametrelerin saptanamamasından duyulan endişelere yanıt olarak geliştirildi (173). Bunlar, hastanın yaşamsal bulgularına ve bu bulguların izlenmesini içermektedir. Bununla birlikte, EWS şu anda uluslararası alanda yaygın olarak kullanılmaya devam ederken birçok farklı hastanede kullanılmak üzere uyarlanmış çeşitli EWS puanlama sistemi bulunmaktadır (174). Bu sistemlerden birisi olan NEWS daha sıkı test edilmiş ve yaygın olarak kullanılan 33 yayımlanmış sistemden daha iyi performans göstermiştir (81). Kalp durması, ölüm veya beklenmedik yoğun bakım ünitesi (YBÜ) başvurusu riski taşıyan hastaları ayırt etme yeterliliğine sahiptir.

Birçok çalışma ulusal erken uyarı skorunu değerlendirmiştir (81,175,176,177,178). Akut medikal hastalarla yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, NEWS skorunun kardiyak arrest, beklenmedik yoğun bakım ünitesi kabulü veya 24 saatlik mortaliteyi tahmin etmede diğer sistemlerden daha fazla ilişkili olduğunu raporlamıştır (81,178). Benzer bulgular acil servisteki septik hastalarda ve onkoloji kliniklerinde yatan hastalarda bildirilmiştir (175,176).

Corfield ve arkadaşları septik hastalarda yaptıkları çalışmada NEWS'in 30uncu gün mortalite ve 2 gün içerisinde yoğun bakım ünitesine kabulünü incelemiştir (176). Bu çalışmada NEWS puanı 5-6, 7-8 ve 9-20 olan hastalar ile puanı 0-4 arası hastalarla karşılaştırmışlar ve 6 puan üzeri olan hastaların yoğun bakıma kabul edildiğini belirtmişlerdir.

Abbott ve arkadaşlarının yaptığı prospektif gözlemsel kohort çalışmada hastaların yatış çizelgelerinde kaydedilen fizyolojik veriler ve erken uyarı skorları toplanmış ve ulusal erken uyarı skoru geriye dönük olarak hesaplanmıştır. Hastanede kalışın ilk 2 günü içinde ölüm riski taşıyan veya yoğun bakıma alınan hastaların tanımlanması için, başvurudaki ulusal erken uyarı skoru diğer skorlamalardan daha üstün bulunmuştur. Yani hastaneye kabuldeki NEWS'in hastanede kalışın ilk 2 günü içinde ölüm veya kritik bakım kabulünde kullanılabileceğini önermişlerdir. Bununla birlikte, başvuru sırasındaki NEWS ile hastanede kalış süresi arasındaki bir ilişki bulunamamıştır (88).

Alam ve arkadaşları Hollanda'da bir acil serviste standartlaştırılmış bir puan olan NEWS'in performansını değerlendirmek için prospektif bir çalışma yapmış olup bu çalışmada NEWS'in 30 günlük mortalite, hastane ve yoğun bakım ünitesine kabul ve hastanede kalış süresi ile anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (94). Bu çalışmada hastaların acil servise başvurusu sırasında, başvurudan 1 saat sonra ve servis/yoğun bakım ünitesine transferi esnasında olmak üzere NEWS üç zaman noktasında hesaplanmıştır. Farklı zaman noktalarında ölçülen NEWS, hasta sonlanımını iyi bir belirleyicisi olduğu ve hastanede kalış süresi boyunca hastaları takibinde faydalı olduğu rapor edilmiştir. Yüksek NEWS skoru, hastaların sadece kötü sonlanımını değil aynı zamanda acil tıbbi inceleme ve müdahale gereksinimi ile de ilişkili bulunmuştur.

NEWS ölüm riski ya da plansız yoğun bakımda yatan hastaları tespit etmek amacıyla hastane servisleri için dizayn edilmiştir (96). NEWS servisler için dizayn edildiğinden acil servislerde, hastaların değerlendirilmesinde kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır. Son zamanlarda acil serviste faydalı bir skorlama sistemi olup olmadığını belirlemek için genel tıbbi ve septik hastalarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (88,95). Bu çalışmalarda NEWS'in 24 saat, 48 saat ve 30 günlük mortalitelerini öngörmede faydalı olup olmadığı araştırılmıştır (88,95-96). Acil serviste yapılan başka bir çalışmada ise nefes darlığı ile acile başvuran hastalarda yüksek NEWS değerine sahip olan hastaların 90 günlük sağ kalımının daha düşük olduğu bulunmuşlardır (97).

Hastaneye yatırılan hastaların büyük bir kısmı sıklıkla önlenmesi mümkün olan zararlar görür (98). Klinik gözlemdeki olumsuzluklar genellikle gözden kaçırılır veya yanlış yorumlanırken, yönetimdeki eksiklikler zayıf organizasyonu, aciliyet durumunu değerlendirme veya denetim eksikliğini yansıtır (98,99). Erken Uyarı Skoruna (EWS)

giriş bu bilgiye bir yanıt olmuştur. Gözlemlerin, anormallik derecesine bağlı, ağırlıklı olarak bir araya toplanan noktalarla birleştirilmesinde EWS'ler, prognostik tahmin modellerine örnektir.

KOAH atakta NEWS'in kullanıldığı birkaç çalışma literatürde bulundu (103,104,105). Bu çalışmalarda KOAH atak sırasında NEWS kısa süreli mortaliteyi öngörmeye faydalı bulunmuştur. Bu çalışmada KOAH atak sırasında mortalite gözlenen hastalarda NEWS skoru daha yüksekti. ROC analizinde NEWS >7 mortalite ile yakından ilişkiliydi ve bu hastaların ortalama sağ kalımı 9.9 ay bulundu. NEWS skoru <7'nin altında olan hastaların sağ kalımları ise 16.6 ay tespit edildi.

Daha önce yapılan araştırmalara göre (106,107,108,109) daha yüksek bir NEWS'in daha kötü sonuçlara neden olduğu bulunmuştur. Hastane içi kardiyak arrestlerde ölümlerden bazıları önlenemeyebilir, ancak yüksek bir NEWS değerine sahip olan bir hastaya bakan klinisyenlerin akut hastalığın acilen değerlendirilmesi ve yoğun bakıma alınması gerektiğini düşünmelidirler.

Hastane içi kardiyak arrest olan 18 yaş ve üzeri tüm hastaların dahil edildiği bir çalışmada hastane içi kardiyak arrest ile ilgili veriler hasta özellikleri, hesaplanan NEWS ve 30 günlük sağkalım durumları elektronik hasta kayıtlarından elde edilmiştir. Hastane içi kardiyak arrestler genellikle anormal vital bulgularla başlamıştır. Anormal vital bulgular fizyolojik rezerv kapasitesini düşürebilir ve bu nedenle hastane içi kardiyak arrest sonrası sağkalımı azaltabilir. NEWS, fizyolojik rezerv kapasitesini tahmin etmek için muhtemel bir vekil olabilir, çünkü yüksek bir NEWS değeri hastane içi kardiyak arrest vakalarında yüksek ölüm oranı ile bağlantılıdır. Bu bilgi, hastalarla ve akrabaları ile prognoz tartışılırken kullanılabilir. Ancak daha da önemlisi bu çalışmada, hastane içi kardiyak arrestlerde daha iyi önleyici stratejilere duyulan gereksinimler vurgulanmıştır (110).

Literatürde kritik hastalarda kötü prognoz ile serum laktat seviyesindeki yükselme veya asit-baz dengesindeki bozulmasının yanı sıra miyokard enfarktüsünde yükselmiş serum glikozu arasında korelasyonlar vardır (18,119). Laktat veya diğer kan gazı değişkenlerinin NEWS'in klinik sonuçları öngörmedeki yararını artırabileceği bilinmektedir (120). Abbott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NEWS değeri ile birlikte laktat ya da baz açığı kombine edildiğinde 2inci gün mortaliteyi ve yoğun

bakıma yatışı tahmin etmede faydalı olduğu ancak hastane de kalış süresini tahmin etmediği bulunmuştur (121).

Hangi hastaların genel durumunda kötüleşme riski taşıdığını tespit etmek için çok çeşitli erken uyarı skorları geliştirilmiş ve farklı ortamlarda kullanılmıştır. Hastaneye yatırılan hastaların klinik olarak bozulmanın ortaya çıkmasından 6 ile 24 saat öncesinde vital bulguların değiştiği çalışmalarda gösterilmiştir (122,123).

YBÜ'ne kabul en iyi şekilde NEWS ile tahmin edilmiştir, ancak enfeksiyon veya sepsisli hastalarda Modifiye Erken Uyarı Puanı (MEWS) daha iyi sonuçlar vermiştir. Innocenti ve arkadaşları, enfeksiyonlu hastalarda YBÜ'ne kabul için çoklu prognostik skorların prediktif değerini araştırmıştır (124). MEWS de dahil olmak üzere tüm prognostik skorlar YBÜ'ye kabul ile anlamlı korelasyon göstermekteydi. Bu çalışma NEWS'in enfeksiyon hastalarının klinik durumlarındaki bozulmayı saptamak amacıyla özel olarak geliştirilen qSOFA 'dan daha iyi performans gösterdiği tespit edilmiştir (87,126). Dahası, NEWS'in genel popülasyonda ve toplum kökenli pnömoni olanlarda YBÜ'ne kabul için tüm prognostik puanlara kıyasla en güçlü korelasyona sahip olduğu bulunmuştur.

Hiçbir prognostik skor, olumsuz bir sonlanım riski taşıyan tüm hastaları kusursuz bir şekilde tespit edemez. Bu nedenle, EWS klinik yargıyı değiştirmemeli, bunun yerine klinisyenlere karar vermelerinde yardımcı olan tamamlayıcı bir karar yöntemi olarak kullanılmalıdır. MEWS ve NEWS genelde acil servislerde ve akut medikal birimlerinde kullanımında sonlanımı tahmin etmede faydalı bulunmuştur.

NEWS'in ambulans servisleri tarafından kullanılması önerilmiştir, ancak bugüne kadar uygunluğu belirlemek için çok az çalışma yapılmıştır. Shaw ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastane öncesi NEWS'in ambulans hizmetindeki klinik gözlemlerinin hastane acil servisleri ile ilişkili olup olmadığını incelemiştir (129). Hastane öncesi NEWS retrospektif olarak incelenmiş ve ambulans tedavi edilip hastaneye nakledilen 287 hastanın ambulans servisinin klinik kayıtlarından hesaplanmıştır. Bu çalışmada, elde edilen NEWS skorları acil servis verileri ile karşılaştırılmış ve sonuçlara göre hastalar şu kategorilere ayrılmıştır; acil servisten taburcu edilenler, bir servise kabul edilenler, yoğun bakım ünitesine alınanlar ve ölenler. Hastane öncesi NEWS ambulans servis klinik gözlemleri, taburculuk eğilimi gruplarıyla anlamlı derecede ilişkili çıkmış ($p<0.001$) ve sonuçların şiddeti arttıkça skor değerleri

yükselmiştir. Ölen ya da yoğun bakım ünitesine alınan hastalar, servise alınan veya acil servisten taburcu edilenlerden daha yüksek puanlar almış ve servise kabul edilen hastaların NEWS değerleri taburcu edilen hastalardan daha yüksek çıkmıştır. Bu çalışmanın sonucu NEWS'in ambulans servisleri tarafından klinik kötüleşme riski olan hastaları belirlemede başarıyla kullanılabileceğini göstermiştir (129).

Bugüne kadar, pnömoni şiddeti endeksi (PSI) ve CURB-65, bu amaçla uluslararası yönergelerin çoğunda önerilmiştir (134,135). Pnömonili hastalarda NEWS'i değerlendiren bir çalışmada 30 günlük ve 6 yıllık mortalite tahmini için, NEWS, PSI ve CURB-65'e kıyasla yalnızca düşük ayrımcılık derecesi göstermiştir. NEWS'in yoğun bakım ünitesine kabul ve komplikasyon riski göz önüne alındığında hastaların yönetiminde geleneksel klinik risk skorlarını iyileştirdiği ve acil servislerde toplum kökenli pnömonili hastaların yönetiminde ek prognostik katkı sağladığı bulunmuştur. (137).



6. SONUÇ

KOAH gerçek prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte sık görülen kronik hastalıktır. Bu nedenle acil servislere KOAH'lı hastalar akut atak, eşlik eden komorbiditeler ve çeşitli nedenler ile sık başvurumaktadırlar. Özellikle ciddi nefes darlığı ile başvuran KOAH hastaların hızla değerlendirilmesi ve bu değerlendirme sonucuna göre tedavi planı yapmak acil servis uzmanlarının görevidir.

KOAH akut atak ile bir yıl süre zarfında toplam 250 hasta başvurmuştur ve bu hastaların 162'si (%65) hastaneye yatırılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların çoğunluğu ileri yaş erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastaneye yatırılan 162 hastanın 50'si (%20) ex oldu. Mortalite oranımız önceki çalışmalarla uyumluydu.

Çalışma grubumuzda yer alan vakaların %26'sı yoğun bakıma yatmıştır. Mortalite gözlenen hastalarda ise bu oran %68 idi. Ek olarak bu çalışmadaki hastaların %67'sinde komorbid bir hastalık mevcuttu. Mortalite gözlenen hastalarda GKS düşük, Charlson Comorbidity ve NEWS skoru yüksek bulundu ($p<0.0001$, $p=0.004$ ve $p<0.0001$, sırasıyla). ROC analizi ile Charlson Comorbidity Score'un cut off değeri >4 iken NEWS skorunda bu değer >7 bulundu. NEWS skoru >7 olan hastalarda ortalama sağ kalım 9.9 ay iken NEWS <7 olan hastalarda 16.6 ay bulundu.

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların vital bulgu ve laboratuvar verilerine göre düşük ortalama arter basıncı, düşük oksijen saturasyonu, düşük pH, düşük hemoglobin, yüksek INR, yüksek kan üre azotu, yüksek kreatinin, yüksek CRP ve yüksek karbondioksit düzeyleri mortalite ile ilişkili bulundu. Ayrıca mortalite gözlenen hastaların FEV 1 ve FVC değerleri düşük bulundu. mMRC dispne skalası 4 ve GOLD evresi B ve D grubunda olan hastalarda mortalite ile daha yüksek gözlendi. Ciddi nefes

darlığı olan ve GOLD evre B ve D grubundaki hastalarda hastaneye yatış oranları daha yüksekti. KOAH atak nedeni pnömoni olan hastalarda mortalite daha yüksek oranda gözlemlendi.

Sonuç olarak KOAH atak ile acil servise başvuran hastaların ortalama arter basıncı ve oksijen saturasyonu, hemoglobin, INR, pH, kan üre azotu, kreatinin ve CRP değerleri bu hastaların mortalitesini öngörmeye kullanılabilir. Ayrıca bu parametreler hastaların tedaviye yanıtını izlemeye de kullanılabilir. Acil servise başvuru sırasında hastaların NEWS skorları hastanın klinik durumunu ve mortalitesini öngörmek ve yatış kararı için her hastaya hesaplanmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. GOLD 2011, Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease
2. Paczek L, Nowak M,. the paradox of the 21 st century-is there really an epidemic of most common killers ? Int J Gen Med 2011 ;4:799-802
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128
4. European Respiratory Society, European Lung White Book; Huddersfield, European Respiratory Society Journals Ltd 2003
5. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006;27:397-412
6. Miller MR, Hankison J, Brusasco V, et al. Series “ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing” Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319–38
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases. (2016)

8. Klimathianaki M, Mitrouska I, Georgopoulos D. Management of end-stage chronic obstructive pulmonary disease. In: Siafakas NM, ed. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur Respir Mon 2006; 38:430-50.
9. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3(11):e442
10. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Türk Toraks Dergisi. İstanbul: Aves yayıncılık, 2010;11:13-5
11. Stoller JK, Aboussouan LS. Alfa-1 antitripsyn deficiency . Lancet 2005;365:2225-36
12. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (koah) koruma, tanı ve tedavi raporu; Türk Toraks Dergisi 2014; 15 (suppl 2)
13. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12 , lung function and COPD in high-risk populations N Engl J Med 2009;361:2599-608
14. Kocabas A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. TTD Türk Toraks Cerrahisi Bülteni Cilt :1 Sayı :2 Mayıs 2010 ; 105-113
15. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance- United States 1971-2000. MMWR Surveill summ2002;51:1-16
16. Lawlor DA, Ebrahim S, Dawey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: Findings from the British Women"s hearths and health study and a meta-analysis. Thorax 2005;85:1-8
17. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: First epidemiological study of a large region in Turkey. Eur J Intern Med 2008; 19: 499-504
18. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited : an analysis of Framingham offspring cohort. Am J of Respir Crit Care Med 2009;180:3-10
19. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: A report of the surgeon general, department of health and human services. Washington DC, US; 2006

20. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15
21. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22:462-9
22. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14
23. Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD* 2012;9:216-26
24. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7
25. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8
26. Vestbo J, Prescott E, Lange P, Group at CCHS. Association between chronic mucus hypersecretion with FEV 1 decline and COPD morbidity *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5
27. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32-9
28. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5
29. Varkey AB. Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences. *Curr Opin Pulm Med*. 2004; 10(2): 98-103.
30. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factor, prevalence and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.

31. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;4;360(23):2445-54.
32. Ulubay G. KOAH Patogenez ve Patofizyolojisi. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* (Ulubay G, Yıldız Ö.), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 47-63, 2013.
33. Lee W, Thomas PS. Oxidative stress in COPD and its measurement through exhaled breath condensate. *Clin Transl Sci* 2009;2(2):150-5.
34. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (Sistemik hastalık olarak KOAH). *Solunum*; 1: 56-65, 2002.
35. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2016)
36. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946
37. Vollmer WM, Gislason T, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabas A, Buist AS. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34: 588-597.
38. Corne S, Anthonisen N. Lung function testing in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Chronic obstructive lung disease*. Voelkel NF, MacNee W (Eds). BC Decker Inc. Hamilton 2002:257-269.
39. Bancalari E, Clausen J. Pathophysiology of changes in absolute lung volume. *Eur Respir J* 1998;12:248-258.
40. Saryal BS, Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanı, *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* (Ulubay G, Yıldız Ö.), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 99-101, 2013.
41. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease. Definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48: 1185-1191.
42. Vestbo J, Edwards LD, Scalon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Eng J Med* 2011;365:1184-92.
43. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55

44. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987 ;106(2):196-204
45. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al, Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(6):662-71
46. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the third national health and nutrition examination. *Am. J. Med.*2003; 114: 758-762
47. Rahman I. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD: Implications for therapy. *Treatments in Respiratory Med.* 2005; 4: 175-200
48. Rahman I. Oxidative stress. Barnes PJ (ed). *COPD: Cellular and molecular mechanisms.* Taylor&Francis, Boca Rator. 2005; 253-278
49. Bozbaş ŞS, Ulubay G. Koah'ta Sistemik Bulgular. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi* (2010); 683-692
50. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC et al. Prevalance and characteristics of nutritional depletions in patients with stable eligible for pulmoner rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1993; 147: 1151-1156
51. Erginel MS. Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığında Sistemik Etkiler. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları* (2008); 73-82
52. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1179-1184
53. Yılmaz V. KOAH'ta Komorbiditeler. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği KOAH Bülteni.* 2009; 3: 2-6
54. Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am. J. Med.* 2003; 114: 10-14
55. Maclay JD, Robinovich RA, MacNee W. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 533-541

56. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A et al. Decline in Nrf2 regulated antioxidants in COPD lung due to loss of its positive regulator DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 592-604
57. Kocabas A, Gürgün A, Atıs S, Köktürk N, Çöplü L, Polatlı M, Erdinc E, Şen E, Ergan B, Yıldırım N. *Türk Toraks Derneği; KOAH Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu* 2014; 2; 13
58. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (revised 2011)
59. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138: 179-87
60. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D et al. Nocturnal noninvasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 561-6
61. Erk M. KOAH: Klinik ve Tanısal Yaklaşım. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları. İstanbul Tıp Kitabevi* (2010); 693-700
62. Kart L. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi* (2003); 1: 18-24
63. Saryal SB. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda Solunum Fonksiyon Testleri. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları* (2008); 93-106
64. Yorgancıoğlu A. Hava yolu hastalıkları. In: Fraser RS, Colman N, Müller NL; (eds) (Türktaş H (çeviri editörü)). *Synopsis of disease of the chest. 3.baskı. Ankara Güneş Kitabevi; 2006: 627-713*
65. Hansel TT, Peter JB, eds. (Kocabaş A. (çeviri editörü)). *An atlas of chronic obstructive pulmonary disease. London UK:2004; 69-115*
66. Kart L. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı'nda Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi* (2003); 1: 18-24
67. Ödev K. *Toraks Radyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2005; 343-359.*
68. Ketani LH, Lofgren R, Meholic AJ, eds. (Akman C. (çeviri editörü)). *Göğüs Radyolojisinin Esasları. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul. 2009; 55-68*

69. Alper H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Radyoloji. In Bilgiç H, Karadağ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008);107-111
70. Gülmez İ. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Patogenez, Patoloji ve Patofizyoloji. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi (2003); 1: 7-12
71. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A. Susceptibility to exacerbation in COPD. N Engl J Med 2010; 363: 1128-38
72. İlvan A. KOAH Alevlenmesinde Farmakolojik Tedavi. Solunum 2009; KOAH Alevlenmesi Ek Sayısı: 14-7
73. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2011
74. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009
75. Türk Toraks Derneği kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi uzlaşma raporu 2010.http://www.toraks.org.tr/pdf/koah_rehberi/KOAH_tum.pdf
76. Bahadori K, FitzGerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation-systematic review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2007; 2: 241-51
77. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 959-67
78. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of COPD. N Engl J Med 1995; 333: 817-22
79. Kocabaş A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Derneği 4. Kış Okulu. <http://www.toraks.org.tr>.
80. Patterson C, Maclean F, Bell C, Mukherjee E, Bryan L, Woodcock T, et al. Early warning systems in the UK: variation in content and implementation strategy has implications for a NHS early warning system. Clin Med 2011;11:424-7.
81. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. Resuscitation 2013;84:465-70.

82. Alam N, Hobbelink EL, van Tienhoven AJ, van de Ven PM, Jansma EP, NanayakkaraPW. The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient out-comes: a systematic review. *Resuscitation* 2014;85:587–94.
83. Jones M, NEWSDIG: The National Early Warning Score Development and Implementation Group. *Clin Med* 2012;12:501–3.
84. Physicians RCo. National Early Warning Score (NEWS): standardising the assessment of acute- illness severity in the NHS. Report of a working party London2012.
85. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-532.
86. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
87. Corfield AR, Lees F, Zealley I, Houston G, Dickie S, Ward K, et al. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emergency Med J* 2014;31:482–7.
88. Abbott TEF, Vaid N, Ip D, Cron N, Wells M, Torrance HDT, et al. A single centre observational cohort study of admission National Early Warning Score (NEWS). *Resuscitation*. 2015;92:89–93.
89. Farrohknia N, Castren M, Ehrenberg A, et al. Emergency department triage scales and their components: a systematic review of the scientific evidence. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011;19:42.
90. Fitzgerald G, Jelinek GA, Scott D, Gerdtz MF. Emergency department triage revisited. *Emerg Med J* 2010;27:86–92.
91. Ludikhuizen J, Smorenburg SM, de Rooij SE, de JE. Identification of deteriorating patients on general wards; measurement of vital parameters and potential effectiveness of the Modified Early Warning Score. *J Crit Care* 2012;27:424–513.
92. Kaase J, Smith G, Prytherch D, Parr M, Flabouris A, Hillman K. A comparison of antecedents to cardiac arrests, deaths and emergency intensive care admissions in Australia and New Zealand, and the United Kingdom – the ACADEMIA study. *Resuscitation* 2004;62:275–82.

93. Hogan H, Healey F, Neale G, Thomson R, Vincent C, Black N. Preventable deaths due to problems in care in English acute hospitals: a retrospective case record review study. *BMJ Qual Saf* 2012;21(9):737–45.
94. Alam N, Vegting IL, Houben E, Van Berkel B, Vaughan L, Kramer MHH, Nanayakkara PWB. Exploring the performance of the National Early Warning Score (NEWS) in a European emergency department. *Resuscitation* 90 (2015) 111–115.
95. Corfield AR, Lees F, Zealley I, Houston G, Dickie S, Ward K, et al. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emerg Med J*. 2014;31:482–7.
96. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation*. 2013;84:465–70.
97. Bilben B, Grandal L and Sovik S. National Early Warning Score (NEWS) as an emergency department predictor of disease severity and 90-day survival in the acutely dyspneic patient. *Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* (2016) 24:80.
98. NCEPOD. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Time to intervene London: NCEPOD, 2012.
99. Hillman KM, Bristow PJ, Chey T, et al. Duration of life-threatening antecedents prior to intensive care admission. *Intensive Care Med* 2002;28:1629–34.
100. Schirnhöfer L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, Buist AS. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Chest* 2007;131:29-36.
101. Varkey AB. Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:98-103.
102. Özlü T, Çetinkaya M, Öztuna F, Topbaş M, Bülbül Y. Trabzon’da 30 yaş ve üzeri nüfusta KOAH prevalansı. *Toraks Dergisi 7 Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya*. Nisan 2004; 5: TP 628.
103. Hospital Episode Statistics, Admitted Patient Care, England—2012–2013, 2013.

104. BTS. COPD: Who cares matters. National Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Audit Programme: Clinical audit of COPD exacerbations admitted to acute units in England and Wales 2014. London: BTS, 2015.
105. Luke E Hodgson, Borislav D Dimitrov, Jo Congleton, Richard Venn, Lui G Forni, Paul J Roderick. A validation of the National Early Warning Score to predict outcome in patients with COPD exacerbation. *BMJ* on September 6, 2016 1-8.
106. Jarvis S, Kovacs C, Briggs J, et al. Aggregate National Early Warning Score (NEWS) values are more important than high scores for a single vital signs parameter for discriminating the risk of adverse outcomes. *Resuscitation* 2015;87:75–80.
107. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, et al. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation* 2013; 84(4):465-70.
108. Bell MB, Konrad D, Granath F, et al. Prevalence and sensitivity of MET-criteria in a Scandinavian University Hospital. *Resuscitation* 2006;70(1):66–73.
109. Skrifvars MB, Nurmi J, Ikola K, et al. Reduced survival following resuscitation in patients with documented clinically abnormal observations prior to in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2006;70(2):215–22.
110. Roberts D, Djärv T, Preceding national early warnings scores among in-hospital cardiac arrests and their impact on survival, *American Journal of Emergency Medicine* (2017).
111. Cetinkaya F, Gulmez I, Aydın T, Ozturk Y, Ozesmi M, Demir R. Prevalence of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 189-93.
112. Güzelant A, Gündoğdu Ü, Ar C, Beliner AS, Böncü M, Padir I. Konak Sağlık Grup Başkanlığı bölgesinde yaşayan 40-69 yaş arası nüfusta kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) sıklığı araştırması. *Toraks Dergisi 7 Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Antalya* 2004; 5: TP 638.
113. Deveci F, Deveci SE, Turkoglu S, et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Elazig, Eastern Turkey. *Eur J Intern Med* 22: 172-6.
114. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Manino DM. Global burden of COPD: systemic review and metaanalysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-32.

115. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
116. Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD et al. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2: 227-83.
117. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165–85.
118. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-57.
119. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2: 627–33.
120. Jo S, Lee JB, Jin YH, Jeong TO, Yoon JC, Jun YK, et al. Modified earlywarning score with rapid lactate level in critically ill medical patients: the ViEWS-L score. *Emerg Med J:EMJ* 2013;30:123–9.
121. Tom E.F. Abbott, Hew D.T. Torrance, Nicholas Cron, Nidhi Vaid, Julian Emmanuel. A single-centre cohort study of National Early Warning Score (NEWS) and near patient testing in acute medical admissions. *European Journal of Internal Medicine* 35 (2016) 78–82.
122. Hillman KM, Bristow PJ, Chey T, Daffurn K, Jacques T, Norman SL, et al. Duration of life-threatening antecedents prior to intensive care admission. *Intensive Care Med* 2002;28:1629–34.
123. Kause J, Smith G, Prytherch D, Parr M, Flabouris A, Hillman K, et al. A comparison of antecedents to cardiac arrests, deaths and emergency intensive care admissions in Australia and New Zealand, and the United Kingdom—the ACADEMIA study. *Resuscitation* 2004;62:275–82.
124. Innocenti F, Tozzi C, Donnini C, De Villa E, Conti A, Zanobetti M, et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern Emerg Med* 2017.

125. Kuyucu T, Guclu SZ, Saylan B, et al. A cross-sectional observational study to investigate daily symptom variability, effects of symptom on morning activities and therapeutic expectations of patients and physicians in COPD-SUNRISE study. *Tuberk Toraks* 59: 328-39.
126. Singer AJ, Ng J, Thode Jr HC, Spiegel R, Weingart S, Quick SOFA. Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without Suspected Infection. *Ann Emerg Med* 2017;69:475–9.
127. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB. COPD as a Lung Disease with Systemic Consequences-Clinical Impact, Mechanisms, and Potential for Early Intervention. *COPD* 2008; 5:235-56.
128. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22:809-14.
129. Shaw J, Fothergill RT, Clark S, Moore F. Can the prehospital National Early Warning Score identify patients most at risk from subsequent deterioration? *Emerg Med J* 2017;34:533–537.
130. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62:411-15.
131. Marti S, Munoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J : Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J*, 2006. 27: p. 689-96.
132. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995. 274: p.1852-7.
133. Fruchter O, Yigla M. Cardiac troponin-i predicts long-term mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2009. 6: p. 155-61.
134. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–54.

135. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138–80.
136. Brekke PH, Omland T, Holmedal SH, Smith P, Soyseth V. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur Respir J*, 2008. 31: p. 563-70.
137. Sbiti-Rohr D, Kutz A, Christ-Crain M, Thomann R, Zimmerli W, Hoess C, Henzen C, Mueller B, Schuetz P. The National Early Warning Score (NEWS) for outcome prediction in emergency department patients with community-acquired pneumonia: results from a 6-year prospective cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e011021.
138. 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: p. 1748-55.
139. Kim S, Clark S, Camargo CA. Mortality after an emergency department visit for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2006. 3: p. 75-81.
140. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
141. Tertemiz KC, Komus N, Ellidokuz H, Sevinc C, Cimrin AH. [Mortality and factors affecting mortality in chronic obstructive pulmonary disease]. *Tuberk Toraks* 60: 114-22.
142. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population -based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-50.
143. www.tuik.gov.tr
144. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance- United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
145. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalance of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med*. 2008;19:499-504.
146. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;370:751-7.

147. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Gülbaş G, Yetkin Ö, Günen H. Göğüs Hastalıkları Servisine Yatan Hastaların Hastane Yatış Maliyetlerinin Karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2006; 7: 11-6.
148. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Mólken MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010 Dec 9;5:435-44.
149. Knaus WA, Wagner DP, Zimmerman JE: Variations in mortality and length of stay in intensive care units. *Ann Intern Med* 1993. 118: p.753-61.
150. Sun X, Hakim RB, Knaus WA: Prognosis of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
151. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2013.
152. Agusti A, Hurd S, Jones P, Fabbri LM, Martinez F, Vogelmeier C, Vestbo J, Rodriguez-Roisin R. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J.* 2013 Nov;42(5):1391-401.
153. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. Respiratory impairment and COPD hospitalisation in older persons: a competing risk analysis. *Eur Respir J.* 2012;40(1):37-44.
154. Roche N, Rabbat A, Zureik M, Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: predictors of outcome. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 112 - 7.
155. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459 – 67.
156. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000 May;117 (5 Suppl 2): 398S-401.
157. Arseven O. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. *Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları, Torax kitapları, sayı 13,Ekim 2011;135-145.*
158. Hurst JR, Donaldson GC , . Perera WR, et al. Use of Plasma Biomarkers at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Am J Respir Crit Care Med,* 2006; 174, pp. 867-74.

159. Weis N, Almdal T. C-reactive protein--can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Intern Med*, 2006;17(2):88-91.
160. Muller B, Tamm M Biomarkers in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Among the Blind, the One-Eyed Is King. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 15;174(8):848-9.
161. Nikolakopoulou S, Hillas G, Perrea D, et al. Serum angiopoietin-2 and CRP levels during COPD exacerbations. *COPD*. 2014 Feb;11(1):46-51.
162. Ermis H, Celik MR, Gulbas G, Tavli D, Aytemur ZA. Relationship between serum γ -glutamyltransferase levels and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123(3):85-90.
163. Alavi SA, Soati F, Forghanparast K, Amani H. HsCRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Iran Red Crescent Med J*. 2011 Oct;13(10):713-8.
164. Lacoma A, Prat C, Andreo F, Lores L, Ruiz-Manzano J, Ausina V, Domínguez J. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:157-69.
165. Thomsen M, Ingebrigsten TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Jama* 2013; 309(22):2353-61.
166. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006 Jan;61(1):17-22. Epub 2005 Jul 29.
167. Thorleifsson SJ, Margretardottir OB, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediktsdottir B, Janson C, Buist AS, Gislason T. Chronic airflow obstruction and markers of systemic inflammation: Results from the BOLD study in Iceland. *Respiratory Med* 2009; 103:1548-53.
168. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59:574-580.

169. Weiss ST, Segal MR, Sparrow D, Wager C. Relation of FEV1 and peripheral blood leukocyte count to total mortality. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142:493-8.
170. Grimm RH Jr, Neaton JD, Ludwig W. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and allcause mortality. *JAMA* 1985; 254: 1932-7.
171. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006; 111: 365–370.
172. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 390–396.
173. Morgan RJM, Williams F, Wright MM. An Early Warning Scoring System for detecting developing critical illness. *Clin Intensive Care* 1997;8.
174. Griffiths JR, Kidney EM. Current use of early warning scores in UK emergency departments. *Emerg Med J* 2012;29:65–6.
175. Cooksley T, Kitlowski E, Haji-Michael P. Effectiveness of Modified Early Warning Score in predicting outcomes in oncology patients. *QJM: Monthly J Assoc Physicians* 2012;105:1083-8.
176. Corfield AR, Lees F, Zealley I, Houston G, Dickie S, Ward K, et al. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emergency Med J* 2014;31:482-7.
177. Tirkkonen J, Olkkola KT, Huhtala H, Tenhunen J, Hoppu S. Medical emergency team activation: performance of conventional dichotomised criteria versus national early warning score. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:411-9.
178. Romero-Brufau S, Huddleston JM, Naessens JM, Johnson MG, Hickman J, Morlan BW, et al. Widely used track and trigger scores: are they ready for automation in practice? *Resuscitation* 2014;85:549-52.