



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN VE
ALEVLENME NEDENİYLE HASTANEYE YATIŞI YAPILAN
HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT,
TROMBOSİT/LENFOSİT, EOZİNOFİL/BAZOFİL
ORANLARI İLE C- REAKTİF PROTEİN VE BALGAM
KÜLTÜRÜNÜN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr.İSMAİL SERT
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. BAHAR ULUBAŞ

MERSİN-2019



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN VE
ALEVLENME NEDENİYLE HASTANEYE YATIŞI YAPILAN
HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT,
TROMBOSİT/LENFOSİT, EOZİNOFİL/BAZOFİL
ORANLARI İLE C- REAKTİF PROTEİN VE BALGAM
KÜLTÜRÜNÜN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr.İSMAİL SERT
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. BAHAR ULUBAŞ

MERSİN-2019

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim s¼recinde mesleki olarak bilgi ve tec¼belerinden faydalandığım ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında; yanımda olan ve sabrını, hoŐđorus¼n¼, bilgisini ve olumlu eleŐtirilerini esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr Bahar Ulubaş' a, asistanlık eğitimim s¼resince hem mesleki hem hayata dair bana kattıkları bilgi ve tec¼belerinden dolayı hocalarım Prof.Dr Sibel Naycı, Prof.Dr Cengiz Özge, Prof.Dr Mukadder Çalıkoğlu ve Doç.Dr Eylem Sercan Özg¼r' e ve rotasyonlarım sırasında eğitim s¼recime katkılarından dolayı İÇ Hastalıkları Anabilim Dalı, Anesteziyoloji Reanimasyon Anabilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Radyoloji Anabilim Dalı, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, ve hocalarıma teŐekk¼rlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda Ar. Gör. Merve T¼rkeg¼n' e teŐekk¼rlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca beraber çalıŐtıđım sevgili asistan arkadaşlarıma, göğüs hastalıkları servis ve yoğun bakım hemŐirelerine, hastane personeline teŐekk¼r ederim.

Tezimin hazırlanması s¼recinde, her konuda desteğini hissediğim Engin Ayyıldız' a ve diğer dostlarıma, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan tüm aileme sonsuz sevgi ve teŐekk¼rlerimle .

Dr. İsmail Sert

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	7
GİRİŞ VE AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	10
EPİDEMİYOLOJİ	10
RİSK FAKTÖRLERİ	12
ETYOPATOGENEZ	14
TANI	15
HASTALIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ	18
KOAH' TA AYIRICI TANI	21
KOAH'TA KORUMA VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	33
KOAH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR	34
KOAH HASTALARINDA BAŞLANGIÇ VE TAKİP DÖNEMİNDEKİ TEDAVİ ÖNERİLERİ	37
GEREÇ VE YÖNTEM	43
İSTATİSTİKSEL METOT	44
BULGULAR	45
TARTIŞMA	60
SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	67
ŞEKİLLER DİZİNİ	80
TABLolar DİZİNİ	81

ÖZET

KOAH tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbitide nedenidir. KOAH'ın akut alevlenmeleri, hastaların hastaneye yatış ve mortalitesinin en sık nedenlerinden biridir.

Bu çalışmamızdaki amacımız kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve alevlenme nedeniyle hastaneye yatışı yapılan hastalarda nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit, eozinofil/bazofil oranları ile c- reaktif protein ve balgam kültürünün prognoz ile ilişkisini saptamaktır.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları polikliniğine veya acil servisine ocak 2018 ile şubat 2019 tarihleri arasında KOAH atak ile başvuru yapıp servise yatışı yapılan 53 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid hastalıkları, sigara kullanımları (paket/yıl olarak), USOT kullanımı, NIMV kullanımı, yatış anındaki arteryel kan pH değeri, arteryel PaO₂, PaCO₂, HCO₃ ve so₂, balgam kültür sonuçları, antibiyotik tedavisi öncesi gönderilen balgam örneklerinde üreme olup olmadığı, balgam kültüründe üreyen etken, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, lenfosit sayısı, bazofil sayısı, eozinofil sayısı, CRP, yattığı bölüm (servis, yoğun bakım), yatış süresi, yatış sonrası uygulanan tedavi (antibiyotik, steroid, NIMV, oksijen, entübasyon), son bir yıl içerisindeki alevlenme sayısı, taburculuk sonrası 1 ay içerisinde acil veya göğüs hastalıkları polikliniğine KOAH atak nedeniyle başvurusunun olup olmadığı ve sayısı, taburculuk sonrası 1 ay içerisinde exitus durumları kaydedildi.

Bu retrospektif çalışma 53 hasta ile yapıldı. Hastaların genel yaş ortalaması 65,5±8,4 yıl idi. Hastanede yatış sırasında takip ve tedavisi yapılan 53 hastadan 2 'i exitus olmuştur. NLR, PLR, EBR, CRP ve balgam kültür sonuçları taburculuktan 1 ay sonra atak geçirenler ve geçirmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. CRP ile son 1 yıldaki alevlenme sayısı arasında, zayıf ($r = -0,392$), negatif doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı. ($p < 0,05$).

Çalışmamızda KOAH alevlenme ile başvuran ve hastaneye yatışı yapılan hastalarda NLR, PLR, EBR ve CRP düzeyleri ile prognoz arasında anlamlı ilişki

tespit edilmemiş olup bu parametreler prognoz belirteçleri olarak kullanılmaya uygun bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarını, KAOH'ın heterojen ve farklı fenotiplere sahip bir hastalık olması, tek merkezde yapılmış olması ve hasta sayısının yetersiz olması etkilemiş olabilir. Bu nedenle konuyla ilgili daha çok ve kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, eozinofil-bazofil oranı, CRP, Mortalite, prognoz.



ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important cause of mortality and morbidity worldwide. Acute exacerbations of COPD are one of the most common causes of hospitalization and mortality.

The aim of this study was to determine the relationship between patients which had done hospitalization due to exacerbation with chronic obstructive pulmonary diseases and neutrophil / lymphocyte, platelet / lymphocyte, eosinophil / basophil ratios and c-reactive protein and sputum culture.

Fiftythree patients with exacerbations of COPD who admitted to Mersin University Medical Faculty's the Chest Diseases Outpatient Clinic or Emergency Department between January 2018 and February 2019 were included in the study.

Age, sex, comorbid diseases, cigarette use (as package / year), USOT use, NIMV use, arterial blood pH at the time of hospitalization, arterial PaO₂, PaCO₂, HCO₃ and so₂, sputum culture, antibiotic treatment, neutrophil count, platelet count, lymphocyte count, basophil count, eosinophil count, CRP, hospitalizations(service, intensive care), hospitalization time, The numbers of exacerbation, patients who applied to the emergency or chest diseases clinic within 1 month due to COPD exacerbation after discharge, exitus cases within a month after discharge at the last year were recorded.

This retrospective study was conducted with 53 patients. The mean age of the patients was 65.5 ± 8.4 years. Two of 53 patients who were followed-up and treated during hospitalization died. NLR, PLR, EBR, CRP and sputum culture results did not show statistically significant difference between those who had and who did not have attacks 1 month after discharge. There was a weak ($r = -0.392$), negative linear and statistically significant correlation with CRP and the number of exacerbations in the last year ($p < 0.05$).

In our study, no significant relationship was found between prognosis and NLR, PLR, EBR and CRP levels in patients admitted with COPD exacerbation

and these parameters were not suitable for use as prognostic markers. This may be due to the fact that the study was conducted in a single center and the number of patients was insufficient. It may also have been effective in the fact that COPD is a heterogeneous disease and has different phenotypes. Therefore, more studies are needed on this subject.

Keywords: Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, eosinophil-basophil ratio, CRP, Mortality, prognosis.



GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır¹.

KOAH, tüm dünyada en önde gelen morbidite ve mortalite sebebidir. Bu nedenden dolayı önemli boyutlarda ve giderek artan ekonomik ve sosyal yükü sebep olmaktadır. Küresel olarak her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH' tan ölmektedir. Sağlık Bakanlığı "Ulusal Hastalık Yüğü (UHY)" verilerine göre ölüm nedenleri arasında Türkiye' de 3. Sıradadır.

FEV1, alevlenme sayısı ve şiddeti, hastane yatış sıklığı, ileri yaş, uzun süreli oksijen tedavisi ve komorbiditeler hastalığın prognozunu etkileyen faktörlerdir. Komorbid hastalıklar, KOAH 'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Hastanede kalış süresi ile ilgili olarak, KOAH hastalarında, uzun süreli kalış süresinin (11 günden daha uzun) iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, diyabet ve inme gibi komorbiditelere sahip olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Alevlenmeler KOAH' a bağlı sık acil başvurusu, hastaneye yatış ve mortalitenin en önemli nedenidir. Sık alevlenmeler ve hastane yatışları hastanın prognozunun dahada kötüleşmesine ve büyük bir ekonomik yükede yol açmaktadır. Bu nedenle hastalığın, hastanede yatış ve taburculuk sonrası prognozunu belirleyecek; hasta yatışını takiben, kolayca elde edilebilecek olan biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. KOAH' ın sistemik bir hastalık olarak algılanışı arttıkça, biyobelirteç keşiflerinde daha çok kan örneğine önem verilmeye başlanmıştır Bugüne kadar biyobelirteçlerle ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda farklı farklı sonuçlar elde edilmiştir, bunun nedeni KOAH 'ın heterojen ve farklı fenotiplere sahip bir hastalık olması olabilir. Bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmamızdaki amacımız, KOAH akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatışı yapılan hastalarda Nötrofil/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit, Eozinofil/Bazofil oranları ile C- reaktif protein ve balgam kültürünün prognoz ile ilişkisini belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır¹. KOAH terimi çok genel olabilir, çünkü kronik bronşitin solunum yolu anormallikleri ve amfizemdeki parankimal akciğer dokusunun periferik kaybı muhtemelen farklı genetik kökenli farklı hücresel ve patofizyolojik değişikliklerden kaynaklanmaktadır².

En yeni Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) kılavuzları KOAH' ı "genellikle ilerleyici olan, hava yollarında ve akciğerlerde zararlı partiküllere veya gazlara karşı artan kronik enflamatuvar yanıtla ilişkili, sürekli hava akımı sınırlaması ile karakterize ortak, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlamaktadır. Ataklar ve komorbiditeler hastalığın şiddetine katkıda bulunur³.

EPİDEMİYOLOJİ

Yüksek KOAH prevalansı, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. 2015 yılında, KOAH her iki cinsiyet için de küresel standardize edilmiş ölüm oranları arasında üçüncü sırada yer almıştır. ve yaklaşık 3 milyon insan bu hastalıktan ölmüştür⁴.

KOAH' ın prevalansı ve hastalık yükünün, yoksulluk, sağlıkta eşitsizlik ve bunların sonucu olarak risk faktörleriyle (tütün dumanı, iç ortam hava kirliliği ve mesleki maruziyet) sürekli karşılaşma ve sağlık hizmetlerine ulaşım yetersizliği nedeniyle önümüzdeki yıllarda artmaya devam edeceği öngörülmektedir. KOAH kaynaklı ölümlerin yaklaşık% 90'ı düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir⁵. 2010 yılında küresel hastalık yüküne en çok neden olan hastalıklar sıralamasında KOAH 9. sırada yer almıştır. Bölgesel olarak prevalansta farklılıklar çok olmamakla birlikte, Amerika'da en yüksek prevalans 2010'da yaklaşık % 15 civarında bulunmuş. Ancak son 20 yılda sıklığında bütün

bölgelerde artış gözlenmiştir. 1990-2010 yılları arasında en yüksek artış Doğu Akdeniz (% 119) ve Afrka (%102) bölgelerinde gerçekleşmiştir⁶.

Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) metodolojisi kullanılarak 2004 yılında Adana' da yapılan prevelans çalışmasında 40 yaş üstü hastalarda sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevelansının %19.1 (erkeklerde %28.3, kadınlarda %10.3) olduğu tespit edilmiştir⁷.

Komorbidite ve Mortalite

Komorbidite terimi, bir hastalığın klinik seyri sırasında var olan veya oluşabilecek herhangi bir ek kliniğin varlığı olarak tanımlanmıştır⁸.

KOAH ile ilgili yapılmış gözlemsel bir çalışmada, neredeyse tüm katılımcıların (% 97,7) bir veya daha fazla komorbid hastalığı olduğu ve neredeyse % 54'ünde en az dört hastalık olduğu bildirilmiştir⁹.

KOAH' a eşlik eden, en sık görülen komorbiditeler; kardiyovasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar, pulmoner hipertansiyon, osteoporoz, iskelet kası disfonksiyonu, anksiyete/depresyon, bilişsel bozukluk, gastrointestinal hastalıklar, astım, bronşektazi ve akciğer kanseri gibi hastalıkları içerir¹⁰. Komorbid hastalıklar, KOAH' ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkiler. Hastanede kalış süresi ile ilgili olarak, Wang ve ark, akut bir alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan KOAH hastalarında, uzun süreli kalış süresinin (11 günden daha uzun) iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, diyabet ve inme gibi komorbiditelere sahip olması ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹¹.

Her ne kadar KOAH ile komorbiditeleri arasındaki mekanik bağlantılar hala tam olarak anlaşılmamış olsa da, bazı potansiyel belirleyiciler öne sürülmüştür¹². Örneğin yaşlanma, çok sayıda kronik durumun gelişme olasılığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir¹³. Yaşla ilişkili hastalıkların çoğunluğu kronik, düşük dereceli sistemik enflamasyon ile karakterize bir sürecin sonucudur¹⁴. Hem KOAH hem de majör komorbiditelerin patogenezindeki rolü nedeniyle sistemik inflamasyon, en muhtemel bağlantı olarak varsayılmaktadır¹⁵.

RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH; genetik duyarlılıkla, çevresel uyaranlara maruziyet arasında karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır¹⁶. Dünyada KOAH' ın ana nedeni tütün kullanımudur. Sigara, önde gelen risk faktörüdür, ancak ağır sigara içicilerin bile yaşamları boyunca %50'sinden azında hastalık gelişir. Her ne kadar genetik faktörler sigara içicilerde KOAH gelişme riskini değiştirmede bir rol oynasalarda, süreçte etkili diğer risk faktörleri bulunabilir. Örneğin, cinsiyet bir kişinin sigaraya başlayıp başlamamasını veya bazı mesleki ve çevresel maruziyetlere uğrayıp uğramamasını etkileyebilir, sosyoekonomik durum, doğum ağırlığıyla ve dolayısıyla hastalık gelişimine duyarlılığı etkileyen akciğer büyüme ve gelişimi ile bağlantılı olabilir. Daha uzun yaşam beklentisi yaşam boyu risk faktörlerine daha büyük maruziyete yol açabilir¹. Nitekim benzer sigara içme öyküsüne sahip iki kişiden sadece birinde KOAH gelişmesi, hastalığa genetik eğilimdeki farklılıklar ve kişilerin içinde buldukları sosyal ve ekonomik koşullara bağlı olduğunu göstermektedir.

Kalıtsal faktörler

KOAH ile bağlantılı en iyi bilinen genetik faktör KOAH' ılı hastaların % 1-3'ünde ortaya çıkan serin proteaz $\alpha 1$ antitripsin eksikliğidir. Bu enzimin düşük konsantrasyonlarına sahip olmak, özellikle sigara veya diğer maruziyetlerle birlikte, panlobüler amfizem riskini artırır¹⁷. Büyüme faktörü $\beta 1$ ¹⁸ tümör nekroz faktörü α ¹⁸ ve mikrozomal epoksit hidrolaz 1'i kodlayanlar dahil olmak üzere birçok gen COPD'de gösterilmiştir¹⁸.

Tütün dumanı

Dünyada tütün dumanı, KOAH' ın en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. DSÖ, yüksek gelirli ülkelerde, KOAH mortalitesinin % 73' ünün sigara içimi ile ilgili olduğunu, % 40'ının düşük ve orta gelirli ülkelerde sigara içimi ile ilgili olduğunu tahmin etmektedir. Bu ilişki genlerden oldukça fazla etkilenir çünkü sigara içen herkeste KOAH gelişmediği görülmüştür. Ancak son zamanlarda sigara içenlerin çok daha yüksek bir kısmında yaklaşık % 50 kadarında KOAH geliştiği belirtilmiştir.

Mesleki toz, buhar ve dumanlar

KOAH' lı birçok kişi için işyerinde çeşitli tozlara, kimyasal maddelere, buharlara ve dumanlara maruz kalmak bir risk faktörüdür. Toz ve dumanlara mesleki maruziyet, düşük ve orta gelirli ülkelerde, risk faktörü olarak yüksek öneme sahiptir. ABD'de yapılan bir çalışmada KOAH gelişiminde mesleki maruziyetin katkısının %19.2 olduğu, bu değer in sigara içmeyenlerde %31.1 olduğu bildirilmiştir¹⁹.

Organik ve inorganik tozlar, kimyasal ajanlar ve buharları içeren mesleki maruziyetler, KOAH için önemi yeterince kavranmamış risk faktörleridir. ATS, mesleki maruziyetlerin KOAH ile ilişkili solunumsal semptomlar veya fonksiyonel bozulmadan %10-20 oranında sorumlu olduğunu bildirmiştir²⁰. Açık ateşte veya iyi çalışmayan sobalarda yakılan odun, tezek, bitki kökleri ve kömür yüksek düzeyde iç ortam hava kirliliğine yol açabilir. Giderek artan kanıtlar iyi havalanmayan evlerde ısınma veya yemek pişirme amacıyla kullanılan biyomas yakıtların yol açtığı iç ortam hava kirliliğinin KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar insan evlerinde ısınma ve yemek pişirme amacıyla biyomas yakıt ve kömür kullanmakta ve bu durum risk altındaki popülasyonun ne kadar büyük olduğunu göstermektedir²¹.

Yaş ve Cinsiyet

Yaşla birlikte, KOAH prevalansı, morbidite ve mortalite artmaktadır. Ancak, sağlıklı bir yaşlanmanın KOAH' a yol açıp açmayacağı, veya yaşın sadece yaşam boyu maruziyetlerin toplamını mı yansıttığı henüz iyi bilinmemektedir. Geçmişte yapılan çalışmalarda KOAH' ın prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmişken, günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda muhtemelen tütün kullanma şeklindeki değişime bağlı olarak her iki cinsiyette eşit hale geldiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda kadınların tütün dumanına daha duyarlı olduğu ve eşit miktarda sigara içmelerine karşın erkeklere göre kadınlarda daha şiddetli hastalık geliştiği bildirilmiştir¹.

Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, KOAH' ın gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Erken yaşta enfeksiyona maruz kalmak, bir kişiyi bronşektazi veya

solunum yolu duyarlılığındaki değişime neden olabilir. KOAH alevlenmelerinin çoğu, bakteriyel veya viral enfeksiyonlarla ilgilidir²².

Astım ve hava yolu hiperreaktivitesi

Çalışmalarda, yetişkin astımlılarda zaman içinde KOAH gelişme riskinin, astımı bulunmayanlara göre 12 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Astımlı çocuklarda akciğer büyümesindeki azalma oranını inceleyen bir çalışmada bu çocukların erken yetişkinlik döneminde %11 oranında KOAH ile uyumlu akciğer fonksiyon bozulması geliştiği bildirilmiştir²⁰.

Sosyoekonomik ve ilgili faktörler

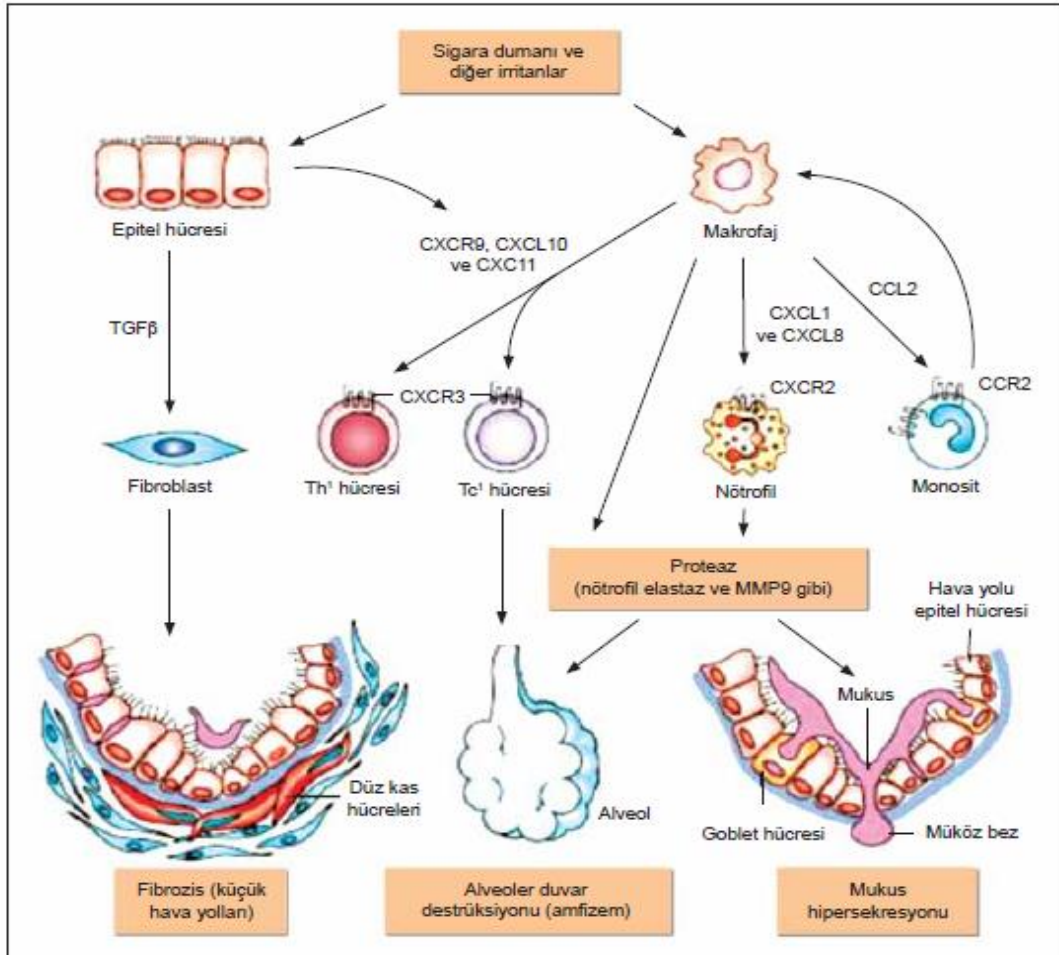
Sosyoekonomik durumu düşük popülasyonda, KOAH ve komplikasyonlarının görülme sıklığı, sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlara göre daha yüksektir²³.

ETYOPATOGENEZ

KOAH' ta hava yolu obstrüksiyon patogenezi multifaktöryeldir. En önemli patofizyolojik mekanizma inflamasyon, proteaz-antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stres sayılabilir. Bu enflamatuar yanıtta yer alan baskın hücreler CD8 + lenfositler, nötrofiller ve makrofajlardır. solunum yolu epitelinden ve makrofajlardan salınan mediatörlerin etkisiyle KOAH' ın karakteristik bulgusu olan mukus hipersekresyonu, elastik kollajenin proteolitik yıkımı, hava yolu düz kaslarında fibroze yol açan irreverzibl ve reverzibl olaylar dizisidir²⁴. (Şekil 1) Hastalığın gelişimindeki en önemli risk faktörü sigaranın etkisi ile meydana gelen inflamasyondur²⁵. Solunum yoluyla alınan zararlı gaz ve partiküller (tütün, biyomass, yakıt dumanı, mesleki toz, dumanlar vb.) akciğerlerde inflamatuvar cevap oluşturur. Oluşan kronik inflamatuvar yanıt, parankimde doku harabiyetine (amfizem) ve fizyolojik doku tamir ve savunma mekanizmalarında bozulmaya (küçük hava yollarında fibrozis) yol açabilir. Bu patofizyolojik süreç akciğerlerde hava hapsine ve ilerleyici hava akımı kısıtlamasına neden olur²⁶.

KOAH, solunum yollarının, alveollerin ve mikrodamarların sıklıkla gelişen bir inflamatuvar hastalığıdır. Bu yönlerden hangisinin önlenbilir ve tedavi edilebilir olduğu tartışılmaktadır. Hastalık süreci, küçük hava yollarının yeniden

şekillenmesi ve 1 saniyede zorlu ekspiratuar volümün (FEV1) kademeli olarak azalmasına, ekspirasyonda yetersiz akciğer boşalması ve ardından statik ve dinamik hiperinflasyonun ortaya çıkmasıyla sonuçlanan parankimin amfizematöz yıkımı, bunun sonucunda akciğerde elastikiyet kaybıdır²⁷.



Şekil 1. KOAH' ta Fizyopatoloji²⁸

TANI

KOAH tanısı kronik nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları olan ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü olanlarda akla gelmelidir. Hastalığın en önemli semptomu nefes darlığıdır. Spirometrik inceleme, KOAH düşünülen her olguda kesin tanı için kullanılmalıdır. KOAH 'ın semptomlarına sahip, çevresel ve mesleki risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan kişilerde, bronkodilatatör ilaç

verilmesini takiben ölçülen solunum fonksiyon testinde kalıcı ekspiratuar hava akımı kısıtlılığının gösterilmesi ile tanı konur. Tanı için inhaler yolla 400 mcg salbutamol verildikten sonra, yaklaşık 15-20 dk sonra ölçülen FEV1/FVC oranı % 70 'ten küçükse, hava akımı obstrüksiyonu doğrulanır²⁰. Unutulmamalıdır ki persistan hava akımı kısıtlılığı sadece KOAH' ta değil, ağır astımda da görülebilir. Bu nedenle tanının doğruluğu iyi bir öykü ve tekrarlayan spirometrelerde gösterilen kalıcı hava akımı obstrüksiyonu ile netleştirilmelidir¹. KOAH' ta yetersiz tanı önemli bir sorundur ve hastaların %60-85'i halen tanı almamış durumdadır.

.Astım Ayırıcı tanıda ilk akla gelmesi gereken hastalıktır²⁹. Ayrıca; nefes darlığı yapan kardiyovasküler hastalıklar, bronşektazi, pulmoner tromboemboli, interstisyel akciğer hastalıkları, nöromusküler hastalıklar ve obezite gibi diğer durumlar da düşünülmelidir.

SEMPTOMLAR

KOAH' a özgü semptomlar günlük değişkenlik gösteren kronik progresif nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarmadır. KOAH' ta semptomlar gün içinde en fazla sabah saatlerinde daha yoğun hissedilmekte ve günden güne değişkenlik gösterebilmektedir³⁰.

Risk faktörlerine maruz kalan kişilerde; kronik öksürük ve balgam çıkarma, hava akım kısıtlanması gelişiminden yıllar önce ortaya çıkabilir. Bu semptomlarla başvuran, özellikle KOAH için risk faktörlerine maruziyeti olan kişilere spirometre yapılması gerekir. Kronik öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları olmaksızın da hava akım kısıtlanması olabilir. Bu hastaların bir kısmında kronik yakınmalar varken, bazı hastalar ilk akut alevlenmeye bağlı yakınmalarla gelebilmektedir²¹.

Nefes darlığı

KOAH' ta başlıca semptomdur. Kronik ve ilerleyici nefes darlığı hastayı doktora başvurmaya yönlendiren en önemli belirtidir. Hırıltılı solunum ve göğüste sıkıntı hissi günden güne veya gün içinde değişebilen semptomlardır.

Öksürük

KOAH etyolojisinde yer alan zararlı gaz ve partiküllere havayollarının ilk cevabı öksürüktür. Başlangıçta aralıklarla ve non-produktif iken, daha sonra her gün olan bir yakınma haline gelebilir. Kronik kuru öksürük olabilir. Hastanın doktora başvurduğu süreçte produktif nitelik kazanabilir.

Balgam çıkarma

KOAH olgularında, hava akım kısıtlaması ile birlikte balgam genelde yapışkan, çıkartılması zor, mukoid niteliktedir. Hava akım kısıtlanması olmaksızın birbirini izleyen iki yıl ve özellikle kış aylarında 3 ay ya da daha fazla süreyle balgam çıkarma ve öksürüğün varlığı klinik olarak "kronik bronşit" olarak tanımlanır³¹.

DİĞER SİSTEMİK YAKINMALAR

Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı hastalığın ileri döneminde görülebilir. KOAH' ta bu bulgular prognostik olarak önem taşır³². ve KOAH' a özgü olmayan bu bulgular başka hastalıkları da (akciğer kanseri, tüberküloz vb.) işaret edebilir. Bacaklarda ödem ve şişlik olması sağ kalp yetersizliği (kor pulmonale) geliştiğini gösteren bir bulgu olabilir. Depresyon ve anksiyete mutlaka dikkate alınmalıdır, çünkü KOAH' lı hastalarda bu semptomlar sık görülebilmektedir³³.

FİZİK MUAYENE

KOAH' ta hastalığın değerlendirilmesinde önemlidir ancak, belirgin bozulma oluncaya kadar, hava akım kısıtlanmasına ait fizik muayene bulgusu ortaya çıkmaz³⁴. İncelemede; göğüs ön-arka çapında artma, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, büyük dudak solunumu, alt kostalarda paradoksik hareket, pretibiyal ödem, boyun venöz dolgunluğu, kaşeksi, siyanoz görülebilir. Palpasyonda; perküsyonda hipersonorite hepatojuguler reflü, saptanabilir. Oskültasyonda; solunum seslerinin şiddetinde azalma, ekspiryumda uzama, ciddi hava yolu obstrüksiyonunda solunum sesleri tamamen duyulmayabilir. (sessiz akciğer)

GÖRÜNTÜLEME

Akciğer grafisi

PA (posterior-anterior) akciğer grafisindeki aşırı havalanma bulguları KOAH' ı destekleyebilir, ancak tanı koydurucu değildir. Aşırı havalanmanın varlığı halinde diyafram kubbesi düzleşir, damla kalp görünümü saptanabilir periferde damar gölgeleri silikleşmiştir. PA akciğer grafisi KOAH' ta tanı amacıyla kullanılmaz .daha çok alternatif tanıların dışlanması ve eşlik eden komorbid hastalıkların (fibrozis, bronşektazi, plevral hastalıklar, kalp hastalıkları, kifoskolyoz vb.) saptanması için kullanılabilir.

HASTALIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ

KOAH' ta değerlendirme; hastalık şiddetini, hastalığın sağlık durumu üzerine etkilerini, gelecekteki riskleri (alevlenmeler, hastaneye yatış, ölüm) belirlemeyi amaçlamaktadır. Değerlendirmenin sonucuna göre tedaviye yön verilmesi gerekir. Bu nedenle değerlendirme; semptomların mevcut düzeyi, spirometrik olarak hastalık ağırlığı, alevlenme riski ve komorbiditelerin varlığının belirlenmesini içermelidir.

Semptomların Değerlendirilmesi

“Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi AraştırmaKonseyi” (Modified Medical Research Council, mMRC) nefes darlığı skalası (Tablo 1), KOAH' ta nefes darlığı düzeyini ölçmede kullanılır. mMRC, mortalite riski ve sağlık durumu ile ilişkilidir³⁵.

Tablo. 1 Mmrc Nefes Darlığı Skalası³⁶

Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşlarıma 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 darlığım oluyor.

COPD Assessment Test-(CAT) KOAH Değerlendirme Anketi

KOAH' ta kullanılan bu test 8 parametreyi değerlendirerek sağlık durumunun etkilenmesini ölçmektedir. (Tablo 2) Testte yer alan sorular hastalığın günlük yaşama, sağlık durumuna etkilerini belirlemeyi saęlar³⁷.

Tablo 2. COPD Assessment Test-(CAT)³⁷

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 hiç çekinmiyorum
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

Spirometrik Değerlendirme

Spirometrede zorlu vital kapasiteyi (FVC), bu manevranın 1.saniyesinde ekshale edilen hacmi (FEV1) ölçmeli ve FEV1/FVC oranı hesaplamalıdır. Ölçümler yaş, boy, cins ve ırka göre referans değerlerle karşılaştırarak deęerlendirilmelidir³⁸. Uygulama şekli olarak önerilen 400 mcg salbutamol, 160 mcg ipratropium veya her ikisinin kombinasyonudur. kısa etkili beta-2 agonist verildikten yaklaşık 15 dakika sonra veya kısa etkili antikolinerjik ya da kısa etkili beta-2 agonist-kısa etkili antikolinerjik kombinasyonu uygulandıktan yaklaşık olarak 30-45 dakika sonra solunum fonksiyon testi tekrarlanıp FEV1 ölçümü yapılır. (Tablo 3) Postbronkodilatör olarak ölçülen FEV1/FVC <%70 olması hava akım kısıtlanması olduğunu gösterir.

Tablo 3. Bronkodilatör sonrası FEV1'e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi

GOLD	Spirometri (bronkodilatör sonrası)
I: Hafif	FEV1 \geq %80 (beklenenin)
II: Orta	%50 \leq FEV1 <%80(beklenenin)
III: Ağır	%30 \leq FEV1 <%50(beklenenin)
IV: Çok ağır	FEV1 <%30 (beklenenin)

Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi

Alevlenme; hastanın solunum yolu semptomlarında günlük gözlemlenen normal değişikliğin ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açan bir kötüleşme ile karakterize akut durum olarak tanımlanmaktadır. Alevlenme riskinin belirlenmesi için üç farklı yaklaşım kullanılabilir. Birincisi; GOLD spirometrik sınıflandırması ile yapılır, GOLD Evre 3 ve 4 alevlenme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. İkincisi; hastanın alevlenme öyküsüne göre eğer son bir yılda 2 veya daha fazla alevlenme geçirdiyse o zaman risk yüksektir. Üçüncü yaklaşımdaysa; son bir yılda alevlenme nedeniyle hastaneye yatış olduysa alevlenme riski yüksektir. Sık alevlenmenin (yılda 2 veya daha fazla alevlenme) başlıca belirleyicisi daha önce tedavi edilen alevlenmelerdir. Hava akım kısıtlanmasında artış; alevlenme sıklığı ve mortalite riskini artırmaktadır³⁹.

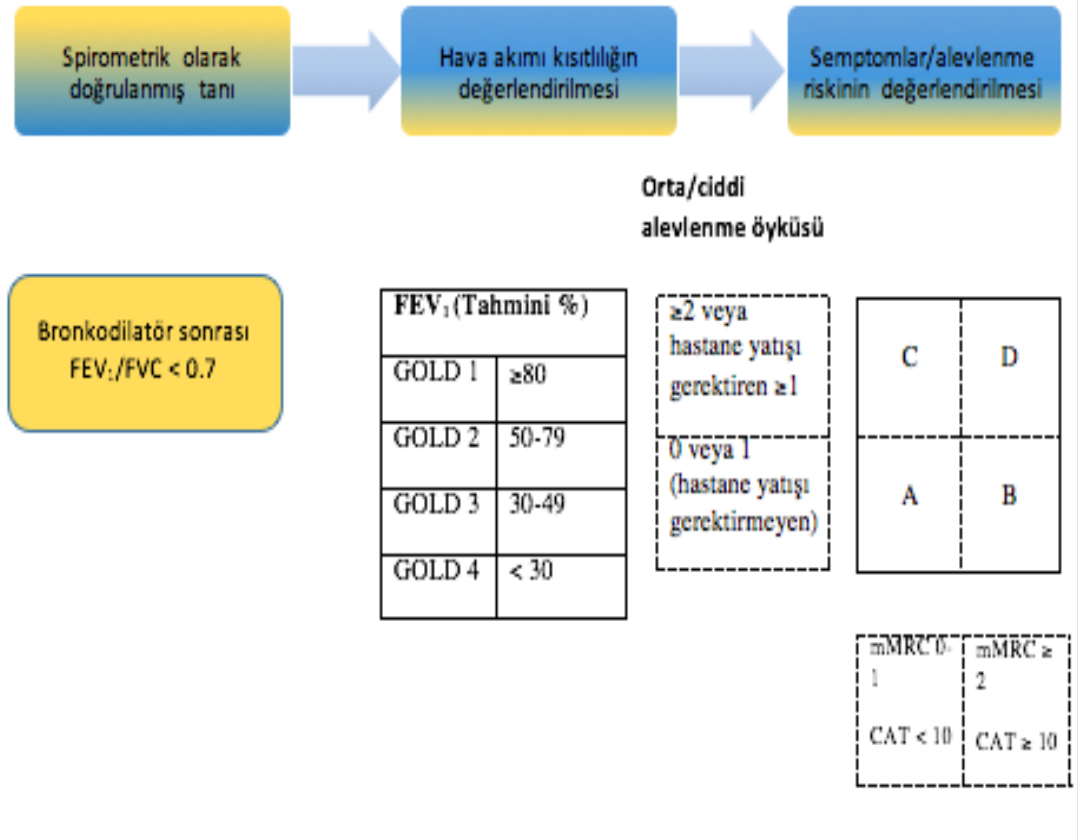
GOLD spirometrik sınıflandırmasına göre hava akım kısıtlanması arttıkça alevlenme, hastaneye yatış ve mortalite sıklığı artar. (21,36) GOLD Evre 2 hastaların %20'si antibiyotik ve sistemik steroid tedavisi gerektiren sık alevlenme gösterebilir⁴⁰. GOLD Evre 3 ve 4'de ise alevlenme riski belirgin olarak artmaktadır.

KOAH' ta Birleşik Değerlendirme

Birleşik değerlendirme için mMRC dispne ölçeği veya CAT testi kullanılarak semptomlar belirlenir. Böylece hastalar daha az semptoma sahip olanlar (A ve C grupları) ve daha çok semptoma sahip olanlar (B ve D grupları) olarak sınıflandırılır. Daha sonra alevlenme riski değerlendirilir; A ve B grupları

düşük alevlenme riskini ve C ve D grupları yüksek alevlenme riskine sahip hastaları tanımlar. (Tablo 4)

Tablo 4. KOAH' ta Birleşik Değerlendirme^{1,20}



KOAH' TA AYIRICI TANI

KOAH' ın ayırıcı tanısında ilk akla gelmesi gereken hastalık astımdır. Kronik astımı olan bazı hastaların KOAH' tan kesin olarak ayırımı zordur. Bir hastada hem astım hem de KOAH birlikte olabilir. Astımda çoğunlukla hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşümlüdür. Öteyandan ağır kontrolsüz astımda fiks hava yolu obstrüksiyonu gelişebilir. Son yıllarda her iki hastalığın birlikte oluşu astım KOAH Overlap (AKO) olarak tanımlanmıştır. Başka hastalıklarda benzer yakınmalar, bulgular ve spirometre sonuçları olabilir. Ayrıca KOAH' a benzer semptom ve bulgulara yol açan hastalıklar KOAH tanısı olan bir hastada, eş zamanlı olarak bulunabilir. KOAH ile benzer yakınmalara neden olan diğer hastalıklar; bronşektazi, konjestif kalp yetersizliği, tüberküloz, obliteratif bronşiyolit, bronkopulmoner displazidir^{21,36} (Tablo 7)

Astım

Trakeobronşiyal ağacın çeşitli uyaranlara (toz, polen) artmış cevabı sonucunda tekrarlayan, reversibl havayolu obstrüksiyonuna yol açan bir hastalıktır. Nöbetler halinde gelen hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük gibi semptomlarla tanı konulabilir. KOAH ise reverzibl olmayan, genellikle ilerleyici ve akciğerin iritan partikül ve gazlara anormal inflamatuvar cevabı ile seyreden hava yolu hastalığıdır. Yakınmaların tekrarlayıcı değil ilerleyici karakterde olması, belirgin sigara öyküsünün olması, atopi öyküsünün yokluğu, geç başlangıçlı olması ve hava yolu darlığının tam olarak geri dönüşümlü olmaması ile astımdan ayrılır³⁶. (Tablo 5) Ülkemizde astımlı hastaların ¼'ünün halen veya geçmişte sigara içicisi olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda persistan hava akımı kısıtlanması gelişebilir ve hastalar KOAH' tan ayırt edilemeyebilir. Öteyandan FEV1 değerinde klinik olarak anlamlı reverzibilite (> %12 ve > 200 mL) KOAH' ta da tespit edilebilir. Bazı hastalara astım ve KOAH'ın birlikte bulunabileceği de (AKOS) unutulmamalıdır.

Tablo 5. Astım KOAH arasındaki klinik farklar³⁶

	Astım	KOAH
Başlangıç yaşı	Genelde <40 yaş	Genelde >40 yaş
Sigara öyküsü	Daha az önemli	Genelde >10 paket yılı
Balgam	Sık değil	Sık
Allerji	Sık	Sık değil
Hastalık seyri	Stabil	İlerleyici
Spirometri	Genelde normale döner	İyileşme olabilir, ancak asla normale dönmez
Semptomlar	Aralıklı ve değişken, gece/sabaha karşı kötüleşebilir.	Kalıcı, progresif

Bronşektazi

Bronşektazi; inflamasyon, infeksiyon, mukosilyer sistem hasarı ve bunu izleyen bronş duvar hasarı kısır döngüsü sonucu hava yollarının kalıcı ve ilerleyici dilatasyonu olarak tanımlanmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bronşektazi farklı iki hastalık olmakla birlikte, aralarında örtüşen ve zıtlık gösteren özellikleri mevcuttur. (Tablo 6) Her iki hastalık da ileri yaşlarda görülmekte,

öksürük, balgam yakınmaları ile sıklıkla karşılaşılmakta ve her iki hastalıkta da hava yolu obstrüksiyonu saptanmaktadır. Bronşektazi genellikle post enfeksiyöz ya da sistemik hastalıklara bağlıdır, sıklıkla gram negatif bakteriler ya da tüberküloz dışı mikobakterilerle kolonizedir. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. KOAH ise genellikle sigara içimi ile ilişkilidir, Bronşektazi ve KOAH arasında nedensel ilişki olup olmadığı bilinmemekle birlikte, son yıllarda her iki hastalığın birlikte görülebileceğini gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır⁴¹.

Tablo 6. KOAH ve Bronşektazinin Farklı Özellikleri⁴²

Özellikler	KOAH	Bronşektazi
Başlangıç yaşı	Orta yaşlarda başlar	Hayatın herhangi bir yaşında ortaya çıkabildiği gibi yaşlı kadınlarda sık
Cinsiyet	Erkeklerde daha fazla	Kadınlarda daha fazla
Semptomlar	Öksürük, balgam çıkarma, dispne	Bol miktarda balgam çıkarma ve kronik öksürük
Etyoloji	Ev içi ve ev dışı zararlı partikül ve gaz inhalasyonu, sigara veya diğer duman türlerine maruziyet öyküsü	Genel olarak, bakteriyel enfeksiyon ile ilişkili olup postenfeksiyöz nedenler, genetik, immün ve idiyomatik nedenler
Fizik muayene	Solunum seslerinin şiddetinde azalma, ekspiryumda uzama, ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer, hışıltılı solunum (wheezing), ronküsler, raller duyulabilir	Raller (hastaların %70), wheezing (%34) ronküsler (%44)
SFT	Postbronkodilatör olarak ölçülen FEV ₁ /FVC <%70 olması hava akım kısıtlanmasını gösterir. I: Hafif FEV ₁ ≥%80 II: Orta %50 ≤ FEV ₁ <%80 III: Ağır %30 ≤ FEV ₁ <%50 IV: Çok ağır FEV ₁ <%30 (beklenenin)	Obstrüktif hava yolu paterni gösterir ve FVC normal veya azalmış, FEV ₁ azalmış, FEV ₁ /FVC oranı azalmıştır.
Radyolojik özellikler	Hiperlüksensi, hiperenflasyon, hava yolu dilatasyonu	Bronşiyal dilatasyon ve bronş duvar kalınlaşması
Prognoz	İlerleyici (alevlenmelerle birlikte)	Hastalığın heterojen doğası nedeniyle değişken
Bakteriyel kolonizasyon	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , tüberküloz dışı mikobakteriler

Konjesif kalp yetmezliği

Hastanın ana şikayeti akciğerdeki konjesyona bağlı gelişen nefes darlığıdır. Ortopne ve paroksizmal gece dispnesi (daha spesifik) görülür. Akciğer bazallerinde duyulan ince raller, PA grafisinde kardiyomegali (olmazsa olmaz), SFT' de genellikle obstrüksiyon olmayı Restrik iyon olması ayırımında önemlidir. Ekokardiyografi ile sistolik, diastolik fonksiyonlar değerlendirilebilir.

Obliteratif bronşit:

Sıklıkla viral enfeksiyonlar ve toksik gaz inhalasyon sonucunda gelişir. Organ transplantasyonu, kollajen vasküler hastalıklar, malign hastalıklar ve ilaç reaksiyonu sonrası da gelişebilir. Bronşiollerdeki akut inflamasyonun rezorbe olmadığı hallerde kısmen ya da tamamen obstrüksiyon yapacak şekilde lümen içine doğru granülasyon dokusu ve peribronşiyal fibrozis gelişmektedir. Akciğer grafisinde hiperinflasyon bulguları nodüler gölgeler, fokal atelektazi alanları pnömonik infiltrasyon bulguları saptanabilir. Kronik olgularda akciğer biyopsisi kesin tanıyı koydurur. Hastanın genç yaşlarda olup sigara içmemesi tanıyı destekler^{43,44}.

Tüberküloz(TB)

Klinik bulgularla birlikte akciğer grafisindeki lezyonla TB'den şüphelenilen hastanın balgamında ARB görülmesi ya da Löwenstein Jensen ya da BACTEC besiyerinde mikroorganizmanın üretilmesi ya da patolojide kazeifikasyon nekrozu olan granülom görülmesi tanı koydurucudur.

Tablo 7. KOAH' in Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar³⁶

Tanı	Hastalık Özellikleri
Bronşektazi	Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonla ilişkilidir. Pürülan balgam ve fizik muayenede kaba raller vardır. Çomak parmak olabilir. Radyolojik olarak bronş duvarında kalınlaşma, bronşlarda genişleme, kistik değişiklikler ve hacim kaybı gibi bulgular görülebilir.
Tüberküloz	Her yaşta görülebilir. Akciğer grafisinde tüberkülozu düşündüren radyolojik bulgular vardır. Mikrobiyolojik tanı gereklidir.
Kalp yetersizliği	Oskültasyonda bazallerde inspiyum sonu ince raller duyulur. Akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme ve akciğer ödemi bulguları, solunum fonksiyon testinde restriktif patern vardır.
Obliteratif bronşiyolit	Genç yaşta ve sigara içmeyenlerde, romatoid artrit veya duman maruziyeti olanlarda düşünülebilir. Ekspiyumda çekilen YRBT'de düşük atenuasyon alanları vardır.
Diffüz panbronşiyolit	Sıklıkla sigara içmeyen erkeklerde görülür. Kronik sinüzit sıktır. Radyolojik olarak bilateral küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon tipiktir.

PROGNOZ

KOAH'ta izlem; risk faktörlerine maruziyeti, hastanın mevcut hastalık durumunu, hastalığın günlük yaşama etkilerini, prognoza etkili faktörleri, hastalık

progresyonunu, komplikasyonları, tedavi etkinliğini, tedavinin yan etkilerini belirlemek ve buna göre tedaviyi düzenlemeyi amaçlamaktadır. Egzersiz kapasitesi, günlük fiziksel aktivite düzeyi, komorbiditeler, alevlenmeler, hastaneye yatış, komplikasyonlar, aşı uygulamaları, tedavi etkileri ve yan etkilerinin belirlenmesi önerilmektedir. (Tablo 8) Ayrıca ağır hastalığı olanlarda ise bunlara ek olarak nütrisyonel durum, oksijen satürasyonu izlemi önerilir^{36,44}. Daha öncesine kadar hastalık ağırlığı sadece FEV1' e göre değerlendirilmekteydi. Fakat semptomların, egzersiz kapasitesi, alevlenmelerin sıklığı ve komorbiditelerin hastalık seyrindeki etkileri gösterildikten sonra bu anlayışta değişmiştir. KOAH' ta mortalite üzerine etkisi gösterilen FEV1, IC/TLC (inspiratuvar kapasite/total akciğer kapasitesi), altı dakika yürüme mesafesi, dispne skoru (mMRC), beden kitle indeksi (BMI), alevlenme sıklığı, hastaneye yatış sıklığı, ileri yaş, komorbiditeler gibi parametrelerin yanı sıra bu parametrelerden birkaçını içeren birleşik belirteçlerden oluşan BODE (beden kitle indeksi, obstrüksiyon, nefes darlığı, egzersiz kapasitesi), ADO (yaş, nefes darlığı, obstrüksiyon), DOSE (nefes darlığı, obstrüksiyon, sigara içme durumu, alevlenme), COTE (KOAH Komorbidite indeksi) gibi indekslerin de mortalite riski üzerine etkilerinin olduğu bildirilmektedir⁴⁵.

Tablo 8. KOAH'ta prognostik öneme sahip parametreler ^{21,36}

FEV1
Alevlenme sayısı ve şiddeti
Hastane yatış sıklığı
İleri yaş
Beden kitle indeksi (BKİ)
Arteriyel kan gazları
Uzun süreli oksijen tedavisi
İnspiratuvar kapasite/total akciğer kapasitesi
mMRC dispne ölçeği
BODE indeksi
Pulmoner hipertansiyon
Yaşam kalitesi
Komorbiditeler
Egzersiz kapasitesi (6DYT, artan hızda mekik yürüme testi)
Günlük fiziksel aktivite düzeyi
Sosyoekonomik durum

FEV1: Zorlu ekspirasyonun 1. Saniyesinde atılan volüm, BKİ: beden kitle indeksi, mMRC: Modified Medical Research Council dispne skoru, 6DYT: 6 dakika yürüme testi

FEV1

FEV1 ölçümü hastalık progresyonunun izlenmesinde en sık kullanılan parametredir. FEV1'deki hızlı azalma; aktif olarak sigara içenlerde ve sık alevlenme geçiren hastalarda görülmektedir ve hızlı FEV1 kaybı mortalitenin belirleyicisidir⁴⁶. Yıllık FEV1 kaybı sigara içenlerde, bronkodilatör reverzibilitesi ve amfizemi olan hastalarda daha fazla görülmektedir⁴⁷.

FEV1 kayıp hızı fazla olanların diğer hastalardan farklı özellikleri olması, bu alt grubun bir fenotipi yansıtabileceğini düşündürmektedir. Genel popülasyonda hava kirliliği, mesleki maruziyetlerin FEV1' de azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle, KOAH'lı hastalarda maruziyetlerin devam etmesi akciğer fonksiyonlarındaki kaybı arttırabilir⁴⁸.

Arter kan gazı:

Hastaneye ciddi alevlenme ile başvuran tüm hastalardan arteriyel kan gazı alınmalıdır. Hasta acil servise getirildiğinde, Muayenesi yapılarak solunum yetmezliği varsa hemen oksijen desteği sağlanmalıdır. KOAH alevlenme ile başvuran hastaya yeterli oksijenasyon ($PaO_2 > 60$ mmHg veya Periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO_2) %90 üzerinde) sağlanmalıdır. ($SpO_2 < 92$) ise arteriyel kan gazı (AKG) bakılması önerilir³⁶. Venöz kan gazının dezavantajı oksijenizasyon hakkında net bilgi verememesidir. Bu nedenle, pulse oksimetre ile birlikte kullanılması önerilir. Arteriyel kan gazı, oksijenizasyonun ölçümünde, venöz kan gazına göre daha doğru sonuç vermesine rağmen, parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$), pH, ve bikarbonat (HCO_3) ölçüm sonuçları minör farklarla arteriyel kan gazı örneği ile benzerdir⁴⁹. Santral venöz pH genellikle, arteriyel pH'ya göre 0,03-0,05 ünite daha düşük, $PaCO_2$ genellikle 4-5 mmHg yüksek ve HCO_3 ise ya çok az yüksek ya da aynıdır. Periferik venöz kan pH'ı, arteriyel pH'dan yaklaşık 0,02-0,04 ünite daha düşüktür, venöz HCO_3 yaklaşık 1-2 meq/L yüksek ve venöz $PaCO_2$ ise yaklaşık 3-8 mmHg daha yüksek bulunur⁴⁹.

Hiperkapni ve asidoz ile seyreden solunum yetmezliği hem başlangıçta, hem de izleyen 12 aylık dönemde yüksek mortalite göstergesidir. Mekanik ventilasyon uygulanmayan ve pH > 7.30 olanlarda mortalite %15 iken, pH < 7.30 olanlarda %27 bulunmuştur⁵⁰. Arter kangazındaki karbondioksit miktarı alveoler

ventilasyonla ilişkilidir. KOAH' a bağlı hiperkapnik solunum yetmezliği, normokapnik hastalardakine kıyasla kötü prognozun bir göstergesidir⁵¹.

Egzersiz testi:

Altı dakika yürüme testi, artan hızda mekik yürüme testi, kardiyopulmoner egzersiz testi gibi farklı yöntemler vardır. Altı dakika yürüme testi; pulmoner, kardiyovasküler ve kas sistemlerini değerlendirir. Günlük fiziksel aktiviteler için fonksiyonel egzersiz düzeyini yansıtır. Ağır ve çok ağır KOAH' da sadece solunum fonksiyon testlerinin kullanılması ile tespit edilemeyen klinik değişikliklerin saptanmasında yardımcıdır ve prognozun değerlendirilmesinde yararlıdır⁵². 6 dakika yürüyüş mesafesinin (6DYM) <350 m. Olması ve yürüme mesafesinde>30 m'lik azalmanın mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir⁵³.

KOAH Alevlenme Sayısı ve Şiddeti

Alevlenme sıklığı hastadan hastaya değişim gösterir. Bir hastanın gelecekte geçireceği alevlenme sıklığının en güçlü prediktörü; bir önceki yılda yaşamış olduğu alevlenmelerin sayısıdır⁴⁰. Alevlenmelerin tekrarlanmasında en önemli risk faktörü altta yatan hastalığın şiddetidir, hastalığın şiddeti arttıkça alevlenme sıklığı da paralel olarak artmaktadır⁵⁴. Alevlenme riskinin belirlenmesinde üç farklı yol izlenebilir. İlki; GOLD spirometrik sınıflandırması ile yapılandır. GOLD Evre 3 ve 4 alevlenme riskinin yüksek olduğunu gösterir. İkincisi; hastanın alevlenme öyküsüne göre son bir yılda 2 veya daha fazla alevlenme geçirdiyse o zaman risk yüksektir. Üçüncü yaklaşımdaysa; son bir yılda alevlenme ne deniyle hastaneye yatış öyküsü varsa alevlenme riski yüksektir. Sık alevlenmenin (yılda 2 veya daha fazla alevlenme) başlıca belirleyicisi daha önce tedavi edilen alevlenmelerdir. Hava akım kısıtlanmasında artış ve alevlenme sıklığındaki artış mortalite riskini artırmaktadır. (36,39) GOLD spirometrik sınıflandırmasına göre hava akım kısıtlanması arttıkça alevlenme, hastaneye yatış ve mortalite sıklığı artar^{21,36}. Bununla birlikte, akciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak alevlenmelere daha duyarlı olan "sık alevlenmeli fenotip" tanımlanmış, önceki yıl içinde 2 ve daha fazla alevlenme veya alevlenme nedeniyle 1 kez hastaneye yatış öyküsü tanımlayan hastalar spirometrik sınıflamadan bağımsız şekilde yüksek riskli grup olarak kabul edilmiştir^{21,36,55}.

KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda kötü prognozu (mortalite, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ve uzamış hospitalizasyon) belirleyen en önemli parametrelerin; ileri yaş, erkek cinsiyet, FEV1 veya mMRC dispne skalasına göre altta yatan KOAH' ın ağırlığı, önceden KOAH alevlenme nedeniyle sık hastane yatışlarının olması, sigara içmeye devam edilmesi, klinik bulguların ağırlığı, eşlik eden hastalık varlığı (diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik karaciğer yetersizliği vb.), sepsis varlığı ve çoklu organ yetmezliği, kan gazı pH ve oksijen saturasyonu düşüklüğüdür^{36,56,57}.

Alevlenmelerin Etiyolojisi:

KOAH alevlenmelerinde; %50-70 trakeobronşiyal enfeksiyonlar (bakteriyel etkenler %40-50, viral etkenler %30-40, atipik bakteriyel etkenler %5-10), %10 hava kirliliği sorumlu tutulmakla birlikte, %30'unda etiyojoloji belirlenememektedir⁵⁸. KOAH alevlenme şiddetinin değerlendirilmesinde, farklı sınıflamalar vardır. ATS/ ERS tarafından hafiften ağıra doğru düzey I, II ve III olarak gruplandırılma, tedavi seçiminde yol göstericidir. (Tablo 9) Diğer sınıflama şekli, Anthonisen ve arkadaşlarınca yapılan; ciddi alevlenmelerde nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış şeklinde bu üç özellik mevcut ise (Grup 1), orta derecede bir alevlenme (Grup 2) bunlardan ikisi yer alır. Hafif bir alevlenmede (Grup 3) ise; bu üç özellikten herhangi birine eşlik eden, yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu veya ateş, hışıltılı solunum, öksürük, solunum hızı veya nabız hızında artma gibi özelliklerden en az biri vardır. Anthonisen ve arkadaşlarınca yapılan bu sınıflama antibiyotik tedavi endikasyonunun belirlenmesinde kullanılmaktadır³¹.

Tablo 9. KOAH alevlenmelerinin gruplandırılması⁵⁹

Klinik öykü (tedavi)	Düzyey I (Evde tedavi)	Düzyey II (Hastanede tedavi)	Düzyey III (Yoğun bakımda)
Ek hastalık #	+	+++	+++
Sık alevlenme öyküsü	+	+++	+++
KOAH'ın şiddeti	Hafif/orta	Orta/ağır	Ağır
Hemodinamik değerlendirme		Stabil	Stabil
Stabil/unstabil			
Yardımcı solunum kaslarının kullanımı,	Yok	++	+++
takipne,paradoksal solunum,	Yok	Yok	Var
siyanoz	Yok	++	+++
Bilinç düzeyinde değişiklik	Hayır	++	+++
Sağ kalp yetersizliği bulguları			
Başlangıç tedavisinden sonra semptomların sürmesi			

+ : muhtemelen yok, ++ : olması olası, +++ : büyük olasılıkla var, #: alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili en yaygın ek hastalıklar; kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, karaciğer ve böbrek yetmezliği

Tekrarlanan alevlenmeler akciğer fonksiyonlarında daha hızlı bir düşüş ile ilişkilidir⁶⁰. CRP, fibrinojen ve lökosit sayısı yüksek olan hastalarda, hafif KOAH ve önceden alevlenme öyküsü olmasa bile, alevlenme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir^{36,61}. Hastaneye yatırılan hastalarda; oksijen satürasyonu, kan testleri, arter kan gazı, balgam gram boyama ve balgam kültürleri, EKG ve akciğer grafilerinin çekilmesi önerilir. Kan tetkikinde bakılan ve enflamasyonun bir göstergesi olan lökosit sayısı ve C-reaktif protein (CRP); alevlenmelerde artış göstermekle birlikte, enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz alevlenmelerin ayırımında yararları sınırlıdır⁶². Ayırıcı tanıda akciğer grafisi önemlidir. Radyolojik değerlendirmenin tedaviye etkisini araştıran çalışmalarda, alevlenme ile hastaneye başvuran hastaların akciğer grafilerinde %16- 21 oranında tedavi değişikliğine yol açacak kadar belirgin patolojilerin bulunduğu gösterilmiştir⁶³. Kardiyak hastalık ve pulmoner tromboemboliyi tespit edebilmek için elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi ve toraks anjiyo BT tetkikleri gerekebilir. KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda pulmoner tromboemboli sıklığı %18-31 arasında bildirilmiştir. Bu nedenle hastalara profilaktik dozda subkutan heparin uygulaması önerilmektedir⁶⁴. Klinik olarak kalp yetmezliği düşündüren hastalardan, BNP (brain natriuretic peptid)'nin serumda

yüksek bulunması, akut nefes darlığının kalp yetersizliğine bağlı olabileceğini düşündürür³⁶.

Evde tedavi

Alevlenme sırasında hastanın daha önceden kullandığı bronkodilatör ilaçların, tercihen inhaler kısa etkili beta 2 agonistlerin (SABA) dozu ve sıklığı artırılır. Hastanın mevcut semptomlarının durumuna göre inhaler kısa etkili antikolinergik (SAMA) ilaç eklenir ya da dozu artırılır^{31,65}.

Sistemik kortikosteroidler, KOAH alevlenmelerinde iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonları ve hipoksemi üzerine düzeltici etkileri vardır. Aynı zamanda erken nüks riskini ve tedavi başarısızlığında azaltır. KOAH alevlenmelerinde 5 gün, günde 40 mg sistemik prednizolon tedavisi, tercihen oral tedavi önerilmektedir. (Kanıt B). KOAH atak tedavisinde mukolitik kullanımına ilişkin yapılan çalışmalarda, objektif yararlarının olmadığı gösterilmiştir^{3,36}.

Hastanede yatarak tedavi

Tablo 10. KOAH alevlenmelerinde yatış endikasyonları^{21,36}

- Yeni ortaya çıkan fizik muayene bulgularının (siyanoz, periferik ödem, bilinç düzeyinde bozulma)
- KOAH'ın şiddetli olması veya halen evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması
- Alevlenmelerin başlangıçtaki ilaç tedavisine yanıt vermemesi
- Yüksek risk oluşturan akciğer (pnömoni vb.) veya akciğer dışı eşlik eden hastalık durumunun (kalp hastalığı, diabetes mellitus vb.) olması
- Sık alevlenmelerinin olması
- Yeni ortaya çıkan aritmilerin olması
- Tanıda belirsizlik
- İleri yaş
- Evde tedavi koşullarının olmaması, yalnız yaşama, hastalıkla başa çıkamama veya evde yeterli destek olmaması
- Arteriyel kan gazlarında pH < 7.35 veya PaO₂ < 60 mmHg veya SaO₂ < %90 bulunması
- Genel durum veya aktivite seviyesinin kötü olması veya yatağa bağlı bulunması
- İstirahat halinde ani nefes darlığı gelişmesi ya da yaşamsal bulgularda değişiklik gibi semptomların yoğunluğunda belirgin bir artış

KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda kısa etkili bronkodilatör kullanılır. Hastanın önceden almakta olduğu bronkodilatör tedavinin dozu ve sıklığı artırılır. Hastada istenen klinik iyileşmenin sağlandığı, anlamlı ilaç yan etkilerinin olmadığı ilaç dozu hedeflenmelidir.

KOAH alevlenmelerinde yoğun bakım birimine yatış endikasyonları^{21,36}

- 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 ($PaO_2 < 40$ mmHg) veya ağırlaşan hiperkapni ($PaCO_2 > 60$ mmHg)
- ve/veya şiddetli solunumsal asidoz ($pH < 7.25$)
- IMV gereksinimi
- Hemodinamik dengesizlik-vazopressör uygulaması gereksinimi

KOAH alevlenmelerinde noninvaziv mekanik ventilasyon gereken olguların seçimi (31)

NIMV için seçim ölçütleri

- Yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı ve paradoksal abdominal hareketlerin gözlemlendiği orta şiddette ya da şiddetli nefes darlığı
- Orta şiddette veya şiddetli asidoz ($pH < 7.35$) ve/veya hiperkapni ($PaCO_2 > 45$ mmHg)
- Solunum sayısı > 24 /dakika

NIMV için dışlanma kriterleri

- Kalp ve/veya solunumun durması
- Stabil olmayan kardiyovasküler durum (hipotansiyon, aritmi, miyokard enfarktüsü)
- Solunum dışı organ yetmezliği (ensefalopati, şok, hemodinamik bozukluk, ciddi üst GİS kanaması)
- Bilinç bulanıklığı, somnolans, uyumsuzluk
- Yapışkan ya da koyu sekresyon ve aspirasyon riskinin yüksekliği
- Yakın zamanda yüz cerrahisi ya da gastrointestinal cerrahi

- Kafa ve yüz travması
- Nazofarenks anomalileri
- Yanık
- Aşırı obezite

İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları^{31,36}

- NIMV başarısızlığı (veya bunun için uygun olmaması)
- Solunum sayısı >35/dakika
- Hayatı tehdit eden hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 < 200$)
- Ciddi asidoz ($pH < 7.25$) ve hiperkapni ($PaCO_2 > 60$ mmHg)
- Solunumun durması
- Bozulmuş mental durum
- Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetersizliği)
- Diğer komplikasyonlar (metabolik bozukluk, sepsis, pnömoni, pulmoner tromboemboli, barotravma, masif pulmoner emboli)

KOAH alevlenmelerinde tedavi başarısızlığı, erken nüks için risk faktörleri^{31,36}

- Komorbiditelerin (özellikle kalp hastalığı) bulunması
- Ağır KOAH ($FEV_1 < \%50$)
- Son 1 yıl içinde üçten fazla alevlenme
- Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı

Hastaneden taburculuk ve izlem

KOAH alevlenmelerinde hastanede tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği hakkında yeterli klinik çalışma ve veri bulunmamaktadır.

Tablo 11. KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburculuk kriterleri⁵⁹

- Uzun bronkodilatör veya beta 2 agonist, İKS birlikte ya da tek başlarına kullanabilecek
- Başlangıçta yatağa bağımlı olan hasta odada dolaşabiliyor
- Hasta yemek yiyebiliyor ve nefes darlığı nedeniyle sık uyanma olmaksızın uyuyabiliyor
- Klinik olarak ve arterial kan gazları 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 hekimin hastanın evde başarıyla tedavi edilebileceği düşüncesinde olması
- Tütün/sigara kullanım öyküsü varsa Sigara Bırakma Polikliniğine yönlendirilip randevusunun planlanmış olması
- Pulmoner rehabilitasyon programı açısından değerlendirilmesi ve uygun merkez varsa randevusunun planlanması
- Hastaya KOAH konusunda bilgilendirici materyal sağlanması
- Taburcu olduktan sonra 1 ay içinde kontrol randevusunun planlanması

KOAH'TA KORUMA VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

KOAH 'ta tedavinin en önemli amacı, semptomları kontrol altına almak, yaşam kalitesini iyileştirmek, hastalığın progresyonunu yavaşlatmak, alevlenmeleri önlemek ve mortaliteyi azaltmaktadır. Stabil KOAH tedavisi, ilaç ve ilaç dışı tedavi yaklaşımlarından oluşmaktadır. KOAH' ta Birleşik değerlendirme sonucu belirlenen A,B,C,D gruplarına göre farmakolojik tedavi önerileri oluşturulur. KOAH tedavisini üç aşamada değerlendirebiliriz.

1) Hastalık Gelişiminin Önlenmesi (birincil koruma)

- Sağlıkta eşitsizliğin iyileştirilmesi
- Tütün kullanımının önlenmesi ve bırakılması
- İç ve dış ortam hava kirliliğinin önlenmesi
- Mesleki maruziyetin önlenmesi
- Düzenli fiziksel aktivite

2) Erken tanı ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi (ikincil koruma)

- Kamuoyu ve sağlık görevlileri arasında farkındalık yaratılması
- Risk faktörlerinin azaltılması
- Aktif tarama
- Erken dönem KOAH tedavisi

3) KOAH Tedavisi Ve Komplikasyonların Önlenmesi (üçüncül koruma)

- Risk faktörlerinin azatılması
- Stabil KOAH'ta ilaç tedavisi
- Stabil KOAH'ta ilaç dışı tedaviler
- Alevlenmeler ve tedavisi
- Evde sağlık hizmeti sunumu
- Aşılama

KOAH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

KOAH'ta ilaç tedavisi; semptomları, alevlenme sıklığı ve şiddetini azaltmak, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırmak için kullanılır. Günümüzde var olan mevcut ilaçların akciğer fonksiyonlarındaki kaybı önleyemediği birçok çalışma ile gösterilmiştir⁶⁶.

Farmakolojik tedavi rejimi hastaya özgü olarak planlanmalıdır. Semptomların ağırlığı, hava yolu obstrüksiyonun derecesi, alevlenme riski, yan etkiler, komorbiditeler, hastanın tedaviye yanıtı, tercihi ve maliyeti dikkate alınmalı, inhaler cihazın kullanım tekniği düzenli olarak kontrol edilmelidir⁶⁷.

1-Bronkodilatörler

Semptomatik tedavinin temelini bronkodilatörler oluşturmaktadır. FEV1' in beklenenin >%70'i olduğu (GOLD evre 1) hastalarda ilaç tedavisinin etkinliğini gösteren bir kanıt yoktur. KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatör ilaçlar; antikolinerjikler, beta-2 agonistler ve teofilindir. Uzun etkili bronkodilatörler, kısa etkililere göre semptomları daha çok azaltır ve bu durum hasta uyumunu artırır. Tek grup ilaç yerine farklı grup ilaçların birlikte kullanımı, spirometri ve semptomlarda daha büyük değişikliğe yol açar^{36,66}.

İnhaler ilaç seçimi bireyselleştirmeli, hastanın ilacı kullanabilmesi, tercihi, maliyeti ve geri ödeme koşulları dikkate alınmalıdır. Tedavi değişikliği yapılmadan önce ilk aşama tedavi uyum ve inhaler kullanım tekniğinin gözden geçirilmesi olmalıdır⁶⁷.

- LABA ve LAMA 'lar kısa etkili bronkodilatörlere tercih edilir (kanıt düzeyiA)
- Sadece nadiren nefes darlığı olan hastalarda kısa etkili ilaçlar tercih edilir.
- Tek veya ikili bronkodilatör tedavi başlanabilir. Tek bir bronkodilatör ile dispne yakınması olan hastalarda tedavi artırılarak ikili bronkodilatör tedaviye geçilmelidir (kanıt düzeyi A)
- İnhaler yol önerilir(kanıt düzeyi A)
- Teofilin uzun etkili tedaviler temin edilemediğinde kullanılabilir, bunun dışında önerilmez. (kanıt düzeyi A)

2. Kortikosteroidler

KOAH hastalarında sistemik kortikosteroidlerin, stabil dönemde yararlı olmaması ve miyopati gibi sistemik yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Akut alevlenmeler sırasında kullanılabilir. İnhaler yol tercih edilmelidir. KOAH' ta tek başına İKS tedavisinin düzenli kullanımı önerilmez. FEV1 değeri beklenenin %60'ın altında stabil ve sık alevlenme öyküsü olan KOAH'ta uzun etkili bir bronkodilatöre eklenen İKS'lerin düzenli kullanımı semptomları, akciğer fonksiyonlarını, yaşam kalitesini iyileştirir ve alevlenme sıklığını azaltır^{68,69}. İnhaler kortikosteroidlerin tedavide uzun süreli kullanılması, uzun dönemdeki FEV1 kaybını değiştirmez ve mortalite üzerinde etkisi yoktur^{36,70}.

İKS ile uzun süreli monoterapi önerilmez⁶⁶. (kanıt düzeyi A) LABA+İKS ile uzun süreli tedavi uzun etkili bronkodilatörler ile tedavi edilmelerine rağmen alevlenme öyküsü olan hastalarda düşünülebilir⁶⁷. (kanıt düzeyi A) LABA/İKS veya LABA/LAMA/İKS tedavisi almalarına rağmen alevlenmeleri olanlarda, kr.bronşit ve ağır derecede hava yolu obstrüksiyonu varsa PDE 4 inhibitörü tedaviye eklenebilir⁶⁷. (kanıt düzeyiB)

3. Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri

FDE-4 inhibitörleri; intrasellüler cAMP'nin yıkımını engelleyerek inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu baskılamaktır. Roflumilast FDE-4 inhibitörü olup, oral yoldan günde tek doz kullanılmaktadır⁷¹. KOAH' ta roflumilastın etkinliğini araştıran bugüne kadar yapılmış çalışmalarda, akciğer fonksiyonları ve alevlenme oranları üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir ancak; günlük klinik pratikte etkinlik ve güvenilirliği henüz yeterince tanımlanmamıştır⁷¹.

FEV1 <%50 olan ve kronik bronşitli, özellikle son 1 yılda hastaneye yatış gereken alevlenme öyküsü olan hastalarda kullanılması önerilmektedir⁶⁷.

LABA/İKS veya LABA/LAMA/İKS tedavisi almalarına rağmen alevlenmeleri olanlarda, kr.bronşit ve ağır derecede hava yolu obstrüksiyonu varsa PDE 4 inhibitörü tedaviye eklenebilir⁶⁷. (kanıt düzeyi B)

Diğer İlaç Tedavileri

Mukolitikler ve antioksidan ajanlar, Alfa-1 antitripsin tedavisi, immüno-regülatörler, narkotikler(morfin), antitusifler ve antibiyotiklerdir. Mukolitiklerin; özellikle sık alevlenme geçiren ve kronik bronşiti olan hastalarda ve inhale kortikosteroidin kullanılmadığı durumlarda kullanılabileceği belirtilmesine rağmen⁷¹, mukolitiklerin stabil KOAH tedavisinde rutin kullanımda yeri yoktur⁷². Antioksidan mukolitikler, sadece seçilmiş hastalarda önerilir⁶⁷. (kanıt düzeyi A)

KOAH'ta antibiyotikler sadece enfeksiyöz alevlenmelerin tedavisinde kullanılmalıdır. Sigarayı bırakmış hastalarda, uygun tedaviye rağmen alevlenmeler varsa, makrolidler özellikle azitromisin eklenebilir⁶⁷. (kanıt düzeyiB) Ciddi herediter alfa-1antitripsin yetmezliği olan amfizemli hastalarda alfa-1 antitripsin yükseltme tedavisi için aday olabilir⁶⁷. (kanıt düzeyi B) Düşük doz uzun etkili oral ve parenteral opioidlerin ağır KOAH' lı hastalarda dispneyi tedavi etmek için kullanılmaları düşünülebilir⁶⁷. (kanıt düzeyi B)

KOAH HASTALARINDA BAŞLANGIÇ VE TAKİP DÖNEMİNDEKİ TEDAVİ ÖNERİLERİ⁶⁷

- Tüm gruplarda, sigara içenlerde sigaranın bırakılması, fiziksel aktivitenin sürdürülmesi veya artırılması. Yeterli uyku ve sağlıklı bir diyet uygulanması
- Grup B ve D için nefes darlığının hasta tarafından kontrolünün öğrenilmesi enerjyi koruma teknikleri ve stres yönetiminin öğrenilmesi
- Grup C ve D 'de semptomların izlenmesi, kötüleşen semptomların kontrolü yazılı bir aksiyon planı olması sağlık profesyoneli ile bağlantının kurulması
- Grup D' de palyatif bakım ve ileri bakım talimatlarının sağlık sunucuları ile tartışılması

BAŞLANGIÇ FARMAKOLOJİK TEDAVİ ÖNERİLERİ⁶⁷

Grup A

- Tüm hastalara nefes darlığına göre bronkodilatör tedavi önerilmeli
- Kısa veya uzun etkili bronkodilatör tercih edilebilir.
- Hastanın yararlandığı gösterilirse devam edilir

Grup B

- Uzun etkili bronkodilatörler gereğinde kullanılan kısa etkili bronkodilatörlere göre daha üstündür.
- Bir bronkodilatör sınıfını önermek için kanıt yok, ancak hastanın nefes darlığı hissini azalmasına göre tercih edilebilir.
- Tek bir bronkodilatör ile tedaviye rağmen ciddi nefes darlığı devam eden hastalarda iki bronkodilatör ilaç birlikte verilebilir.
- Grup B' deki hastalarda, komorbiditelerin görülmesi sık olduğundan semptomlara komorbiditelerin etkili olabileceği akılda tutulmalı ve bu açıdan hastalar değerlendirilmelidir.

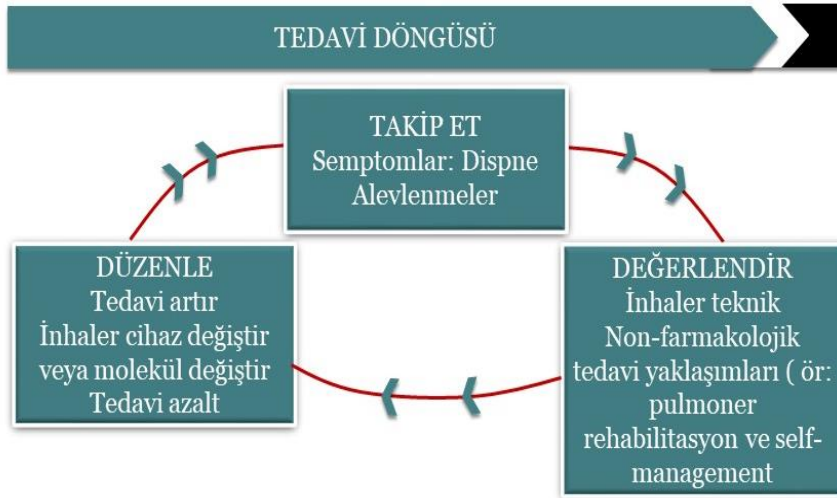
Grub C

- Tedaviye tek bir bronkodilatör ile başlanmalı
- LAMA' nın LABA 'ya göre alevlenmelerin önlenmesinde daha üstün olduğu gösterilmiş olduğundan bu grupta LAMA ile tedavinin başlanması önerilir.

Grub D

- Bu grupta yer alan bazı hastalarda tedaviye LABA/İKS ile başlanabilir. Kan eozinofil düzeyi ≥ 300 uL olan hastalarda bu tedavinin alevlenmeleri azaltma olasılığı daha fazladır . Astım öyküsü olan hastalarda ilk tercih LABA/İKS olabilir.
- İKS, pnömoni gibi yan etkilere neden olabilir, o nedenle olası klinik yararları risklerinden daha fazla ise başlandıç tedavi olarak kullanılmalıdır.

Tablo 12. KOAH' ta Tedavi Döngüsü (67)



TAKİP DÖNEMİNDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ ÖNERİLERİ⁶⁷

Dispne

- Dispnesi devam eden veya efor kısıtlanması olan hastalarda; eğer tek bir uzun etkili bronkodilatör kullanıyorsa, ikinci bronkodilatörün tedaviye eklenmesi önerilir.
- Eğer ikinci bronkodilatörün eklenmesi ile semptomlar düzelmeyorsa, o zaman tekrar monoterapiye dönülebilir. İnhaler cihazın veya moleküllerin değiştirilmesi de düşünülebilir.
- LABA/İKS tedavisi alan ve nefes darlığı devam eden veya efor kısıtlaması olan hastalarda, LAMA tedaviye eklenerek üçlü tedaviye geçilebilir.
- Alternatif olarak; Eğer İKS başlama endikasyonu uygun değilse o zaman LABA/İKS' den LABA/LAMA' ya geçilebilir. Örneğin alevlenme öyküsü olamamasına rağmen semptomların tedavisi için İKS kullanılıyorsa
- İKS tedavisine yanıt yoksa veya İKS yan etkilerinden dolayı kesilmesi gerekiyorsa yine LABA/LAMA' ya geçilebilir.
- Tüm evrelerde, başka nedenlere bağlı nefes darlığı araştırılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.
- İnhaler tekniği ve uyumu, tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda mutlaka değerlendirilmeli ve dikkate alınmalı.

Alevlenme

- Tek bir uzun etkili bronkodilatör ile tedavi edilirken alevlenmeleri tekrarlayan hastalarda , LABA/LAMA veya LABA/İKS' ye geçilmesi önerilir.
- LABA/İKS astım öyküsü olan veya bulguları astımı düşündüren hastalarda tercih edilebilir.
- Kan eozinofil düzeyi İKS 'ye yanıt verebilecek hastaları belirleyici olabilir.
- Yılda bir alevlenme öyküsü varsa, kan eozinofil düzeyi ≥ 300 uL olan hastaların LABA/İKS tedavisine yanıt vermeleri mümkündür.
- Yılda 2 den fazla orta düzeyde alevlenme geçirenlerde veya son bir yılda en az 1 yatış öyküsü gerektiren alevlenme öyküsü varsa , LABA /İKS tedavisi, kan eozinofil düzeyi ≥ 100 /uL olanlarda düşünülebilir.
- LABA/LAMA tedavisi alırken, alevlenmeleri olan hastalarda, iki farklı alternatif olabilir. Bu durumda;

- -LABA/LAMA/İKS 'ye geçilebilir. Kan eozinofil düzeyi ≥ 100 /uL olanlarda İKS eklenmesinin yarar göstermesi beklenebilir. Kan eozinofil düzeyi <100 /uL ise roflumilast veya azitromisin tedaviye eklenebilir.
- -LABA/İKS tedavisi alırken alevlenme geçirenlerde ise tedaviye LAMA eklenerek üçlü tedaviye geçilmesi önerilir. Alternatif olarak , İKS 'ye yanıt olamaması nedeniyle tedavi LABA/LAMA olarak düzenlenebilir.

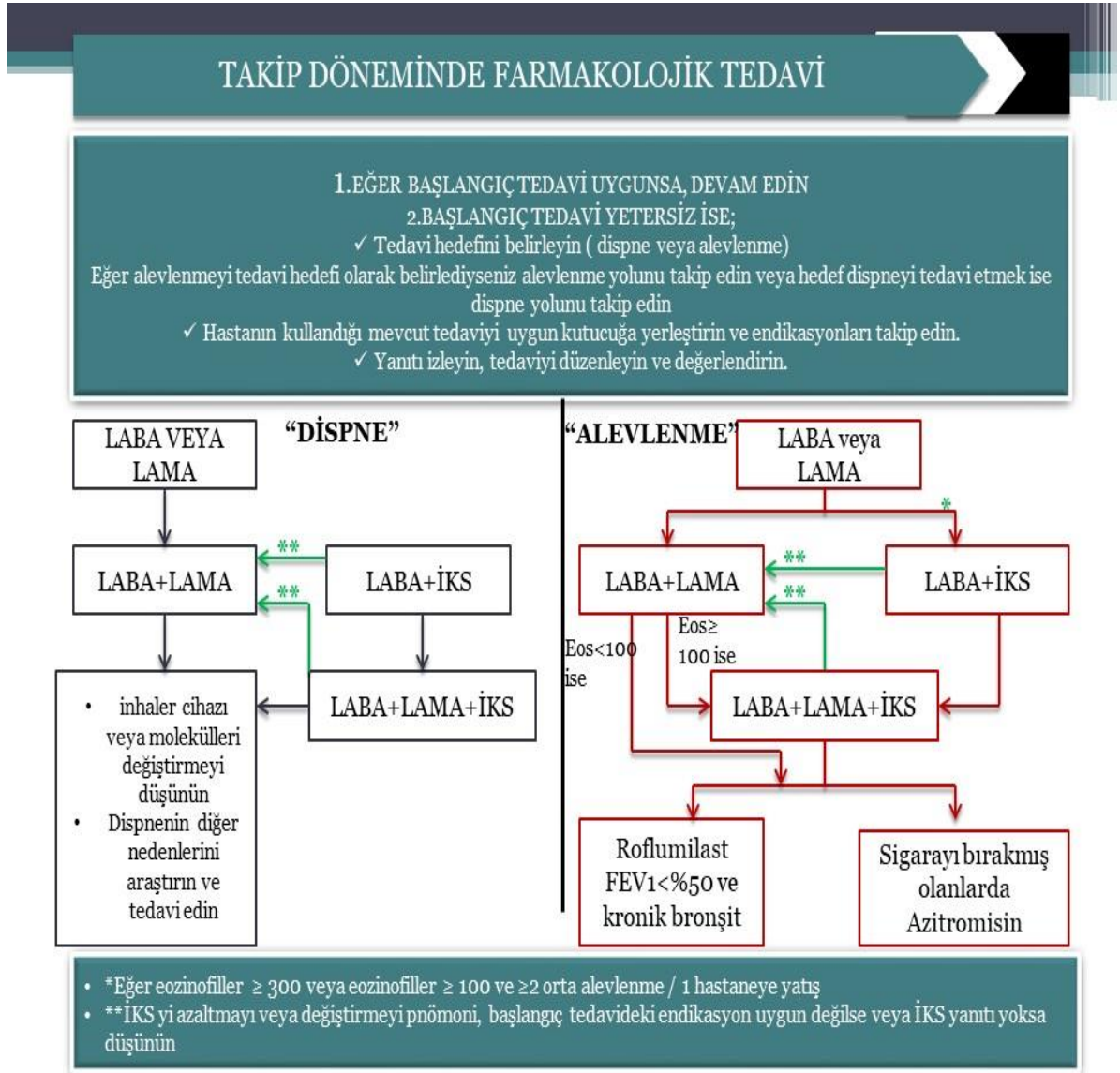
Eğer üçlü tedavi alırken alevlenmeler oluyorsa⁶⁷ ;

-Roflumilast eklenebilir. FEV1 $<50\%$ olan ve kronik bronşiti olan hastalarda, özellikle son 1 yılda hastaneye yatış gereken alevlenme olduysa

-Makrolid eklenebilir Sigara içmeyenlerde, azitromisin tedaviye eklenebilir. Ancak karar verirken dirençli mikroorganizmalarla gelişebilecek enfeksiyonları dikkate almak gerekebilir

-İKS kesilebilir. Pnömoni gibi yan etkiler varsa veya etkisi yoksa. Kan eozinofil düzeyinin ≥ 300 / Uİ olması İKS kesildikten sonra daha fazla alevlenme geçirme riski olacak hastaları göstermektedir. Bu durumda ise alevlenmelerin relapsı yakından takip edilmeli.

Tablo 13. Takip Döneminde Farmakolojik Tedavi ⁶⁷



Diğer Tedavi Yaklaşımları

Pulmoner Rehabilitasyon

KOAH' ta Pulmoner Rehabilitasyonun amacı; semptomları azaltmak, fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Pulmoner Rehabilitasyon, alevlenme ve hastaneye başvuru sayısını azaltmakta, mortalitenin azaltılmasında katkıda bulunmaktadır.

Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)

KOAH hastalarında, istirahat hipoksemisi olan olgularda günde en az 15 saat ve üzerinde USOT kullanılması sağkalımı arttırmaktadır (Kanıt B).

Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları

KOAH Alevlenmeden 3 hafta sonra, istirahat halinde iki defa kontrol etme şartıyla (istirahat veya egzersiz halinde); PaO₂≤55 mmHg veya SaO₂ (Oksijen Saturasyonu) ≤88 olması halinde (Kanıt B), Hastada Kor Pulmonale varsa; PaO₂ 55-59 mmHg veya SaO₂ ≤89 ile birlikte; EKG'de "P Pulmonale" bulgusu olması veya hematokrit >%55 veya konjestif kalp yetersizliği olması Halinde⁶⁷(Kanıt D)

Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

NIMV'un USOT'la birlikte kullanımı, klinik olarak pozitif etkileri bulunmakla beraber NIMV'nin stabil KOAH'da rutinde kullanılması önerilmemektedir³⁶. Sadece, optimal KOAH tedavisi altında iken stabil dönemde gündüz hiperkapnisi olan hastalarda, cihaz uyumuda takip edilerek evde uzun süreli NIMV tedavisi verilebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları polikliniğine veya acil servisine ocak 2018 ile şubat 2019 tarihleri arasında KOAH atak ile başvuru yapıp servise yatışı yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. KOAH akut atağı ile yatan hastalar retrospektif olarak incelendi. Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 15.02.2019 tarih ve 971705 sayılı kararla etik kurul onayı alındı. Bu çalışmaya dosya verileri tam olmayanlar, gebeler, 18 yaşın altındakiler, son bir hafta içerisinde kemoterapi alan hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların KOAH tanısı, güncel GOLD KOAH rehberine göre konuldu (postbronkodilatör sonrası bakılan FEV1/FVC<%70). KOAH atak tanısı, güncel GOLD raporunda tanımlanan semptomlara göre konuldu.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbit hastalıkları, sigara kullanımları (paket/yıl olarak), USOT kullanımı, NIMV kullanımı, yatış anındaki arteryel kan pH değeri, arteryel PaO₂, PaCO₂, HCO₃ ve so₂, balgam kültür sonuçları, antibiyotik tedavisi öncesi gönderilen balgam örneklerinde üreme olup olmadığı, balgam kültüründe üreyen etken, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, lenfosit sayısı, bazofil sayısı, eozinofil sayısı, CRP, yattığı bölüm (servis, yoğun bakım), yatış süresi, yatış sonrası uygulanan tedavi (antibiyotik, steroid, NIMV, oksijen, entübasyon), son bir yıl içerisindeki alevlenme sayısı, taburculuk sonrası 1 ay içerisinde acil veya göğüs hastalıkları polikliniğine KOAH atak nedeniyle başvurusunun olup olmadığı ve sayısı, taburculuk sonrası 1 ay içerisinde exitus durumları kaydedildi.

Tam kan sayımı hematoloji laboratuvarında Sysmex XN-1000 SA-01 cihazı ile EDTA'lı tüpe 2 cc kan alınarak merkez laboratuvarında çalışıldı. CRP ise biyokimya laboratuvarında standart biyokimya tüplerine 5 cc kan alınarak Beckman Coulter AU680 cihazında çalışıldı.

İSTATİSTİKSEL METOT

Verilerin istatistiksel analizi STATISTICA Version 13.3 programı ile yapılmıştır. Yaş, yatış süresi, kan parameterleri, sigara sayısı ve alevlenme sayıları ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, 1. (Q₁) ve 3. (Q₃) çeyreklik değerleri ile özetlenmiştir. Cinsiyet, tedavi çeşidi, uygulama, sonuç gibi Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde oran değerleri ile özetlenmiştir. Cinsiyete ait dağılımlar pasta grafiği ile gösterilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için gruplara göre Box-Plot grafikleri çizilmiştir.

Normal dağılım kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Bağımsız iki grubun medyanları parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi ve İki'den fazla bağımsız grubun medyanları ise Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile incelenmiştir.

Tüm istatistik karşılaştırmalar için istatistik önem seviyesi (p) <0,05 alınmıştır.

BULGULAR

Yaptığımız bu çalışmada ocak 2018 ile şubat 2019 tarihleri arasında KOAH atak ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları polikliniğine veya acil servisine başvuru yapıp servise yatışı yapılan 53 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların genel yaş ortalaması $65,5\pm 8,4$ yıl ve yaş aralığı 48-82 arasındaydı. (tablo 14)

Tablo 14. Hastaların yaş ortalaması

	Ort±ss	Min-Max
Yaş (n=53)	$65,5\pm 8,4$	48-82

Hastaların Cinsiyet dağılımı incelendiğinde 42' si erkek, 11' i kadındı. Kadınların yaş ortalaması $65,5\pm 8,4$ ve yaş aralığı 53,0 ile 77 arasındaydı. (tablo15)

Tablo 15. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı

Cinsiyet	YAŞ	
	Ort±ss	Min-Max
Kadın (n=11)	$65,3\pm 8,5$	53,00-77
Erkek(n=42)	$65,6\pm 8,5$	48,00-82

Çalışmaya katılan 53 hastaların %20,8 'i (n=11) kadın %79,2'i(n=42) erkekti. (tablo 16)

Tablo 16. Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	n	%
Kadın	11	20,8
Erkek	42	79,2
Total	53	100,0

Hastaların verdiği balgam örneğinin %66' ında (n=35) üreme olmadı ve dolayısıyla etken tespit edilemedi. Verilen balgam örneklerinin %1,9' unda (n=1) Acinetobacter Lwoffii, %1,9' unda (n=1) Acinetobacter Spp., %1,9' unda (n=1) Candida Albicans, %1,9' unda (n=1) Candida Globrata, % 3,8' inde (n=2) Enterobacter Cloacae, % 3,8' inde (n=2) Eschericahi Coli, %1,9' unda (n=1) Geotrichumm Spp, % 5,7' inde (n=3) Haemophilus İnfluenzae, %1,9' unda (n=1) Klebsiella Oxytoca,Citrobacter Freundi, % 5,7'inde (n=3) Pseudomonas Aeruginosa, %1,9' unda (n=1) Psodomonas Spp, %1,9' unda (n=1) Stenotrophomonas Maltophilia üredi. (Tablo 17)

Tablo 17. Balgam kültüründe üreyen etkenler

Balgam Kültür Etkeni	n	%
Acinetobacter Lwoffii	1	1,9
Acinetobacter Spp.	1	1,9
Candida Albicans	1	1,9
Candida Globrata	1	1,9
Enterobacter Cloacae	2	3,8
Eschericahi Coli	2	3,8
Geotrichumm Spp	1	1,9
Haemophilus İnfluenzae	3	5,7
Klebsiella Oxytoca, Citrobacter Freundi	1	1,9
Pseudomonas Aeruginosa	3	5,7
Psodomonas Spp	1	1,9
Stenotrophomonas Maltophilia	1	1,9
Yok	35	66,0
Total	53	100,0

Çalışmaya alınan 53 hastanın son 1 yıl içerisinde hiç alevlenmesi olmayan %3,8 (n=2), alevlenme ile hastaneye başvuran %96,2 (n=51) dir. Hastaların %71,7' i (n=38) taburculuk sonrası 1 ay içerisinde hastaneye akut atak ile başvurusu olmamış, %28,3' ü (n=15) atak ile başvurusu olmuş. Hastanede yatışı yapılan 53 hastanın %96,2' i (n=51) şifa ile taburcu olurken %3,8' i exitus olmuştur. Taburculuk sonrası 1 ay içerisindeki takiplerde exitus olan hasta olmamıştır. (Tablo 18)

Tablo 18. Taburculuk sonrası 1 yıl ve 1 ay içerisindeki alevlenme sayısı

	n	%
Son 1 Yılda Alevlenme(atak) Durumu		
Alevlenme Yok	2	3,8
Alevlenme Var	51	96,2
Total	53	100,0
Taburculuk Sonrası 1ay İçinde Atak Durumu		
Yok	38	71,7
Var	15	28,3
Total	53	100,0
Sonuç		
Stabil/Taburcu	51	96,2
Ex	2	3,8
Total	53	100,0
Taburculuk Sonrası 1ay İçinde EX Durumu		
Stabil/Taburcu	53	100

Tablo 19. Kan parametrelerinin ortalama değerleri

	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Ss	Min	Max
Nötrofil/Lenfosit	5,15500	3,22000	7,19600	7,53542	9,576178	,125	63,222
Trombosit/Lenfosit	154,54500	113,99800	225,70950	224,60389	264,595326	31,928	1922,222
Eozinofil/Bazofil	2,16700	,25000	3,69050	3,04485	4,394518	,013	23,667
Nötrofil	7830,000	5660,000	10150,000	8252,8491	3889,44165	80,00	18730,00
Trombosit	241000,000	173000,000	333500,000	259245,2830	100653,42397	84000,00	655000,00
Lenfosit	1340,000	930,000	2365,000	1678,0943	993,13556	90,00	4690,00
Eozinofil	80,000	15,000	250,000	167,9434	249,23910	1,00	1420,00
Bazofil	60,000	30,000	70,000	53,3962	24,49045	10,00	110,00
CRP	39,100	10,4500	102,5500	75,6998	90,96623	,47	343,04
Ph	7,3800	7,3395	7,4110	7,3786	,04950	7,28	7,47

PCO2	51,300 0	41,7000	61,6500	53,2887	14,3647 4	26,30	92,50
PO2	55,600 0	48,1500	62,8000	56,1566	14,6036 0	30,30	121,0 0
HCO3	27,300 0	25,1000	29,8000	27,3057	3,82408	11,70	35,80
SO2	87,000 0	78,7000	91,0500	83,1566	11,1429 4	46,60	98,40

Tablo 20. Alevlenme sıklığının ve yatış süresinin Balgam kültür sonucuna göre karşılaştırılması

	Balgam kültür sonucu	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Ss	Min	Max	p
Yatış süresi	Üreme yok n=35	6,0000	4,0000	11,0000	7,8000	5,32364	1,00	27,00	0,769
	Üreme var n=18	7,0000	4,0000	9,0000	8,2778	5,50727	2,00	24,00	
Son 1 yılda alevlenme sayısı	Üreme yok n=35	2,0000	1,0000	3,0000	2,3714	1,45695	,00	6,00	0,584
	Üreme var n=18	2,0000	2,0000	3,0000	2,3333	,97014	1,00	5,00	
Atak sayısı Taburculuk sonrası 1 ay içinde	Üreme yok n=35	,0000	,0000	1,0000	,3429	,48159	,00	1,00	0,182
	Üreme var n=18	,0000	,0000	,0000	,1667	,38348	,00	1,00	

Tablo 21. Kan parametrelerinin Balgam kültür sonucuna göre karşılaştırılması

	Balgam kültür sonucu	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Ss	Min	Max	p
CRP	Üreme yok n=35	32,000 0	9,1000	94,2400	70,8800	90,88999	1,10	343,04	0,679
	Üreme var n=18	48,650 0	12,625 0	155,250 0	85,0717	92,99741	,47	271,00	
Nötrofil/L enfosit	Üreme yok n=35	4,8990 0	2,6660 0	6,83300	7,63063	11,261229	,125	63,222	0,310
	Üreme var n=18	5,2310 0	3,8337 5	11,0907 5	7,35028	5,178643	1,845	20,036	
Trombosit/Lenfosit	Üreme yok n=35	152,24 700	113,43 300	216,667 00	232,4551 4	314,95653 1	31,92 8	1922,2 22	0,511
	Üreme var n=18	180,47 450	114,83 800	247,218 75	209,3375 6	124,02186 1	69,39 7	497,61 9	
Eozinofil/ Bazofil	Üreme yok n=35	2,2000 0	,42900	3,71400	3,51126	5,143240	,020	23,667	0,475
	Üreme var n=18	1,9165 0	,10000	3,71450	2,13794	2,201545	,013	7,800	
Ph	Üreme yok n=35	7,3730	7,3300	7,4270	7,3772	,05432	7,28	7,47	0,778
	Üreme var n=18	7,3815	7,3700	7,4008	7,3813	,03976	7,28	7,46	
PCO2	Üreme yok n=35	54,000 0	41,300 0	62,9000	54,1914	14,82711	26,30	85,40	0,458
	Üreme var n=18	47,750 0	41,500 0	57,1750	51,5333	13,65827	36,30	92,50	
PO2	Üreme yok n=35	55,500 0	47,600 0	62,6000	56,1286	16,66305	30,30	121,00	0,700
	Üreme var n=18	56,400 0	50,250 0	63,2000	56,2111	9,84993	39,90	76,10	
HCO3	Üreme yok n=35	27,300 0	24,900 0	29,8000	27,2629	4,22632	11,70	35,80	0,918
	Üreme var n=18	26,900 0	25,325 0	29,3750	27,3889	2,99939	22,60	33,30	
SO2	Üreme yok n=35	86,000 0	75,000 0	91,2000	81,8400	12,70989	46,60	98,40	0,517
	Üreme var n=18	87,600 0	79,825 0	91,0250	85,7167	6,79769	70,80	94,70	

- Balgam kültür sonucuna göre kan parametrelerine ait medyanlar üreme olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$)

Tablo 22. Taburculuk sonrası 1 ay içindeki atak geçirme durumuna göre yatış süresinin ve kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Taburculuk sonrası 1 ay içinde atak durumu	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Ss	Min	Max	p
Yatış süresi	Yok (n=38)	7,5000	4,0000	12,0000	8,44	5,84	1,00	27,00	0,398
	Var (n=15)	7,5000	4,0000	10,0000	6,73	3,65	2,00	15,00	
CRP	Yok (n=38)	38,8250	11,1250	113,500	80,6776	99,19371	0,47	343,0	0,820
	Var (n=15)	44,0000	6,7000	100,100	63,0893	67,03305	1,40	236,0	
Nötrofil /Lenfosit	Yok (n=38)	5,218	3,665	6,810	6,204	4,942	0,125	24,921	1,0
	Var (n=15)	3,826	2,543	12,095	10,908	16,096	1,702	63,222	
Trombosit/Leüfnosit	Yok (n=38)	151,427	112,199	206,341	178,749	90,371	69,397	438,182	0,286
	Var (n=15)	164,563	114,563	496,212	340,768	467,216	31,928	1922,222	
Eozinofil/Bazofil	Yok (n=38)	2,084	0,215	3,750	3,288	5,012	0,013	23,667	0,968
	Var (n=15)	2,286	0,429	3,571	2,430	2,185	0,017	8,333	
Ph	Yok (n=38)	7,377	7,349	7,411	7,377	0,046	7,280	7,470	0,737
	Var (n=15)	7,383	7,320	7,449	7,382	0,058	7,310	7,470	
PCO2	Yok (n=38)	51,150	42,850	62,475	54,379	14,186	36,200	92,500	0,459
	Var (n=15)	53,500	36,500	61,000	50,527	14,938	26,300	84,400	
PO2	Yok (n=38)	56,400	49,000	62,700	57,297	14,360	30,300	121,00	0,286
	Var (n=15)	52,600	39,900	64,600	53,267	15,320	30,600	82,900	
HCO3	Yok (n=38)	27,800	25,325	29,925	27,511	4,017	11,700	35,800	0,189
	Var (n=15)	26,000	24,700	28,000	26,787	3,358	22,000	34,500	
SO2	Yok (n=38)	87,000	80,400	91,025	84,816	9,083	54,500	98,400	0,353
	Var (n=15)	81,300	70,800	91,300	78,953	14,722	46,600	96,400	

- Yatış süresi, CRP ve diğer parametrelere ait medyanlar taburculuktan 1 ay sonra atak geçirenler ve geçirmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05)

Tablo 23. Alevlenme sıklığının ve yatış süresinin uygulama gruplarına göre karşılaştırılması

	Uygulama	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Ss	Min	Max	p
Yatış süresi	NIVM (n=20)	7,0000	4,0000	10,7500	7,7500	4,55233	2,00	18,00	0,025
	Oksijen (n=30)	6,5000	4,0000	9,2500	6,8000	3,76371	1,00	15,00	
	Entübasyon (n=3)	24,0000	12,0000		21,0000	7,93725	12,00	27,00	
Son 1 yılda alevlenme sayısı	NIVM (n=20)	2,5000	2,0000	3,0000	2,6000	1,18766	1,00	6,00	0,200
	Oksijen (n=30)	2,0000	1,0000	3,0000	2,1000	1,26899	,00	5,00	
	Entübasyon (n=3)	4,0000	1,0000	.	3,3333	2,08167	1,00	5,00	
Atak sayısı Taburculuk sonrası 1ay içinde	NIVM (n=20)	,0000	,0000	1,0000	,3500	,48936	,00	1,00	0,442
	Oksijen (n=30)	,0000	,0000	1,0000	,2667	,44978	,00	1,00	
	Entübasyon (n=3)	,0000	,0000	,0000	,0000	,00000	,00	,00	

- Farklı uygulama grupları arasında yatış süresi medyanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,05$) bu farklılığa sebep olan gruplar şöyledir;
- Oksijen alan grubun yatış süresi ile entübasyon uygulanan grubun yatış süresi medyanı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p = 0,02$).
- Ancak oksijen ile NIMV grupları ($p = 1,00$) ve nıvm ile entübasyon gruplarının ($p = 0,06$) yatış süresi medyanları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- Son 1 yıldaki alevlenme sayısı ile taburculuk sonrası 1 ay içinde alevlenme sayıları uygulama grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p > 0,05$)

Tablo 24. Kan parametrelerinin uygulama gruplarına göre karşılaştırılması

	Uygulama	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Ss	Min	Max	p
CRP	NIVM (n=20)	26,5000	7,2750	70,2250	52,2385	69,47173	,47	260,00	0,194
	Oksijen (n=30)	47,3500	14,1250	152,500	95,8557	103,0381	1,97	343,04	
	Entubasyon (n=3)	38,5500	1,1000	.	30,5500	26,37617	1,10	52,00	
Nötrofil/Leüfosit	NIVM (n=20)	5,66600	3,39150	7,69650	7,30385	6,182723	1,920	27,955	0,688
	Oksijen (n=30)	5,02700	2,62275	7,25350	7,99683	11,75177	,125	63,222	
	Entubasyon (n=3)	4,10500	3,83500	.	4,46500	,867929	3,835	5,455	
Trombosit /Lenfosit	NIVM (n=20)	159,55400	103,30550	253,43800	201,42935	134,7009	71,343	570,149	0,984
	Oksijen (n=30)	158,04600	114,280	229,865	246,27207	335,1685	31,928	1922,22	
	Entubasyon (n=3)	150,60700	142,105	.	162,41900	28,14482	142,105	194,545	
Eozinofil/ Bazofil	NIVM (n=20)	2,21450	,39575	3,64300	2,14220	1,650659	,017	5,429	0,494
	Oksijen (n=30)	2,23650	,21250	4,25000	3,85027	5,577959	,013	23,667	
	Entubasyon (n=3)	1,00000	,02500	.	1,00833	,987526	,025	2,000	
Ph	NIVM (n=20)	7,3645	7,3243	7,3965	7,3618	,04896	7,28	7,46	0,033
	Oksijen (n=30)	7,4000	7,3700	7,4280	7,3935	,04633	7,28	7,47	
	Entubasyon (n=3)	7,3450	7,3000	.	7,3417	,04010	7,30	7,38	
PCO2	NIVM (n=20)	59,1000	53,8750	66,8000	61,9050	14,78721	36,30	92,50	<0,0001
	Oksijen (n=30)	45,4000	40,6000	51,9750	46,2067	8,96626	26,30	63,90	
	Entubasyon (n=3)	73,3000	45,3000	.	66,6667	18,94210	45,30	81,40	
PO2	NIVM (n=20)	53,8000	45,9250	63,5000	57,0450	18,62408	36,30	121,00	0,802
	Oksijen (n=30)	57,0500	46,9500	63,2500	55,4867	12,39824	30,30	82,90	
	Entubasyon (n=3)	55,7000	55,5000	.	56,9333	2,31157	55,50	59,60	
HCO3	NIVM (n=20)	28,4500	26,4750	31,9250	28,5150	5,02544	11,70	35,80	0,009
	Oksijen (n=30)	25,8000	24,8500	28,3500	26,2433	2,34531	22,00	30,60	
	Entubasyon (n=3)	30,8000	25,1000	.	29,8667	4,37531	25,10	33,70	
SO2	NIVM (n=20)	82,9500	79,1250	90,8000	82,5400	9,98654	58,20	98,40	0,632
	Oksijen (n=30)	87,9000	75,9750	91,3000	83,1667	12,45500	46,60	96,40	
	Entubasyon (n=3)	88,0000	85,0000	.	87,1667	1,89297	85,00	88,50	

- Farklı uygulama grupları arasında PH medyanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. ($p < 0,05$) bu farklılığa sebep olan gruplar şöyledir;
 - Oksijen alan grubun PH'ı ile NIMV grubun alan grubun PH medyanı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p = 0,027$)

- Ancak oksijen ile entubasyon grupları ($p=0,074$) ve nıvm ile entubasyon gruplarının ($1,00$) PH medyanları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- Farklı uygulama grupları arasında PCO₂ medyanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$) bu farklılığa sebep olan gruplar şöyledir.
 - Oksijen alan grubun PCO₂ medyanı ile NIMV grubun alan grubun PCO₂ medyanı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,0001$)
 - Ancak oksijen ile entubasyon alan ($p=0,144$) ve NIVM ile entubasyon alan grupların ($p=1,00$) PCO₂ medyanları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- Farklı uygulama grupları arasında HCO₃ medyanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$) bu farklılığa sebep olan gruplar şöyledir;
 - Oksijen alan grubun HCO₃ medyanı ile NIMV grubun alan grubun HCO₃ medyanı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,014$)
 - Ancak oksijen ile entubasyon alan ($p=0,262$) ve nıvm ile entubasyon alan grupların ($p=1,00$) HCO₃ medyanları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- PH,PCO₂ ve HCO₃ dışında kalan diğer parametrelerin medyanları Farklı uygulama grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemişlerdir. ($p>0,05$)

Tablo 25. Alevlenme sıklığının ve yatış süresinin USOT kullanım gruplarına göre karşılaştırılması

	USOT kullanımı	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Ss	Min	Max	p
Yatış süresi	Yok (n=21)	7,0000	4,0000	9,5000	7,0476	3,04099	3,00	13,00	0,812
	Var (n=32)	7,0000	4,0000	12,0000	8,5625	6,39525	1,00	27,00	
Son 1 yılda alevlenme sayısı	Yok (n=21)	2,0000	1,0000	3,0000	2,0000	1,34164	,00	5,00	0,082
	Var (n=32)	2,0000	2,0000	3,0000	2,5938	1,24069	1,00	6,00	
Taburculuk sonrası 1 ay içinde Atak sayısı	Yok (n=21)	,0000	,0000	1,0000	,3333	,48305	,00	1,00	0,514
	Var (n=32)	,0000	,0000	,7500	,2500	,43994	,00	1,00	

Yatış süresi, Son 1 yıldaki alevlenme sayısı ve taburculuk sonrası 1 ay içinde alevlenme sayıları USOT uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p>0,05$)

Tablo 26. Alevlenme sıklığının ve yatış süresinin NIMV kullanım gruplarına göre karşılaştırılması

	NIMV kullanımı	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Ss	Min	Max	p
Yatış süresi	Yok (n=31)	7,0000	4,0000	12,0000	7,8710	4,34160	1,00	18,00	0,630
	Var (n=22)	6,5000	4,0000	8,5000	8,0909	6,60382	2,00	27,00	
Son 1 yılda alevlenme sayısı	Yok (n=31)	2,0000	1,0000	3,0000	,00	5,00	,00	5,00	0,075
	Var (n=22)	2,5000	2,0000	3,2500	1,00	6,00	1,00	6,00	
Taburculuk sonrası 1 ay içinde Atak sayısı	Yok (n=31)	,0000	,0000	1,0000	,00	1,00	,00	1,00	0,635
	Var (n=22)	,0000	,0000	1,0000	,00	1,00	,00	1,00	
	Var (n=22)	2,0000	1,0000	3,0000	,00	5,00	,00	5,00	

Yatış süresi, Son 1 yıldaki alevlenme sayısı ve taburculuk sonrası 1 ay içinde alevlenme sayıları NIMV uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p>0,05$)

Tablo 27. Kan parametrelerinin USOT kullanım gruplarına göre karşılaştırılması

	NIMV kullanımı	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Ss	Min	Max	p
CRP	Yok (n=31)	52,0000	20,0000	139,0000	94,1023	97,54671	1,97	343,04	0,016
	Var (n=22)	22,5000	6,2750	46,4500	49,7691	75,44808	,47	260,00	
Nötrofil/Lenfosit	Yok (n=31)	5,15500	2,79300	6,83300	8,12258	11,610802	,125	63,222	0,773
	Var (n=22)	5,05350	3,53850	7,45150	6,70805	5,767300	1,702	27,955	
Trombosit/Lenfosit	Yok (n=31)	162,92700	131,22400	218,98700	240,22990	327,832560	31,928	1922,222	0,745
	Var (n=22)	152,5760	106,76650	269,84625	202,58541	137,684050	71,343	570,149	
Eozinofil/Bazofil	Yok (n=31)	2,00000	,11100	4,00000	3,28877	4,969488	,013	23,667	0,814
	Var (n=22)	2,42900	,68725	3,66700	2,70114	3,511175	,017	17,000	
Ph	Yok (n=31)	7,4000	7,3700	7,4280	7,3944	,04762	7,28	7,47	0,005
	Var (n=22)	7,3600	7,3215	7,3873	7,3563	,04402	7,28	7,44	
PCO2	Yok (n=31)	45,7000	41,0000	54,0000	47,6903	10,93052	26,30	81,40	0,001
	Var (n=22)	59,1000	51,8750	68,8750	61,1773	15,12651	38,70	92,50	
PO2	Yok (n=31)	56,8000	49,1000	62,1000	55,5613	10,86470	30,30	82,90	0,691
	Var (n=22)	54,1000	44,0000	67,6250	56,9955	18,92601	30,60	121,00	
HCO3	Yok (n=31)	26,0000	25,0000	29,0000	26,7935	2,30780	22,00	30,80	0,136
	Var (n=22)	27,8000	25,1000	32,5500	28,0273	5,26020	11,70	35,80	
SO2	Yok (n=31)	87,5000	78,4000	91,0000	84,0871	10,05892	54,50	96,40	0,504
	Var (n=22)	84,5500	78,0000	91,3250	81,8455	12,64247	46,60	98,40	

- NIMV kullanan ve kullanmayanların CRP medyanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p < 0,05$) NIMV kullananlarda kullanmayanlara göre CRP medyanı daha düşüktür.
- NIMV kullanan ve kullanmayanların Ph medyanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) NIMV kullananlarda kullanmayanlara göre PH medyanı daha düşüktür.

- NIMV kullanan ve kullanmayanların PCO2 medyanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) NIMV kullananlarda kullanmayanlara göre PCO2 medyanı daha yüksektir.
- Bunlar dışında kalan parametrelerin medyanları usot kullanan ve kullanmayanlar arasında farklılık göstermemiştir. ($p > 0,05$)

Tablo 28. Alevlenme sıklığının ve yatış süresinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

	Tedavi	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Ss	Min	Max	p
Yatış süresi	Antibiyotik (n=14)	4,0000	3,5000	10,0000	6,1429	3,75924	2,00	13,00	0,133
	antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	7,0000	4,0000	12,0000	8,6154	5,70141	1,00	27,00	
Son 1 yılda alevlenme sayısı	Antibiyotik (n=14)	2,0000	1,0000	2,2500	1,8571	1,29241	,00	5,00	0,093
	antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	2,0000	2,0000	3,0000	2,5385	1,27416	1,00	6,00	
Taburculuk sonrası 1 ay içinde Atak sayısı	Antibiyotik (n=14)	,0000	,0000	1,0000	,4286	,51355	,00	1,00	0,163
	antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	,0000	,0000	,0000	,2308	,42683	,00	1,00	

Yatış süresi, Son 1 yıldaki alevlenme sayısı ve taburculuk sonrası 1 ay içinde alevlenme sayıları tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p > 0,05$)

Tablo 29. Kan parametrelerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

	Tedavi	Medyan	Q1	Q3	Ortalama	Ss	Min	Max	p
CRP	Antibiyotik (n=14)	97,1700	14,1250	249,2500	127,2321	116,95326	,47	343,04	0,040
	antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	31,0000	9,0000	60,0000	57,2010	72,90107	1,10	271,00	
Nötrofil/L enfosit	Antibiyotik (n=14)	5,94050	3,33225	9,70450	7,67264	6,337168	1,702	24,921	0,431
	antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	4,80000	3,12200	6,42500	7,48615	10,570729	,125	63,222	
	Antibiyotik (n=14)	163,74500	118,08500	239,94900	197,18864	113,790021	69,397	496,212	0,747

Trombosit/Lenfosit	antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	152,24700	108,49700	218,98700	234,44526	301,659006	31,928	1922,222	
Eozinofil/Bazofil	Antibiyotik (n=14)	2,22650	,64975	3,16675	2,07593	1,384078	,025	4,000	0,912
	Antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	2,00000	,25000	4,00000	3,39267	5,030036	,013	23,667	
Ph	Antibiyotik (n=14)	7,4335	7,3740	7,4515	7,4160	,04689	7,31	7,47	0,001
	antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	7,3700	7,3310	7,4000	7,3651	,04358	7,28	7,43	
PCO2	Antibiyotik (n=14)	41,5500	37,5750	50,4250	43,8071	9,90225	26,30	62,90	0,003
	antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	55,0000	45,4000	63,9000	56,6923	14,27628	36,20	92,50	
PO2	Antibiyotik (n=14)	55,8500	46,5000	65,1250	54,4571	13,16754	30,30	71,10	0,992
	antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	55,6000	47,6000	62,6000	56,7667	15,20115	36,30	121,00	
HCO3	Antibiyotik (n=14)	26,0000	24,8000	28,0000	26,1500	2,47347	22,00	30,50	0,115
	antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	27,9000	25,1000	30,0000	27,7205	4,15326	11,70	35,80	
SO2	Antibiyotik (n=14)	88,5500	78,0750	91,7750	82,6786	15,02184	46,60	94,90	0,391
	antibiyotik+streoid ya da streoid (n=39)	86,0000	78,4000	90,3000	83,3282	9,62278	58,20	98,40	

- Antibiyotik tedavisi alanlarla hem antibiyotik hem de streoid alanların CRP medyanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) hem antibiyotik hem de streoid alanların CRP medyanı daha düşüktür.
- Antibiyotik tedavisi alanlarla hem antibiyotik hem de streoid alanların Ph medyanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) hem antibiyotik hem de streoid alanların PH medyanı daha düşüktür.
- Antibiyotik tedavisi alanlarla hem antibiyotik hem de streoid alanların PCO2 medyanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) hem antibiyotik hem de streoid alanların PCO2 medyanı daha yüksektir.
- Bunlar dışında kalan parametrelerin medyanları tedavi grupları arasında farklılık göstermemiştir. ($p>0,05$)

Tablo 30. Balgam kültür sonucunun USOT kullanımı ile ilişkisi

			Balgam kültür sonucu		Total	p
			Üreme yok	Üreme var		
USOT kullanımı	Yok	n	16	5	21	0,206
		% within Balgam kültür sonucu	45,7%	27,8%	39,6%	
	Var	n	19	13	32	
		% within Balgam kültür sonucu	54,3%	72,2%	60,4%	
Total		n	35	18	53	
		% within Balgam kültür sonucu	100,0%	100,0%	100,0%	

- Balgam kültür sonucu ile usot kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$)

Tablo 31. Balgam kültür sonucunun NIMV kullanımı ile ilişkisi

			Balgam kültür sonucu		Total	p
			Üreme yok	Üreme var		
NIMV kullanımı	Yok	n	22	9	31	0,368
		% within Balgam kültür sonucu	62,9%	50,0%	58,5%	
	Var	n	13	9	22	
		% within Balgam kültür sonucu	37,1%	50,0%	41,5%	
Total		n	35	18	53	
		% within Balgam kültür sonucu	100,0%	100,0%	100,0%	

- Balgam kültür sonucu ile NIMV kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$)

Tablo 32. Balgam kültür sonucunun stabil/taburcu ve Ex durumu ile ilişkisi

			Balgam kültür sonucu		Total	p
			Üreme yok	Üreme var		
Sonuç	Stabil/Taburcu	n	34	17	51	1,00
		% within Balgam kültür sonucu	97,1%	94,4%	96,2%	
	Ex	n	1	1	2	
		% within Balgam kültür sonucu	2,9%	5,6%	3,8%	
Total		n	35	18	53	
		% within Balgam kültür sonucu	100,0%	100,0%	100,0%	

- Balgam kültür sonucu ile sonuç durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. ($p>0,05$)

Tablo 33. Balgam kültür sonucunun taburculuk sonrası 1 ay içindeki atak durumu ile ilişkisi

			Balgam kültür sonucu		Total	p
			Üreme yok	Üreme var		
Taburculuk sonrası 1 ay içinde atak durumu	Yok	n	23	15	38	0,215
		% within Balgam kültür sonucu	65,7%	83,3%	71,7%	
	Var	n	12	3	15	
		% within Balgam kültür sonucu	34,3%	16,7%	28,3%	
Total		n	35	18	53	
		% within Balgam kültür sonucu	100,0%	100,0%	100,0%	

- Balgam kültür sonucu ile taburculuk sonrası 1 ay içinde atak geçirme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. ($p>0,05$)

Tablo 34. Balgam kültür sonucunun son bir yıldaki alevlenme durumu ile ilişkisi

			Balgam kültür sonucu		Total	p
			Üreme yok	Üreme var		
Son 1 yılda alevlenme durumu	Alevlenme yok	n	2	0	2	0,192
		% within Balgam kültür sonucu	5,7%	0,0%	3,8%	
	Alevlenme var	n	33	18	51	
		% within Balgam kültür sonucu	94,3%	100,0%	96,2%	
Total		n	35	18	53	
		% within Balgam kültür sonucu	100,0%	100,0%	100,0%	

- Balgam kültür sonucu ile son 1 yılda alevlenme durumu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0,05$)

TARTIŞMA

KOAH genellikle ilerleyici olan, hava yollarında ve akciğerlerde zararlı partiküllere veya gazlara karşı artan kronik enflamatuvar yanıtla ilişkili, sürekli hava akımı sınırlaması ile karakterize ortak, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlanmaktadır¹. Ataklar ve komorbiditeler, hastalığın şiddetine katkıda bulunur³. KOAH tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbitide nedenidir¹.

KOAH' lı hastalarda inflamasyonun sadece akciğerlerle sınırlı olmadığını, dolaşımdaki sistemik inflamatuvar belirteç düzeyinin KOAH'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Araştırmalar KOAH' lı hastaların, stabil dönemlerde bile, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek CRP, fibrinojen, interlökin (IL) -6 ve tümör nekroz faktör (TNF)-alfa değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu inflamasyon belirteçlerinin yüksek seviyeleri, artmış hastalık alevlenmesi ve ölüm riski ile ilişkilidir^{73,74,75}.

KOAH atak nedeniyle hastanede yatan hastaların yatış sırasındaki ölüm riskini doğru bir şekilde değerlendirebilen ve taburculuk sonrasındaki prognozu belirlemede basit ve güvenilir bir biyobelirteç belirlemek, hasta yönetimi ve tıbbi kaynakların rasyonel kullanımı için büyük önem taşımaktadır.

Hastalığın prognozunu belirlemede çeşitli enflamatuvar parametreler kullanılmıştır. En çok çalışılan serum enflamatuvar belirteçleri CRP, IL-6 ve TNF- α 'dır⁷⁶. Bununla birlikte, rutin klinik uygulamalarda kullanımları sınırlıdır; NLR ise rutin tam kan sayımı testlerinden elde edilen hızlı, kolay ve uygun maliyetli bir yöntemdir. NLR malign ve enflamatuvar hastalıklarda klinik durum ve sonucun yararlı bir göstergesi olduğu gösterilmiştir^{77,78,79}.

NLR basit enfeksiyon parametrelerinden (CRP, WBC) daha güvenilir bir belirteçtir^{80,81,82,83,84}.

Yapılan bir çalışmada NLR' nin bakteriyeminin ciddiyetini göstermekte CRP nötrofil ve WBC sayısından daha değerli olduğu belirtilmiştir⁸⁵. Başka bir çalışmada ise NLR' nin acile başvuran KOAH alevlenme hastalarında bakteriyemiği göstermede yararı olmadığı gösterilmiştir⁸⁶.

Çalışmamızda KOAH tanılı ve alevlenme nedeniyle hastaneye yatışı yapılan hastalarda Nötrofil/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit, Eozinofil/Bazofil Oranları ile C- reaktif protein ve balgam kültürünün prognoz ile ilişkisini araştırdık.

Yaptığımız çalışmada sonuçlar değerlendirildiğinde NLR'nin ortalama değeri 7,53 bulunmuştur. Bu NLR değerinin prognozu belirlemede anlamlı katkısı olmadığı görülmüştür. Yapılan bir derlemede benzer şekilde NLR' nin duyarlılığının yüksek olmadığı gösterilmiştir⁷⁹.

Buna karşılık yapılan bir çalışmada NLR, KOAH atak nedeniyle hastanede yatan hastalarda geç mortalitenin bir belirleyici olup, KOAH atak döneminde stabil döneme göre NLR daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada NLR' nin bir yıllık atak sıklığını belirlemede farklı sonuçları olan çalışmalar tartışılmıştır. Bir çalışmada NLR anlamlı bulunmuşken başka bir çalışmada anlamsız bulunmuştur⁷⁹.

KOAH alevlenme tanısında NLR' nin Cut-off değeri 3,34 alındığında duyarlılığı % 80 özgüllüğü %86 olarak belirtilmiştir⁷⁹.

Yaptığımız çalışmada NLR' nin taburculuk sonrası 1 ay içerisinde atak ile başvuru ve bir yıllık atak sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

NLR' nin mortalitenin belirlenmesinde bir belirteç olarak yararını araştıran bir çalışmada Yüksek NLR değerlerinin, alevlenme sırasındaki hastane içi mortalite için bağımsız bir belirleyici olduğu ve yaklaşık 2-3 kat artığı gösterilmiştir⁸⁷.

Çalışmamızda hastanede yatan 53 hastadan ilk bir ay içerisinde ikisi (%3,8) ölmüştür. Ölen hastaların NLR değeri sırasıyla 27,9 ve 4,10' dur.

Yapılan bir başka çalışmada NLR cut-off değeri 6,24 alındığında hastanedeki mortalite belirlemede sensitivitesi %81,8 spesifitesi %61,17 olarak bulunmuştur. Bu bulgular NLR' nin hastanedeki mortaliteyi belirlemede iyi bir

prognostik biyomarker olduğunu göstermiştir⁸⁸. NLR' nin uzun dönem mortaliteyi belirlemede faydalı olduğuna dair çalışmalarda vardır^{89,90}.

Çalışmamıza alınan hastalardan taburculuk sonrası takiplerde bir yıl içerisinde ölen olmamıştır.

PLR sistemik inflamatuvar hastalıklarda yeni bir belirteç olarak çalışılmaktadır.

Yapılan retrospektif bir çalışmada trombositozun KOAH alevlenme sırasında bir yıllık mortalite ve hastane içi mortaliteyi öngörebileceği bildirmiştir⁹¹. Ayrıca, lenfopeninin, KOAH' lı hastalarda, tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir^{89,92}.

Çalışmamızda Trombosit/Lenfosit oranı ile 1 aylık atak sayısı arasında çok zayıf (0,278), pozitif, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardır ($p < 0,05$). Ancak bir yıl içerisindeki atak sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermemiştir.

Yapılan bir çalışmada PLR seviyeleri, KOAH alevlenme hastalarında, stabil KOAH' lı hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur⁹³. Bir başka çalışmada ise KOAH akut alevlenme nedeniyle hastanede yatan hastalardaki trombosit lenfosit oranı 90 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur⁷⁵.

PLR için cutt-off değeri >235 alındığında Bu değer yaşam süresinin kısalması ile ilişkili bulunmuştur⁷⁵.

NLR ve PLR' nin çeşitli sistemik hastalıklardaki immün cevap etkilerini değerlendirmek için çalışılmalar yapılmaktadır. Bir çalışmada PLR'nin NLR' den daha az sensitiv bir belirteç olduğu gösterilmiştir⁹³.

Yapılan başka bir çalışmada PLR' nin hastanedeki mortaliteyi belirlemede sensitivitesi %64,86 spesifitesi %58,28 olarak bulunmuştur⁸⁸.

Çalışmamızda PLR' nin ortalama değeri 224,60 bulunmuştur.

KOAH atak nedeniyle hastanede yatan hastalarda NLR ve PLR değerleri birlikte değerlendirildiğinde hastanedeki mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu alışmada NLR' nin ortalama değeri 7,92 PLR 207,21 bulunmuřtur⁸⁸.

Çalışmamızda len hastaların NLR değeri (27.9/4.1) ve PLR değeri (570/150) olarak bulunmuştur.

Eozinofil artışı alerjik ve paraziter hastalıklarda sık görünen hematolojik bir bulgudur⁹⁴.

Eozinofilik inflamasyonun KOAH' dan ziyade astımın karakteristik bir özelliği olduğu bilinmektedir⁹⁵. Ancak Hafif-orta şiddette KOAH alevlenmesi olan hastaların bronş mukozasında artmış eozinofil sayısı gsterilmiřtir⁹⁶.

KOAH' ta prognozu belirlemede kan belirteçleriyle yapılan bir çalışmada düşük eozinofil sayısının KOAH' ta kötü prognozun göstergesi olduğu gsterilmiřtir⁹⁷.

Eozinofil düzeylerinin akut KOAH atağı ile ilişkili olduğu ve steroid tedavisine yanıtın iyi bir göstergesi olduğu sonucuna ulaşan çalışmalarda mevcuttur⁹⁸.

Bazofiller erken hipersensitivite reaksiyonu, kronik inflamatuvar ve immunolojik yanıtta rol alır. Aynı zamanda Paraziter hastalıklar, malign miyeloproliferatif hastalıklar, Hodgkin hastalığı, hemolitik anemiler, hipotiroidi ve nefrotik sendrom bazofili ile ilişkili durumlardır⁹⁹. KOAH' taki patofizyolojisi tartışmalıdır.

Çalışmamızda eozinofil/bazofil oranı (EBR) ortalama değeri 3,04 olarak bulunmuş olup, EBR' nin prognoza etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. KOAH' lı hastalarda prognoz belirlemek için yapılmış bir çalışmada, NLR ve EBR prognoz ve hastalığın şiddeti ile ilişkisi anlamlı korelasyon göstermiştir. $EBR \leq 4.2$ ise 24 aylık takip sresinde mortalitenin arttığı

gösterilmiş. EBR' nin KOAH' ta alevlenme sayısı ve mortalite ile ilişkili prognostik bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür⁹⁰.

Hasta grubumuzda ölen iki hastanın EBR değerleri 0,03 ve 1 olup bu bulgular literatür ile uyumludur. Ancak EBR ile ilgili az sayıda yapılmış çalışma bulunmaktadır. Daha fazla sayıda yapılacak çalışmalarla konu açıklık kazanabilir.

Çalışmamızda KOAH atak nedeniyle yatan hastalardan rutin alınan balgam kültürlerinde %34 oranında üreme görüldü. Bu oranın düşük olması hastaların kaliteli balgam verememesi, standart besiyerinde üretilmeyen etkenler ve enfeksiyon dışı nedenlerle KOAH atak geçirmesi ile açıklanabilir. Çalışmaya alınan grupta KOAH atak nedeniyle yatırılan hastaların NLR, PLR ve EBR değerleri Balgam kültür sonucuna göre üreme olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Yapılan bir çalışmada balgam kültüründe üreme olan hastalar içerisinde NLR değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir¹⁰⁰.

Çalışmamızda balgam kültüründe üreme olan ve olmayan grup arasında; taburculuk sonrası 1 ay içerisinde atak sayısı ve 1 yıl içerisindeki atak sayısı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yapılan bir çalışmada balgam kültüründe üreme olan orta ve şiddetli KOAH' lı hastaların, kültürde üreme olmayanlara göre hava yolu enflamatuar yanıtı ve klinik seyrinin daha kötü olduğu gösterilmiştir¹⁰¹.

C-reaktif protein (CRP), doku hasarına veya iltihabına yanıt olarak ağırlıklı olarak hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz proteindir. CRP, enfeksiyon belirteçlerinden en sık kullanılanıdır¹⁰². CRP, KOAH' daki prognostik rolü tartışmalıdır¹⁰³.

Yapılan bir çalışmada bazal CRP seviyesinin prognostik rolü, kardiyovasküler hastalıklar¹⁰⁴ ve kanser hastalarında¹⁰⁵ kanıtlanmıştır. Ancak CRP' nin KOAH mortalitesi üzerindeki etkisi belirsizdir ve KOAH hastalarında bazal CRP düzeyleri ve sağkalım arasındaki ilişki tartışmalıdır¹⁰⁶.

Çalışmamızda CRP ortalaması 75 mg/L bulundu. CRP ile taburculuk sonrası 1 aylık atak sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmamıştır, son 1 yıldaki alevlenme sayısı arasında ise zayıf ($r = -0,392$) negatif doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardır. ($p < 0,05$)

Yapılan bir meta-analizde, KOAH' lı hastalarda yüksek bazal CRP seviyeleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur¹⁰³.

KOAH hastalarında CRP düzeyinin mortaliteye etkisini araştıran başka bir çalışmada yüksek CRP düzeylerinin, KOAH 'tan kaynaklanan ölümden ziyade kardiyovasküler olayların ortaya çıkması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür¹⁰⁷.

NLR, PLR ve CRP'nin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada hastanedeki mortaliteyi belirlemede sensitivitesinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir⁸⁸.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda KOAH alevlenme ile başvuran ve hastaneye yatışı yapılan hastalarda NLR, PLR, EBR ve CRP düzeyleri ile prognoz arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiş olup bu parametreler prognoz belirteçleri olarak kullanılmaya uygun bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarını, KAOH' in heterojen ve farklı fenotiplere sahip bir hastalık olması, tek merkezde yapılmış olması ve hasta sayısının yetersiz olması etkilemiş olabilir. Bu nedenle konuyla ilgili daha çok ve kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporuna Bakışı
2. Rabe KF1, Watz H2. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 13;389(10082):1931-1940. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31222-9. Epub 2017 May 11.
3. Pauwels RA¹, Buist AS, Calverley PM, et al. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Apr;163(5):1256-76.
4. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1459-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
5. Dünya Sağlık Örgütü Kronik solunum yolu hastalıkları. KOAH'ın Yüğü (2016))
6. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis Davies Adeloye, Stephen Chua, Chinwei Lee, and Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG) *J Glob Health*. 2015 Dec;5(2):020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415
7. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006;3:543.)
8. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 Author links open overlay panel Prof Rafael Lozano MD Mohsen Naghavi PhD the lancet Volume 380, Issue 9859 15 December 2012–4 January 2013, Pages 2095-2128

9. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Vanfleteren LE¹, Spruit MA, Am J Respir Crit Care Med. 2013 Apr 1;187(7):728-35. doi: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
10. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Miguel Divo 1, Claudia Cote. de torres JP American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 15;186(2):155-61. doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC. Epub 2012 May 3.
11. Factors associated with long - term stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). Wang Y, Stavem K, Dahl FA, Humerfelt S, Haugen T. Int. J. Chron. Block. The Pulmo. Tooth. 2014; 9: 99 - 105.
12. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities Author links open overlay panel ProfMarcDecramerMDa ,WimJanssensMDa Volume 1, Issue 1, March 2013, Pages 73-83 the lancet
13. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2013; 380: 2095–2128.)
14. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J. Gerontol. A. Biol Sci. Med Sci2014; 69(Suppl. 1): S4–9.)
15. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet 2007; 370: 797–799.
16. Hooper R, Burney P, Vollmer WM, et al. Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD Project. Eur Respir J 2012;39:1343-53.
17. α 1-antitrypsin deficiency Author links open overlay panelProfJames KStoller MDa Loutfi SAboussouan MDa Volume 365, Issue 9478, 25 June–1 July 2005, Pages 2225-223625 June–1 July 2005, Pages 2225-2236 the lancet

18. The transforming growth factor- β 1 (TGFB1) gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Human Molecular Genetics*, Volume 13, Issue 15, 1 August 2004, Pages 1649–1656, Juan C. Celedón, Christoph Lange, Benjamin A. Raby, Augusto A. Litonjua,
19. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971- 2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2014.
22. Mannino DM¹, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):765-73.
23. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease J.M. Antó, P. Vermeire, J. Vestbo, J. Sunyer *European Respiratory Journal* 2001 17: 982-994;
24. Özol D, Aysan T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında inhale kortikosteroid tedavinin yeri. *Akciğer Arşivi* 2001; 1: 32-39.
25. Bohadana H, Teculesku D, Martinet Y. Mechanisms of chronic airway obstruction in smokers. *Respir Med* 2004; 98: 139-151.
26. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2016
27. DE O'Donnell Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease *Proc Am Thorac Soc*, 3 (2006), pp. 180-184
28. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioksidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *ProcAm Thorac Soc* 2005; 2: 50-60.

29. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
30. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264-72
31. Erdinç E, Polatlı M, Kocabaş A, ve ark. Türk Toraks derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2010;11:1-64.
32. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1218-24.
33. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:604-11
34. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* Volume 104, Issue 1, July 1993, Pages 254-258
35. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
36. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Koah) Koruma, Tanı Ve Tedavi Raporu 2014
37. Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54
38. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
39. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, P. RS, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.

40. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
41. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400-7).
42. Fishman AP. Bronchiectasis. Fishman AP, Elias JA, Grippi MA, et al. editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008. p. 2183–92.
43. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks* Haziran 2009;10:Ek10.1-22
44. van den Bemt, Schermer T, Smeele I, et al. Monitoring of patients with COPD: A review of current guidelines' recommendation. *Respir Med* 2008;102;633-41.
45. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155-61.
46. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
47. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 s over time. *N Engl J Med* 2011;340:1184-92.
48. Tashkin DP. Variations in FEV1 decline over time in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:116-24.
49. Walkey AJ, Farber HW, O'Donnell C, et al. The accuracy of the central venous blood gas for acid-base monitoring. *J Intensive Care Med* 2010;25:104.
50. Calverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:26-30

51. Saryal S, Çelik G, Karabıyıköğlü G. Distinctive features and long term survival of reversible and chronic hypercapnic patients with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54: 212-216
52. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 28-33.
53. Cote CG, Casanova C, Marin JM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6 min walk distance test. *Eur Respir J* 2008;31:5718
54. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Alevlenme Nedenleri Süleyman Savaş HACIEVLİYAGİL, Hakan GÜNEN, Levent Cem MUTLU, at al. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA 2006
54. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
55. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease., NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop report. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2014.
56. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.
57. 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.
58. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006 mar;61(3):250-8.
59. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2015 update.

60. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006;61:250-8.
61. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2013;309:2353-61.
62. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *International J COPD* 2008;3:31-44.
63. Soto FJ, Varkey B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Op Pulm Med* 2003;9:117-24.
64. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;135:786-93
65. National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. 2010.
66. 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;23:932-46.
67. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD) 2019
68. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
69. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
70. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
71. Miravittles M, Soler-Catalun~ a JJ, Calle M, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57.

72. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001287.
73. Agustí A¹, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483. doi: 10.1371/journal.pone.0037483. Epub 2012 May 18.
74. Walter RE, Wilk JB, Larson MG, et al. Systemic Inflammation and COPD: The Framingham Heart Study. *Chest* 2008;133:19-25
75. Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease Praneel Kumar¹, Stephanie Law¹, Krishna B. Sriram *J Thorac Dis*. 2017 Jun;9(6):1509-1516. doi: 10.21037/jtd.2017.05.77..
76. Inflammatory Markers and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Su B, Liu T, Fan H, Chen F, Ding H, Wu Z, Wang H, Hou S *PLoS One*. 2016; 11(4):e0150586.
77. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, Maccallum PK, Wedzicha JA *Chest*. 2005 Oct; 128(4):1995-2004.
78. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: A meta-analysis of 7,219 patients. Yu Y, Qian L, Cui J *Mol Clin Oncol*. 2017 Sep; 7(3):498-506.
79. Defining the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COPD: a systematic literature review Yuliana Pascual-González,¹ Marta López-Sánchez,¹ Jordi Dorca,¹ and Salud Santos *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 3651–3662. Published online 2018 Nov 5. doi: 10.2147/COPD.S178068
80. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. Ommen SR¹, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. *Circulation*. 1998 Jan 6-13;97(1):19-22.

81. Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2001;
82. Huehnergarth KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, et al. Wilkinson CW, Lawler RL, McDonald GB, Fishbein DP, Levy WC. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol.* 2005
83. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;
84. Cedrés S¹, Torrejon D, Martínez A, et al . Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2012 Nov;14(11):864-9. doi: 10.1007/s12094-012-0872-5. Epub 2012 Jul 19.
85. Lymphocytopenia and neutrophillymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. deJager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, et al. *Crit Care* 2010; 14: R192.)
86. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department Richard Lowsby,¹ Clint Gomes,¹ Ian Jarman, ¹Departments of Emergency and Critical Care Medicine
87. Saltürk C, Karakurt Z, Adıgüzel N vd. Eozinofilik KOAH alevlenmesi yoğun bakım ünitesindeki eozinofilik olmayan hastalardan daha iyi bir hasta sonucuna sahip midir? *Int J Chron Pulmon Dis.* 2015
88. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD, *International Journal of COPD* 3 august 2017. CaoYuan Yao¹ XiaoLi Liu²
89. Sørensen AK, Holmgaard DB, Mygind LH et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality – a cohort study. *J Inflamm (Lond).* 2015;12:20.

90. Xiong W, Xu M, Zhao Y et al. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:615–625
91. Harrison MT, Short P, Williamson PA, et al. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax* 2014;69:609-15.
92. Günay E, Sarinc Ulasli S, Akar O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Inflammation* 2014;37:374-80.
93. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Kurtipek E, Bekci TT, Kesli R, Sami SS, Terzi Y *J Pak Med Assoc.* 2015 Dec; 65(12):1283-7.
94. The Regulatory Function of Eosinophils Ting Wen and Marc E. Rothenberg *Microbiol Spectr.* Author manuscript; available in PMC 2017 Oct 1.
95. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. ECLIPSE Investigators Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2014;44:1697e1700.
96. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, Calcagni P, Mapp CE, Ciaccia A, Fabbri LM. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1646–1652.
97. Blood Biomarkers as Predictors of Long-Term Mortality in COPD *Clin Respir J.* 2018 May;. Angelico Mendy,¹ Erick Forno,² Theophile Niyosenga
98. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med* 2017; 5: 747–59.
99. Enfeksiyon Hastalıklarının Tanısında Laboratuvar Bulguları Hüsem HATİPOĞLU, Serdar ERKAL
100. KOAH Akut Atakta Serum CRP Düzeyi Ve Hematolojik Parametreler İle Hastalık Şiddeti Arasında Korelasyon Var Mı? Hayrettin GÖÇMEN, Hikmet

ÇOBAN, Ayşen YILDIZ at al. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA

101. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD D. Banerjee, O.A. Khair, D. Honeybourne *European Respiratory Journal* 2004 23: 685691; DOI: 10.1183/09031936.04.00056804

102. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients J. P. de Torres, E. Cordoba-Lanus, C. López-Aguilar at al. *European Respiratory Journal* 2006 27:902907; DOI:10.1183/09031936.06.00109605

103 .C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis Giovanni Leuzzi, Carlotta Galeone, Francesca Taverna at al. *European Respiratory Review* 2017 26: 160070; DOI: 10.1183/16000617.0070-2016

104. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132–140

105. Leuzzi G, Galeone C, Gisabella M, et al. Baseline C-reactive protein level predicts survival of early-stage lung cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Tumori* 2016;

106. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res* 2010; 11:

107. Donaldson GC. C-reactive protein: does it predict mortality? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 209–210

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler: Açıklama

AAT: Alfa 1 Antitripsin

ADO: Yaş, nefes darlığı, obstrüksiyon

ATS: American Thoracic Society-Amerikan Toraks Derneği

BKİ: Beden kitle indeksi

BOLD: Burden of Obstructive Lung Disease

BODE: Beden kitle indeksi, obstrüksiyon, nefes darlığı, egzersiz kapasitesi

BMI: Beden kitle indeksi

CAT: COPD Assessment Test-KOAH Değerlendirme Anketi

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

COTE : KOAH Komorbidite indeksi

CRP: C- reaktif Protein

EBR: Eosinophil / basophil ratios

DOSE: Nefes darlığı, obstrüksiyon, sigara içme durumu, alevlenme

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyogram

ERS: European Respiratory Society- Avrupa Solunum Derneği

FEV1: Forced Ekspiratör Volume-Zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde atılan volüm

FVC: Forced Vital Capacity-Zorlu Vital Kapasite

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease- kronik obstrüktif akciğer hastalığına karşı küresel yaklaşım

HCO3: Bikarbonat

IC/TLC: inspiratuvar kapasite/total akciğer kapasitesi

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilator

İKS: İnhaler Kortikosteroid

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LABA: Long Acting Beta Agonist- Uzun Etkili Beta 2 Agonist

LAMA: Long Acting Antimuscarinic Agent - Uzun Etkili Antikolinergik

mMRC: Modified Medical Research Council, Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi

NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilator

NLR: neutrophil / lymphocyte ratios

PaCO₂: Kanda Bulunan Karbondioksit Miktarı

PaO₂: Kanda Bulunan Oksijen Miktarı

Ph: Power of Hydrogen

PLR: platelet / lymphocyte ratios

SAMA: Short Acting Muscarinic Antagonist - Kısa Etkili Antikolinergik

SABA: Short Acting Beta Agonist- Kısa Etkili Beta 2 Agonist

SFT: Solunum fonksiyon testi

SO₂: Oksijen Saturasyonu

UHY: Ulusal Hastalık Yüğü

USOT: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. KOAH' ta Fizyopatoloji

15



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Mmrc Nefes Darlığı Skalası	18
Tablo 2. COPD Assessment Test-(CAT)	19
Tablo 3. Bronkodilatör sonrası FEV1'e göre hava akımı kısıtlanmasının derecelendirilmesi	20
Tablo 4. KOAH' ta Birleşik Değerlendirme	21
Tablo 5. Astım KOAH arasındaki klinik farklar	22
Tablo 6. KAOH ve Bronşektazinin Farklı Özellikleri	23
Tablo 7. KOAH' ın Ayırıcı Tanısında Düşünülmeli Gereken Hastalıklar	24
Tablo 8. KOAH'ta prognostik öneme sahip parametreler	25
Tablo 9. KOAH alevlenmelerinin gruplandırılması	29
Tablo 10. KOAH alevlenmelerinde yatış endikasyonları	30
Tablo 11. KOAH alevlenmelerinde hastaneden taburculuk kriterleri	33
Tablo 12. KOAH' ta Tedavi Döngüsü (67)	38
Tablo 13. Takip Döneminde Farmakolojik Tedavi	41
Tablo 14. Hastaların yaş ortalaması	45
Tablo 15. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı	45
Tablo 16. Hastaların cinsiyet dağılımı	45
Tablo 17. Balgam kültüründe üreyen etkenler	46
Tablo 18. Taburculuk sonrası 1 yıl ve 1 ay içerisindeki alevlenme sayısı	47
Tablo 19. Kan parametrelerinin ortalama değerleri	47
Tablo 20. Alevlenme sıklığının ve yatış süresinin Balgam kültür sonucuna göre karşılaştırılması	48
Tablo 21. Kan parametrelerinin Balgam kültür sonucuna göre karşılaştırılması	49
Tablo 22. Taburculuk sonrası 1 ay içindeki atak geçirme durumuna göre yatış süresinin ve kan parametrelerinin karşılaştırılması	50
Tablo 23. Alevlenme sıklığının ve yatış süresinin uygulama gruplarına göre karşılaştırılması	51
Tablo 24. Kan parametrelerinin uygulama gruplarına göre karşılaştırılması	52
Tablo 25. Alevlenme sıklığının ve yatış süresinin USOT kullanım gruplarına göre karşılaştırılması	54
Tablo 26. Alevlenme sıklığının ve yatış süresinin USOT kullanım gruplarına göre karşılaştırılması	54
Tablo 27. Kan parametrelerinin USOT kullanım gruplarına göre karşılaştırılması	55
Tablo 28. Alevlenme sıklığının ve yatış süresinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması	56
Tablo 29. Kan parametrelerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması	56
Tablo 30. Balgam kültür sonucunun USOT kullanımı ile ilişkisi	58
Tablo 31. Balgam kültür sonucunun NIMV kullanımı ile ilişkisi	58
Tablo 32. Balgam kültür sonucunun stabil/taburcu ve Ex durumu ile ilişkisi	58

Tablo 33. Balgam kültür sonucunun taburculuk sonrası 1 ay içindeki atak durumu ile ilişkisi

59

Tablo 34. Balgam kültür sonucunun son bir yıldaki alevlenme durumu ile ilişkisi

59

