

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KOAH AKUT ALEVLENMESİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA,  
NÖTROFİL VE/VEYA EOZİNOFİL AĞIRLIKLIL ALEVLENMELERİN,  
TEKRARLAYAN HASTANE BAŞVURUSU İLE MORTALİTE ÜZERİNE  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**DR. YASEMİN KANDEMİR**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**KOAH AKUT ALEVLENMESİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA,  
NÖTROFİL VE/VEYA EOZİNOFİL AĞIRLIKLI ALEVLENMELERİN,  
TEKRARLAYAN HASTANE BAŞVURUSU İLE MORTALİTE ÜZERİNE  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**DR. YASEMİN KANDEMİR**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. NURETTİN ÖZGÜR DOĞAN**

**18.10.2017 KÜ GOKAEK 2017/277**

**2020**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ .....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii

### 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1

### 2. GENEL BİLGİLER.....3

2.1. Giriş.....	3
2.2. Tanım .....	4
2.3. Epidemiyoloji .....	5
2.4. Etiyoloji ve Patofizyoloji.....	6
2.5. Klinik Özellikler ve Değerlendirme .....	7
2.6. Ayırıcı Tanılar.....	9
2.7. Tedaviler.....	10
2.7.1. Farmakolojik Tedavi.....	10
2.7.1.1. Bronkodilatörler.....	10
2.7.1.1.1. Antikolinergikler.....	11
2.7.1.1.2. Beta 2 Agonistler.....	11
2.7.1.1.3. Metilksantinler.....	12
2.7.1.2. Kortikosteroidler.....	12
2.7.1.3. Antibiyotik Tedavisi.....	13
2.7.2. Non-farmakolojik Tedavi.....	13
2.8. KOAH Alevlenmesi.....	14
2.8.1. Tanı.....	14
2.8.2. Yönetim ve Tedavi.....	15
2.8.2.1. Oksijen Tedavisi.....	16
2.8.2.2. Solunum Desteği.....	16
2.8.2.2.1. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon.....	17

2.8.2.2.2.	İnvaziv Mekanik Ventilasyon.....	17
2.8.3.	KOAH Alevlenmelerinde Biyobelirteçler.....	18
2.8.4.	KOAH Alevlenmelerde Hematolojik Profiller.....	18
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>20</b>
3.1.	Araştırmanın Dizaynı.....	20
3.2.	Araştırmanın Düzeni ve Popülasyonu.....	20
3.2.1.	Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri.....	20
3.2.2.	Araştırmadan Dışlama Kriterleri.....	21
3.3.	Araştırma Protokolü.....	21
3.3.1.	Sonlanım Ölçütleri.....	22
3.4.	İstatistiksel Analiz.....	22
<b>4.</b>	<b>BULGULAR .....</b>	<b>23</b>
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>30</b>
	Kısıtlılıklar .....	34
<b>6.</b>	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>35</b>
<b>7.</b>	<b>ÖZET.....</b>	<b>36</b>
<b>8.</b>	<b>İNGİLİZCE ÖZET.....</b>	<b>37</b>
<b>9.</b>	<b>EKLER.....</b>	<b>38</b>
9.1.	Olgu Rapor Formu.....	38
<b>10.</b>	<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>40</b>

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, her türlü yardım ve desteği sağlayan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, sonsuz sabırla beni gayretlendiren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nurettin Özgür Doğan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren, her konuda destek olan hocalarım, Prof. Dr. Murat Pekdemir, Prof. Dr. Serkan Yılmaz, Doç. Dr. Elif Yaka'ya,

Tez yazım sürecinde hep yanımda olan ve desteğini, yardımını, bilgisini benimle paylaşan, çok sevdiğim meslektaşım Uzm. Dr. Doğan Karademir'e,

Çalışmam süresince varlığıyla, sevgisiyle bana destek olan sevgili oğlum Uğur Maruf Güler ve aileme,

Çalışmam süresince bana yardımcı olan, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum başta eş kıdemim olan Dr. Esra Koçkan olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize, intern arkadaşlarıma ve acil servisin kıymetli diğer çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yasemin KANDEMİR

## **KISALTMALAR DİZİNİ**

**AKG:** Arter Kan Gazı

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**cAMP:** Siklik Adenozin Monofosfat

**CRP:** C Reaktif Protein

**DM:** Diabetes Mellitus

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**FEV1:** 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiryum Hacmi

**FVC:** Zorlu Vital Kapasite

**GA:** Güven Aralığı

**GOLD:** KOAH için Global Girişim

**Hb:** Hemoglobin

**HCO<sub>3</sub>:** Bikarbonat

**HT:** Hiperansiyon

**IMV:** İnvaziv Mekanik Ventilasyon

**IV:** İntravenöz

**İKS:** İnhale Kortikosteroid

**KBH:** Kronik Böbrek Yetmezliği

**KEB:** Kısa Etkili Bronkodilatör

**KKY:** Konjestif Kalp Yetmezliği

**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**mMRC:** Modifiye Tıbbi Araştırma Kurulu Dispne Skalası

**NIMV:** Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

**NLR:** Nötrofil Lenfosit Oranı

**PaO<sub>2</sub>:** Parsiyel Oksijen Basıncı

**pCO<sub>2</sub>:** Parsiyel Karbondioksit Basıncı

**SFT:** Solunum Fonksiyon Testi

**SVO:** Serebrovasküler Olay

**USOT:** Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

**YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 1-</b> KOAH daki Havayolu Kısıtlılığı Şiddetinin Derecelendirmesi.....	4
<b>Çizelge 2-</b> Nefes Darlığının Şiddetini Değerlendiren mMRC Nefes Darlığı Skalası.....	8
<b>Çizelge 3-</b> Hastalara Ait Temel Özellikler Ve Özgeçmiş Özellikleri.....	24
<b>Çizelge 4-</b> Hastaların Başvurudaki Vital Bulguları.....	25
<b>Çizelge 5-</b> Hastaların Acil Servisteki Semptom Ve Bulguları.....	26
<b>Çizelge 6-</b> Hastaların Hemogram Değerışkenleri.....	27
<b>Çizelge 7-</b> Hastaların Arteriyel Kan Gazı Değerışkenleri.....	28
<b>Çizelge 8-</b> Hastaların 3 Aylık Mortalite, Hastane Yatışı Ve YBÜ Yatışı Oranları.....	29



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1- Araştırma Akış Şeması.....	23
-------------------------------------	----



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) dünya genelinde morbidite ve mortalitenin temel nedenlerinden biridir ve halk sağlığı açısından önemli bir sorundur. KOAH şu anda dünyada önde gelen ölüm nedenleri arasında dördüncü sıradadır.<sup>1</sup> Birçok kişi uzun yıllar bu hastalıkla mücadele etmekte ve hastalığın kendisinden veya komplikasyonlarından ötürü erken ölmektedir. KOAH risk faktörlerine maruz kalmanın ve nüfusun yaşlanmasının devam etmesi nedeniyle; gelecekteki yıllarda görülme sıklığının artacağı öngörülmektedir.<sup>2</sup>

KOAH, genellikle zararlı partiküllere veya gazlara maruz kalmanın neden olduğu, solunum yolu ve/veya alveoler anormalliklerin görüldüğü, genellikle sürekli solunum semptomları ve hava akımı sınırlaması ile karakterize yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.<sup>3</sup>

Ülkemizde de dünyadaki verilere paralel olarak KOAH artışına eşlik eden ve hastaların mortalite ve morbiditeleri üzerine ciddi etkisi olan hastalık alevlenmeleri dikkat çekmektedir.<sup>4</sup> KOAH alevlenmesi, solunum fonksiyonlarındaki düşüşü hızlandırdığı gibi<sup>5</sup>, hastaların ölüm riskini de artırmaktadır.<sup>6</sup> Alevlenmeler ve komorbiditeler, bireysel olarak hastalığın şiddetine doğrudan etki etmektedir.<sup>3</sup> Alevlenme sıklığındaki artış, hastalık prognozunda önemli bir rol oynamaktadır ve alevlenmenin önlenmesi, KOAH yönetim stratejilerinin önemli bir bileşenidir.<sup>7</sup> Alevlenmelerin nedeni, şiddeti, etkisi, tedavisi ve süresi, hastadan hastaya ve toplumdaki tedavi kurumlarına göre değişir ve yönetim stratejileri ise ülkeden ülkeye farklılık gösterir. Buna bağlı olarak taburculuk zamanlamasına ve niteliğine uygulanabilecek standartlar bulunmamakta ve ayrıca kısa süreli hastane yatışlarına neden olan tekrarlayan alevlenmelerin ve artmış tüm nedenlere bağlı mortalitenin, akut bir alevlenme atağı için ilk hastaneye yatışla ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>3</sup>

KOAH'ta santral ve periferik hava yollarının tümünde başlıca makrofaj, nötrofil ve T-lenfositlerin bulunduğu karakteristik bir inflamasyon mevcuttur.<sup>8</sup> Aslında bu hücrelerinin hangilerinin ne ölçüde patogeneze katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu hücrelerin ve bunlardan salgılanan çeşitli mediyatörlerin arasında belirgin bir etkileşim bulunduğu açıktır. Astımda temel rol oynayan eozinofillerin ise KOAH patogenezindeki rolleri tam olarak ortaya konamamış, fakat atak sırasında hava yollarında eozinofil aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.<sup>9</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalarda KOAH hastalarının eozinofilik ve nötrofilik alt gruplarının olduğu ve buna bağlı olarak da bu hastaların tedavilerinde değişikliklerin yapılabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.<sup>7,10</sup> Bu değişikliklerle hastaların hayat kalitelerinde artış sağlanacağı, semptomlarında ve en önemlisi de mortalitelerinde azalmaların olacağı öngörülmektedir.<sup>10</sup>

Bizim çalışmamızın amacı; KOAH alevlenmesiyle acil servise başvuran hastalarda, nötrofilik ağırlıklı, eozinofilik ağırlıklı ve bu iki durumun birlikte olduğu grupları belirleyip, bu alevlenme tiplerinin yeniden hastane başvurusu ve mortalite sonlanımları açısından birbirlerinden farklı olup olmadıklarını saptamaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Giriş

KOAH; tüm dünyada önde gelen bir halk sağlığı sorunudur. KOAH mortalite ve morbiditesi her geçen gün hızla artmakta, hastalık ciddi bir iş görmezliğe neden olmakta ve ekonomik yüke yol açmaktadır.<sup>3</sup> Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre KOAH, dünya genelinde ölümlerin en sık dördüncü sebebi olup, 2020 senesinde en sık üçüncü sebep olacağı öngörülmektedir.<sup>11</sup>

KOAH'ın karakteristik özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, her birinin göreceli katkısı kişiden kişiye değişen küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim yıkımının (amfizem) birlikteliği sonucu gelişir. Bu patolojiler her zaman birlikte olmaz, fakat zaman içinde değişik oranlarda gelişir. Kronik inflamasyon küçük hava yollarını daraltan ve akciğer parankimini harap eden yapısal değişikliklere neden olur. Küçük hava yollarının kaybı da hava akımı kısıtlanması ve mukosilyer fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. Hava akımı kısıtlanması, akciğer fonksiyonunun tekrarlanabilir ve en yaygın bulunan testi olduğu için genellikle spirometri ile ölçülür.<sup>3</sup>

Kronik solunumsal semptomlar hava akımı kısıtlanması gelişmeden önce de bulunabilir ve akut solunumsal olayların gelişimi ile ilişkili olabilir. Kronik solunumsal semptomlar normal spirometriye sahip bireylerde de bulunur ve hava akımı kısıtlanmasına sahip olmayan önemli sayıda sigara içicisi değişik derecelerde amfizem, havayolu duvar kalınlaşması ve gaz hapsi ile kendini gösteren akciğer hastalığına özgü yapısal değişikliklere sahiptir.<sup>3</sup>

Birçok kişi bu hastalıkla yıllarca mücadele etmekte ve gerek hastalığın kendisinden, gerekse komplikasyonlarından ötürü erken ölmektedir. Küresel olarak KOAH probleminin, KOAH risk faktörlerine maruz kalmanın ve nüfusun yaşlanmasının devam etmesi nedeniyle; gelecekteki yıllarda artacağı öngörülmektedir.<sup>2</sup>

## 2.2. Tanım

KOAH, ilk kez 1995 yılında yayınlanan Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Toraks Derneği rehberlerinde “kronik bronşit ve amfizeme bağlı hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalık” olarak tanımlanmıştır.<sup>12,13</sup>

*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017* raporunda ise 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, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.<sup>3</sup>

Hastalığın en sık görülen semptomları nefes darlığı, kronik öksürük ve kronik balgam çıkarmadır. Hastalığın tanısı için spirometri zorunludur. Kronik semptomları ve risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan orta-ileri yaştaki yetişkinlerde spirometrik incelemede persistan hava akımı obstrüksiyonu saptanması [bronkodilatör sonrası birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV<sub>1</sub>) / zorlu vital kapasite (FVC) < %70 olması] tanıyı doğrular.<sup>14</sup>

Buna göre spirometrinin tanıda, nonfarmakolojik tedavi değerlendirmesinde ve prognoz takibinde kullanımı önerilirken tedavi kararında kullanımına gerek duyulmadığı bildirilmiştir. GOLD 2017 kılavuzunda spirometrik ölçümlere göre KOAH'ta havayolu kısıtlanmasının şiddetinin derecelendirilmesi **Çizelge 1**'de gösterilmiştir.<sup>3</sup>

**Çizelge 1.** KOAH'ta havayolu kısıtlamasının şiddetinin derecelendirilmesi

<b>(Bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub> temelinde)</b>		
FEV <sub>1</sub> / FVC' nin 0,70'in altında olduğu hastalarda		
GOLD 1	Hafif	FEV <sub>1</sub> beklenenin %80 ve üzerinde
GOLD 2	Orta	FEV <sub>1</sub> beklenenin %50 ile %80 arasında
GOLD 3	Ağır	FEV <sub>1</sub> beklenenin %30 ile %50 arasında
GOLD 4	Çok Ağır	FEV <sub>1</sub> beklenenin %30'unun altında

Kronik solunumsal semptomlar, normal spirometri değerlerine sahip kişilerde de mevcuttur ve hava akımı kısıtlaması olmayan önemli miktardaki sigara içicisindeki amfizem varlığı, havayolu duvar kalınlaşması ve gaz tuzaklanması, bu akciğer hastalığının yapısal kanıtı olarak kabul edilir.<sup>15,16</sup>

KOAH'lı hastalar klinik parametreler, egzersiz toleransı, biyobelirteçler, amfizem miktarı ve akciğer fonksiyonlarındaki bozulma yönünden oldukça çeşitlilik gösterirler. Bu durum sadece hastalığın oluş mekanizmasında değil, aynı zamanda günümüzde gördüğümüz KOAH yükündeki çeşitliliğe neden olan sosyal-çevresel faktörlerle etkileşimde de görülür. Sonuç olarak KOAH; çok bileşenli ve değişken bir hastalıktır.<sup>3</sup>

### 2.3. Epidemiyoloji

KOAH, morbidite ve mortalitenin tüm dünyadaki önde gelen nedenlerinden biridir. Bu durum önemli boyutlarda ve giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır. KOAH prevalansı, morbidite ve mortalitesi ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki değişik kesimler arasında farklılıklar göstermektedir.<sup>14</sup>

KOAH prevalansı genellikle doğrudan tütün kullanım prevalansı ile ilişkilidir. Fakat birçok ülkede temel risk faktörleri mesleki maruziyet, dış ortam ve iç ortam hava kirliliğidir. KOAH risk faktörleri ile maruziyetin devam etmesi ve dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlı olarak önümüzdeki on yıllarda KOAH prevalansı ve yükünün artacağı öngörülmektedir.<sup>3,14</sup>

KOAH, gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde daha fazla görülürken, gelişmiş ülkelerde her iki cinsiyette eşit veya kadınlarda daha fazla görülmektedir.<sup>3</sup> KOAH morbiditesi sigara içimi, yaşlanma ve KOAH ile ilişkili diğer ek kronik durumlardan (kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet bozulmaları, diyabet gibi) etkilenebilir ve bu kronik durumlar hastanın sağlık durumunu anlamlı boyutta bozabilir.<sup>3</sup>

Yirmi dokuz ülkede tamamlanan ve sekiz ülkede hala devam eden *Burden of Lung Disease* (BOLD) çalışmasında, GOLD Evre II + KOAH prevalansı toplam %10,1 (standart hata [SH] 4,8) (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5) bulunmuştur.<sup>3</sup> Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hasta sayısının 2010 yılında 384 milyon, küresel prevalansın %11,7 (%95 güven aralığı [GA]: %8,4-15,0) olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> Küresel olarak her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH'tan ölmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve

gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 30 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı öngörülmektedir.<sup>3</sup>

Tüm dünyada 2015 yılında KOAH nedeniyle 3,1 milyon ölüm gerçekleştiği görülmüştür.<sup>17</sup> Avrupa'da ise 2013 yılında ölümlerin %8'i solunumsal hastalıklar nedeniyle meydana gelmiştir. Aynı dönemde Türkiye'de solunumsal hastalıklar nedeniyle 35.100 kişi hayatını kaybetmiştir; bu sayı tüm ölüm nedenlerinin % 9,9'unu oluşturmaktadır.<sup>4</sup>

## 2.4. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Zararlı partikül ve gazlara karşı hava yollarında ve akciğer parankiminde gelişen anormal inflamatuvar yanıtın, KOAH patogenezinde temel rol oynayan patoloji olduğu kabul edilmektedir. Bu anormal inflamatuvar yanıt, akciğerin normal savunma ve tamir mekanizmalarını bozarak, doku hasarına neden olur. Sonuçta KOAH'a özgü kronik hava akımı obstrüksiyonu ve diğer fizyolojik anormallikler ortaya çıkar.<sup>18,19</sup> Ayrıca inflamasyon, proteaz/antiproteaz ve oksidan/antioksidan dengesini bozarak da KOAH patogenezine katkıda bulunmaktadır.<sup>19</sup> Oksidan stres ve proteaz/antiproteaz dengesizliği tümüyle inflamasyon nedeniyle olabileceği gibi, sigaranın içerisindeki oksidan maddeler nedeniyle oksidatif aktivitenin artışı veya alfa-1 antitripsin eksikliği gibi genetik nedenlerle antiproteaz aktivitenin azalması da bu süreçlerin gelişimini etkileyebilir.<sup>9</sup>

KOAH, bilindiği üzere en çok tütün ve tütün ürünleri (sigara, pipo, puro, nargile) ile ilişkilidir. Bunun dışında biyoyakıtlar, hava kirliliği (dış ve iç ortam), mesleki maruziyetler, genetik faktörler, yaş, cinsiyet, akciğer büyüme- gelişmesi, sosyo-ekonomik durum, astım- havayolu aşırı duyarlılığı, kronik bronşit ve enfeksiyonlar da gelişiminde rol oynamaktadır.<sup>3</sup>

Sigara, KOAH için en önemli risk faktörü olmasına karşın, yapılan epidemiyolojik çalışmalar sigara içmeyenlerde de kronik hava akımı kısıtlaması gelişebileceğini göstermiştir.<sup>3</sup> KOAH'ın temel olarak, genlerin ve çevrenin karmaşık etkileşimi sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir. Sigara içimi KOAH için önde gelen risk faktörüdür, ancak ağır sigara içicilerin bile yaşamları boyunca %50'sinden azında hastalık gelişir.<sup>3</sup>

KOAH'ta meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler; hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi, gaz değişim anormallikleri, siliyer disfonksiyon ve mukus hipersekresyonu, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve sistemik bulgular olarak sıralanabilir. Bu fizyopatolojik değişiklikler KOAH'lı hastalarda nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma, egzersiz performansında azalma, hipoksemi, hiperkapni, kilo kaybı ve depresyon gibi semptom ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur.<sup>18</sup>

## 2.5. Klinik Özellikler ve Değerlendirme

Kronik ve progresif dispne, öksürük ve balgam KOAH'ın en karakteristik semptomlarıdır. Olguların %30'una yakın bir oranında balgamlı bir öksürük vardır. Bu semptomlar, günden güne değişkenlik gösterir ve yıllar içerisinde hava akımı kısıtlanmasının gelişiminden önce ortaya çıkabilir.<sup>3</sup> KOAH'ta semptomlar gün içinde ve günden güne değişkenlik gösterebilmekte ve gün içinde en fazla sabah saatlerinde daha yoğun hissedilmektedir.<sup>14</sup> Anlamlı hava akımı kısıtlanması kronik dispne ve/veya öksürük ve balgam çıkarma olmadan da gelişebileceği gibi bunun tam tersi de mümkündür.<sup>3</sup>

KOAH semptomlarıyla başvuran, özellikle KOAH için risk faktörlerine maruziyeti olan kişilere spirometri yapılması gerekir. Kronik öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları olmaksızın da hava akım kısıtlanması olabilir. Çoğunlukla hastalar günlük yaşamlarında etkili olan semptomlar nedeniyle doktora başvurumaktadırlar. Bu hastaların bir kısmında kronik yakınmalar varken, bazı hastalar ilk akut alevlenmeye bağlı yakınmalarla gelebilmektedir.<sup>8,14</sup>



KOAH hastalarında semptomların düzeyi “Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi” (*Modified Medical Research Council, mMRC*) nefes darlığı skalası ile ölçülebilir. Bu skala **Çizelge 2**'de gösterilmiştir.<sup>14</sup>

**Çizelge 2.** Nefes darlığının şiddetini değerlendiren mMRC nefes darlığı skalası

Derece	Tanım
0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
2	Nefes 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 yürüdüktan sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

KOAH'lı hastalarda fizik muayenenin tanısal değeri düşüktür. Solunum fonksiyonlarında anlamlı bozukluk oluncaya kadar, hava akımı kısıtlanmasının muayene bulguları ortaya çıkmayabilir. Fizik muayene yaparken inspeksiyonda göğüs ön-arka çapının artması, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, genellikle hızlı ve yüzeysel solunum, ortopne, büzülmüş dudak solunumu, paradoksal abdominal solunum, ayak bileği ya da alt ekstremitte ödemi, boyun ven dolgunluğu, kaşeksi, siyanoz dikkati çekmektedir. Oskültasyonda ral, ronküs, hışıltılı solunum, ciddi hava yolu daralmasında sessiz akciğer, ekspiryumda uzama, solunum sesi şiddetinde azalmalar KOAH'a özgül değildir, fakat tanıya yardımcı olmaktadır.<sup>14,19</sup>

Dispne KOAH'ın kardinal semptomudur, kısıtlılığın en önemli nedenidir ve genellikle anksiyete de hastalığa eşlik eder. Hastalar dispneyi; nefes almada güçlük, göğüste ağırlık, hava açlığı veya nefes nefese kalmak olarak ifade ederler. Dispneyi tanımlama, bireysel ve kültürel olarak değişkenlik gösterebilir.<sup>3</sup>

Kronik öksürük genellikle KOAH'ın ilk semptomudur ve hasta tarafından sigara ve/veya çevresel maruziyetlere bağlı olduğu düşünülerek patolojik bir semptom olarak algılanmaz. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, sonradan gün boyu devam eden ve her gün ortaya çıkan bir karakter alır. KOAH'ta kronik öksürük balgamlı veya balgamsız olabilir. Bazı olgularda anlamlı havayolu obstrüksiyonu öksürük olmadan da gelişebilir.<sup>3</sup>

KOAH'lı olgular genellikle öksürükle az miktarda inatçı balgam çıkarırlar. Başka bir nedene bağlı olmaksızın, birbirini izleyen iki yıl boyunca üç veya daha fazla ay sürekli balgam çıkarmak kronik bronşitin rutin tanımıdır. Ancak bu tanım, her zaman KOAH'taki balgam çıkarma durumunu yansıtmaz. Balgam çıkarma, zaman zaman alevlenip artarken zaman zaman da remisyona girer. Balgam pürülansındaki artışla, inflamatuvar belirteçler de yükselmeye başlarlar. Aynı zamanda her ne kadar balgam pürülansı ve alevlenme arasındaki ilişki zayıf olsa da, pürülansın olması bakteriyel bir alevlenmeyi gösterir.<sup>3</sup>

Hışıltı ve göğüste sıkışma; günden güne ve gün içinde değişebilen semptomlardır.<sup>8</sup> Laringeal seviyede işitilebilen hışıltı olabilir ve oskültasyonda anormalliklerin eşlik etmesi gerekmez. Oskültasyonda yaygın ekspiratuvar ve inspiratuvar ronküsler olabilir. Göğüste sıkışma hissi genellikle efor sonrasında görülür. Hışıltı veya göğüste sıkışma hissinin olmaması KOAH tanısını dışlamaz.<sup>3</sup>

KOAH'lı sigara içiciler ile karşılaştırıldığında, kronik hava akımı kısıtlamasına sahip sigara içmeyenler, daha az semptoma, daha hafif hastalığa ve daha az sistemik inflamasyona sahiptirler.<sup>3</sup>

## 2.6. Ayırıcı Tanılar

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık astımdır. Kronik astımı olan bazı hastaların KOAH'tan kesin olarak ayrımı olası değildir ve bir hastada hem astım hem de KOAH birlikte olabilir. Astımda hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşümlüdür, ağır kontrolsüz astımda ise sürekli hava yolu obstrüksiyonu da gelişebilir. Son yıllarda her iki hastalığın birlikte oluşu astım KOAH overlap sendromu olarak tanımlanmıştır. Böyle olguların saptanması için öyküde astımla uyumlu olabilecek semptomların sorgulanması ve sinüzit, alerjik rinit gibi ek hastalıkların incelenmesi gerekir. Bu tür hastaların takiplerinde solunum fonksiyon testindeki (SFT) değişikliklerin monitorize edilmesi gereklidir.<sup>3</sup>

## 2.7. Tedaviler

KOAH'ta koruma ve tedavi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve maruziyetin azaltılması önemlidir. Sigara içimi KOAH'ta en yaygın karşılaşılan ve kolayca belirlenebilen risk faktörüdür. Bu nedenle sigara içen tüm kişilerde sigarayı bırakma sürekli olarak teşvik edilmelidir. Buna ek olarak mesleki toz, duman ve gazlara ve iç/dış ortam hava kirleticilerine kişisel toplam maruziyeti azaltmak hedefi mutlaka göz önünde tutulmalıdır.<sup>3</sup> Sigarayı bırakmak KOAH'ın doğal gelişimini etkilemede en büyük etkiye sahiptir.

### 2.7.1 Farmakolojik Tedavi

KOAH'ta, farmakolojik tedavinin amacı semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmektir. KOAH'ta farmakolojik tedavinin akciğer fonksiyon kaybını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.<sup>3</sup> Bununla birlikte farmakolojik tedavinin mortaliteye de etkisi gösterilememiştir.<sup>20-22</sup>

KOAH'ta tedavinin temeli bronkodilatörlerdir. Her ne kadar KOAH patogenezinde inflamasyon ve rejenerasyondaki bozulma sorumlu olsa da, günümüzdeki antiinflamatuvar ilaçlar KOAH'taki inflamasyonu engelleyememekte ve geri döndürememektedirler.<sup>3</sup>

Tedavi sadece semptomatik hastalarda verilmelidir.<sup>3</sup> Semptomu olmadan KOAH olduğu tespit edilmiş hastalarda farmakolojik tedavi verilmez.<sup>3</sup> Bu kişilerde risk faktörlerine yönelik önlemler alınmalı ve fiziksel aktivite tavsiye edilmelidir.<sup>7,14</sup>

#### 2.7.1.1. Bronkodilatörler

Günümüzde kullanılan bronkodilatörler; antikolinergikler, beta-2 agonistler ve teofilindir. İnhalasyon yoluyla uygulanmaları tercih edilmelidir. Uzun etkili bronkodilatörler, kısa etkililere göre semptomları daha çok azaltır ve hasta uyumunu artırır. Tek grup ilaç yerine farklı grup ilaçların birlikte kullanımı, spirometri ve semptomlarda daha fazla iyileşme sağlar.<sup>7</sup>

### **2.7.1.1.1. Antikolinerjikler**

Antikolinerjikler, muskarinik reseptörlerdeki asetilkolinin etkisini bloke ederek bronkodilatasyon sağlar. İpratropium bromür gibi kısa etkili inhale antikolinerjiklerin bronkodilatör etkileri 30 dakikada başlar ve 6-8 saatte sonlanır. Tiotropium gibi uzun etkili inhale antikolinerjikler ise, M2 reseptörlerden hızla ayrıldığı için, M1 ve M2 reseptörlerde daha selektif bir antagonizma oluşturur. Etki başlangıcı 30-60 dakika olup, etkileri 24 saatten daha uzun sürer. Tiotropium; semptomları, yaşam kalitesini, alevlenmeleri ve bununla ilişkili hastaneye yatışlarını azaltır.<sup>20</sup> Pulmoner rehabilitasyonun etkinliğini artırır.<sup>23</sup>

### **2.7.1.1.2. Beta-2 Agonistler**

Beta-2 agonistler, Beta-2 adrenerjik reseptörleri stimüle ederek, hücre içi cAMP'yi artırır ve bronş düz kas gevşemesine neden olurlar. Farklı uyaranlarla ortaya çıkan bronkospazma karşı koruyucu etkileri vardır.<sup>3</sup>

Kısa etkili beta-2 agonistlerin inhalasyon yoluyla etkileri dakikalar içinde başlamakta, 15-30 dakikada maksimuma ulaştıktan sonra 4-6 saat sürmektedir. Düzenli uzun etkili beta-2 agonist kullanan hastalarda gerektiğinde nebulizatörle yüksek doz kısa etkili beta-2 agonist verilmesi kardiyovasküler yan etkileri artıracığından önerilmemektedir. Düzenli kullanımdan çok, gereğinde kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaktadır.<sup>24</sup> Kısa etkili beta-2 agonistlerle egzersiz sırasında nefes darlığında iyileşme ve dinamik hiperinflasyonda azalma gösterilmiştir.<sup>25</sup>

Uzun etkili beta-2 agonistlerin etkileri 12 saat sürmektedir. Formoterol ve salmeterol ile yapılan çalışmalarda; uzun etkili beta-2 agonistlerin bazal akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığı, semptomları azalttığı, egzersiz kapasitesini arttırdığı, alevlenmeleri azalttığı ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak mortalite ve akciğer fonksiyonları üzerinde kalıcı koruyucu etkileri yoktur.<sup>25-27</sup>

Akut atak başlangıç tedavisinde kısa etkili beta-2 agonistlerin kısa etkili antikolinerjik ajanlar eklenerek ya da eklenmeden kullanılması önerilmektedir.<sup>7,28</sup> Atak tedavisinde uzun

etkili bronkodilatörlerin yeri olmamakla beraber, kullanan hastaların devam etmesi ve taburculuk sonrası erken dönemde başlanması önerilmektedir.<sup>3</sup>

### **2.7.1.1.3. Metilksantinler**

Ksantin derivelerinin etkileri konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Teofilin en sık kullanılan ksantin türevidir ve sitokrom P450 tarafından metabolize edilir. Temel etkisi seçici olmayan fosfodiesteraz enzim inhibisyonudur. Klinik anlamı tartışmalı olmakla birlikte, bronkodilatasyon dışı etkileri de vardır.<sup>29-32</sup> Teofilin klirensi yaşla birlikte azalır. Birçok fizyolojik değişiklik ve ilaç teofilin metabolizmasını etkiler. Uzun etkili inhale bronkodilatörler teofilinden daha etkilidir ve teofilin daha zor tolere edilir.<sup>33</sup> Eğer bu ilaçlar varsa ve hasta uyum sağlayabiliyorsa, teofilin önerilmez. Ayrıca stabil KOAH'ta teofilinin plaseboya göre orta derecede bronkodilatör etkisi vardır.<sup>34</sup> Salmeterole teofilin eklendiğinde FEV1'de ve dispnede, sadece salmeterol kullananlara göre daha fazla düzelme görülmüştür.<sup>35</sup> Düşük doz teofilin solunum kasları ve diyafragmanın kasılma gücünü artırır, dispneyi ve alevlenmeleri azaltır ek olarak kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkisini artırır.<sup>29-32</sup> Antikolinergik ve beta-2 agonist kombinasyonuna oral teofilin eklenmesi ile, akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesinde daha fazla bir düzelme elde edilebilir.<sup>18</sup>

### **2.7.1.2. Kortikosteroidler**

KOAH atak esnasında kullanılan sistemik kortikosteroidlerin atak süresinde kısalma ve akciğer fonksiyonlarında düzelme yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca oksijenizasyonu düzeltmede, tedavi başarısızlığını, atak tekrarını azaltmada ve hastane yatışını kısaltmada etkileri gösterilmiştir.<sup>36-41</sup> Önerilen, 40 mg prednizonun 5 günlük kullanımıdır.<sup>42</sup> Steroidlerin hastalarda oral ya da intravenöz (IV) kullanımları arasında fark bulunamamıştır.<sup>43,44</sup> Nebülize budesonid bazı hastalarda oral kortikosteroidlere alternatif olsa da maliyeti daha fazladır.<sup>37,45-48</sup> Son çalışmalarda kan eozinofil düzeyi düşük olan hastaların glukokortikoid yanıtının daha az olduğu belirtilmektedir.<sup>49-51</sup>

KOAH'ta inhale kortikosteroid (İKS)'lerin doz-yanıt ilişkisi ve uzun süreli kullanımıyla ilgili güvenliği bilinmemektedir. KOAH tedavisinde tek başına İKS 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 kullanımları semptomları, akciğer fonksiyonlarını, yaşam kalitesini iyileştirir ve alevlenme sıklığını azaltır.<sup>52-57</sup> Bazı hastalarda İKS'lerin kesilmesi FEV1'de bir miktar düşüş, semptomlarda ve orta şiddetteki alevlenmelerde artışa neden olabilir.<sup>55,56</sup> İKS'lerle düzenli tedavi uzun dönemdeki FEV1 kaybını değiştirmez ve mortalite üzerinde etkisi yoktur.<sup>52,58-60</sup>

### **2.7.1.3. Antibiyotik Tedavisi**

KOAH'ta üç ana semptom varlığında antibiyotik tedavisi önerilir: Balgam pürülansında artış, balgam miktarında artış ve artan dispne. Bunlar arasından biri pürülans artışı olmak üzere en az ikisinin varlığında antibiyotik başlanmalıdır. Ek olarak invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ya da invaziv olmayan mekanik ventilasyon (NIMV) altındaki tüm hastalara antibiyotik tedavisi verilmelidir.<sup>61,62</sup> Tedavi süresi açısından önerilen süre 5-7 günlük tedavidir.<sup>63</sup>

Seçilecek antibiyotikler lokal bakteriyel direnç özelliklerine göre olmalıdır. Genellikle ilk basamakta ampirik olarak aminopenisilin ve klavulanik asit kombinasyonuna makrolid ya da tetrasiklin eklenmesi önerilir. Özellikle ayaktan izlenecek hastalar için kültürlerin hem geç sonuçlanması, hem de teknik hatalardan dolayı güvenilir sonuçlar vermemesi nedeniyle bu grup hastalar için kültür alınması önerilmemektedir. Ancak sık atak geçiren, ciddi havayolu kısıtlanması olan ve mekanik ventilatöre bağlı hastalar için dirençli patojenlerin saptanması amacıyla balgam kültürü gerekebilir.<sup>64-66</sup> Etkinliği uygun ajan varlığında ve oral yolla alabilecek hastalar için oral antibiyoterapi seçilebilir.

KOAH alevlenmelerini önlemek için kronik antibiyotik kullanımının etkililiğini veya güvenilirliğini gösteren bir veri yoktur.<sup>3</sup>

### **2.7.2. Non-farmakolojik Tedavi**

KOAH'ın non-farmakolojik tedavileri arasında; eğitim ve öz yönetim, düzenli fiziksel aktivite ve egzersizler, düzenli beslenme, sigaranın bırakılmasını da içeren pulmoner rehabilitasyon programları bulunmaktadır.<sup>3</sup> GOLD 2017 raporunda öz yönetim, hastaların olumlu sağlık davranışları edinmesinde ve hastalıklarıyla baş etme becerisi kazanmalarında motivasyon, teşvik ve rehberlik sağlamak, olarak tarif edilmiştir.<sup>3</sup>

## 2.8. KOAH Alevlenmesi

### 2.8.1. Tanı

GOLD 2017’de alevlenme tanımı, “semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme” olarak tanımlanmıştır.<sup>3</sup>

KOAH alevlenmeleri; artan havayolu inflamasyonu, artmış mukus üretimi ve akciğerlerde belirgin hava tuzaklanması ile karakterizedir; bu değişiklikler, alevlenmenin başlıca semptomu olan dispnenin artışına da katkıda bulunurlar. Diğer semptomlar arasında artan balgam pürülansı ve miktarı, artmış öksürük ve hırıltılı solunum bulunur.<sup>3</sup>

GOLD 2017 raporunda alevlenme şiddetinin sınıflandırılması yine uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir. Buna göre alevlenmeler; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır:<sup>3</sup>

- **Hafif:** Yalnızca kısa etkili bronkodilatörler (KEB) ile tedavi edilen hasta
- **Orta:** KEB yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta
- **Ağır:** Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta. Ağır alevlenmeler aynı zamanda akut solunum yetmezliği ile de birlikte olabilir.

KOAH alevlenmesinde öncelikle tanının doğrulanması ve etiyolojinin belirlenmesi gerekir. Alevlenmeler esas olarak viral solunum yolu enfeksiyonları tarafından tetiklenirler; ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve kirlilik, ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri de bu olayları başlatabilir ve/veya şiddetini arttırabilir. GOLD 2017 raporunda solunum yollarından en sık izole edilen virüsün insan rinovirüsü (soğuk algınlığının sebebi) olduğu ve viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin sıklıkla daha şiddetli olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu belirtilmiştir. Farklı etiyolojilerle ortaya çıkan alevlenmeler KOAH alevlenme fenotipini de belirleyici olabilir.<sup>3</sup>

KOAH hastalarında komorbiditeler yaygın olduğu için alevlenmeler klinik olarak akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, pulmoner emboli ve pnömoni gibi diğer olaylardan klinik durumlardan ayırt edilmelidir.<sup>3</sup>

KOAH alevlenmesi sırasında semptomlar genellikle 7 ile 10 gün arasında sonlanır, ancak alevlenmeler daha uzun sürebilir.<sup>67</sup> Eğer alevlenmelerin düzelmesi yavaş ise

hastalığın ilerlemesi daha olasıdır. Bir hastanın gelecekte geçireceği alevlenme sıklığının en güçlü prediktörü; bir önceki yılda yaşamış olduğu alevlenmelerin sayısıdır.<sup>51</sup>

Alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili bulunan başlıca faktörler GOLD 2017’de belirtilmiştir. Bunlar; ileri yaş, düşük vücut kütle indeksi, komorbiditeler (kardiyovasküler hastalık veya akciğer kanseri), KOAH alevlenme nedeniyle önceden hastane yatış öyküsü, indeks alevlenmenin klinik ciddiyeti ve taburculukta uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ihtiyacı olmasıdır. Akut bir alevlenmeyi takiben, solunum semptomları sıklığı ve ciddiyeti fazla olan hastalar, kötü yaşam kalitesi olan hastalar, düşük akciğer fonksiyonu olanlar, düşük egzersiz kapasitesi, toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) düşük akciğer dansitesi veya havayolu duvar kalınlığı artışı olanlar artmış mortalite riski taşırlar.<sup>3</sup>

## 2.8.2. Yönetim ve Tedavi

KOAH alevlenmelerinde sıklıkla kullanılan ilaçlar; bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir.<sup>3</sup>

KOAH alevlenmesi olan hastalarda üç kardinal semptom (dispne artma, balgam miktarında artma ve balgam pürülansında artma) varsa; ya da kardinal semptomların ikisi mevcut olup bunların birisi balgamın pürülansında artma ise; ya da mekanik ventilasyon gereksinimi (invaziv veya noninvaziv) varsa antibiyotik verilmelidir.<sup>61</sup> Alevlenme tedavisinde endikasyonu olan hastalarda, antibiyotikler iyileşme süresini kısaltabilir, erken nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastanede yatış süresini azaltabilirler.<sup>3,68</sup> Tedavi süresi 5-7 gün olarak belirtilmiştir.<sup>3</sup>

Kısa etkili bronkodilatörler, kısa etkili antikolinerjikler olsun ya da olmasın akut KOAH alevlenme tedavisinde ilk kullanılacak bronkodilatörlerdir. Uzun etkili bronkodilatörler ise hasta taburcu edilmeden önce mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.<sup>3</sup>

Steroidlerin oral ya da IV kullanımları arasında fark bulunmamıştır.<sup>43,44</sup> Güncel bilgilere bakıldığında sistemik steroid tedavisinin oral yoldan uygulanması ve tedavi süresinin de 5-7 gün olması önerilmektedir. Böylece FEV1 değerinin ve oksijenizasyonun artacağı belirtilmektedir.<sup>3</sup> KOAH atak esnasında kullanılan sistemik kortikosteroidlerin atak süresinde kısalma ve akciğer fonksiyonlarında düzelme yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca, tedavi başarısızlığını, atak tekrarını azaltmada ve hastane yatışını kısaltmada etkileri



gösterilmiştir.<sup>36-41</sup> Önerilen 40 mg prednizonun 5 günlük kullanımıdır.<sup>42</sup> Nebülize budesonid bazı hastalarda oral kortikosteroidlere alternatif olsa da maliyeti daha fazladır.<sup>37,45-48</sup> Son çalışmalarda kan eozinofil düzeyi düşük olan hastaların glukokortikoid yanıtının daha az olduğu belirtilmektedir.<sup>49-51</sup>

Metilksantinler ise akut KOAH alevlenme tedavisinde önerilmemektedir.<sup>3</sup>

### **2.8.2.1. Oksijen Tedavisi**

KOAH ataklarında hastane tedavisinin temelini oksijen tedavisi oluşturur. Hastaların oksijen tedavisine yanıtları parmak ucu oksijen saturasyonları % 88-92 aralığında olacak şekilde ayarlanır.<sup>69</sup> Bununla beraber oksijen verilmeye başlanan hastalarda, karbondioksit retansiyonu yaratılmadan ve asidoz kötüleşmeden yeterli oksijenizasyonu sağlamak amaçlanır ve bunu izlemek için arteryel kan gazı (AKG) takibi yapılmalıdır. Hastaların maske ile solutulmalarının, nazal kanüle göre daha doğru ve daha kontrollü bir yöntem olduğu düşünülmektedir.<sup>70</sup>

### **2.8.2.2. Solunum Desteği**

Ciddi atağı olan hastalar, hastanenin solunum yetmezliğini tanıyıp tedavi edebilecek ekipman ve personel açısından uygun olan solunum destek üniteleri ve yoğun bakımlarda izlenmelidir. Yoğun bakım ve solunum destek ünitesinde takip için endikasyonlar;<sup>3</sup>

- a. Başlangıç tedavisine yanıtız ciddi dispne
- b. Bilinç değışikliği
- c. Oksijen ya da invaziv-olmayan mekanik desteğe rağmen devam eden / kötüleşen hipoksemi ( $\text{PaO}_2 < 5,3 \text{ kPa}$  ya da  $40 \text{ mmHg}$ ), ve/veya ciddi, kötüleşen respiratuvar asidoz ( $\text{pH} < 7,25$ )
- d. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı
- e. Hemodinamik instabilite, vazopressör ihtiyacı

### 2.8.2.2.1. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

Mutlak kontrendikasyonu olmayan akut solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında, ilk tercih edilecek ventilasyon yöntemi NIMV olmalıdır; çünkü gaz değişimini düzeltir, solunum iş yükünü ve entübasyon gereksinimini azaltır, hastanede yatış süresini kısaltır ve sağ kalımı iyileştirir.<sup>3</sup>

- a. Respiratuvar asidoz ( $pCO_2 > 45$  mmHg veya  $pH < 7,35$ )
- b. Destek tedaviye yanıtız hipoksi
- c. İnterkostal çekilme, abdominal solunum gibi yardımcı solunum kaslarını kullanacak kadar artmış solunumsal iş yükü varlığı ile seyreden ciddi dispne

Bu üç bulgudan birinin varlığı hastanın NIMV ihtiyacını gösterir.<sup>3</sup>

NIMV konusunda yapılan çalışmalara göre tekniğın başarısı %80-85'lerdedir.<sup>67,71,72</sup> Oksijenizasyonu düzeltmede hiperkarbiyi ve respiratuvar asidozu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca solunum sayısında azalma, solunum iş yükünde hafifleme, beraberinde ventilatör kökenli pnömonide azalma ve hastane kalış süresinde kısalma sağlar. Tekniğın en önemli faydası da, mortalitede ve entübasyon oranlarında ciddi düşüş sağlamasıdır.<sup>64,65,73</sup>

### 2.8.2.2.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Önerilen IMV endikasyonları;<sup>3</sup>

- a. İnvaziv olmayan ventilasyon cihazının bulunmaması ya da cihazın hasta tarafından tolere edilememesi
- b. İnvaziv olmayan ventilasyona rağmen hayatı tehdit eden hipoksi
- c. Bilinçte azalma ya da sedasyona yanıtız ajitasyon
- d. Masif aspirasyon ya da inatçı kusma
- e. Solunum sekresyonlarını temizlemedeki yetersizlik
- f. Sıvı ve vazoaktif ajanlara yanıtız hemodinamik instabilite
- g. Ciddi ventriküler ya da supraventriküler aritmiler
- h. Solunumsal veya kardiyak arrest gelişmesi

İnvaziv olmayan ventilasyon tedavisine yanıtız ya da başvuruda IMV ihtiyacı olan hastalar için uzun hastane yatışı ve artmış mortalitenin olduğu bilinmektedir. Aslında invaziv ventilasyon kararında atak nedeninin geri döndürülebilirliği, hasta isteği ve yoğun bakım şartlarının ulaşılabilirliği de etkilidir. Mekanik ventilasyon esnasında ventilatör kökenli pnömoni, barotravma, volüm travması, trakeostomi ihtiyacı ve entübasyondan ayrılamama en korkulan tablolardır.<sup>71</sup>

KOAH alevlenmelerinde hastaneye yatış endikasyonları:<sup>3</sup>

- a. İstirahatteki dispnenin kötüleşmesi, solunum sayısında artış, düşük oksijen saturasyonu, konfüzyon ve uyku hali gibi ciddi semptomlar
- b. Akut solunum yetmezliği
- c. Yeni fiziksel bulguların ortaya çıkması (ör: siyanoz, periferik ödem)
- d. Başlangıçta verilen tıbbi tedaviye yanıtızlık
- e. Ciddi komorbiditelerin varlığı (ör: kalp yetmezliği, yeni gelişen aritmiler vb.)
- f. Evde yetersiz tıbbi bakım ve destek

### **2.8.3. KOAH Alevlenmelerinde Biyobelirteçler**

Alevlenmelerde antibiyotik kullanımını yönlendiren biyobelirteçlerle ilgili C-reaktif proteinin (CRP) etkisini araştıran çalışmalarda; CRP'nin hem bakteriyel, hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği rapor edildiğinden kullanılması önerilmemektedir.<sup>74</sup> Çalışılan diğer bir biyolojik belirteç ise prokalsitonindir. Bu bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik bir belirteçtir ve antibiyotik kullanımı konusundaki karar için değerli olabilir, ancak prokalsitonin testi hem pahalıdır, hem de kolay erişilebilir değildir.<sup>74</sup>

### **2.8.4. KOAH Alevlenmelerde Hematolojik Profiller**

KOAH hastalarının önemli bir kısmında alevlenme sırasında eozinofillerin havayollarında, akciğerde ve kanda arttığını destekleyen bulgular mevcuttur.<sup>49</sup> KOAH alevlenmesi olan olguların bir kısmında alevlenmeler sırasında eozinofil sayıları, nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler ile birlikte artmaktadır. Balgamda eozinofilin

olması daha çok viral enfeksiyona duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir. Balgamdaki veya kandaki eozinofillerin artışı ile birlikte olan alevlenmelerin, sistemik steroidlere daha iyi yanıt verebilecekleri ileri sürülmüştür.<sup>50</sup> Kan eozinofilleri, İKS kullanımıyla ilgili klinik kararları desteklemek için bir biyobelirteç olarak önerilmektedir.<sup>50,75,76</sup>

Stabil KOAH hastalarında dolaşımdaki nötrofil sayıları artmaz, ancak dolaşımdaki nötrofil sayıları ile FEV1 arasında ters bir ilişki olduğu düşünülmektedir.<sup>77</sup>

KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan 605 hasta ile yapılan bir çalışmada, eozinofilik alevlenme (tam kan sayımında > %2 eozinofili) olarak değerlendirilen 177 hastanın FEV1 ve FVC değerlerinin nötrofilik alevlenme (tam kan sayımında > %65 nötrofili ya da > 11.000 lökosit/ml) olarak kabul edilen 308 hastadan daha iyi olduğu bulunmuştur. Nötrofilik alevlenmeli KOAH hastalarında eozinofilik alevlenmelerden daha kötü klinik sonuçlar elde edilmiş ve nötrofilik alevlenmelerde yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı ve mortalite daha yüksek bulunmuştur. Periferik kan eozinofil sayısı, akut alevlenmeleri olan KOAH hastalarının hastanede kalması sırasında klinik ilerlemenin yararlı bir göstergesi olabilir.<sup>10</sup>

Yapılan başka bir çalışmada ise %20'sinin eozinofilik alevlenme (periferik kan eozinofili > %2) olarak sınıflandırıldığı 1704 KOAH alevlenme nedeni yatış yapılan hastaların 6 aylık mortalitesi non-eozinofilik (periferik kan eozinofil oranı ≤ %2) grupta benzer bulunmuştur (sırasıyla %14,2 ve %15,2). Ancak, eozinofilik olmayan grupta hastanede kalış süresi daha uzun ve yeniden hastane başvuru daha yüksek bulunmuştur.<sup>78</sup>

Yukarıdaki çalışmalar da dahil olmak üzere KOAH'taki hematolojik profiller konusunda yapılmış olan tüm çalışmalar sonucunda halen KOAH alevlenmelerinde morbidite ve mortaliteyi etkileyen nedenler net olarak açıklanamamıştır. Bu nedenle biz yaptığımız bu araştırmada KOAH alevlenmelerinde nötrofilik, eozinofilik veya her ikisinin birlikte görüldüğü durumlarda morbidite ve mortalitenin nasıl etkilendiğini araştırmayı hedefledik.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Dizaynı**

Bu araştırma, Kasım 2017 ile Nisan 2019 tarihleri arasında yıllık 60 bin hasta başvurusu olan Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisinde tek merkezli, prospektif ve gözlemsel olarak gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmadır. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay (KÜ GOKAEK 2017/277) ve çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

#### **3.2. Araştırmanın Düzeni ve Populasyonu**

Bu araştırma, acil servise nefes darlığı ile gelip triajda ilk değerlendirilmesi yapıldıktan sonra acil servis doktoru tarafından önceden KOAH tanısı olup KOAH akut alevlenme olarak değerlendirilen ve çalışmayı kabul eden hastaların ardışık olarak çalışmaya alınması ile gerçekleştirildi. KOAH akut alevlenme tanımı GOLD 2017 kılavuzuna uygun olarak yapıldı:<sup>3</sup> “KOAH alevlenmesi, semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme” olarak tanımlandı.

Hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra aydınlatılmış onamaları alındı. Onam veremeyecek durumda olan (bilinç bulanıklığı, kronik nörolojik hastalık ve benzeri durumlar) hastalar için onam, hastanın yasal vasisinden alındı. Hastanın o an yanında yasal vasisinin bulunmaması durumunda, hasta çalışmaya alınmadı.

Araştırmaya alınan hastalara hiçbir özel tetkik ve tedavi uygulanmadı. Diğer tüm hastalarda olduğu gibi standart ayırıcı tanılar, tedaviler ve tetkikler uygulandı.

##### **3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri**

- Acil servise KOAH akut alevlenmesi ile başvuran hastalar
- 18 yaşın üzerindeki hastalar
- Araştırmaya katılmayı, ilgili aydınlatılmış onam formunu el yazılarıyla imzalayarak kabul eden hastalar

### 3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Gebelik
- Son 10 gün içerisinde düzenli sistemik steroid kullanan hastalar
- Astım & KOAH overlap sendromu olan hastalar
- Eozinofilik ve nötrofilik alevlenme grubuna girmeyen KOAH alevlenmeleri

### 3.3. Araştırma Protokolü

KOAH akut alevlenme ile acil servise başvuran hastalar, monitörlü gözlem alanında uygun bir sedyeye alındıktan sonra acil servis hemşiresi tarafından monitörize edildi. Hastanın vital bulguları alınıp dosyasına kaydedildi. Hastanın acil hekimi tarafından anamnezi alınıp fizik muayenesi yapıldıktan sonra gerekli tetkikler istendi. Bu tetkikler; hemogram, elektrolit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, AKG, akciğer grafisi ve eğer gerekli görüldüyse CRP, troponin, D-dimer, toraks BT idi.

Hastanın muayenesi sonrasında hastaya uygun tedaviler başlandı (oksijen, bronkodilatatör, steroid, proton pompa inhibitörü, IMV ve NIMV).

Olgu Rapor Formları'na; hastaların temel demografik özellikleri (ad, soyad, hasta numarası, telefon, yaş, cinsiyet ve başvuru tarihi), komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, son 1 yıl içinde KOAH akut alevlenme nedeniyle acil servis başvuru sayısı, son 1 yıl içinde uygulanan invaziv ya da invaziv olmayan mekanik ventilasyon sayısı, vital bulguları (ateş, nabız, kan basıncı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu), hastanın mevcut şikayetleri, fizik muayene bulguları, hastanın acil servisteki takibi esnasında çekilmiş akciğer grafisi ya da ayırıcı tanı amacıyla çekildi ise toraks BT bulguları, acil serviste uygulandı ise seçilen mekanik ventilasyon yöntemi (IMV, NIMV), YBÜ ya da hastane yatış durumu, mMRC dispne skalası skoru ve hastadan alınan AKG ve tam kan sayımı sonuçları kaydedildi.

Hastalar ilk başvuru anında alınan tam kan sayımı sonucuna göre nötrofilik, eozinofilik, karışık tip alevlenme olarak gruplandırıldı. Nötrofil sayısının  $> 7000$  hücre/mcl ve nötrofil yüzdesi  $> \%73$  olan hastalar nötrofilik akut alevlenme, eozinofil sayısı  $> 200$  hücre/mcl ve eozinofil yüzdesi  $> \%2$  olan hastalar eozinofilik akut alevlenme<sup>10</sup>, her iki durumu da karşılayan hastalar karışık tip akut alevlenme olarak değerlendirildi.

### 3.4. Sonlanım Ölçütleri

Hastalar acil servis başvurusundan 3 ay sonra telefonla arandı; mortalite durumları, KOAH akut alevlenme nedenli tekrar hastane başvurularının olup olmadığı, eğer hastane başvuruları oldu ise kaç kez olduğu, YBÜ'ye veya hastaneye yatış durumları soruldu ve cevaplar kaydedildi. Nötrofilik ve eozinofilik alevlenme grupları arasında mortalite durumları primer sonlanım ölçütü olarak, tekrar hastane başvurusu olup olmaması, hastane yatışları ise sekonder sonlanım ölçütü olarak kabul edildi.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

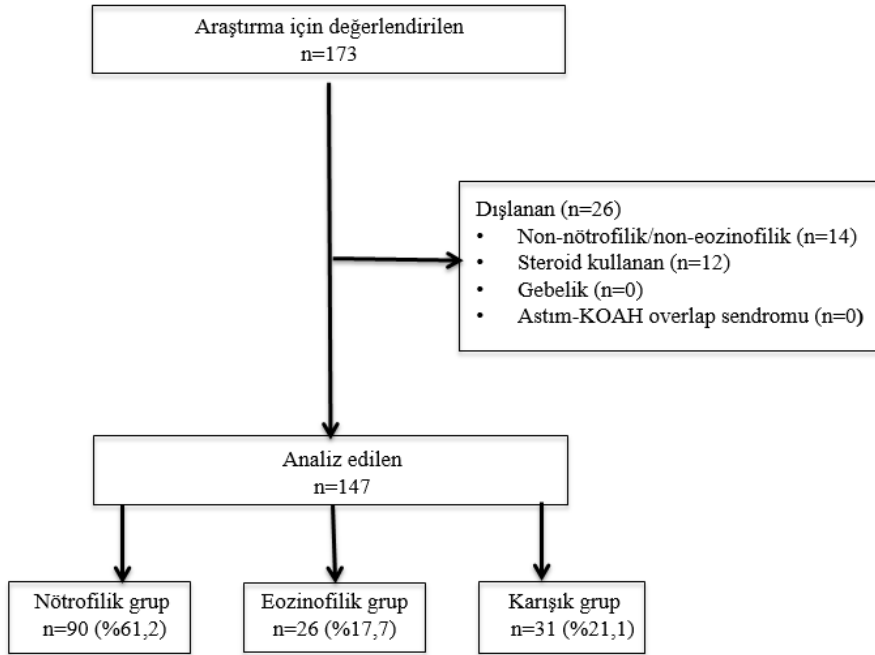
Araştırmada verilerin analizi SPSS version 20,0 (IBM Statistics for Windows, Armonk, NY, USA) ile gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılması için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile, uymayan sürekli değişkenler ortanca ve çeyreklikler aralığı ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi uygulandı, bu veriler sayı ve yüzdelerle ifade edildi. 3x2 frekans tablolarındaki post hoc ki-kare testleri için Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

Normal dağılıma uyan üç bağımsız grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılması için tek yönlü varyans analizi kullanıldı; post hoc karşılaştırmalar için Tukey ve Games-Howell testleri uygulandı. Normal dağılıma uymayan üç bağımsız grup arasındaki ortancaların karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanıldı, post hoc karşılaştırmalar için Mann Whitney-U testi ile beraber Bonferroni düzeltmesi uygulandı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Araştırmada acil servise KOAH akut alevlenme ile başvuran toplam 173 hasta değerlendirmeye alındı. Bu hastalardan 14'ü nötrofilik ve eozinofilik alevlenme tanımını içermediği için, 12'sinin aktif sistemik steroid kullandığı sonradan öğrenildiğinden çalışmadan dışlandı. Geri kalan 147 hastanın analizi yapıldı. Bu hastalardan 90'ı (%61,2) nötrofilik, 26'sı (%17,7) eozinofilik, 31'i (%21,1) karışık tipte (nötrofilik ve eozinofilik) alevlenme olarak sınıflandı. Araştırma akış şeması **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

**Şekil 1.** Araştırma akış şeması



Araştırmadaki hastaların temel özellikleri ve özgeçmiş özellikleri **Çizelge 3**'te gösterilmiştir. Buna göre nötrofilik, eozinofilik ve karışık tip akut KOAH alevlenmeleri arasında hastaların yaşları açısından bakıldığında, hem nötrofilik ve eozinofilik grup arasında hem de nötrofilik ve karışık grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p değerleri sırasıyla 0,006 ve 0,002), fakat karışık ve eozinofilik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,984). Gruplar arasında cinsiyet, komorbid hastalıklar, son 1



yılda KOAH alevlenme nedeni acil servis başvuruları, son 1 yıldaki IMV uygulamaları, NIMV kullanımları, acil serviste uygulanan invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyonlar, hastane yatışı, YBÜ yatış ve mMRC dispne skorları açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır.

**Çizelge 3.** Hastalara ait temel özellikler ve özgeçmiş özellikleri

	<b>Nötrofilik</b>	<b>Eozinofilik</b>	<b>Karışık</b>	<b>p değeri</b>
	<b>n=90</b>	<b>n=26</b>	<b>n=31</b>	
Yaş	70 ± 9	64 ± 8	65 ± 7	<b>&lt;0,001</b>
Erkek cins	76 (%84,4)	22 (%84,6)	25 (%80,6)	0,876
DM	74 (%82,2)	21 (%80,8)	22 (%71,0)	0,402
HT	51 (%56,7)	18 (%69,2)	16 (%51,6)	0,382
KBH	6 (%6,7)	0 (%0,0)	2 (%6,5)	0,403
Geç. SVO	0 (%0,0)	1 (%3,8)	1 (%3,2)	0,198
KKY	14 (%15,6)	2 (%7,7)	5 (%16,1)	0,569
1 yıl KOAH başv.	5 (2-12)	3 (1-10)	5 (2-10)	0,934
1 yıl IMV	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,889
NIMV kullanımı	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	0,755
Acilde NIMV uygulaması	14 (%15,6)	0 (%0,0)	5 (%16,1)	0,096
Acilde IMV uygulaması	6 (%6,7)	2 (%7,7)	1 (%3,2)	0,737
Acilde yatış endikasyonu	34 (%37,8)	7 (%26,9)	11 (%35,5)	0,595
Acilde YBÜ endikasyonu	8 (%8,9)	2 (%7,7)	1 (%3,2)	0,586
MRC dispne skoru	4 (3-5)	3 (2-4)	4 (3-5)	0,056

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

Hastaların başvuruındaki vital bulgularına bakıldığında gruplar arasında ateş açısından; nötrofilik ve eozinofilik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ( $p=0,009$ ), karışık grup ile diğer iki grubun karşılaştırılmasında ateş açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Nabız açısından da; nötrofilik ve eozinofilik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p=0,016$ ); karışık grubun hem nötrofilik hem de eozinofilik grup karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. (**Çizelge 4**).

**Çizelge 4.** Hastaların başvuruındaki vital bulguları

	<b>Nötrofilik</b> <b>n=90</b>	<b>Eozinofilik</b> <b>n=26</b>	<b>Karışık</b> <b>n=31</b>	<b>p değeri</b>
Ateş (C)	36,6 (36,1-37,2)	36,2 (36,0-36,6)	36,6 (36,0-37,4)	<b>0,037</b>
Nabız (atım/dk)	105 (91-120)	97 (88-104)	106 (91-116)	<b>0,042</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	147 (124-165)	154 (133-162)	151 (136-165)	0,656
Diastolik kan basıncı (mmHg)	81 (70-99)	89 (80-96)	88 (77-106)	0,115
Solunum sayısı (soluk/dk)	30 (26-36)	28 (22-30)	30 (27-36)	0,073

Hastaların acil servisteki semptom ve bulguları **Çizelge 5**'te gösterildi. Balgam miktarındaki artışla ilgili olarak yapılan üç grup karşılaştırmasında, nötrofilik grubun eozinofilik gruba göre daha fazla balgam çıkardığı görüldü ( $p=0,001$ ). Diğer semptomlar, fizik muayene bulguları ve akciğer grafisindeki bulgular açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

**Çizelge 5.** Hastaların acil servisteki semptom ve bulguları

	<b>Nötrofilik</b> <b>n=90</b>	<b>Eozinofilik</b> <b>n=26</b>	<b>Karışık</b> <b>n=31</b>	<b>p değeri</b>
Dispne artışı	87 (%96,7)	26 (%100,0)	30 (%96,8)	0,643
Balgam artışı	60 (%66,7)	8 (%30,8)	19 (%61,3)	<b>0,004</b>
Pürülans artışı	46 (%51,1)	8 (%30,8)	17 (%54,8)	0,134
Öksürük	59 (%65,6)	16 (%61,5)	24 (%77,4)	0,375
Göğüs ağrısı	18 (%20,0)	5 (%19,2)	8 (%25,8)	0,766
Bilinç değişikliği	3 (%3,3)	0 (%0,0)	1 (%3,2)	0,643
Ekspiryumda uzama	32 (%35,6)	11 (%42,3)	12 (%38,7)	0,810
Ral	42 (%46,7)	11 (%42,3)	9 (%29,0)	0,230
Ronküs	72 (%80,0)	20 (%76,9)	25 (%80,6)	0,930
Aksesuar sol kası kullanımı	28 (%31,1)	4 (%15,4)	8 (%25,8)	0,278
Sessiz akciğer	14 (%15,6)	2 (%7,7)	6 (%19,4)	0,455
Siyanoz	3 (%3,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,379
Ödem	6 (%6,7)	1 (%3,8)	0 (%0,0)	0,314
Grafide infiltrasyon	56 (%62,2)	14 (%53,8)	18 (%58,1)	0,725
Plevral effüzyon	15 (%16,7)	6 (%23,1)	5 (%16,1)	0,728

KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda çalışılan hemogram değişkenlerinin gruplar arasında karşılaştırılması **Çizelge 6**'da gösterildi. Buna göre hastaların hemoglobin (Hb) değerleri için nötrofilik ve eozinofilik grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ( $p=0,002$ ), fakat diğer iki grup karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Hastaların lökosit değerleri açısından; hem nötrofilik-eozinofilik grup arasında, hem de eozinofilik ve karışık grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (her iki durum için  $p<0,001$ ), fakat nötrofilik ve karışık grup arasında fark yoktu ( $p=0,497$ ). Diğer bir değişken olan lenfosit değerleri; hem nötrofilik-eozinofilik grup arasında, hem de nötrofilik-karışık grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (her iki durum için  $p<0,001$ ), fakat eozinofilik ve karışık grup arasında fark yoktu ( $p=0,186$ ). Her üç grup arasında platelet değerleri açısından farklılık bulunamadı.

**Çizelge 6.** Hastaların hemogram değişkenleri

	<b>Nötrofilik</b> <b>n=90</b>	<b>Eozinofilik</b> <b>n=26</b>	<b>Karışık</b> <b>n=31</b>	<b>p değeri</b>
Hemoglobin (g/dl)	12,6 (11,1-14,1)	14,0 (13,2-15,2)	12,5 (11,6-14,6)	<b>0,003</b>
Platelet ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	229 (168-291)	227 (178-298)	244 (176-313)	0,806
Lökosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	12,2 (9,2-15,3)	9,2 (7,8-9,9)	12,8 (11,0-14,9)	<b>&lt;0,001</b>
Nötrofil ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	9,9 (7,3-13,2)	5,5 (3,6-6,2)	9,1 (7,8-11,3)	<b>&lt;0,001</b>
Nötrofil %	83,5 (77,5-88,4)	58,0 (50,9-66,2)	75,2 (70,2-80,5)	<b>&lt;0,001</b>
Eozinofil ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	0,0 (0,0-0,1)	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,2-0,4)	<b>&lt;0,001</b>
Eozinofil %	0,4 (0,1-0,8)	3,5 (2,3-5,1)	2,4 (2,0-3,1)	<b>&lt;0,001</b>
Lenfosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	1,0 (0,7-1,4)	1,8 (1,4-2,9)	1,6 (1,1-2,2)	<b>&lt;0,001</b>
Lenfosit %	8,6 (4,7-13,5)	23,7 (17,2-31,5)	13,0 (9,9-18,1)	<b>&lt;0,001</b>

Hastaların AKG sonuçları değerlendirilmiş ve buna göre satürasyon değerlerinde; nötrofilik ve eozinofilik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p=0,016$ ), diğer iki grup karşılaştırmasında anlamlı fark bulunamamıştır. Diğer değişkenler açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanılmamıştır. Tüm bunlar **Çizelge 7**'de detaylı olarak verilmiştir.

**Çizelge 7.** Hastaların arteriyel kan gazı değişkenleri

	<b>Nötrofilik</b>	<b>Eozinofilik</b>	<b>Karışık</b>	<b>p değeri</b>
	<b>n=90</b>	<b>n=26</b>	<b>n=31</b>	
pH	7,41 (7,37-7,46)	7,41 (7,38-7,43)	7,42 (7,37-7,46)	0,886
pO <sub>2</sub> (mmHg)	66,3 (54,9-80,0)	73,0 (62,7-90,0)	70,0 (49,2-87,0)	0,244
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	39,0 (33,4-48,3)	39,5 (34,0-46,6)	40,0 (33,0-51,0)	0,993
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	26,0 (23,0-27,8)	25,3 (24,0-26,7)	25,6 (24,0-27,0)	0,803
Laktat (mg/dL)	14 (10-18)	13 (10-16)	15 (10-18)	0,836
Satürasyon (%)	92 (88-95)	95 (92-97)	93 (86-96)	<b>0,049</b>

Araştırmanın primer ve sekonder sonlanım noktaları olan 3 ay içerisinde mortalite, hastane yatışı ve YBÜ'ye yatış oranları **Çizelge 8**'de gösterilmiştir. Araştırmanın temel sonlanımları açısından sadece mortalite oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka yol açmıştır ( $p=0,044$ ). Grup içi karşılaştırmalarda mortalite açısından; eozinofilik-karışık grup arasında ve nötrofilik eozinofilik grup arasında (sırayla  $p=0,991$  ve  $p=0,063$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Nötrofilik ve karışık grup arasındaki istatistiksel fark anlamlı görünmekle birlikte ( $p=0,048$ ), Bonferroni düzeltmesinde belirlenen tip 1 hata sınırına göre ( $p<0,016$ ) gruplar arasında yine mortalite farkı saptanmadı.

**Çizelge 8.** Hastaların 3 aylık mortalite, hastane yatışı ve yoğun bakım yatışı oranları

	<b>Nötrofilik</b> <b>n=90</b>	<b>Eozinofilik</b> <b>n=26</b>	<b>Karışık</b> <b>n=31</b>	<b>p değeri</b>
Hastane yatışı	21 (%23,3)	6 (%23,1)	8 (%25,8)	0,957
YBÜ yatışı	8 (%8,9)	4 (%15,4)	5 (%16,1)	0,442
Mortalite	35 (%38,9)	5 (%19,2)	6 (%19,4)	<b>0,044</b>

## 5. TARTIŞMA

Acil servise KOAH alevlenme ile gelen hastalar ile yaptığımız araştırmada alevlenme şeklinin nötrofilik ve/veya eozinofilik olmasının hastanın hastane başvuruları ve mortalite üzerine etkisini araştırdık. Araştırma sonuçlarının tümüne bakıldığında nötrofilik grubun yaş ortalaması, ateşi, nabız sayısı, balgam miktarı ve lökosit sayısı eozinofilik gruptan daha fazlayken; hastaların saturasyon değerlerini, hemogloblin düzeylerini ve lenfosit sayılarını daha düşük bulduk. Eozinofilik grubun ise hem nabız sayısı, hem de lökosit değerlerini karışık gruptan düşük olarak bulduk. Çalışmamızın sonlanımlarını oluşturan üç aylık mortalite, yoğun bakım ünitesine yatış ve hastane yatış oranlarının alevlenme şekliyle ilişkili olmadığı sonucuna vardık.

Literatürde eozinofilik ve nötrofilik ağırlıklı alevlenmelerin KOAH'ta mortalite ve hastane yatışına etkileriyle ilgili olarak çelişkili sonuçlar ortaya koyan sonuçlar mevcuttur. Bunun nedenlerinden biri de nötrofilik ve eozinofilik grupların farklı çalışmalarda farklı ele alınması olabilir.

Hye Seon Kang ve ark.larının<sup>10</sup> yaptığı hastaneye yatış gerektiren eozinofilik ve nötrofilik KOAH alevlenmesi olan hastaların klinik özelliklerinin ve tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı retrospektif çok merkezli bir çalışmada 605 KOAH'lı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma Kore Cumhuriyeti'ndeki altı üniversite hastanesinde hastalar toplanarak yapılmıştır. Tam kan sayımlarına göre hastalar eozinofilik ve nötrofilik gruplara ayrılmış ve sonuçları karşılaştırılmıştır. Eozinofilik grup, >% 2 periferik kan eozinofilleri ve nötrofilik grup, >% 65 periferik kan nötrofilleri veya > 11.000 lökosit / mL olarak belirlenmiş, hem eozinofili hem de nötrofili olan vakalar ise eozinofilik alevlenme olarak sınıflandırılmıştır. Eozinofilik grupta 177 hasta, nötrofilik grupta 380 hasta bulunan bu çalışmada; başvuru sırasında pnömoni için radyografik bulguları olan hastalar, akciğer kanseri olanlar, diğer tıbbi sorunların tedavisi için başvuran KOAH hastaları ve kronik steroid kullanan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmada pulmoner fonksiyonların (FEV1 ve FVC ) eozinofilik grupta daha iyi olduğu, YBÜ'ye yatış ve mortalite oranlarının ise nötrofilik grupta daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm sonuçlar açısından değerlendirildiğinde nötrofilik grubun klinik sonuçlarının daha kötü olduğu görülmüştür. Akut KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatan hastaların yatış süreleri boyunca klinik ilerlemenin göstergesi olarak kan eozinofil düzeylerinden yararlanılabileceği sonucuna

varılmıştır. Biz de araştırmamızda grupların belirlenmesinde bu çalışma ile benzer laboratuvar parametreleri kullandık, fakat dahil edilme ve dışlanma kriterlerimiz bu çalışmadan farklılık göstermektedir. Biz araştırmamızda karışık grubu eozinofilik alevlenmelerden farklı olarak ele aldık. Grupların oluşturulmasında farklılık olmasına rağmen genel olarak bakıldığında; hem bizim araştırmamızda, hem de bu çalışmada klinik belirteçlerin nötrofilik grupta daha kötü olduğu görülmüştür. Birincil sonlanım açısından bizim araştırmamızda YB yatışı ve mortalite oranları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmazken bu çalışmada nötrofilik grupta hem mortalite hem de YBÜ yatış oranları daha yüksek bulunmuştur.

Couillard ve ark.larının<sup>76</sup> Kanada'da yaptığı gözlemsel bir çalışmada 167 KOAH hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışma, ciddi KOAH alevlenme nedeni hastaneye yatan hastaların kayıtlarının geriye dönük incelenmesi ile yapılmış ve çalışmada kan eozinofil düzeylerinin KOAH alevlenme şiddetine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada 55 hasta eozinofilik olarak değerlendirilirken, geri kalan hastalar ise noneozinofilik olarak kabul edilmiştir. Eozinofilik tanımı hemogramda eozinofil düzeyi 200 hücre /  $\mu$ L ve üzeri ya da eozinofil oranı % 2 ve üzeri olarak belirlenmiş olup, bizim araştırmamızdaki eozinofilik grup ile aynı sınır değerler kullanılmıştır. Eozinofilik grupta 12 aylık yeniden hastane başvurusu daha yüksek iken, hastanede kalış süreleri her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda eozinofilik gruplarda daha iyi sonuçlar bulunmuşken, Couillard ve ark.larının bu çalışmasında eozinofilik gruptaki hastalarda daha olumsuz sonuçlar bulunmuştur. Bizim araştırmamızın birincil sonlanımlarından birisi olan yeniden hastane başvurusu bu çalışmanın aksine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka neden olmamıştır.

Duman ve ark.larının<sup>78</sup> İstanbul'da yaptığı başka bir çalışmada, KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan 1704 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu retrospektif gözlemsel kohort çalışmasında, araştırmacılar eozinofilik olan ve olmayan KOAH hastalarının mortalite ve yeniden hastane başvuru oranlarını öngörmede inflamatuvar belirteçlerin kullanımını araştırmışlardır. Hastane yatışı sonrası taburcu olan hastalar 6 ay süreyle takip edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %20 sinde kan eozinofil oranları %2'den yüksek olarak bulunmuş ve bu hastalar eozinofilik olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların 6 aylık mortalite oranları, eozinofilik olmayan grupla benzer bulunurken, hastanede kalış süresi ve



yeniden hastane başvuru sayıları eozinofilik olmayan grupta daha yüksek bulunmuştur. CRP ve NLR(nötrofil/lenfosit oranı) değerleri de eozinofilik olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Eozinofilik hastaların oranı bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda ve bizim araştırmamızdaki oranlarla tutarlılık göstermektedir. Bizim araştırmamızdaki gruplar arasındaki 3 aylık mortalite oranları bu çalışmadaki 6 aylık mortalite oranlarıyla benzer şekilde gruplar arasında anlamlı farklılığa neden olmamıştır. Yeniden hastane başvurusu ise bizim araştırma sonucumuzdan farklı olarak eozinofilik olmayan grupta daha yüksek bulunmuş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır. KOAH'lı hastalarda uzun süreli hastane başvurusuna etki edebilecek birçok faktör söz konusu olabilir. Uzun süreli takiplerde alevlenmelerin niteliği değişebileceği için biz çalışmamızda 3 aylık sonlanımı esas aldık.

Aksoy ve ark.ların<sup>79</sup> yaptığı bir çalışmada ise KOAH alevlenme ile hastaneye başvuran hastaların NLR değerlerinin nötrofilik ve eozinofilik alt tiplerinde KOAH alevlenme şiddetini göstermedeki değeri araştırılmıştır. Retrospektif olarak yapılan çalışmaya 10592 hasta dahil edilmiştir. Hastaların bir kısmı serviste yatan, bir kısmı polikliniğe ayakta başvuran, bir kısmı da YBÜ'de yatan hastalardan oluşmaktadır. Periferik kan eozinofili; %2 ve üzerinde olanlar eozinofilik grup olarak belirlenirken, %2 nin altında olanlar nötrofilik grubu oluşturmuştur. Her iki grup arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda nötrofilik grubun inflamatuvar belirteçleri eozinofilik gruptan yüksek bulunmuştur. Son yapılan çalışmalarda kullanılmaya başlanmış olan NLR değeri nötrofilik grupta daha yüksek bulunmuş ve alevlenme şiddetini göstermede değerli bir parametre olarak öne çıkmıştır. Hem hasta sayısı, hem de dahil edilen hasta profili bizim araştırmamızdan farklı olmasına rağmen genel olarak bakıldığında nötrofilik gruplarda benzer sonuçlar elde edilmiştir ve bu sonuçlara baktığımızda nötrofilik alevlenmesi olan KOAH hastalarında, hastalığın gidişatının daha kötü olduğu sonucuna varılabilmektedir.

Çoban ve ark.larının<sup>80</sup> yaptığı gözlemsel kohort çalışmasında 1490 KOAH alevlenmeli ayakta tedavi edilen hastanın eozinofili ve NLR değerlerinin hastaların hastaneye yeniden başvurusundaki etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların hemogram, NLR, CRP, ortalama trombosit hacmi değerleri ve ilk 28 gün içinde tekrar hastaneye başvuru oranları karşılaştırılmıştır. Hastalar Grup 1 ve Grup 2 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Grup 1 hemogramda >%2 eozinofilisi olan hastalardan oluşurken, eozinofil sayısı ≤% 2 olan

hastalar ise eozinofilik olmayan ya da nötrofilik alevlenme olarak belirlenmiştir ve bu hastalar Grup 2'yi oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık % 42'si eozinofilik olarak sınıflandırılmıştır. Eozinofilik olmayan grup, eozinofilik gruptan anlamlı derecede daha yüksek lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi ve NLR'ye sahip bulunmuştur. Eozinofilik alevlenme geçirmeyen hastalarda 28 gün içinde yeniden hastaneye başvuru oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. KOAH alevlenmeli hastaların potansiyel akut atakların erken saptanmasında ve antibiyotik yönetimi için eozinofil oranlarının ve NLR değerlerinin kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Eozinofilik tanımı için bizim araştırmamızda da aynı sınır değerler kullanılmıştır ve bu çalışmayla benzer şekilde eozinofilik grup içine girmeyen hastaların hem laboratuvar değerleri daha kötü sonuçlanmış, hem de klinikleri daha ağır seyretmiştir. Biz araştırmamızda diğer inflamatuvar belirteçlerin hastalık ciddiyeti üzerine olan etkisini incelemedik. Bununla beraber lökosit sayısının nötrofilik grupta daha yüksek olduğunu bulduk.

Saltürk ve ark.larının<sup>81</sup> İstanbul' da yaptığı retrospektif gözlemsel kohort çalışmasında KOAH alevlenmesine bağlı solunum yetmezliği nedeniyle YBÜ'ye yatan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 647 hastanın sonuçlarının incelendiği bu çalışmada eozinofilik KOAH alevlenmesi olan hastaların sonuçlarının eozinofilik olmayan alevlenmelerden daha iyi olup olmadığı araştırılmıştır. Hastaların tam kan sayımı parametreleri, NLR ve delta NLR (giriş ve taburculuk arasındaki fark) değerleri, YBÜ'ye giriş ve taburculuktaki CRP değerleri, YBÜ'de kalış süresi ve mortalite oranları karşılaştırılmıştır. Hastalar eozinofil düzeylerine ( $>2$  veya  $\leq 2$ : grup 1, eozinofilik; grup 2, eozinofilik olmayan) göre gruplandırılmıştır. İkinci grubun YBÜ'ye giriş ve taburculuktaki CRP, nötrofil, NLR, delta NLR ve Hb değerleri birinci gruptan belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Birinci grubun YBÜ'de kalış medyan süresi 4 gün iken ikinci grubun 6 gün olarak bulunmuş ve mortalite oranları sırasıyla %12,9 ve %24,9 olarak sonuçlanmıştır. İki grup arasındaki bu fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmanın bizim araştırmamızdan en önemli farklı YBÜ'de yapılmış olmasıdır. Fakat sonuçlara bakıldığında eozinofilik alevlenmeli hastalar ister acil serviste, ister YBÜ'de olsun eozinofilik olmayanlara göre klinik ve laboratuvar olarak daha iyi sonuçlanmıştır. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olsa da, bu çalışmayla benzer şekilde mortalite eozinofilik grupta daha az görülmektedir.

## **KISITLILIKLAR**

Araştırmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır:

Araştırmanın sadece tek merkezde yürütülmüş olması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olması sonuçlarımızın genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Daha önceki araştırmalarda eozinofilik ve nötrofilik olan alevlenmeler ayrı bir başlık altında olmadığından ve biz bu grubu ayrı şekilde ele aldığımızdan örneklem büyüklüğü hesabı yapmadık.

İkinci olarak, KOAH'a eşlik eden komorbiditeler (KKY, KBH vb.) alevlenmeye de eşlik edebildikleri için bazı hastalarda bu durumlar birbiri içine geçmiş, hangi durumun ön planda olduğu konusu netleştirilemediğinden araştırmaya dahil edilme yada dışlanma konusunda kararsız kalmaya neden olmuş olabilir. Benzer şekilde KOAH'lı hastalardan sadece KOAH komponenti ön planda olanların çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle, KOAH akut alevlenmesi olduğu halde başka bir hastalığın da akut prezentasyonunu taşıyan hastalar çalışmamıza alınmamış olabilir.

Son olarak; hastalardan ya da bilgi veremeyecek durumda olan hastaların yakınlarından alınan hastalıklarıyla ilgili bilgilerin tamamı (son bir yıldaki NIMV sayısı, ek hastalıklar ve KOAH'a özgü diğer karakteristik özellikler) sağlıklı şekilde öğrenilememiş olabilir. Bu veriler; acil servis başvurularından ve hastane yatışlarındaki epikrizlerden doğrulanmaya çalışılsa da, verilerin tamamına ulaşılamamış olabilir. Bu noktada; hastaların ve yakınlarının verdikleri sözel bilgilere ve hastane kayıtlarına güvenilerek hareket edilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda KOAH alevlenmelerinde nötrofilik, eozinofilik veya her ikisinin birlikte görüldüğü durumlarda morbidite ve mortalitenin nasıl etkilendiğini araştırdık. Bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmaları da göz önünde bulundurduğumuzda nötrofilik alevlenmelerde hastaların mortalite, YBÜ yatışı ve hastane yatışlarının daha fazla olacağını öngördük. Fakat birincil sonlanım olarak belirlediğimiz bu durumlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

KOAH alevlenmeli hastaların eozinofilik ve nötrofilik olarak gruplara ayrılması hastaların hastalık süreçlerinin acil servisten taburculuk sonrasında farklılık yaratıp yaratmadığı bu hastaların gelecekteki sonlanımları için önemli olabilir. Bu amaçla yaptığımız araştırmada hastanın ileri yaşta olması, ateşinin ve nabız sayısının yüksek olması, balgam miktarının daha fazla olması ve laboratuvar parametresi olarak lökosit sayısının daha yüksek olması nötrofilik alevlenme grubunda eozinofilik gruba göre daha belirgindir. Eozinofilik gruptaki hastaların ise saturasyonları, Hb değerleri ve lenfosit oranları daha yüksek bulunmuştur. Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında KOAH atak olarak değerlendirilen bir hasta eğer nötrofilik alevlenme ön plandaysa bu hastanın daha kötü bir sonlanıma sahip olabileceği düşünülebilir.

Elde ettiğimiz birincil sonlanımlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamış olsa da nötrofilik grup KOAH alevlenmeli hastaların daha kötü sonlanıma sahip olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda daha kesin sonuçlara varabilmek için geniş kapsamlı ve dahil etme kriterlerinin daha net belirlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

**KOAH akut alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda, nötrofil ve/veya eozinofil ağırlıklı alevlenmelerin, tekrarlayan hastane başvurusu ile mortalite üzerine etkisinin incelenmesi**

**Giriş ve Amaç:** KOAH, dünya genelinde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu çalışmanın amacı, KOAH hastalarındaki hematolojik profillerin hastaların sonlanımlarına etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu tek merkezli, prospektif ve gözlemsel olarak gerçekleştirilen kesitsel çalışma, üçüncü basamak bir acil servise, KOAH akut alevlenmesi ile başvuran hastalarda yürütüldü. Tüm hastalar, standart laboratuvar veya görüntüleme testleri ile değerlendirildi ve uygun tedavileri aldı. Dahil edilen tüm hastalar taburculuklarından üç ay sonra telefonla aranarak bilgiler alındı ve kaydedildi. Hastalar nötrofilik, eozinofilik ve karışık grup olarak sınıflanarak, mortalite, YBÜ yatışı ve yeniden hastaneye başvuru açısından incelendi.

**Bulgular:** Toplam 173 hasta değerlendirildi ve 26 hasta çeşitli nedenlerle çalışmadan dışlandı. Dahil edilen hastalardan 90'ı (%61,2) nötrofilik, 26'sı (%17,7) eozinofilik ve 31'i (%21,1) de karışık tip alevlenme olarak gruplandırıldı. Nötrofilik ve eozinofilik grup arasında; yaş, vücut ısısı, nabız sayısı, balgam miktarı ve lökosit sayısı nötrofilik grupta yüksek iken oksijen saturasyonu, hemoglobin miktarı ve lenfosit sayısı eozinofilik grupta daha yüksek bulundu. Çalışmanın birincil sonlanımı olan 3 aylık mortalite oranları; nötrofilik grupta %38,9, eozinofilik grupta %19,2 ve karışık tip alevlenme grubunda %19,4 olarak bulundu. Grup içi karşılaştırmalarda mortalite açısından; eozinofilik-karışık grup arasında ve nötrofilik eozinofilik grup arasında (sırayla  $p=0,991$  ve  $p=0,063$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Nötrofilik ve karışık grup arasında ise sınırda bir istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0.048$ ). Hastane yatışı ve yeniden hastane başvuru oranları gruplar arasında farklı değildi.

**Sonuç:** Akut KOAH alevlenmesi olan hastalar; nötrofilik, eozinofilik ve karışık tip alevlenme olarak gruplandıklarında; mortalite, hastane yatışı ve yeniden hastaneye başvuruları açısından anlamlı fark izlenmemektedir. Bununla birlikte nötrofilik grup klinik parametreler açısından daha kötü seyretmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, acil servis, nötrofilik alevlenme, eozinofilik alevlenme.

## **Investigation of the effect of neutrophilic and / or eosinophilic exacerbations on recurrent hospital admission in patients presenting with acute exacerbation of COPD**

### **ABSTRACT**

**Aim:** COPD is a major cause of mortality and morbidity worldwide. The aim of this study was to investigate the effect of hematological profiles on outcome in COPD patients.

**Methods:** This single-center, prospective and observational cross-sectional study was conducted in patients admitted to a tertiary emergency department with acute exacerbation of COPD. All patients were evaluated with standard laboratory or imaging tests and received appropriate treatments. All patients included in the study were contacted by telephone three months after discharge and the information was recorded. The patients were classified into neutrophilic, eosinophilic and mixed groups for mortality, ICU admission and re-hospitalization.

**Results:** A total of 173 patients were evaluated and 26 patients were excluded from the study for various reasons. Ninety (61.2%) of the patients included were neutrophilic, 26 (17.7%) were eosinophilic and 31 (21.1%) were grouped as mixed type exacerbation. Between neutrophilic and eosinophilic groups; age, body temperature, pulse rate, sputum amount and leukocyte count were higher in neutrophilic group, while oxygen saturation, hemoglobin and lymphocyte count were higher in eosinophilic group. The primary outcome, three-month mortality rates in patients were found; 38.9% in the neutrophilic group, 19.2% in the eosinophilic group and 19.4% in the mixed exacerbation group. In terms of mortality in intra-group comparisons, there was no statistically significant difference between eosinophilic-mixed group and neutrophilic eosinophilic group ( $p = 0.991$  and  $p = 0.063$ , respectively). There was a limited statistically significant difference between neutrophilic and mixed group ( $p=0.048$ ). Hospitalization and re-hospital admission rates were not different between the groups.

**Conclusion:** If the patients with acute exacerbations of COPD are grouped as neutrophilic, eosinophilic and mixed type exacerbation, there are no significant difference in terms of mortality, hospitalization and re-admission rates. However, the neutrophilic group is worse in terms of clinical parameters.

**Key words:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, emergency department, neutrophilic exacerbation, eosinophilic exacerbation.

## 9. EK (Olgu Rapor Formu)

### KOAH Akut Alevlenmesi ile Acil Servise Başvuran Hastalarda, Nötrofili ve/veya Eozinofili Ağırlıklı Alevlenmelerin, Tekrarlayan Hastane Başvurusu ile Mortalite Üzerine Etkisinin İncelenmesi

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	DİSLAMA KRİTERLERİ
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acil servise KOAH akut alevlenmesi ile başvuran hastalar</li> <li>18 yaşın üzerindeki hastalar</li> <li>Araştırmaya katılmayı, ilgili aydınlatılmış onam formunu el yazılarıyla imzalayarak kabul eden hastalar (onam veremeyecek durumda olan hastalar için, onam hastanın yasal vasisinden alınacaktır)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gebeler</li> <li>Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar</li> <li>Sistemik steroid kullanan hastalar</li> <li>Astım &amp; KOAH overlap sendromu</li> </ul>

Adı Soyadı:.....	DM..... HT.....	Son 1 yıl içinde KOAH alevlenme nedeniyle acil servise başvuru sayısı .....
Hasta No:.....	KBH..... SVO.....	
Telefon:.....	KKY.....	Son 1 yıl içinde uygulanan invaziv/noninvaziv MV sayısı ...../.....
Yaş: ..... Cinsiyet: E / K	Kullandığı ilaçlar: ..... ..... ..... .....	
Başvuru Tarihi:.....		

Ateş: .....C°	Nabız: ...../dk	Art. tansiyon: ..... mmHg	SS: ..... /dk	SaO2: % .....
---------------	-----------------	---------------------------	---------------	---------------

Hastanın Şikayetleri (birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)							
Dispne derinliğinde artış	Balgam miktarında artış	Balgam pürülansında artış	Öksürük	Göğüs ağrısı	Bilinç değişikliği		
Hastanın Fizik Muayenesi (birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)							
Doğal	Ekspirium uzaması	Ral	Ronküs	Aks. solunum kası kull.	Ciddi b.spazm (sessiz AC)	Siyanoz	Periferik ödem
Akciğer radyografisi / toraks BT (çekildiyse)							
Doğal	İnfiltrasyon Var ( ) Yok( )		Plevral effüzyon Var ( ) Yok( )				

Hastaya acil serviste Non-invaziv MV uygulandı mı?	Evet ( )	Hayır ( )
Hastaya acil serviste invaziv MV uygulandı mı?	Evet ( )	Hayır ( )
Hastanın yatış endikasyonu	Var ( )	Yok ( )
YBÜ yatış endikasyonu	Var ( )	Yok ( )

Dispne Skalası (MRC)(.....)
1. Zorlu egzersiz olmadığı sürece nefes darlığı yok
2. Hafif eğimli bir yükseklik veya zemin düzeyinde ani hızlanma ile dispne
3. Dispne nedeniyle aynı yaş grubundaki insanlara göre zemin düzeyinde daha yavaş yürüme veya duraklama zorunluluğu
4. 100 m yada birkaç dakikalık yürüyüşün ardından dispne nedeniyle durma zorunluluğu
5. Evi terk edemeyecek durumda bırakan giyinip soyunma sırasında sıkıştıran dispne.

Hastane Yatış Endikasyonu	YBÜ Yatış Endikasyonu
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. İstirahat dispnesinde ani kötüleşme, yüksek solunum sayısı, oksijen saturasyonunda düşüş, konfüzyon, sersemlik hissi gibi ciddi semptomlar</li> <li>2. Akut respiratuvar yetmezlik</li> <li>3. Yeni gelişen fiziksel bulgusu olması (siyanoz, periferik ödem)</li> <li>4. Başlangıç atak tedavisibe yetersiz yanıt</li> <li>5. Ciddi komorbidite varlığı</li> <li>6. Yetersiz ev bakımı</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Başlangıç acil tedaviye yetersiz yanıtla ciddi dispne varlığı</li> <li>2. Mental durum değişikliği</li> <li>3. Destek oksijen ve noninvaziv ventilasyona rağmen inatçı ya da kötüye giden hipoksemi (PaO2 40mmHg ve-veya kötüye giden respiratuvar asidoz Ph 7.25)</li> <li>4. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı</li> <li>5. Vazopresör gerektiren hemodinamik bozukluk.</li> </ol>

#### Laboratuvar

Hb	WBC	NEU	LYM	MONO	EOS
Htc	PLT	NEU%	LYM%	MONO%	EOS%
PH	PO2	PCO2	HCO3st	SaO2	Laktat

#### 3 ay sonra hastalar aranarak elde edilecek bilgiler

Mortalite	Var ( )	Yok( )
Hastane başvurusu	Oldu ( ). Kaç kez? ( )	Olmadı( )
YBÜ yatışı	Oldu ( )	Olmadı( )
Hastaneye yatış	Oldu ( )	Olmadı( )

#### KATILIMCI ONAM FORMU

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? Lütfen ismini yazınız....		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:



## KAYNAKLAR

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K ve ark. 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*. 2012;380:2095-128.
2. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 Report. Web sitesi: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) (Erişim tarihi: 17 Eylül 2019).
4. Web sitesi: [http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Respiratory\\_diseases\\_statistics](http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Respiratory_diseases_statistics) (Erişim Tarihi: 10 Şubat 2017)
5. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.
6. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
7. 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.
8. Yıldırım N. KOAH patogenezi. In Umut S, Yıldırım N. ed. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*; 2005: 41-57.
9. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. In Saryal S, Acıcan T. ed. *Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*; 2003: 21-33.
10. Hye Seon Kang, Chin Kook Rhee, Sung Kyoung Kim ve ark. Comparison of the clinical characteristics and treatment outcomes of patients requiring hospital admission to treat eosinophilic and neutrophilic exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2467-2473.
11. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-85.

12. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:77-120.
13. European Respiratory Society Concensus Statement. Optimal assesment and management of COPD. *Eur Respir J.* 1995;8:1398-420.
14. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu. *Türk Toraks Derg.* 2014;15:1-11.
15. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E ve ark. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med.* 2016;374:1811-21.
16. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D ve ark. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1539-49.
17. Web sitesi:  
[http://www.who.int/entity/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GHE2015\\_Deaths\\_Global\\_2000\\_2015.xls?ua=1](http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GHE2015_Deaths_Global_2000_2015.xls?ua=1) (Erişim Tarihi: 10 Şubat 2017).
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2009. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
19. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi.* 2000;1:1-25.
20. Decramer M, Celli B, Kesten S ve ark. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:1171-8.
21. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA ve ark. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:332-8.
22. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-89.
23. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3:127-36

24. Cook D, Guyatt G, Wong E ve ark. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:85-90.
25. Mahler DA. The effect of inhaled  $\beta$ 2-agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:298-303.
26. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Roriguez-Roisin R. Safety of Long Acting  $\beta$  agonists in Stable COPD. A Systematic Review. *Chest*. 2008;133:1079-87.
27. Sovani MP, Whale CI, Tattersfield AE. A benefit-risk assessment of inhaled long-acting  $\beta$  2-agonists in the management of obstructive pulmonary disease. *Drug Safety*. 2004;27:689-715.
28. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg101> (Erişim tarihi:19.06.2017).
29. Umut S, Gemicioglu B, Yildirim N ve ark. Effect of theophylline in chronic obstructive lung disease. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1992;30:149-52.
30. Kongragunta VR, Druz WS, Sharp JT. Dyspnea and diaphragmatic fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:662-7.
31. Zhou Y, Wang X, Zeng X ve ark. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, paralel-group, placebocontrolled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006;11:603-10.
32. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:334-9.
33. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD ve ark. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol*. 1985;58:1849-58.
34. Ram FS, Jones PW, Castro AA ve ark. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002;4:CD003902.
35. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D ve ark. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*. 2001;119:1661-70.
36. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354:456-60.

37. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J. Comparison of Nebulized Budesonide and Oral Prednisolone with Placebo in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Randomized Controlled Trial. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;165:698-703.
38. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH ve ark. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:1941-7.
39. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:407-12.
40. Alía I, de la Cal MA, Esteban A ve ark. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilator support. *Arch Intern Med.* 2011;171:1939-46.
41. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P ve ark. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2003;348:2618-25.
42. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R ve ark. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:2223-31.
43. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest.* 2007;132:1741-7.
44. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax.* 2005;60:713-7.
45. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2007;29:660-7.
46. Ställberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekström T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res.* 2009;10:10-11.

47. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A ve ark. Respiratory Viruses, Symptoms, and Inflammatory Markers in Acute Exacerbations and Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease T. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;164:1618-23.
48. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;12:CD010257.
49. Bafadhel M, McKenna S, Terry S ve ark. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:662-71.
50. Bafadhel M, McKenna S, Terry S ve ark. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:48-55.
51. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A ve ark. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-38.
52. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and Copenhagen City Lung Study. *Thorax.* 1999;54:287-8.
53. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP ve ark. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA.* 1994;272:1497-505.
54. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM ve ark. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res.* 2009;10:10-59.
55. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J ve ark. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:449-56.
56. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A ve ark. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:74-81.
57. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J ve ark. 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.

58. Calverley PM, Anderson JA, Celli B ve ark. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
59. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW ve ark. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2407-16.
60. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD002991.
61. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP ve ark. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
62. Woodhead M, Blasi F, Ewig S ve ark. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005;26:1138-80.
63. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:503-12.
64. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117:1345-52.
65. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest*. 1999;116:40-6.
66. Soler N, Torres A, Ewig S ve ark. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1498-505
67. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1608-13.
68. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A ve ark. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD004403.

69. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5462.
70. Takasugi J, Godwin J. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiol Clin North Am*. 1998;36:29-55.
71. Chandra D, Stamm JA, Taylor B ve ark. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:152-9.
72. Consensus development conference committee. Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Disease, COPD, and Nocturnal Hypoventilation— A Consensus Conference Report. *Chest*. 1999;116:521-34.
73. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R ve ark. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1059-66.
74. Grolimund E, Kutz A, Marlowe RJ ve ark. Long-term Prognosis in COPD Exacerbation: Role of Biomarkers, Clinical Variables and Exacerbation Type. *COPD*. 2015;12:295-305
75. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018 Report. Web sitesi: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) (GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\_WMS.pdf)
76. Couillard S, Larivée P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions. *Chest*. 2016;10:366–373.
77. Sparrow D, Glynn RJ, Cohen M, Weiss ST. The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult men. *Chest*. 1984;86:383–386.
78. Duman D, Aksoy E, Agca MC ve ark. The Utility Of Inflammatory Markers To Predict Readmissions And Mortality In COPD Cases With Or Without Eosinophilia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2469–2478
79. Aksoy E, Karakurt Z, Gungor S ve ark. Neutrophil to lymphocyte ratio is a better indicator of COPD exacerbation severity in neutrophilic endotypes than eosinophilic endotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2721-2730.

80. Çoban Ağca M, Aksoy E, Duman D ve ark. Does eosinophilia and neutrophil to lymphocyte ratio affect hospital re-admission in cases of COPD exacerbation? *Tuberk Toraks*. 2017;65:282-290.
81. Saltürk C, Karakurt Z, Adiguzel N ve ark. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1837-1846.

