



TC.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN KOAH ATAK HASTALARINDA
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TUFAN ALATLI

TOKAT-2015



TC.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN KOAH ATAK HASTALARINDA
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TUFAN ALATLI

TEZ DANIŞMANI

Doç Dr. MURAT AYAN

TOKAT-2015

“Acil Servise Başvuran Koah Atak Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Bölümü’nde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Tezin Kabul Ediliş Tarihi: 08/10 / 2015

Danışman

Doç. Dr. Murat Ayan

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her türlü desteği veren, bilgi ve deneyimlerini içtenlikle bizimle paylaşan, kendimi geliştirmemde büyük katkısı bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Doç.Dr.Murat Ayan'a, bilgilerimin şekillenmesinde payı bulunan, mesleki tecrübelerini hep aklımda bulundurduğum saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Esen'e, bu meslekte ufkumu genişletmemi sağlayan, beni cesaretlendiren ve destekleyen saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Nurşah Başol'a teşekkürlerimi sunarım.

Aynı zamanda Acil Tıp Ana Bilim Dalı'nda beraber çalıştığım, her türlü zorlu ve güzel günleri paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve acil servis çalışanlarına teşekkür ederim.

Sadece çalışmalarımda değil hayatımın her aşamasında bana canı gönülden destek olan ve güler yüzünü bir an olsun esirgemeyen sevgili eşim Betül Alatlı'ya, tüm anlarda yüzümü güldüren canım oğlum Bartu Kerem Alatlı'ya, benim bu günlere gelmemde büyük emekleri ve destekleri olan, haklarını ömür boyu ödeyemeyeceğim annem ve babam Türkan-Aslan Alatlı'ya, yaptığım herşeyde desteklerini esirgemeyip hep yanımda olan annem ve babam Ayfer - Hasan Karakoç'a, hayatımı güzelleştiren kardeşlerim Burak Alatlı ve Aslıhan Yalçın'a, Yusuf ve Kübra Karakoç'a teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: KOAH geri dönüşü tamamen olmayan havayolu kısıtlılığı ile karakterize bir durumdur. En sık acil servise başvuru şikayeti nefes darlığıdır. Nefes darlığı bir çok hastalığın semptomu olabilir. Özellikle bu durumların en önemli olanı pulmoner tromboembolidir. KOAH ve PTE birlikte bulunabilmekte ve PTE, KOAH tarafından maskelenebilmektedir. D-dimer yükselten nedenler arasında KOAH gösterilmemesine karşın, kısıtlı sayıdaki yeni çalışmalar KOAH hastalarında d-dimer yükseldiğini belirtmektedir. "KOAH alevlenmesi" tanılı hastaların başta d-dimer olmak üzere anormal seyreden diğer laboratuvar değerlerinin belirlenmesi ve böylece klinisyenlere hasta yönetiminde yol gösterici olabilmeyi hedefledik.

Materyal – Metod: Bu çalışma prospektif olarak dizayn edildi. 18 yaşından büyük, DM, KKY, malignite gibi ek hastalığı bulunmayan, gebeliği olmayan, GKS > 10 olan KOAH atak ile AS'e başvuran 50 hasta ve 52 kontrol grubu alındı. Tüm hastaların detaylı fizik muayenesi yapıldı. Ek hastalıkları, EKG, EKO, AKG, SFT, Kan tetkikleri (cbc, troponin t, crp, d-dimer, fibrinojen) kaydedildi. Gerek görülen DVT ve PTE'den şüphelenilen hastalardan Doppler USG, Pulmoner BTA, V/P Sintigrafisi tetkikleri yapıldı.

Bulgular: KOAH hastalarının %66'sı erkektir. En sık eşlik eden ek hastalık 7 kişide (%14) saptanan hipertansiyon oldu ($p < 0,05$). Hasta grubunda PTE risk belirlenmesinde Wells ve Modifiye Cenevre Skorumu sisteminin birbirine karşı istatistiksel üstünlüğü saptanmamıştır ($p > 0,05$). Hasta grubunda en sık %41,8 ile normal EKG saptanmıştır. Daha sonra sırasıyla %20 ile sinüs taşikardisi, %14,5 dal bloğu (5 kişide sağ dal bloğu, 3 kişide de sol dal bloğu), %9 p mitrale, %9 iskemik EKG değişiklikleri saptanmıştır ($p < 0,05$). Hasta grubunda %10 oranında AF saptanmıştır ($p < 0,05$). Hasta grubunda EF % 58,2 ile kontrol grubuna göre düşük, PAB ortalaması ise hasta grubunda 35,4 mmHg ile daha yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0,05$). Hasta grubu SFT ortalamaları ise FEV₁ 47,5, FVC 59,9, FEV₁/FVC 77,4 olarak saptanmıştır ($p < 0,05$). Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde 9 kişide (%18) Hb değerlerinin düşük olduğu saptanmış olup anemi tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Hasta grubunda wbc, nötrofil ve crp yüksek bulunmuştur. Lenfosit sayısı ise hasta grubunda daha düşük

tespit edilmiştir ($p<0,05$). Fibrinojen ve d-dimer hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Troponin T hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). KOAH atak ile başvuran 3 kişide (%6) pulmoner tromboemboli saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: KOAH'da d-dimer, fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçler yükselmektedir. KOAH, PTE için bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: D-dimer, KOAH, Pulmoner Tromboemboli,

ABSTRACT

Aim of the study: COPD is characterized by a condition that is completely irreversible airway limitation. Dyspnea is the most common emergency presentation. Dyspnea may be a symptom of many diseases. Especially in this case the most important disease is pulmonary thromboembolism. COPD and PE can be found in together and PE may be masked by COPD. Although the COPD not shown reason of d-dimer increase , recent studies indicate that patients with COPD elevated d-dimer. We aim taht the patients who diagnosed 'COPD exacerbation' , we studied primarily d-dimer and abnormal laboratory values for guiding clinicians in patient management.

Material and method: This study is a prospective study. The study included 2 groups. Patient group is 50 people, who is COPD exacerbations; over 18 years or older without additional disease such as diabetes mellitus, congestive heart failure or malignancy, no pregnancy, GCS > 10 , control group included 52 people . Detailed physical examination was performed in all patients. Comorbidities, ECG, ECHO, ABG, RFT, blood tests (CBC, troponin T, CRP, D-dimer, fibrinogen) were recorded. Doppler Ultrasound, Pulmonary CTA, V / Q scintigraphy were done to suspected PE or DVT.

Results: 66% of COPD patients were male. Most often comorbid diseases was detected hypertension 14% (7 people) ($p <0.05$). Determining risk patient group PE; statistical superiority has not been established between Wells and Modified Geneva Scoring System ($p>0,05$). The most frequent in the patient group %41.8 with a normal ECG. Then, respectively, 20% sinus tachycardia, and 14.5% bundle branch block (right bundle branch block in 5 people, 3 people left bundle branch block), 9% p mitral, 9% ischaemic ECG changes were ($p<0,05$). In the patient group, 10% has been identified in

AF ($p < 0,05$). The patient group compared to the control group EF was found to be lower with % 58,2 , the mean of PAP was found to be higher in the patient group with 35.4 mmHg ($p < 0,05$). The mean of RFT was found in the patient group ; FEV₁ 47,5 , FVC 59.9, FEV₁ / FVC 77.4 ($p < 0,05$). Low Hb values is determined to 9 patients (%18) with anemia ($p < 0,05$). We determined that, WBC, neutrophil and CRP level were significantly higher, and lymphocytes level was lower in the patient group ($p < 0,05$). Fibrinogen and d-dimer were significantly higher in the patient group ($p < 0,05$). Troponin T was determined higher in the patients than control group ($p < 0,05$). Pulmonary thromboembolism were determined in 3 people (6%) with COPD exacerbations.

Conclusion: D-dimer ,inflammatory markers, such as fibrinogen increases in COPD. COPD has been identified as a risk factor for PE.

Keywords: COPD, D-dimer, Pulmonary Thromboembolism,

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
KOAH.....	3
PULMONER TROMBOEMBOLİ.....	27
DERİN VEN TROMBOZU.....	40
MATERYAL - METOD.....	44
BULGULAR.....	48
TARTIŞMA.....	52
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKLAR	60
EKLER.....	76

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1 Bronkodyalör sonrası FEV ₁ temelinde KOAH şiddetinin Spirometrik sınıflaması.....	47
Tablo 1.2 Nefes darlığı değerlendirilmesinde Modifiye Tıbbi Araştırma	
Tablo 2.5 Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri.....	34
Konseyi Anketi.....	12
Tablo 1.3 CAT Skoru Değerlendirme Formu.....	13
Tablo 1.4 Semptomlar, Spirometrik Sınıflandırma ve Gelecekteki Alevlenme Riski Arasındaki Bağlantı.....	15
Tablo 1.5 KOAH ve Ayırıcı Tanı.....	17
Tablo 1.6 Yoğun bakıma yatış endikasyonları.....	21
Tablo 1.7 Noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.....	22
Tablo 1.8 İnvaziv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları.....	23
Tablo 2.1 Pulmoner tromboemboli için genetik ve kazanılmış risk faktörleri.....	28
Tablo 2.2 D-dimer testinin yanlış sonuçlarının sebepleri.....	33
Tablo 2.3 WELLS Skorlama Yöntemi.....	45
Tablo 2.4 Revise Cenevre Skorlama Yöntemi.....	46
Tablo 2.6 Pulmoner Tromboemboli Ciddiyeti Belirleme.....	35
Tablo 3.1 VTE hastalarının risk faktörü varlığına göre gruplandırılması.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Hasta ve Konrol Gruplarına Ait EKG Bulgularının Yüzde Dağılımı.....	49
Şekil 2 Hasta ve Konrol Gruplarına Ait EKO Bulgularının Yüzde Dağılımı.....	50

KISALTMALAR

KOAH : Kronik obstruktif akciğer hastalığı

PTE: Pulmoner tromboemboli

BT: Bilgisayarlı tomografi

YLD: Sakatlık Nedeniyle Kaybedilen Sağlıklı Yıllar

DALY: Disability adjusted life years

TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu

NHLBI : Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

MMP12 : Matriks metalloproteinaz 12

Nrf 2 : Nuclear factor -like 2

CD8+ Tc1 : CD 8 yönünde farklılaşmış T lenfosit hücresi

FEV₁: 1. Saniyede zorlu ekspiratuvar volüm

FVC: Zorlu vital kapasite (Forced vital capacity)

CO₂ : Karbondioksit

EGFR : Epidermal Büyüme Faktörü reseptörlerinin

GOLD: Global obstructive lung disease

HT: Hipertansiyon

MMRC: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi (Modified Medical Research Council)

CAT : KOAH Değerlendirme Testi (COPD Assessment Test)

SGRQ : St George Solunum Anketi

PAAG: Posteroanterior Akciğer Grafisi

EKG: Elektrokardiografi

PaO₂: Parsiyel arterial oksijen basıncı

PaCO₂: Parsiyel arterial karbondioksit basıncı

kPa : Kilo Paskal

AF: Atrial Fibrilasyon

V/P : Ventilasyon / Perfüzyon

DVT: Derin Venöz Tromboz

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VTE: Venöz Tromboemboli

BUN : Kan üre azotu

Cr: Kreatinin

RVD : Sağ Ventrikül Disfonksiyonu

TEE : Trans Özefagial Ekokardiografi

RV: Sağ Ventrikül

LV : Sol Ventrikül

PERC - PEDK: Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri

AKG : Arteriel Kan Gazı

ROC Eğrisi : Alıcı işlem karakteristikleri (Receiver Operating Characteristic)

BNP: B tipi Natriüretik Peptid

BTPA: Pulmoner Anjiyografik Bilgisayarlı Tomografi

PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

DMAH : Düşük molekül ağırlıklı heparin

INR : International normalized ratio

aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

CPR : Kardiyopulmoner Resusitasyon

APC : aktive protein C

AT : Antitrombin

USG: Ultrasonografi

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

NSR : Normal Sinüs Ritmi

Hb: Hemoglobin

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) geri dönüşü tamamen olmayan havayolu kısıtlılığı ile karakterize bir durumdur. Havayolları ve akciğerde zararlı gaz ve partiküllere karşı gelişen artmış kronik inflamatuvar bir cevap vardır. Genellikle ilerleyici vasıfta ve kalıcı hava akımı kısıtlaması mevcuttur. KOAH en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir ve her geçen gün de önemli boyutta giderek yükselen bir ekonomik ve sosyal yüke sebep olmaktadır. Acil servis başvuruların önemli bir kısmını oluşturan KOAH 'da klinik bulguların en başında nefes darlığı şikayeti gelir. Nefes darlığı şikayeti ise genel bir semptom olup KOAH dışında birçok hastalığa da işaret edebilir. Bunların başında ise pulmoner tromboemboli gelmektedir.

Pulmoner tromboemboli ise tanısının atlanılması veya gecikmesi durumunda mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Hem KOAH hem de pulmoner emboli her ne kadar semptomlar birbirine benzese de tedavileri tamamen farklı iki hastalıktır. Bazı durumlarda hastalarda KOAH ve pulmoner tromboemboli birlikte seyredabilmekte ve hastanın nefes darlığı şikayetinin sebebi KOAH hastalığına bağlanabilmektedir. Bununla birlikte pulmoner tromboemboli gibi hayatı tehdit eden durumlar göz ardı edilebilmektedir. Bazı kaynaklarda postmortem çalışmalarda KOAH hastalarında %23-50 civarında pulmoner tromboemboli eşlik ettiğini gösterilmiştir. Pulmoner tromboembolinin tanısında d-dimer ,Wells skoru ve Cenevre skoru sık kullanılan parametrelerdir. D-dimer pozitif olduğunda ise hastanın Pulmoner BT Anjiyografisinin çekilmesi gerekmektedir. Fakat d-dimer yüksekliği yapan durumlar literatürde ileri yaş, gebelik, aktif malignite, geçirilmiş malignite, karaciğer hastalığı, romatoid artrit, enfeksiyonlar, travma sayılmaktadır.

KOAH hastalığı d-dimer yüksekliği yapan durumlar arasında sayılmamasına rağmen son zamanlarda bu konu ile ilgili KOAH'ın d-dimer düzeyini yükselttiğini belirtilen çalışmalar literatürde bulunmaktadır. KOAH alevlenmelerinde pulmoner tromboemboli ve d-dimer seviyelerini inceleyen bir çalışmada d-dimer'in KOAH alevlenmelerinde arttığı ifade edilmektedir (183). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada

ise KOAH atak ile gelen hastalarda fibrinojen ve d-dimer seviyelerinin yükseldiği belirtilmiştir (179). Bizde bu sebepten dolayı çalışmamızda amaç olarak; “KOAH alevlenmesi” tanılı hastaların başta d-dimer olmak üzere anormal seyreden labaratuvar değerlerinin, KOAH'a mı bağlı yoksa ek başka bir patolojinin olup olmadığı tespit edilip, klinisyenlere hasta yönetiminde yol gösterici olabilmeyi hedefledik.



GENEL BİLGİLER

1. KOAH

Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ; havayolları ve akciğerde zararlı gaz ve partiküllere karşı gelişen artmış kronik inflamatuvar bir cevap ile ilişkili ve genellikle ilerleyici vasıfta ve kalıcı hava akımı kısıtlaması ile karakterize, yaygın, önlenbilir ve tedavi edilebilen bir hastalıktır.

Genel bilgi:

KOAH'ın en önemli özelliği olan küçük hava yollarında ki obstrüksiyon , kişiden kişiye farklılaşan etkilerle obstrüktif bronşiolit ve amfizemin ortak etkileriyle oluşmaktadır.Kronik inflamasyon sonucunda küçük havayollarında yapısal değişiklikler , daralmaya ve fibrozis gelişmesine yol açar. Bu inflamatuvar süreç sonucunda parankim harabiyeti ve buna bağlı alveollerin elastik geri çekim kuvveti azalır (1).

Enfeksiyon hastalıkları giderek azalırken, zamanla beklenen insan ömrünün daha da artması ve yeni risk faktörlerine maruziyetle (tütün, fiziksel inaktivite, obezite, mesleki maruziyet, hava kirliliği vb) günümüzde kronik hastalıklar en büyük mortalite ve morbidite nedeni haline gelmiştir (2) . Bütün dünyadaki ölümlerin çoğu kronik hastalıklar nedeniyle olmaktadır. Bu kronik hastalıkların da büyük çoğunluğunu özellikle kalp damar hastalıkları, kanserler, inme, KOAH, Alt solunum yolu enfeksiyonlar ölümlerin başını çekmektedir. (3) Her yıl Avrupa 'da ortalama 250.000 civarı kişi KOAH nedeni olarak hayatını kaybetmektedir (12)

Kronik solunum hastalıklarının önemli bir kısmını da KOAH oluşturur. KOAH en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir ve her geçen gün de önemli boyutta giderek yükselen bir ekonomik ve sosyal yüke sebep olmaktadır (5).

Dünyada beklenen yaşam süresinin uzaması ve maruziyetlerin de artması ile KOAH yükünün daha da artacağı tahmin edilmektedir (1). İlerleyen yıllarda mortalitesinin daha da artacağı , ve 2020 yılında en yüksek 3. ölüm nedeni olacağı düşünülmektedir (6). Dünya sağlık örgütü KOAH için iki farklı değerlendirme ölçütü oluşturmuştur. Bunlar; hastalık yükü değerlendirmek için ‘‘Years of healty life lost due to disability’’ (YLD) (sakatlık nedeniyle kaybedilen sağlıklı yıllar) ve ‘‘Disability adjusted life years ‘‘ (DALY) ‘dır. 2010 yılında ki istatistiki verilere göre küresel hastalık yüküne en çok katkıda bulunan hastalıklar sıralamasında KOAH 9. Sıradadır

(7). Yapılan çalışmalara göre 2030 yılında KOAH engelli geçen yaşam yılları (DALY) sıralamasında dünyada 7. kayıp nedeni olacağını göstermektedir (8) . Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine bakıldığında, solunum sistemi hastalıkları en sık görülen 3. ölüm nedenidir. 2012 yılı içerisinde gerçekleşen toplam 320.967 ölümden 31.026'si solunum sistemi hastalıkları sebebiyle gerçekleşmiştir ve bu ölümlerin de 19.087'si (%61.5) KOAH sebebiyle oluşmuştur (10).

KOAH ortaya çıkardığı morbidite ile çok ciddi bir maliyet yaratmaktadır. 2005 yılında ABD de Ulusal kalp, akciğer ve kan enstitüsü (NHLBI) tarafından yayınlanan bildiriye göre direk ve indirek olarak yıllık 38,8 milyar dolarlık iş gücü kaybına sebebiyet vermektedir (11). Avrupa Birliği verilerine göre de yılda toplamda yaklaşık olarak 28,5 milyar Euro kayıba neden olmaktadır (12). KOAH ın şiddeti ile maliyeti birbiriyle doğru orantılıdır. Dolayısıyla KOAH ilerledikçe maliyet artmaktadır. Aynı zamanda KOAH hastalarına evde bakımla ilgili toplumsal maliyet her zaman eksik hesaplandığı unutulmamalıdır (1). KOAH prevalans çalışmaları için kullanılan metod, tanısal yöntem ve analitik yaklaşımın nasıl olduğuna göre farklılıklar içerebilir. En düşük prevalans tahminleri hastanın kendi ifadesine göre veya doktor tanıli KOAH prevalans değerleridir. Bu düşüklüğün esas nedeni ise hastalığın yeterince bilinmemesi ve yetersiz tanısıdır (7) .

Oniki ülkede yapılan BOLD çalışmasına göre, sabit bir oran ölçütü olarak post bronkodilatör $FEV_1 / FVC < \%70$ değeri baz alındığında 40 yaş üstü nüfusda KOAH prevalansının %25'lere ulaştığını, GOLD evre II ve üzeri değerlerin ölçütü olan postbronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$ ve $FEV_1 < \%80$ baz alındığında ise bu oranın %10.1 olduğu saptanmıştır (13). KOAH prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalardan bize en doğru bilgileri sunan çalışmalardan birisi NHANES III araştırmasıdır, 1988-1994 yılları arasında ABD de yapılmıştır. Bu çalışmaya göre; 25-75 yaş arası KOAH prevalansı % 16 bulunmuştur. Yine bu çalışmanın sonuçlarına göre KOAH yaşla birlikte artmakta olup, erkeklerde daha fazla saptanmıştır (14).

Geçmişte yapılmış olan çalışmaların sonuçlarına göre KOAH prevalans ve mortalite bakımından cinsiyet yönünden incelendiğinde erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmesine karşın, son yıllarda ki çalışmaların sonuçlarını irdelediğimizde özellikle gelişmiş ülkelerde KOAH mortalitesinin verilerine göre kadın ve erkeklerde neredeyse birbirine eşitlendiği bildirilmiştir (15). 2008 yılında yayınlanan Günen ve arkadaşlarının yaptığı Malatya bölgesinde ilk geniş bölge çalışması olan makalede ise 1160 vaka çalışmayı tamamlamış olup bunun hedeflenen popülasyonun %93'ünü kapsadığı

belirlenmektedir. Bu çalışmada 40 yaş üstü sigara kullanmakta olanlarda KOAH prevalansı %18.1, genç sigara içen hasta grubunda da %4.5 olarak tespit edilmiştir (16). KOAH'ta önemli bir sorun da yetersiz tanıdır. Hastaların %60-85'i halen tanı almamış durumdadır. Tanı almamış bu hasta grubu genellikle hafif-orta şiddette KOAH'a sahiptirler.

Hastalara doktor tarafından KOAH tanısı konmakta bazen geç kalınabilmektedir. Bu geç tanı almanın en önemli nedenlerinin başında KOAH'ın düşük evrelerinde ortaya çıkan semptomlar başka nedenlere bağlanmaktadır. Rennard ve arkadaşlarının 3000 den fazla KOAH hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada en ağır dereceli KOAH hastalarının bile %35,8'inin hastalıklarını hafif veya orta derecede gördüklerini ortaya koymuştur (18) .

2011 yılında Sağlık Bakanlığınca yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışmasında, 15 yaş üstü grubunda , spirometriye dayalı KOAH prevalansı %5,3 , doktor tanılı KOAH prevalansı ise % 4 olarak saptandığı belirtilmiştir (19). 2004 yılında Adana'da yapılan BOLD çalışmasına göre, KOAH olduğu belirlenen hastaların %12.3'ünün ilaç kullandıkları saptanırken, 2011 yılında yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'nda ise , bir doktor tarafından KOAH tanısı konulan hastaların sadece %46.1'inin düzenli ilaç kullandığı saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, Türkiye'de KOAH'ta tanının yetersiz olduğu kadar, tedavide de yetersizliğin yaygın olduğunu söylenebilir (7) .

TÜİK tarafından yapılan Türkiye Sağlık Araştırması 2012 veri sonuçlarına göre ise, 15 yaş üzeri grubunda kendilerinde KOAH olduğunu söyleyenlerin oranı %3 (kentlerde yaşayanlar da %2.5 , kırsal kesimde yaşayanlarda %4), kendilerine bir doktor tarafından KOAH tanısı konulduğunu söyleyenlerin oranı ise %2.9 (kentlerde yaşayanlarda %2.4, kırsal kesimlerde yaşayanlarda %3.8) bulunmuştur (7).

Risk faktörleri

Genetik faktörler; En çok araştırılıp belirlenmiş genetik risk faktörlerinin başında alfa-1 antitripsin eksikliği gelir (22). KOAH hastaların yaşadığı bölge ve tabii olduğu ırkın özelliklerine göre Alfa-1 antitripsin eksikliği görülme sıklığı değişir. Sigara içme de bu eksikliğe eşlik ettiği vakit özellikle panlobuler amfizem oluşma riskini artırmaktadır (7). Bazı genler tek başlarına akciğer fonksiyonunda azalma yapabilir. Buna en iyi örneklerden birisi Matriks metalloproteinaz 12 (MMP12) enzimini kodlayan gendir (23).

Yaş ve cinsiyet: Yaş şüphesiz ki KOAH için bir risk faktörüdür, ancak yaşlanmanın mı hastalığın gelişmesinde primer sorumlu yoksa yıllar boyumaruziyet devamının mı hastalığa yol açtığı net değildir(7). Daha önce yapılmış çalışmaların çoğunda erkeklerde ki KOAH prevelans ve mortalitesinin kadınlardan daha fazla olduğu belirtilmişti, ancak artık gelişmiş ülkelerde kadınlarla erkekler arası prevelans değerlendirildiğinde neredeyse eşitlenmiş bulunmaktadır (15-25).

Akciğerlerin büyüme ve gelişmesi: Yapılan geniş çaplı bir meta analiz çalışmasına göre doğum ağırlığı arttıkça erişkin çağıdaki FEV₁ arttığı, doğum ağırlığı azaldıkça da azaldığı saptanmıştır (27). Gebelik ve çocukluk çağına akciğer büyümesini etkileyen herhangi bir faktör (annenin sigara içmesi, çocuklukta aktif veya pasif sigara dumanına maruziyet, çocukluk astımı, bronşiyal hiperreaktivite, çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonları vb.), KOAH gelişme riskini artırma ihtimaline sahiptir (7).

Partiküllere maruziyet: KOAH açısından bilinen en önemli risk faktörü sigara içmektir. Sigara içen bireyler sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, sigara içen kişilerde solunum yolu semptomları ve akciğer fonksiyonu anormallikleri prevelansı daha fazla saptanmıştır, FEV₁ değerindeki yıllık düşüş daha hızlı olduğu saptanmıştır (28). Unutulmamalıdır ki diğer tip tütün kullanımı (pipo, puro,nargile vb.) ve çevresel tütün dumanı maruziyeti de akciğerlerin toplam inhale partikül miktarı ve gaz yükünü artırarak solunumsal semptomlarda artışa ve KOAH gelişimine de katkıda bulunabilir (7). Pasif olarak tütün dumanına maruziyette akciğerlerle solunan toplam partikül ve gaz yükünü artırarak solunum yolu semptomlarına ve KOAH'a katkı yapabilir (29 -30). KOAH açısından yeterince üzerinde durulmayan önemli bir risk faktörü de mesleki ortamda organik ve inorganik tozlar ile kimyasal madde ve buharlara maruz kalmadır (33).

Sosyoekonomik durum: Sosyoekonomik durum KOAH gelişme riski açısından ters orantılıdır. Sosyoekonomik durum ne kadar kötüleşirse KOAH gelişme riskinin ve hospitalizasyonun o kadar arttığına dair kanıtlar vardır (35). Yoksulluk bir çok risk faktörüne (mesleki ve çevresel maruziyet, yaşanılan evin kalabalık olması, beslenme durumunun kötülüğü ,enfeksiyonları) maruziyet olasılığını artırdığı için KOAH gelişiminde çok önemlidir (36).

Astım/bronşial hiperreaktivite: Bronşial hiperreaktivitenin Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Araştırmasında başta gelen KOAH risk faktörleri arasında sigara

içmeden sonra ikinci sırada yer aldığı , ve genel nüfusta atfedilen riskin %15-17'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (37) .

Kronik bronşit : Bazı çalışmalarda ki sonuçlara göre kronik bronşitin akciğer fonksiyonunda azalmayla bağlantılı olmadığı yönünde veriler mevcuttur (38). Bazı çalışmalarda ise FEV₁ de ki azalma ile mukus hipersekresyonu arasında bağlantı olduğu (39) ve sigara içen bireylerde kronik bronşitten KOAH gelişme olasılığında artışa neden olduğu belirtilmiştir (41).

Enfeksiyonlar: İnfant dönem ve küçük çocukluk çağlarında geçirilmiş olan ciddi solunum yolu enfeksiyon hastalığının olması ileri ki yıllarda akciğer fonksiyonunda azalma ve solunum yolu semptomlarının artışıyla ilişkilidir.(26-37) .

KOAH'ın gelişme ve ilerlemesinde enfeksiyon hastalıklarının önemli bir rolü vardır. Erken yaşta maruziyette havayolu duyarlılığını daha fazla etkiler. (43)

Patoloji

Patolojinin temelinde akciğerde inflamasyon vardır ve bu inflamasyonun nedeni sigara dumanı, zararlı gaz ve partiküllerin solunmasıdır. Aslında bu inflamatuvar yanıt normal bir yanıt olmasına karşın KOAH hastalarında abartılı bir inflamatuvar yanıt olduğu düşünülmektedir. Oluşan bu kronik inflamatuvar yanıt doğrudan doğruya parankim harabiyeti ile birlikte amfizem oluşur aynı şekilde savunma mekanizmalarının bozulmasıyla da küçük havayollarında fibrozis gelişir. Böylelikle bu değişikliklerle hava hapsi ve ilerleyici hava akımı kısıtlanması oluşur (7). KOAH da hava yollarında , akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda karakteristik patolojik değişiklikler gözlemlenir (44). Akciğerin farklı bölgelerinde özel inflamatuvar hücre tiplerinin sayıları artmış ve bunları içeren kronik bir inflamasyon söz konusudur. Tekrarlayan zedelenme ve tamir mekanizmaları patolojik değişikliklerin temel mekanizmalarıdır (7).

Kronik İnflamasyon: Sigara dumanı inhalasyonuna yanıt olarak, sigara içen fakat akciğer hastalığı bulunmayan kişilerle karşılaştırıldığında, akciğerde abartılı bir kronik inflamasyonun gelişmesi KOAH'ın karakteristik özelliğidir. KOAH'lı hastalarda, sigaranın bırakılmasından sonra hava yolunda inflamasyon devam etmektedir. İlerlemiş derecede KOAH'ı olan ve amfizemi olan hastaların bir kısmında otoimmünite de akciğerdeki inflamasyonunun devamına katkıda bulunabilir. Fakat, inflamasyonun devamında başka mekanizmaların da rolü bulunmaktadır (7).

Oksidatif Stres :KOAH da hastalığın sürecini hızlandıran önemli bir mekanizma olabilir. Oksidatif stres aynı zamanda akciğer yapısal hücrelerinin (özellikle alveoler epitelyum ve endotel hücreleri) ölümünü uyarır. Bu yapısal hücrelerin ölümü ve

yeniden yapımı arasında ki denge bozulması sonucunda alveolar septum yıkılır ve böylece amfizem oluşur (45). Oksidatif stresin KOAH alevlenmelerinde daha da arttığı bilinmektedir. Birçok antioksidan genini düzenleyen; Nrf 2 adlı transkripsiyon faktöründeki azalma sonucunda KOAH hastalarında endojen antioksidanlarda azalma olabileceği düşünülmektedir (46).

Proteaz–antiproteaz dengesizliği: Proteazlar; KOAH hastalarının akciğerlerinde bağ dokusu bileşenlerini yıkarlar. Proteazlar ile buna karşı olarak çalışan yapı olan antiproteazlar arasında bir dengesizlik oluşmakta olduğu belirtilmiştir (1).

En genel ifadesiyle değerlendirirsek, amfizem proteazlarla antiproteazlar arasındaki dengesizliğinden dolayı akciğer parankiminin en önemli bağ doku yapısı olan elastinin yıkımına bağlı olarak oluşmaktadır. (1).

Enflamatuar hücreler: KOAH da sadece sigara içenlerde gözlenen özgül bir inflamasyon patterni vardır. Bu durumda CD8 + Th 1 (interferon- γ bağımlı) lenfositlerinin sayısında artışla ayırt edilen özgül bir inflamasyon paterni gözlemlenmektedir (47).

Bu hücrelerden de nötrofil ve makrofajlarla birlikte inflamatuvar mediyatörler ve enzimler salınmakta ve bu hücreler böylece hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlardaki yapısal hücrelerle etkileşime girmektedir (48).

İnflamatuar mediatörler: KOAH hastalarında birçok inflamatuvar mediatörün sayısı artmakta ve bu mediatörler dolaşımdan inflamatuvar hücreleri çağırarak, inflamatuvar süreci yoğunlaştırıp artırmakta ve yapısal değişikliklere neden olmaktadır (48).

Yaşla ilgili değişiklikler ve hücre yaşlanma: Yaşlanma sonucu akciğerde oluşan tekrarlayan sigara duman maruziyetlerine bağlı oluşan zedelenmelere karşı doku tamirini ileri derecede bozular.

Otoimmünite: İlerlemiş KOAH'lı hastalarında B-hücre lenfoid folliküllerinin varlığı ve bir grup KOAH hastasının serumunda farklı otoantikörlerin bulunmasına neden olur. Bu durumda KOAH'ın otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilmesine sebep olmuştur. Bazı çalışmalara göre KOAH hastalarında amfizemin şiddeti ile korelasyon gösteren antielastin antikörler ve Th1 yanıtın varlığı gösterilmiştir, bazı çalışmalarda bu sonuçlar gösterilememiş, durumun tütün dumanı maruziyeti ile alakalı olduğu savunulmuştur (7).

Enfeksiyonlar: KOAH' ta solunum sistemi enfeksiyonları hem seyri hem patogenezi en az iki mekanizma ile etkiler. İlk mekanizma olarak; alevlenmelerde çok önemli rol oynar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar en önemli alevlenme nedenidir. Bu obstrüksiyon ilerledikçe, alevlenmelerin sıklığı da artar. Diğer bir mekanizma da; stabil

KOAH'lı hastalarda alt solunum yollarının patojenlerle kolonizasyonu ve kronik enfeksiyonu inflamasyonun şiddetinin artmasına ve devam etmesine sebep olabilir. Hastalığın şiddeti arttıkça da, kronik bakteriyel kolonizasyonun ve enfeksiyonun sıklığı artar (7).

Tamir mekanizmasında bozulma: Normalde akciğer homeostazının devamını sağlamak için hücresel apoptozis ve matriks yıkımı sürekli olarak hücresel yenilenme ve matriks tamiri ile sağlanır. Akciğerde mevcut bulunan kök hücreler epitel hasarı ile aktive olur. Ancak sigara dumanı alveoler tamiri sınırlar, böylece fibrozise yol açan transforming büyüme faktörü- β 'nin da içinde olduğu tamir mekanizmasını bozar. Böylelikle KOAH 'da tamir mekanizması yetersiz hale gelir (7).

Fizyopatoloji

Hava akımı kısıtlanması ve hava hapsi: KOAH a spesifik fizyopatolojik bulgu efor ile gittikçe artan solunumun ekspirium fazında hava akımı kısıtlanmasıdır (7). İnflamasyonun , fibrozisin ve küçük hava yollarındaki lüminal eksudanın boyutları; FEV₁ ve FEV₁/FVC oranında ki azalmayla, ayrıca belki de KOAH'ın ayırt edici özelliği olan FEV₁ değerinde hızlı düşüşle bağlantılıdır (48). Bu durum ilerleyici bir hava hapsine neden olur ve giderek havalanma artışıyla sonuçlanır. Böylece inspiratuar kapasite azalır. Eforla ortaya çıkan dispnenin başlıca mekanizmasının aşırı havalanma nedeniyle oluşturduğu düşünülmektedir ve bu aşırı havalanma hastalığın erken evrelerinde gelişmektedir (51-52) .

Gaz değişim anormallikleri: KOAH da gaz değişim anomalileri sonucu hipoksemi ve hiperkapni oluşur. Hastalık ilerledikçe oksijen ve karbondioksit gaz transferi daha da kötüleşir. Şiddetli obstrüksiyongelişmesi ve akciğerlerde aşırı havalanma sebebiyle solunum çabasında bir artış oluşur. Bu artışa solunum kaslarında oluşan bozulmalar da eklenerek CO₂ tutulması gerçekleşir (1-53).

Aşırı mukus salgılanması: Aşırı mukus salgılanması kronik prodüktif öksürüğe yol açar ve kronik bronşitin önemli özelliklerinin başında gelmektedir. Aşırı mukus salgılanması mutlaka hava akımı kısıtlanması ile ilişkili olmak zorunda değildir. Ayrıca KOAH'lı tüm hastalarda bulgu veren aşırı mukus salgılanması da yoktur (1). Aşırı mukus salgılanmasını birkaç mediatör ve proteaz uyarır. Bunların çoğu Epidermal Büyüme Faktörü reseptörlerinin (EGFR) aktivasyonu yoluyla etki gösterir (54). Bu aşırı mukus salgısının esas sorumlusu kronik hava yolu irritasyonu sonucu oluşan goblet hücrelerinin artışı ve submukozal bezlerin hiperplazisidir (7).

Pulmoner hipertansiyon: KOAH hastaların pulmoner hipertansiyon genellikle hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar. KOAH 'ta pulmoner hipertansiyon gelişmesinden sorumlu temel mekanizma hipoksi olarak kabul edilmektedir. Temelde küçük pulmoner arterlerde hipoksik vazokonstriksiyon sonucunda giderek artan bir intimal hiperplazi oluşumu ve ardından düz kas hipertrofisi / hiperplazisi gibi yapısal değişiklikler gelişmesiyle oluşur (55). Progresif pulmoner HT sağ ventrikülde dilatasyon ve kor pulmonaleye sebebiyet verebilir (1).

Tanı

KOAH yönünden dikkat edeceğimiz semptomlar dispne , kronik öksürük , kronik balgam çıkarılması, ailede KOAH öyküsü, risk faktörlerine maruz kalma hikayesidir (tütün dumanı, evde yemek pişirme ve ısınmada kullanılan yakıt dumanı, mesleki toz ve kimyasallar). 40 yaşından büyük kişilerde bu semptomların mevcudiyeti KOAH düşündürür ancak tanı koydurucu değildir. Birden fazla durumun varlığı KOAH tanısı olasılığını artırır. KOAH tanısı kesinliği için de spirometri gereklidir. En objektif ve tekrarlanabilir hava akımı kısıtlaması ölçütü spirometridir (1). Spirometri değerleri esas olarak yaş, boy, cinsiyet ve ırkı temel alan referans değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir (56). Spirometri sonucuna göre bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC 'nin < 0,70 olması durumunda kalıcı hava akımı kısıtlanmasından bahsedilebilir, dolayısıyla KOAH doğrulanır. (1)

KOAH hava akımı kısıtlaması şiddetine göre sınıflandırılmıştır. Daha kolay anlaşılabilmesi için özgül spirometrik eşik değerler kullanılmıştır. Değişkenliği en az seviyeye indirmek için kısa etkili bir bronkodilatör uygulanması sonra spirometri yapılmalıdır. Spirometri sonuçlarına göre KOAH evrelemesi Tablo 1.1'de gösterilmiştir.

Klinik bulgular

Başlıca KOAH semptomları öksürük, kronik ve ilerleyici nefes darlığı, ve balgam çıkarmadır. Kronik öksürük ve balgam çıkarma olmaksızın da önemli boyutlarda hava akımı kısıtlaması gelişebilir (1) .

Semptomlar

Dispne: KOAH 'ın temel semptomu dispnedir. Hastaneye başvuruların en önemli nedenidir. KOAH ili ilgili engellilik ve anksiyetenin başta gelen sebebidir

dispnedir. KOAH hastalarına dispne sorulduğu zaman; nefes almak için daha fazla çaba harcama, bunalma, hava açlığı ya da solunumda zorluk, çabuk yorulma hissi olarak tanımlanmaktadır (7) .

Öksürük: Kronik öksürük genellikle KOAH ta karşımıza çıkan ilk semptomdur. Hasta tarafından sigara içmenin ve/veya çevresel etkenlere maruz kalmanın neticesinde olduğu düşünüldüğü için fazla önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilse de; gün geçtikçe gün boyunca görülmeye başlar. (1)

Balgam çıkarma: Genellikle öksürük periyotlarının ardından KOAH hastalarında koyu kıvamlı balgam çıkarılması olabilir (1). Başka bir etken olmadan , birbirini izleyen en az iki yıl, her yıl en az üç ay düzenli balgam çıkaran kişilerde yapılan spirometrik test sonuçlarında patoloji saptanmaması durumunda bu klinik durum kronik bronşit kabul edilmelidir (7). Balgam çıkarmak hastaların kültür ve cinsiyet farklılıklarına bağlı bir alışkanlık olarak değişebilir, balgamı çıkarmak yerine yutabilirler. Bu durumda balgam çıkarmanın değerlendirilmesini güçleştirmektedir (1). Pürülan balgamın varlığı inflamatuvar mediatörlerde bir artışı yansıtır ve bu gelişme bir alevlenme göstergesi olabilir (58-59).

Hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi: Göğüste sıkışma hissi ile hışıltılı solunum , KOAH'ın günden güne ve gün içinde değişim gösterebilen bir seyir izler. KOAH'ın nonspesifik semptomlarından. Göğüste sıkışma hissi çoğu zaman eforla ortaya çıkarken, iyi lokalize edilemez. Kas ağrısına benzer bir ağrıdır. İnterkostal kasların izometrik kontraksiyonundan oluşabileceği düşünülmektedir. Göğüste sıkışma hissi ve hışıltılı solunum olmaması KOAH tanısını dışlamamakla birlikte, bu semptomların varlığı ise tanıyı doğrulamaz (1) .

Ağır KOAH'ta görülen diğer özellikler:

Ağır ve çok ağır KOAH'ta bazı durumlar daha sık görülmektedir. Bunların başında; halsizlik, kilo kaybı ve yağsız kas kitlesinde azalma meydana gelmektedir (60). KOAH 'ta oluşan öksürük nöbetlerinden dolayı bazen asemptomatik kaburga kırıkları dahi oluşabilir (1). Yapılan çalışmalara göre en sık eşlik eden komorbiditeler HT (%22), KAH (%8,9), DM (7,4) olarak belirtilmiştir (61). KOAH'lı hastalarda komorbid hastalıkların toplumun diğer popülasyonuna göre daha sık olduğu saptanmıştır. (%11-12) (62) .

Fizik muayene

Fizik muayene ile tanı koymak zordur ve tanısal değeri de düşüktür. Hava akımı kısıtlamasının fizik muayene bulguları, solunum fonksiyonunda önemli bir bozulma olana kadar ortaya çıkmaz (7).

Semptomların değerlendirilmesi

Semptomların değerlendirilmesi için GOLD ‘un bize önerdiği Modifiye Britanya Tıbbi Araştırma Konseyi anketi (mMRC) ya da KOAH Değerlendirme Testi’nin (CAT) kullanılmasıdır. mMRC anketinde sadece nefes darlığına bağlı engellilik değerlendirilmekteyken; oysa ki CAT , hastalığın kişinin günlük yaşamı ve iyilik hali üzerindeki etkilerini de değerlendirdiğinden daha da kapsamlı bir testtir (1).

mMRC anketi yardımıyla nefes darlığı değerlendirmesi: mMRC anketi sağlık durumunu değerlendiren diğer ölçeklerle uyumludur ve gelecekteki mortalite riskini de değerlendirmekte başarılıdır. (49-66). Tablo 1.2’ de mMRC anketi ile nefes darlığının değerlendirilmesi gösterilmiştir.

Tablo 1.2 Nefes darlığı değerlendirilmesinde Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi

Lütfen size uyan sadece bir kutucuğu işaretleyiniz		
Derece 0	Sadece zorlu egzersiz ile nefessiz kalıyorum	
Derece 1	Düz zeminde hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefessiz kalıyorum	
Derece 2	Nefes darlığı nedeniyle düz yolda yaşlılarımdan daha yavaş yürüyorum yada düz yolda kendi hızımla yürürken nefes almak için duruyorum	
Derece 3	Yüz metre yada düz yolda birkaç dakika yürüdükten sonra nefes almak için duruyorum	
Derece 4	Eviden çıkmak için nefesim yetmiyor ya da giyinip soyunurken nefessiz kalıyorum	

KOAH değerlendirme testi (CAT): KOAH ta sağlık durumundaki bozulmayı ölçen 8 maddeli bir testtir. CAT Skoru 0-40 arası değişir; St George Solunum Anketi (SGRQ) ile değerlendirilen sağlık durumuyla yakından bağlantılıdır. CAT güvenilir ve iyi yanıt alınan bir ölçektir (68) . Her bir soru için 0’ dan 5’ e kadar olan bir skalada puan verilerek toplam skor değerlendirilir. Tablo 1.3’de CAT skoru değerlendirme formu gösterilmiştir.

Tablo 1.3 CAT Skoru Değerlendirme Formu

Örnek. Çok Mutluyum (0) (1) (2) (3) (4) (5) Çok Kederliyim

Skor

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

Komorbiditelerin değerlendirilmesi

KOAH çoğunlukla uzun süreli sigara kullanımı olan orta yaşlı kişilerde gelişir. Bu sebepten dolayı hastalarda sigara içme veya yaşlanmayla ilişkili diğer hastalıklar da sık görülmektedir.(73) KOAH hastalarında sık görülen komorbiditeleri sıralayacak olursak; kardiovasküler hastalık, iskelet kası işlev bozukluğu, metabolik sendrom, osteoporoz ve kırıklar, solunum yolu enfeksiyonu, depresyon ve akciğer kanseri gözlenir (72). Komorbiditeler hafif, orta ya da ağır hava akımı kısıtlanması bulunan

hastaların farketmeksizin hepsinde gelişebilir (73). Akciğer fonksiyonu daha bozuk olan kişilerde komorbiditeler mortalite ve hastaneye yatış yönünden daha risklidir (74) .

Birleşik KOAH Değerlendirmesi

KOAH 'ın hastalar üzerinde ki etkisini tam olarak anlayabilmek için semptomatik değerlendirme, spirometrik sınıflandırma, alevlenme riski birlikte değerlendirilmelidir (1). Bu duruma birleşik KOAH değerlendirilmesi denir. Birleşik KOAH değerlendirilmesi Tablo 1.4'de anlatılmıştır

Semptomlar, spirometrik sınıflandırma ve gelecekteki alevlenme riski arasındaki bağlantının yorumlanması (Tablo 1.4);

- **Hasta Grubu A – Düşük Risk, Daha az semptom**

Esas olarak GOLD 1 ya da GOLD 2 (hafif ya da orta hava akım kısıtlanması) ve/veya yılda 0-1 alevlenme olması. mMRC 0-1 derece ya da CAT skoru < 10 olması.

- **Hasta Grubu B – Düşük Risk, Daha fazla semptom**

Esas olarak GOLD 1 ya da GOLD 2 (hafif ya da orta hava akım kısıtlanması) ve/veya yılda 0-1 alevlenme olması. mMRC ≥ 2 derece ya da CAT skoru ≥ 10 olması.

- **Hasta Grubu C – Yüksek Risk, Daha az semptom**

Esas olarak GOLD 3 ya da GOLD 4 (ağır ya da çok ağır hava akım kısıtlanması) ve/veya yılda ≥ 2 alevlenme olması. mMRC 0-1 derece ya da CAT skoru < 10 olması.

- **Hasta Grubu D – Yüksek Risk , Daha fazla semptom**

Esas olarak GOLD 3 ya da GOLD 4 (ağır ya da çok ağır hava akım kısıtlanması) ve/veya yılda ≥ 2 alevlenme olması . mMRC ≥ 2 derece ya da CAT skoru ≥ 10 olması.

Destekleyen kanıtlar ise şunlardır;

- Yüksek alevlenme riski bulunan hastalar daha çok GOLD 3. ve 4. kategorisinde yer almaktadır (Ağır ya da çok ağır hava kısıtlanması) ve bu hastaların öyküleri güvenilir bir biçimde saptanmalarına imkan sağlamaktadır (71) .

- Yüksek alevlenme riski oranları FEV₁ değerinin daha hızlı azalmasıyla ve sağlık durumunun daha fazla bozulmasıyla ilişkilidir (71) .

- CAT skorunun ≥ 10 olması sağlık durumunun ciddi boyutta bozulmasıyla ilişkilidir (77) .

Sık alevlenme olmaması durumunda dahi, GOLD 3 ve 4 sınıflandırmasındaki hastalarda hastaneye yatırılma ve ölüm riski daha yüksek olabileceği belirtilmektedir(1).

Tablo 1.4 Semptomlar, Spirometrik Sınıflandırma ve Gelecekteki Alevlenme Riski Arasındaki Bağlantı (1)

Risk derecelendirilmesinde GOLD derecesine ya da alevlenme öyküsüne göre en yüksek riski seçin					
RİSK Hava Akımı Kısıtlanmasında GOLD Sınıflandırması	4	C	D	≥2	Alevlenme Öyküsü
	3				
	2	A	B	1	RİSK
	1				
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥2 CAT ≥ 10		
		SEMPTOMLAR mMRC veya CAT skoru			

Ek İncelemeler

Radyolojik görüntüleme: PAAG ile görüntüleme KOAH tanısı açısından yararlı değildir, ancak diğer tanı seçeneklerini ekarte etmek ve eş zamanlı diğer solunum sistemi hastalıkları (pulmoner fibrozis, tüberküloz, bronşiektazi, plevral hastalıklar), iskelet bozuklukları (örn., kifoskolyoz) ve kalp hastalıkları (örn., kardiomegali) gibi önemli komorbiditeleri belirlemek açısından faydalıdır.

Özellikle KOAH'la bağlantılı değişiklikler akciğerde aşırı havalanma artışı bulguları (lateral filmde diafragma düzleşmesi ve retrosternal hava boşluğunda hacim artışı), akciğerlerde hiperlüsens ve vasküler izlerin silikleşmesi dikkati çeker. KOAH açısından herhangi bir şüphe varsa, pulmoner tromboemboli veya akciğer kanseri şüphesi varsa ayırıcı tanıya daha da yardımcı olacak tetkik BT'dir. (7).

Akciğer hacimleri ve difüzyon kapasitesi Gaz hapsi (rezidüel hacimde artış): KOAH'ın erken evrelerinden itibaren gelişmeye başlar ve bu hava akımı kısıtlanması arttıkça aşırı havalanma (toplam akciğer kapasitesinde artış) artık durağan hale gelir. Bu değişiklikleri belirleyebilmek için akciğer hacim ölçümü esastır ve bunun için de vücut pletismografisi ya da doğruluk düzeyi daha düşük olmakla birlikte helyum dilüsyon yöntemi kullanılabilir. (1)

Oksimetri ve arteriel kan gazı ölçümü: Hastanın oksijen saturasyonunu öğrenmek için pulse oksimetri kullanılabilir ve böylelikle oksijen desteği gerekli olup olmadığına karar verilebilir (1) . Hipoksinin pulse oksimetre için en iyi cut off değerine göre oksijen saturasyonu < % 92 olarak belirtilmiştir. Eğer bu durum mevcutsa artık ileri tetkik olarak arteriel kan gazı değerlendirilmelidir (78) .

Alfa - 1 antitripsin eksikliği taraması: Alfa-1 antitripsin eksikliği prevalansı yüksek olan bölgelerde KOAH hastalarında tarama yapılmasını Dünya Sağlık Örgütü önermektedir (79) . Genetik danışmanlık için aile taraması önemlidir, genellikle genç yaşta (< 45 yaş) tipik olarak alt lob amfizemi ile başvurur (1).

Egzersiz testi: Hastanın kendi hızıyla yürüme mesafesinde azalmayla ya da laboratuarda basamaklı olarak artan egzersiz testiyle mMRC dispne skalası ile ölçülen bozulmuş fonksiyonel kapasite ve egzersiz toleransı sağlık durumunda ki bozulmanın en güçlü gösterge ve prognoz faktörüdür (80-82).

Ayırıcı Tanı

Kronik astımlı bazı hastaları KOAH 'tan ayırmak bazen çok güçtür. Ancak diğer olası tanıların ayırıcılığını yapmak nispeten daha kolaydır. Tablo 1.5 'de KOAH ile karışabilecek diğer ayırıcı tanıların temel özellikleri anlatılmıştır

Tablo 1.5 KOAH ve Ayırıcı Tanı

Tanı	Hastalığı Düşündüren Özellik
KOAH	Başlangıç orta yaşlarda Yavaş ilerleyen semptomlar Tütün içme veya diğer dumanlara maruziyet öyküsü
Astım	Erken yaşlarda başlangıç Değişken semptomlar Semptomların gece ve sabah erken saatte artışı Allerji, rinit veya egzema da bulunması Aile öyküsü
Konjestif Kalp Yetmezliği	PAAG 'de kalpte dilatasyon,pulmoner ödem Akciğer hava akım kısıtlaması değil hacim kısıtlaması vardır
Bronşiektazi	Bol pürülan balgam Çoğu zaman bakteriel enfeksiyon eşlik etmesi PAAG veya BT 'de bronşial dilatasyon ve kalınlaşma
Tüberküloz	Her yaşta olabilir PAAG 'de akciğerde infiltrasyon Mikrobiyolojik doğrulama Yüksek yerel tüberküloz prevalansı
Obliteratif Bronşiolit	Sigara içmeyenlerde ve daha genç yaşta başlangıç Romatoid artrit yada akut duman maruziyeti Akciğer yada kemik iliği nakli hikayesi Ekspirasyon sırasında BT 'de hipodens alan
Diffüz panbronşiolit	Ağırlıklı olarak asya kökenli kişilerde Çoğunluğu erkek ve sigara içmez Hemen hemen hepsinde kronik sinüzit vardır Göğüs grafisi veya yüksek çözünürlüklü BT 'de diffüz küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve aşırı havalanma görülür

Alevlenmelerin değerlendirilmesi

KOAH alevlenmesi genel olarak; hastada solunum yolu semptomlarını günlük normal değişkenliklerin ötesinde ve ilaç tedavisinde değişiklik gerektirecek şekilde kötüleştiren, mortalite, hospitalizasyon ve sağlık bakımında artışa neden olan akut olay şeklindedir (1-69). KOAH hastalarında solunum semptomlarında alevlenmeler sık görülür. Bunun nedenleri ise bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, çevre kirliliği ya da bilinmeyen nedenlerle tetiklenmedir (1). Alevlenme anında dispnenin artma nedeni aşırı havalanma sonucu gaz hapsindeki artış ve ekspiratuar akımdaki azalmadır (57). Pnömoni, tromboemboli, ve akut kalp yetmezliği gibi durumlar da KOAH alevlenmelerini taklit edebileceği veya ağırlaştırabileceği unutulmamalıdır (1). Sık alevlenmenin (yılda 2 ‘den fazla alevlenme) tahmini açısından en iyi tahmin göstergesi daha önce tedavi edilen alevlenme öyküsü olarak belirtilmektedir (71) .

Alevlenmenin önemi

Hastanın günlük yaşamını kötü etkiler. Semptomları artırır ve birkaç hafta boyunca akciğer fonksiyonu üzerinde etkisi devam eder. Akciğer fonksiyonunda ki azalmayı hızlandıracak etki gösterir. Yapılan çalışmalar sonucunda hava akımı kısıtlanması arttıkça; alevlenme , hastaneye yatırılma ve ölüm riskinde artış olduğu gösterilmiştir (69). Hiperkapnik alevlenme ve asidoz sebebiyle hospitalize edilen hastalarda mortalite oranı yaklaşık %11 civarındadır. Hospitalizasyon süresinde mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda taburculuk sonrası ilk 1 yılda mortalite %43’e çıkar ve yatış sonrası 2 yılda bütün nedenlere bağlı mortalite %49’a kadar ulaşabilir. (65). Bu yüzden alevlenmelerin hızlı şekilde tedavisi önemlidir. KOAH alevlenmesinin en sık nedeni viral yada bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları olduğu düşünülmektedir. Hava kirliliği de KOAH alevlenmesini tetikleyebilir (1).

KOAH alevlenmelerinin yaklaşık 3’te 1’inde neden saptanamamaktadır. Bazı hastalar yılda ikiden fazla alevlenme geçirebilir bu durumda ki hastalara ‘‘Sık alevlenmeli hasta’’ denir (71). Alevlenmeleri taklit edebilen ve veya ağırlaştırabilen durumlar (pnömoni, pulmoner tromboemboli, konjestif kalp yetmezliği, pnömotoraks ve plevral effüzyon gibi) ayırıcı tanı açısından mutlaka akılda tutulmalı ve bu durumlar varsa tedavi edilmelidir (69-85).

Alevlenmenin tanısı

Alevlenme denilen durum aslında günlük semptomlarda ki dalgalanmalardan çok akut değişikliklerin oluşturduğu klinik durumdur. Alevlendirme değerlendirilirken klinik durum, laboratuvar parametreleri ve tıbbi öyküden faydalanılır. Şiddetli akut

bulguların değerlendirilmesi için yardımcı solunum kasların çalışması , paradoksal solunum hareketi, santral siyanoz (yeni başlayan ya da artan), periferik ödemin oluşması, hemodinamik instabilite, mental status bozukluğu değerlendirilir. Tıbbi öykü değerlendirilirken ise hastalığın veya semptomların süresi , KOAH 'ın şiddeti , daha önce geçirdiği atak sayısı (toplam sayı ve hastaneye yattığı sayı), ek hastalıklar , mevcut kullandığı ilaçlar , mekanik ventilasyon uygulanıp uygulanmadığı sorgulanmalıdır (1).

Alevlenme tanısı için kullanılacak yöntemler

Pulse oksimetre; bize oksijen tedavisinin yeterliliği ve oksijen desteği ayarlamak için gereklidir. Arteriel kan gazı ölçümü hastalığın değerlendirilmesinde çok önemlidir. Asit baz durumu değerlendirilmesi mekanik ventilasyona karar vermek için gereklidir (1).

Ayırıcı tanı açısından x-ray görüntüleme, ve EKG önemlidir. Tam kan sayımı ile hastanın mevcut durumuna ışık tutulur (polisitemi, anemi, lökositoz...). Biyokimyasal parametrelerde ki değişiklikler hem komorbid hastalıklara hem de KOAH'a bağlı oluşabilir.

Alevlenme esnasında pürülan balgam olması durumunda ampirik antibiotik başlanması uygun olacaktır (60) . Alevlenme anında balgamdan izole edilen ve en sık görülen ajanlar; Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae ve Moraxella catarrhalis'dir (70) .

GOLD değerlendirmesine göre yüksek riskli grup olan Grup 3-4 hastalarda Psödomonas aeruginosa da ön plana çıkmaktadır (1) .

Alevlenmenin tedavi seçenekleri

Tedavinin amacı alevlenmelerin olumsuz etkilerini en aza indirmek ve tekrar alevlenme gelişmesini önlemektir (84).

Hedefimiz acil servise KOAH alevlenmesi ile başvuran hastada öncelikli olarak yaşamı tehdit eden bir durumun olup olmadığını belirlemek ve oksijen desteğini sağlamaktır (1) .

Alevlenme ile başvuran hastaya yapılması gerekenler

- 1- Semptomların ağırlığı, akciğer grafisi, arterial kan gazı değerlendirilmeli
- 2- Hemen oksijen desteği verilmeli ve seri kan gazı ölçümleri yapılmalı
- 3- Bronkodilatörler kullanılmalı
 - Kısa etkili bronkodilatör sıklığı ve dozunu artır
 - Antikolinergik ajanlarla kısa etkili beta2 agonistleri kombine et
 - Hava basınçlı veya haznesi olan nebulizatör kullan

- 4- Tedavisine Kortikosteroid eklenmeli (oral veya iv)
- 5- Enfeksiyon bulgusu varsa tedavisine antibiyotikte eklenmeli
- 6- Non invaziv mekanik ventilasyon gerekliliği belirlenmeli
- 7- Tüm bunları yaparken;
 - Beslenme durumu ve sıvı dengesi yakından izlenmeli
 - Subkutan heparin ve ya düşük molekül ağırlıklı heparin gerekliliği belirlenmeli
 - Birlikteliğinde bulunan komorbiditeler tedavi edilmeli (kalp yetmezliği,kardiak aritmiler...)
 - Hastanın klinik durumu yakından takip edilmeli

Eğer KOAH alevlenmesi yaşamı tehdit edici boyutta oluşmuşsa vakit kaybedilmeden hasta yoğun bakım altında tedaviye alınmalıdır. Eğer hayatı tehdit edici bir alevlenme değilse; solunum desteği ve farmakolojik tedavi başlanır.

Alevlenmenin farmakolojik tedavisi

Bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler en sık kullanılan üç ilaçtır (1).

Kısa etkili bronkodilatör: KOAH alevlenmesi durumunda tercih edilen şekli ya tek başına kısa etkili β 2 agonist ya da antikolinerjiklerle kombine şeklidir (85-86). Kısa etkili bronkodilatör uygulama yolu açısından ölçülü doz inhaler ile nebulizatör arasında anlamlı bir FEV₁ farkı saptanmamıştır, hastalık kliniği ağırsa nebulizatör kullanılması uygulanmaktadır. Metilksantin tedavisi sadece kısa etkili bronkodilatör tedaviye yanıt az olduğu durumda kullanılır bu yüzden ikinci sınıf tedavidir. Metilksantin tedavisi yan etkileri çok önemlidir, son araştırmalara göre yararlı etkileri az ve tutarsız saptanmıştır (1).

Kortikosteroidler: KOAH alevlenme nedenli başvuran hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisi, akciğer fonksiyonlarını düzeltir (FEV₁'de daha fazla artış sağlar), tedavi başarısızlığında azalma sağlar, ve hospitalizasyon süresini kısaltır (63-81). Tavsiye edilen günlük doz 30-40 mg dır, bu doz yaklaşık 10-14 gün boyunca kullanılmalıdır (1). Tedavi olarak tercih edilecek ajan olarak oral prednizolon önerilmektedir (87). Alevlenme anında ise inhale steroidler alevlenme sıklığını azaltır. İn hale Budenosid sistemik kortikosteroidin iyi bir alternatifidir (91).

Antibiyotikler: KOAH alevlenmelerinde sebep bakteriel yada viral enfeksiyonlar sorumlu olabilir, ancak alevlenme anında antibiyotik kullanımı hala tartışmalıdır (1).

Hastalarda balgam miktarında artış varsa ve KOAH alevlenmesi esnasında balgam pürülansı artan kişilerde antibiyotik tercih edilmesi önerilmektedir (60).

İnvaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş KOAH alevlenme ile başvuran hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre hastaya antibiyotik verilmemesi durumunda ikincil bir nazokomiyal pnömoni oranında ve mortalitede artış belirlenmiştir (88). Ampirik antibiyotik tedavisi olarak çoğunlukla klavulonik asitle kombine veya tek başına aminopenisilin, makrolid ya da tetrasiklin tercih edilir. Sık alevlenme geçirme, hava akımı kısıtlanması olan ve/veya alevlenme sırasında mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda gram negatif bakteriler ya da ampirik tedavi için uygulanan antibiyotiklere direnç olabileceğinden, balgam veya akciğer örnekleme kültürü yapılmalıdır. Uygulama yolu için öncelikle hastanın durumu göz önünde bulundurulmalıdır, oral alıp almadığına göre tercih yapılmalıdır. Ancak öncelikle tercih edilecek antibiyotik uygulama şekli oral yoldur (1).

Yardımcı tedaviler

Komorbiditelerin tedavisi, sıvı dengesinin düzenlenmesi, beslenme düzeninin sağlanması, aktif sigara içiciliğini önlemeye yönelik çalışmalar yapılmalıdır (1).

Solunum desteği

Oksijen tedavisi: KOAH alevlenmesi ile gelen hastanın tedavisinin temel unsuru oksijen tedavisidir. Hipoksemi düzeltmek için oksijen saturasyonunda hedefimiz % 88-92 olmalıdır. Venturi maske kullanımı nasal kanüllere göre daha kontrollü ve daha doğru oksijen uygulanmasına olanak verir, hastanın tolere edebilmesi daha zordur (75).

Ventilasyon desteği: KOAH alevlenmesi sırasında mekanik ventilasyon desteği invaziv (orotrakeal tüp, trakeostomi) veya noninvaziv (nasal kanül, yüz maskesi) şekilde sağlanabilir. Bazı hastaların yoğun bakıma yatırılarak takip edilmesi gerekir Tablo 1.6'da yoğun bakıma yatış endikasyonları gösterilmiştir. (1).

Tablo 1.6 Yoğun bakıma yatış endikasyonları

Başlangıçtaki acil tedaviye gerekli yanıtı veremeyen şiddetli dispne
Mental status değişiklikleri (konfüzyon, letarji, koma)
Oksijen desteği ve noninvaziv ventilasyona rağmen kalıcı yada artan hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 5,3\text{kPa}$, 40 mmHg) ve/veya şiddetli / artan respiratuar asidoz ($\text{pH} < 7,25$)
İnvaziv mekanik ventilasyon desteği gerekliliği
Hemodinamik instabilite (vazopressörlerin gerekmesi)

Noninvaziv mekanik ventilasyon: KOAH alevlenme esnasında akut solunum yetmezliği gelişmiş olan hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon bir çok çalışmada %80 civarı başarı oranı bildirilmiştir (90). Noninvaziv mekanik ventilasyon sayesinde asidoz düzelir, solunum hızı yavaşlar, nefes darlığı semptomu hafifler, ventilatör ilişkili pnömoni benzeri komplikasyonlar azalır ve hospitalizasyon süresi kısalmış ve böylelikle mortalite ve entübasyon oranları azalmıştır(89). Noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Tablo 1.7’de anlatılmıştır. Bu maddelerden birinin olması yeterlidir.

Tablo 1.7 Noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları (1)

Respiratuar asidoz ($\text{pH} \leq 7,35$, ve/veya $\text{PaCO}_2 \geq 6,0$ kPa, 45 mmHg)
Yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması (interkostal kasların içe çekilmesi, abdominal paradoks solunum hareketi) solunum kaslarında yorulma ya da solunum çabasında artış veya her ikisini birden düşündüren klinik bulguyla birlikte şiddetli dispne

İnvaziv mekanik ventilasyon: Çok ağır KOAH hastalarında invaziv mekanik ventilasyon uygulamasını etkileyen birkaç faktör vardır. Bunlar alevlenmeye sebep olan olay geri dönüşlü olup olmadığı, hastanın isteği, yoğun bakıma ulaşım olanaklarıdır. İnvaziv mekanik ventilasyonun önemli riskleri arasında ventilatöre bağlı pnömoni (çoklu dirençli mikroorganizmalar daha sıktır), barotravma ve spontan solunuma tekrar başlayamaması gösterilebilir (1).

KOAH hastalarında mekanik ventilasyonun durdurulması da başlı başına bir sorundur ve bu aşamada sorun yaşamamak için öncelikli olarak solunum yükü ile solunum kaslarının bu yükü baş etme kapasitesi arasında denge önemlidir (76). Ekstübasyonun başarılı olamadığı hastalarda yardımcı işlem olarak noninvaziv mekanik ventilasyon kullanılabilir, bu non invaziv mekanik ventilasyon uygulaması ayrılmayı kolaylaştırır ve tekrarlayan entübasyonu engeller ve mortalite oranını azaltır (64). Ekstübe edildikten sonra spontan solunum denenirken hiperkapni gelişen hastalara erken zamanda noninvaziv mekanik ventilasyon başlanması solunum yetmezliği riskini ve 90 günlük mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (50). Tablo 1.8 ‘de invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları anlatılmıştır

Tablo 1.8 İnvaziv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları (1)

Noninvaziv mekanik ventilasyonu tolere edememesi
Solunum veya kardiyak arrest
Solunumda bilinç kaybı veya hava açlığına neden olan kesilmeler
Bilinçte azalma , sedasyona rağmen kontrol altına alınamayan psikomotor ajitasyon
Masif aspirasyon
Respiratuar sekresyonları kalıcı olarak temizleyememe durumu
Kalp hızının 50 den az olması ve uyanıklık halinde azalma
Sıvı desteğine ve vazodilatör ilaçlara yanıt vermeyen hemodinamik dengesizlikler
Şiddetli ventriküler aritmi
Noninvaziv mekanik ventilasyonu tolere edemeyenlerde hayatı tehdit edici hipoksemi

Hastaneden taburcu edilme ve izleme

KOAH alevlenmesi ile gelen hastalarda optimal bir yatış süresi belirlenmemiştir (42). Ancak yapılan bir çalışmaya göre KOAH alevlenme ile gelen göğüs hastalıkları uzmanlarının olduğu ve daha kaliteli bir organize bakım hizmeti alan hastalarda mortalite daha az ve hospitalizasyon süresi daha kısa olarak belirlenmiştir (94).

KOAH hastalarını taburcu etme kriterleri (1)

- 1- İnhalasyon kortikosteroidlerle birlikte veya tek başına beta2 agonistler ve /veya antikolinergiklerle uzun etkili bronkodilatör tedavisi uygulayabilecek durumda olmalı
- 2- Kısa etkili inhale beta2 agonist tedavisine 4 saatten daha sık ihtiyaç duymuyor olmalı
- 3- İmmobilizasyonu olmayan hasta odada dolaşabilir durumda olmalı
- 4- Hasta yemek yiyebiliyor ve dispne nedeniyle sık sık uyanmadan uyuyabiliyor olmalı
- 5- Hasta 12-24 saat klinik açıdan stabil seyretmeli
- 6- 12-24 saat arteriyel kan gazları stabil seyretmeli
- 7- Hasta (ya da evde bakımını üstlenen kişi) ilaçlarını nasıl doğru kullanacağını tam olarak anlıyor olmalı
- 8- İzleme ve evde bakım düzenlemeleri tamamlanmış (örn., evde hemşire ziyareti, oksijen desteği, yemek koşulları) olmalı
- 9- Hasta, ailesi, ve hekim hastanın evde başarıyla bakılabileceğinden emin olmalı

KOAH ve Komorbiditeler

KOAH hastalarında birçok komorbidite eşlik eder ve prognoz üzerinde çok önemli etkileri vardır. Bir kısım komorbidite KOAH ilişkili iken bir kısmı KOAH ‘dan bağımsızdır. KOAH’la ilişkili komorbiditelerde aynı risk faktörlerinden gelişmiş olabileceği gibi bir hastalık diğer hastalığın riskini artırıyor da olabilir. KOAH hangi evrede olursa olsun komorbidite sık görülür (73). Kısacası komorbiditenin KOAH hastalığı ile ilişkili olsun olmasın tespit edilip tedavi edilmesi elzemdir.

Gözden kaçma riski daha çok benzer semptomu olanlar ; kalp yetmezliği, depresyon (halsizlik, fiziksel aktivitede azalma) ve akciğer kanseri (nefes darlığı)’dır. Bu sebepten dolayı ayırıcı tanı her zaman zorlaşır.

Kardiovasküler hastalıklar

KOAH’a eşlik eden komorbiditelerin başında gelir. En önemli ve en yaygın komorbiditedir denebilir (72).

İskemik kalp hastalığı: İskemik Kalp Hastalığı risk faktörleri çoğu KOAH hastasında da mevcuttur bu nedenledir ki KOAH hastalarında iskemik kalp hastalığı oranı yüksektir (34).

KOAH hastalarında myokard hasarı gözden kaçabilir bu yüzden yeteri kadar tanısının doğru konulmadığını gösteren kanıtlar vardır (98) .

İskemik kalp hastalığı hastalarında KOAH tedavisi için farklı bir öneri yoktur, normalde nasıl tedavi ediliyorsa öyle tedavi edilmelidir. Unstabil anjinası olan hastalarda KOAH tedavisi çok incelenmemiştir ancak yine de yüksek doz beta agonist kullanmaktan kaçınmanın faydası olacaktır(1). Aynı şekilde KOAH hastalarında iskemik kalp hastalığı tedavisi içinde farklı bir öneri yoktur. Kardioselektif β 1 blokörler kullanımı daha güvenli olacağı adledilmektedir (99).

Kalp yetmezliği: Kalp yetmezliği yaygın bir komorbiditedir. Stabil KOAH hastaların da bile yaklaşık %32 civarı kalp yetmezliği vardır (40). Benzer bir şekilde Kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık olarak %35 civarında da KOAH saptanmıştır (32). Hatta çoğu zaman da akut kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyonun nedeni KOAH ‘dır (1).

KOAH ‘ın da kalp yetmezliğinin de astımın da ortak ana semptomu nefes darlığıdır, bu sebepten dolayı dikkatli değerlendirme ve yaklaşım yanlış tanı ihtimalimizi azaltacaktır. KOAH hastalarında kalp yetmezliği tedavisi için farklı bir öneri yoktur, kalp yetmezliği tedavisi kalp yetmezliği rehberleri önerilerine göre devam etmelidir (1). Selektif β 1 bloker tedavisi kalp yetmezliği hastalarında sağ kalıma önemli

etkisi olmasına karşın ek olarak KOAH bulunması bu tedaviyi sekteye uğratar, ve bu hastalarda optimal tedavi almanın önündeki önemli bir engeldir (100). Halbuki iskemik kalp hastalığında tedavide kullandığımız selektif β 1 blokörler KOAH'lı hastalarda kalp yetmezliğinde de güvenli sayılır (1).

Atrial fibrilasyon (AF): KOAH hastalarında en sık görülen kardiyak aritmi şekli atrial fibrilasyondur ve KOAH hastalarında insidansı da daha yüksektir (101). KOAH hastalarında AF tedavisinde farklı bir öneri yoktur bu yüzden olağan rehberlerin önerilerine göre tedavi edilmelidir. Eğer β bloker tedavisi tercih edilecekse selektif β 1 bloker tercih edilmelidir.

AF hastalarında KOAH içinde ek öneri yoktur, çünkü AF hastalarında KOAH ilaçlarına ilgin yeterli veri yoktur (1).

Hipertansiyon: Hipertansiyon (HT) KOAH hastalarında muhtemelen en sık görülen komorbiditedir, ve prognozu etkiler (102). Ne KOAH hastalığı olanlarda HT tedavisine ne de HT hastalığı olanlarda KOAH tedavisine yönelik özel bir tedavi önerisi yoktur. Bu yüzden mevcut rehberler eşliğinde tedavileri yapılmalıdır. Unutulmamalıdır ki KOAH hastalarında ki HT tedavisinde β bloker kullanılacaksa selektif β 1 bloker tercih edilmelidir (1).

Osteoporoz

Osteoporoz çoğu zaman fark edilememesine rağmen KOAH'ta prevalansının yüksek olduğu belirtilmiştir (1). KOAH'da osteoporoz prevalansının artışında başrol oynayan nedenleri sayacak olursak; sigara, kortikosteroid kullanımı, yaşlılık ve immobilizasyon başta gelir (7) .

Ne KOAH hastalarında osteoporoz için ne de osteoporoz hastalarında KOAH tedavisi için farklı bir öneri yoktur. Mevcut rehberler ışığında tedavi edilmelidir.

Bazı farmakoloji çalışmalarda inhale kortikosteroidlerle kırıklar arasında bağlantı bulunmuştur, ancak bu çalışmalarda KOAH ağırlık derecesi ve atak tedavisi göz önünde tutulmamıştır. Sistemik kortikosteroidler ise osteoporoz riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır işte bu yüzden mümkün olduğu sürece KOAH alevlenmelerinde sistemik kortikosteroid tedavisinde tercih etmemek daha akıllıcadır. (1).

Anksiyete ve depresyon

Hem anksiyete hem depresyon KOAH'ta en önde gelen komorbiditeler arasındadır ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Anksiyete de, depresyon da genç yaş, kadın cinsiyet, sigara kullanma, FEV₁ düşüklüğü, öksürük, SGRQ skor yüksekliği ve kardiyovasküler hastalık öyküsüyle ilişkilidir (4). Hem KOAH hastalarında anksiyete ve

depresyon tedavisi hem de depresyon ve anksiyete bozukluğu olan kişilerde ki KOAH tedavisi için özel bir tedavi önerisi yoktur. Bu yüzden olağan rehberler ışığında tedavi edilmelidir (1).

Akciğer kanseri

Akciğer kanseri KOAH hastalarında sık görülen bir komorbidedir, KOAH'lı hastalarda en sık mortalite nedenlerinden birisi olduğu belirtilmiştir (103). Ne KOAH hastalarında ki akciğer kanseri ne de akciğer kanseri hastalarında ki KOAH tedavisi için farklı ek bir tedavi protokolü önerisi yoktur. Mevcut rehberler ışığında tedaviler devam ettirilmelidir. Ancak unutulmamalıdır ki KOAH hastalarında ki akciğer fonksiyonunda ki azalmanın neticesi olarak kansere yönelik cerrahi girişim kısıtlanacaktır (1).

Enfeksiyonlar

KOAH hastalarında ciddi enfeksiyonlar görülür ,KOAH'ın evresine göre insidansı arttığı belirtilmiştir. Özellikle de alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında hospitalizasyon yüksek bulunmuştur (20). KOAH hastalarında enfeksiyon tedavisi için farklı bir öneri yoktur ancak unutulmamalıdır ki tekrar tekrar aynı antibiyotik kürleri uygulanması dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon riskini artırır. İnhalasyon kortikosteroid tedavisi altındaki hastalarda tekrarlayan pnömoniler oluşuyorsa inhale kortikosteroid tedavisi kesilmeli tekrarlayan enfeksiyonun sebebi inhale kortikosteroid mi gözlemlenmelidir (1).

Metabolik sendrom ve diyabet

Yapılan araştırmalarda diyabet ve metabolik sendrom KOAH hastalarında daha fazla görüldüğü bulunmuştur. Akciğer fonksiyonunda azalma olan kişilerde hospitalizasyon ve mortalitede bu komorbiditeler daha fazla risk taşımaktadır (74). Ne diyabet hastalarında KOAH tedavisine ne de KOAH hastalarında diyabet tedavisi için farklı bir öneri bulunmadığından rehberler ışığında tedavi edilmelidir. Ancak ağır KOAH'ı olan hastaların VKİ 21 kg/m² altında tutulması önerilmektedir (1).

Anemi

Anemi erkeklerde Hb değerinin 13 mg/dl'nin altında , kadınlarda ise 12 mg/dl 'nin altında olması durumu olarak tanımlanabilir. KOAH'ın extrapulmoner bulgularından birisidir. Sebebinin ne olduğu, gerçek prevalansı ve klinik yansıması tam olarak bilinmemektedir (21). Son yıllarda KOAH hastalarında yapılan çalışmaların sonuçlarına göre anemi sıklığı beklenenden daha yüksek olduğu saptanmıştır (% 5 - 33) (9) . Böylece anemi KOAH için önemli bir komorbide haline gelmiştir (17).

2.Pulmoner Tromboemboli

Tanım ve Genel Bilgiler

Pulmoner emboli acil serviste oldukça sık rastladığımız, tanısı zor olan pulmoner acillerin başında gelmektedir. Acil servisteki ölüm nedenlerinin arasında 3. sırada bulunmaktadır (124). Yıllık insidans 1000 kişide yaklaşık 1-2 vakadır ve bu batı toplulukları arasında nispeten benzer bir oran gösterir (125). Her yıl 350.000 den fazla Amerikalı DVT/PTE ‘den etkilenmektedir. PTE ve DVT sebebiyle yılda ortalama 100.000 civarı ölüm meydana gelmektedir (126).

Mortal seyreden pulmoner emboli vakalarının %50 civarının tanısı otopsi ile konulmaktadır (126). Elli yaşından genç kişilerde pulmoner tromboemboli görülme sıklığı kadın hastalarda daha fazlayken, elli yaşın üzerinde ise hem kadın hem erkek cinste görülme sıklığı eşitlenmektedir (124).

Pulmoner embolinin en sık nedeni derin venlerde ki trombüslendir, bu oran proksimal derin venlerde neredeyse %80 civarındadır. (24-129). Çoğu zaman bacakta derin ven trombozu (DVT)’ dan kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkanması ile oluşur (130). Hastada akut infeksiyöz durumlar, serebrovasküler hadiseler, akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği ve kanser bulunması VTE riskini artıran faktörler arasında yer alır (31). Venöz tromboemboli (VTE) mortalitesi yüksek bir klinik durumdur özellikle ileri yaşla birlikte moratlitenin daha da arttığı bildirilmiştir (97).

Risk Faktörleri

Pulmoner emboli risk faktörü olarak üst ekstremitelerde derin venlerine ait trombuslar ise %10-15 oranında sorumludur (124). Ancak santral venöz kateter takılmış olan hastalarda pulmoner emboli riski daha da artmaktadır (131). Diğer pulmoner emboli nedenleri arasında sağ kalp boşluğundaki trombüslendir, pelvik ven trombüslendir, amnion veya yağ embolisi, septik emboli sayılabilir. Derin ven trombüslendirini en önemli komplikasyonu pulmoner tromboembolidir.

Hiperkoagülasyon önemli bir risk faktörüdür; hiperkoagülasyonu primer nedenler, sekonder nedenler ve diğer nedenler olarak üç başlık altında inceleyecek olursak; Primer hiperkoagülasyon durumlarına örnek olarak; aktive olmuş protein C rezistansı, Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin G20210 protein C veya S’nin

dolaşımdaki eksikliği, antitrombin III, homosistinüri, lupus antikoagulanı, antikardiyolipin antikoru gösterilebilirken (95-130), sekonder hiperkoagulyasyon nedenleri arasında; adenokarsinom ve östrojen antifosfolipid antikoru serum düzeyinin yüksek olması, polisitemi rubra vera, nefrotik sendrom, vaskülitler ve ilaçlar sayılabilir (124).

Diğer tromboemboli risk faktörleri arasında ise; sağ veya sol ventrikül yetmezlikleri, uzamış yatak istirahati, ileri yaş, venöz yetmezlik, obezite, postpartum dönem, 30 dakikadan daha uzun dönem genel anestezi gerektiren cerrahi prosedürler (özellikle kalça ve diz replasman cerrahileri), santral venöz kateter uygulanması sayılabilir (124). Pulmoner Emboli risk faktörlerini genetik ve kazanılmış risk faktörleri olarak iki ana grupta irdelenecek olursak da mevcut olan risk faktörleri Tablo 2.1 'de anlatılmıştır (130).

Tablo 2.1 Pulmoner tromboemboli için genetik ve kazanılmış risk faktörleri

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	Nefrotik sendrom
Aktive Protein C rezistansı (Faktör V Leiden)	Uzun süreli seyahat – Immobilizasyon
Protein C eksikliği	İleri yaş
Protein S eksikliği Protrombin G20210A mutasyonu	Konjestif kalp yetersizliği - Miyokard infarktüsü
Hiperhomosisteinemi	Şişmanlık
Plazminojen eksikliği	İnme
Faktör VIII artışı	Hormon replasman tedavisi
Faktör IX artışı	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Faktör VII eksikliği	Kanser - Kemoterapi
Antikardiyolipin antikoru	Santral venöz kateter
Konjenital disfibrinojenemi	Polisitemia Vera
	Oral kontraseptif kullanımı
	Gebelik/Lohusalık
	Travma

Pulmoner tromboemboli hastalarının yaklaşık olarak %20'sinde bilinen hiçbir risk faktörü yoktur ve bu duruma provake olmayan PTE ismi verilmiştir (96).

Klinik Bulgu ve Belirtiler

Pulmoner tromboembolide tanıyı hızla koymanın hayat kurtarıcı bir özelliği vardır. Yalnız bazen klinik bulgular siliktir ve birçok ayırıcı tanıyla karışabilir bu yüzden tanısını koymak biz klinisyenler için daha da güçleşmektedir.

Pulmoner embolinin klinik bulguları ve belirtileri bir çok faktöre bağlı olarak değişebilir, bunların en önemlileri; vasküler obstruksiyonun şiddeti, embolinin sayısı, boyutu ve lokalizasyonu, hastanın yaşı ve kardiyopulmoner başka bir hastalığının olup olmamasıdır(132). Pulmoner tromboemboli vakalarının %95'inden fazlası alt ekstremitelerde derin venlerinden kaynaklanmaktadır. 1846'da Von Virchow tarafından venöz trombus oluşumu için risk faktörleri venöz staz, hiperkoagülasyon, damar endotelinin inflamasyonu olarak belirlenmiş ve bu üç klinik duruma Virchow triadı adı verilmiştir (142).

Pulmoner tromboemboli olgularının çoğu asemptomatiktir. PTE hastalarının yaklaşık olarak %30'u klinik bulgu ve semptom içermemektedir ve predispozanı yoktur (96). Yapılan bir çalışma sonuçlarına göre derin ven trombüslü hastaların %40'ında asemptomatik pulmoner emboli olguları saptanmıştır (104). Pulmoner emboli semptomlarını sıralayacak olursak olgularda göğüs ağrısı (%88), nefes darlığı (%84), öksürük (%53), hemoptizi (%30) en sık görülen semptomlardır. Ancak spesifik bir semptom ve bulgusu yoktur (124).

Ağrının vasfını irdelersek; miyokardial iskemi ağrısı benzeri bir ağrıdır. Yani ani gelişen plöritik, respirofazik keskin bir ağrıdan, net tanımlayamayan omuz, karın, substernal yerleşimli ağrıya kadar oldukça değişken bir yelpazede ağrı tanımlanabilir. Bu nedenle ayırıcı tanı yelpazesi de oldukça geniştir. Öncelikle myokard anjinası, miyokard infarktüsü, astım, konjestif kalp yetmezliği, hepatit, herpes zoster, sepsis, pankreatit ayırıcı tanıda unutulmamalıdır (124).

Eğer pulmoner tromboemboliyi klinik olarak sınıflandırırsak; masif, submasif ve non-masif olarak 3 sınıfa ayırabiliriz. İlk olarak masif pulmoner tromboemboli kliniğini inceleyecek olursak; hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetmezliği bulunur. Submasif pulmoner tromboemboli kliniğinde ise, normal sistemik kan basıncına karşılık ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları söz konusudur. Son olarak non-masif pulmoner tromboemboli kliniğinde ise, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normal olarak saptanır (142).

60 yaştan büyük olmak, kronik akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyon, inme, kanser olan pulmoner tromboembolili hasta grubu mortalite açısından daha yüksek risk taşımakta olduğu belirtilmiştir (140). Proksimalde bulunan trombüsler daha yüksek PTE gelişme insidansı taşırlar. Pulmoner embolinde damar yatağını tıkamasıyla birlikte ilk olarak ölü boşluk ventilasyonu, daha sonra histamin-seratonin salınımıyla birlikte terminal bronşiolerde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/P) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi meydana gelir (130).

Hastaların klinik durumları, patoloji ve şiddeti üç farklı sendromu içermektedir (130).

İzole dispne sendromu; yaklaşık olarak PTE olgularının %25-30'unda görülür. Ön planda nedeni açıklanamayan ani başlangıçlı dispne, takipne ve taşikardi atakları vardır. Anksiyete ve substernal baskı hisside bulunur.

Alveoler hemoraji ve pulmoner infarktüs sendromu; Olguların yaklaşık %60-70'inde küçük trombüsler daha periferik ve küçük pulmoner arterlere ulaşır. Buna bağlı olarak pariyetal plevrayı etkileyen inflamatuvar yanıtı başlatır, böylece plöretik göğüs ağrısına ve plevral sıvıya sebep olur. Periferik tıkanmalarda ise infarktüs gelişme ihtimali daha yüksektir. Bu olgularda ise hemoptizi daha fazla görülür.

Şok sendromu; Olguların %2'sinden daha az bir kısmında görülür. Pulmoner damar yatağının %50 ve daha fazlasının tıkanmasıyla oluşur. Tıkanma çoğunlukla bilateraldir. Ani başlayan dispne ile birlikte hipotansiyon ve/veya şok tablosu gelişir. Elektrokardiografide sağ kalp yüklenme bulguları da bulunur.

Tanı

Pulmoner tromboemboli sık görülmesine rağmen, acil servislerde tahmin edilenden daha fazla tanısı atlanan hastalıklarının başında gelmektedir. Tanısının zor konulmasının en büyük nedeni aslında belli belirsiz, nonspesifik semptomlarla acil servise başvurulmasıdır (124). Pulmoner emboli kliniği birçok hastalığı taklit edebilir. Tanı koymak zordur, tanısının atlanması mortaliteyi daha da artıracaktır.

Pulmoner tromboemboli tanısını kanıtlayan veya kesin olarak ekarte eden noninvaziv bir tanı yöntemi henüz geliştirilmemiştir (124).

Laboratuvar Bulguları: Pulmoner tromboemboli hastalarında pulmoner gaz değişimi etkilenebilir yada normal sınırlarda kalabilir. Klasik pulmoner tromboemboli

bulguları olan hastaların en az %17'sinde pO₂ değeri normal saptanmıştır ve %5'inde de oda havasında pO₂ değeri 100 mmHg'nın üzerinde saptanmıştır (akt.124).

Periferik perfüzyonun bozulması nedeniyle hastanın böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Bunun sonucunda biyokimyasal bazı parametrelerde yükselmeler beklenebilir. Kan üre azotu (BUN), Cr yükseklikleri ve elektrolit bozuklukları saptanabilir.

Özel Testler

Fibrinojen: Fibrinojen, koagulyasyonda faktör 1 olarak adlandırılır ve sentezi karaciğerde gerçekleşir. Fibrinojen, A α , B β ve 2 γ zinciri yapısından oluşan 3 çift polipeptid zinciridir. Ortalama 340,000 Da ağırlığında bir zincirdir. B β ve 2 γ zincirleri karboksi terminal uçları dış uçlarını oluştururken, bu dış uçlar D domain olarak isimlendirilmektedir. Santral kısım E domain olarak isimlendirilip tüm zincirlerin amino terminal uçlarından oluşmaktadır. A α ve B β zincir çiftlerinin amino terminal bölgelerinde A ve B (ikişer fibrinopeptid) olarak isimlendirilen 16 ve 14 aminoasitlerden oluşan fibrinopeptid bir bölüm bulunmaktadır. Fibrinojen bir akut faz reaktanıdır. Bu nedenle fizyolojik stres durumlarında (özellikle hamilelik, travma, ve doku inflamasyonu gibi) üretimi yaklaşık 10 kat artmaktadır. Koagulyasyon sisteminin aktive olmasıyla birlikte aktive olan trombin, fibrinojenin fibrine dönüşümüne neden olur. Bu oluşan fibrin plağında plazmin tarafından parçalanarak fibrin yıkım ürünleri oluşturulmuş olur. Daha sonra plasminojen pıhtıya absorbe olur ve, plazmine dönüşüm gerçekleşir. Plazmin fibrini parçalamaya; fibrinin lizin içeren karboksi terminal parçasına bağlanarak başlar. İlk olarak daha büyük parçalara ayrılır (fragment X ve Y). Daha sonra ise daha küçük parçalar oluşur (E ve DD). DD yaklaşık olarak 180 000 MW ağırlığındadır. DD parçasının plazmadan eliminasyonu karaciğer, böbrek ve retiküloendothelial sistem tarafından sağlanır. Plazma DD düzeyi normal değerleri 200-500 ng/ml aralığındadır ve bu düzey yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir (107).

D-dimer: Di-dimer (DD) oluşum mekanizması çapraz bağlarla oluşmuş fibrin pıhtısının koagulyasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu sonucu plazmin tarafından parçalanmasıdır (107).

Yani yeni meydana gelmiş trombusun endojen fibrinolitik sistem tarafından parçalanması sebebiyle salınan plazmin derive bir fibrin yıkım ürünüdür (130). Oluşan yapı iki D fragmanı içerdiği için bu yapı D-dimer olarak isimlendirilmiştir.

D-dimer üretimi pıhtı oluşum ve yara iyileşme aşamasının bir parçasıdır. D-dimer patolojik olarak pıhtı oluşumu veya altta yatan bazı hastalıkların sonucu olarak, istenmeyen trombotik olayların varlığını gösteren önemli bir değer haline gelir (akt. 92). D-dimer testi klinikte en sık olarak venöz tromboemboli ve yaygın damar içi koagülopati tanısı ve takibinde kullanılır.

Vücut tarafından doğal olarak ayrıştırılıp dolaşıma d-dimer proteini geçmesi mantığına göre çalışır. Otomatik kantitatif d-dimer testinin cut-off değeri 500 µg/L alındığında PTE için duyarlılığı % 99,5, seçiciliği ise % 41,4'dür. Yarı ömrü yaklaşık ortalama 8 saattir. Yapılan çalışmalara göre venöz tromboemboli sonrası kanda en az 3 gün yüksek saptanmaktadır. D-dimer testinin en önemli dezavantajı venöz tromboemboli için risk faktörü oluşturan her durumda seviyesi yükselebilir. Bu yüzden pozitif prediktif değeri düşüktür. Duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşük bir testtir (121).

Sağlıklı kişilerde plazmada az miktarda da olsa d-dimer bulunmaktadır, bunun sebebi plazma fibrinojeninin %2-3'lük küçük bir kısmı fizyolojik olarak çapraz bağlı fibrin ve fibrin yıkım ürününe dönüşüp daha sonra yıkıma uğradığı içindir. Pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem aktive olduğu zaman ise d-dimer düzeyinde çok ciddi bir yükseliş gözlenir (93). Ölçülen plazma d-dimer seviyesi pulmoner tromboembolin şiddetiyle doğru orantılı olarak yükselir (110). Bu durumla ilgili yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre, d-dimer ortalama seviyesi subsegmental PTE için 2200 µg/L'nin üzerinde, segmental PTE için 1400 µg/L, lobar PTE için 3800 µg/L ve ana pulmoner arterlerde PTE için d-dimer ortalama seviyesi 9200 µg/L olarak saptanmıştır (114).

Akut pıhtı mevcudiyetinde, fibrinoliz ile pıhtılaşma eşzamanlı aktive olduğundan plazmadaki d-dimer seviyeleri yükselir. Bu sebepten dolayı normal d-dimer düzeyleri akut PE ya da DVT olasılığının çok düşük olduğunu düşündürür; dolayısıyla d-dimerin negatif prediktif değeri yüksektir. Daha çok ayaktan başvuran, komorbiditesi bulunmayan düşük ve orta klinik olasılıklı hastalarda PTE'nin dışlanmak için kullanılır. En duyarlı yöntemler ise ELISA ve Turbidimetrik test yöntemidir (130). Acil şartlarında kantitatif ELISA yöntemi ile ölçülen d-dimer değeri 500 ng/mL'nin üzerinde pozitif olarak kabul edilmektedir (121). Tablo 2.2'de d-dimer testini yanlış sonuçlandıran durumlar gösterilmiştir.

Tablo 2.2 D-dimer testinin yanlış sonuçlarının sebepleri (127)

Potansiyel Yanlış Pozitif Düzeyler	Potansiyel Yanlış Negatif Düzeyler
Yaş >70	5 günden uzun süren semptomlar
Aktif malignite veya metastaz	Warfarin Tedavisi
1 hafta içinde cerrahi girişim	İzole baldır veni trombozu
Gebelik	İzole küçük pulmoner enfarkt
Travma	Küçük pıhtıların varlığı
Romatoid Artrit	
Enfeksiyonlar	
Karaciğer Hastalığı	

Plazma d-dimer seviyesinde ki yükseliş koagülasyon aktivitesinin yanında indirekt olarak aktif fibrinolitik aktiviteyi de belirten en iyi biyokimyasal parametredir. D- dimer düzeyleri fibrinin oluştuğu ve plazmin tarafından yıkıldığı her durumda yükselir. D-dimer testi düşük ve orta klinik olasılığı olan kişilerde, görüntüleme yöntemleri ise yüksek klinik olasılığı olan kişiler veya d-dimer testi pozitif çıkan kişilerde tercih edilmelidir (146).

Arteriel Kan Gazı: Hastaların büyük kısmında ilk olarak hipoksemi, hipokapni ve respiratuvar alkaloz saptanır. Arteriyel kan gazları,bizim hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi sahibi olmamıza yardımcı olur (130).

Troponin: Masif pulmoner emboli nedeniyle akut sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Bu akut kalp yetmezliğine bağı olarak gelişen sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikülün oksijen gereksinimini artıracaktır. Troponin de daha çok kalp kasına spesifik bir enzimdir, bundan dolayı yükselmiş serum troponin düzeyleri sağ ventrikül disfonksiyonunun göstergesi olarak düşünülür (148). Troponin düzeyi artmış olan pulmoner tromboemboli hastalarında sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonunun (RVD) oranı yapılan çalışmalarda % 62,5 - 67 civarında saptanmışken; troponin seviyesinin normal saptanan pulmoner tromboemboli hastalarında ise bu oran %15-27 civarında bildirilmektedir (128 - 133).

Elektrokardiyogram (EKG): Pulmoner tromboemboli olgularında EKG değişiklikleride saptanabilir. Çok çeşitli bulgular gözlenebilir, bunlardan en sık gözlenen EKG bulguları sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon, atriyal ekstrasistol, sağ dal bloğu, sağ aks sapması, sağ ventrikül yüklenme bulguları, S₁Q₃T₃, D_{III} ve aVF'de Q dalgası, V₁'de QR 'dır. Non spesifik ST değişiklikleri veya S₁Q₃T₃ gibi pulmoner emboliyi daha kuvvetli destekleyen EKG bulguları PTE tanısı için spesifik olmamakla birlikte ayırıcı tanı açısından daha kıymetlidir (130-142).

Ekokardiyografi (Eko): Yine pulmoner tromboemboli'li hastalarda önemli bir tetkiktir. Özellikle sağ kalp ve ana pulmoner arterlerin tespitinde trans özefagial ekokardiyografi (TEE) oldukça etkindir. Pulmoner tromboemboli'nin ağırlığını belirlemede ve trombolitik tedavi verilecek hasta seçiminde oldukça faydalıdır. PTE'li hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu ve triküspit regürjitasyonu görülebilir (akt.130).

Eko ayırıcı tanı için de çok önemlidir çünkü pulmoner emboli ile karışabilecek; aort diseksiyonu, perikard tamponadı, miyokard infarktüsü, kardiyojenik şok gibi hastalıkların ayırt edilmesinde oldukça yararlıdır (142).

Ekokardiyografi görüntüleri içinden sağ ventrikülün sol ventriküle oranı RV/LV ≥ 0.9 olması PTE'de mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (akt.142).

Pulmoner Tromboemboli Risk Belirleme

Tanı için belirli bir algoritma izlemek önemlidir. Acil servislerde risk faktörleri ile tahmini pulmoner emboli belirlemek için WELLS ve GENOVA sınıflamaları kullanılabilir. Pulmoner emboliyi dışlamak için ise PERC kullanılabilir. Tablo 2.3'de Wells skorlama yöntemi Tablo 2.4'de ise Revise Cenevre skorlama yöntemi anlatılmıştır.

Pulmoner Emboliyi Dışlama

Pulmoner emboli tanısında risk grupları değerlendirilirken nasıl dışlayacağımız da bir o kadar önemlidir. Bunun için Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PEDK - PERC) kullanılabilir. Tablo 2.5 'de pulmoner emboli dışlama kriterleri anlatılmıştır.

Tablo 2.5 Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri (PEDK-PERC)

Yaş < 50
Pulse oksimetri > % 94 saturasyon (normal oda havasında)
Kalp hızı < 100 atım / dk
DVT /PTE öyküsü olmaması
4 haftadan kısa sürede travma veya cerrahi olmaması
Hemoptizi olmaması
Östrojen kullanımı olmaması
Tek taraflı bacak şişliğinin olmaması

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; Wells yönteminde ki puanlama ile yüksek klinik olasılıklı hastaların %78,4'sine, orta olasılık grubundan %27,8'ine, düşük olasılık grubundan %3,4'ünde PTE tanısının konduğu saptanmıştır (134).

Ülkemizde yapılan Berk ve arkadaşlarının çalışmasına göre ise bu oranlar sırasıyla %100, %84 ve %1 olarak saptanmıştır. Wicki ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma sonuçlarına göre; Cenevre yöntemi kullanılmış ve bu yöntemde AKG ve

PAAG bulgularını detaylandırılıp puanlar verilmiştir. Bu yöntemle göre yüksek, orta, düşük olasılık grubunda PTE tanısı konulma oranları ise sırasıyla %81, %38, ve %10,3 olarak saptanmıştır. Yine ülkemizdeki Berk ve arkadaşlarının çalışmasında; Cenevre yöntemine göre PTE tanısı konma oranları yüksek, orta, düşük olasılık gruplarında sırasıyla % 72, %53 ve %37 olarak bulunmuştur. Wells ve Cenevre skorlama sistemlerinin karşılaştırılması amacıyla 173 hasta üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre : puanlar ve klinik sınıflamada ROC eğrisi sonuçlarına göre Wells skorlama sisteminin pulmoner emboli tanısına ulaşmada daha değerli olduğu belirlenmiştir (132-135) .

Pulmoner Tromboembolinin Şiddetini Belirleme

Yine pulmoner tromboemboli riskinin de sınıflandırması ve ciddi mi yoksa daha az ciddi mi belirlenmelidir. Tablo 2.6 pulmoner tromboembolinin ciddi mi yoksa daha az ciddi mi olduğunu belirlemek için kullanılabilir. (akt. 127)

Tablo 2.6 Pulmoner Tromboemboli Ciddiyeti Belirleme

Test	Daha az Ciddi PTE	Daha ciddi PTE (masif ve bazı submasifler)
Şok İndeksi (Kalp hızı / Sistolik Kan Basıncı)	< 1.0	≥ 1.0
Pulse oksimetre	>%94	< %95
Ekokardiografi	Normal RV Sistolik fonksiyonu	RV Hipokinezisi
	Normal RV boyutu	RV dilatasyonu
	Triküspit regürjasyonu yok	RVSP > 40 mmHg
Troponin I –T	Normal	Artmış
BNP seviyesi	< 90 pikogram/ml	≥ 90 pikogram/ml
N- terminal pro –BNP	< 900 pikogram/ml	≥ 900 pikogram/ml
D-dimer seviyesi	<4000 nanogram/ml	>8000 nanogram/ml

Görüntüleme Yöntemleri

Posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) : Pulmoner emboli tanısında kullanılabilir, ancak göğüs radyografisi tamamen normal olabileceği gibi, atelettaziden, hemidiyaframda yükselme, pnömonik infiltrasyondan ayırt edilemeyen konsolidasyon veya plöral efüzyona kadar geniş bir yelpazede görünümüne oluşabilir. Pulmoner emboliye daha spesifik PAAG bulguları ise Westermark bulgusu ve Hampton hörgücüdür (130) .

Bilgisayarlı tomografi (BT) : Pulmoner emboli semptomları bulunan bir hastada derin ven trombusu varlığı ispatlanırsa ileri tetkiklere gereksinim yoktur. Hastada pulmoner emboli mevcut olarak kabul edilmeli ve tedavisine başlanmalıdır. Aynı zamanda kanıtlanmış pulmoner emboli vakalarının %50'sinde derin ven trombusu negatif olarak bulunmaktadır (152). Pulmoner emboli tanısında son çalışmalarda daha çok spiral bilgisayarlı tomografi taraması ile pulmoner emboli tanısında oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Pulmoner anjiyografik BT (BTPA): Özellikle pulmoner anjiyografik BT yüksek klinik olasılık durumunda veya düşük – orta klinik olasılık durumuyla birlikte d-dimer yüksekliği durumlarında ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır. Son yıllarda teknolojiye ki gelişme göz önüne alındığında bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde ilerlemeler daha da artmıştır. Artık segmenter düzeylere kadar pulmoner arter yatağındaki trombusu doğrudan gösterebilmektedir. Dedektör sayısı arttıkça da BTPA'nın subsegment ve ötesi periferik trombusları saptamadaki duyarlılığı da artar (130). BT 'nin başlıca avantajları noninvaziv bir yöntem olması ve kısa zamanda sonuç vermesidir. Önemli dezavantajı ise segmental arter tıkanıklarında spesifikliğin azalmasıdır. BT 'nin yakın gelecekte invaziv pulmoner anjiyografinin yerini alabilecek bir tanı yöntemi olabileceği düşünülmektedir. Pulmoner anjiyografi, tanı yöntemleri arasında birinci sıradaki yerini korumaktadır. Pulmoner anjiyografinin %1.6 oranında komplikasyon ve %0.3 gibi bir mortalite riski taşımaktadır. Yanlış pozitiflik görülebilecek durumlar ;tümör, sarkoidoz, takayasu arteriti ve anjiyosarkom gibi hastalıklardır (124).

Venöz doppler ultrasonografi : Alt ekstremitenin venöz doppler ultrasonografik incelenmesi; pulmoner emboli'nin en önemli kaynağı alt ekstremitede ki derin venler olduğundan önem arz etmektedir (24-123). PTE' den kuşkulandığımız her hastada alt ekstremitede doppler ultrasonografisinin pozitif saptanması, daha ileri bir inceleme yapılmadan antikoagülan tedaviye başlamamızı sağlar. DVT şüphemizin devam ettiği ancak ultrasonografide tanı alamamış kişilerde seri ultrasonografik izlem (özellikle 5,7,14. günlerde) önerilmektedir (130).

Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi : Tanıda kullanabileceğimiz diğer bir görüntüleme yöntemidir. BT'nin ve pulmoner anjiyografi'nin kullanılmaya başlanmasından sonra artık daha az sıklıkta tercih edilmektedir. Perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arterlerdeki perfüzyon defektlerini göstermede duyarlı fakat özgüllüğü düşük bir testtir. Sintigrafide perfüzyon defektlerine neden olabilecek diğer klinik durumlar;

akciğerin parankimal hastalıkları ve pulmoner damar problemleridir. Bu durumlarda ventilasyon sintigrafisi, perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığını artırır. Bu sebeple Ventilasyon perfüzyon (V/Q) sintigrafisi ve klinik skorlama birlikte değerlendirilmelidir. PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) çalışmasının sonuçlarına göre yüksek klinik olasılık ve yüksek sintigrafik olasılığı olan PTE şüpheli hastaların %98 inde anjiyografi ile pulmoner emboli tespit edilmiştir (136).

Tedavi

Tedavi üç basamakta değerlendirilebilir (130).

Bunlar;

Antikoagülan tedavi: Mevcut bulunan trombüsün genişlemesini önlerken, yeni trombüs oluşumunu da engellemeye yarar.

Reperfüzyon tedavisi: Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi olarak irdelenebilir.

Vena kava inferior filtreleri: Vena kavaya takılan filtreler sayesinde trombüsün akciğere gidişini mekanik olarak engeller.

Tedaviye başlamadan ilk olarak pulmoner tromboembolinin şiddeti ve tedavinin hastada yapabileceği kanama ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ise ilk olarak; hemodinamik durum değerlendirilmelidir. Önemli parametreler olarak sağ ventrikül disfonksiyonu ve miyokard hasarı araştırılmalıdır (130).

Antikoagulan Tedavi: İntravenöz unfraksiyone heparin, subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), subkutan parenteral antikoagülan ajanlarla (fondaparinux gibi) hızlı antikoagülasyon sağlanmalıdır (137). Klinik olarak pulmoner emboli şüphesi varsa kesin tanı alana kadar beklemek yerine heparinizasyona başlamak daha doğru olacaktır. 24 saat içinde istenilen düzeyde antikoagülasyon yapılamaması tekrarlayan venöz trombüs riskini artırır (138). Heparin plasenta geçişi olmayan bir ilaç olduğundan gebelik döneminde de güvenli bir şekilde kullanılabilir. Primer veya metastatik beyin tümörü olan hastalarda heparin tedavisi ile oluşabilecek kanama riski ile bu hastalara yapılan filtre uygulanmasında görülebilecek rekürren pulmoner emboli riski birbirine eşittir (141). Heparin trombin inhibisyonu ile etki göstermektedir. Birçok hastada düşük molekül ağırlıklı heparin subkutan olarak, heparin tedavisi yerine kullanılmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı fraksiyone olmamış heparin türevlerinden birisi olan enoksinin akut derin ven trombusu ve pulmoner emboli vakalarında, evde

subkütan uygulaması ile hastanede intravenöz heparin uygulaması arasında bir fark olmadığı kabul edilmektedir. Böbrek yetmezliği durumunda bu ilaçların yarı ömrünün uzayacağı unutulmamalıdır (124).

Bir çalışmaya göre, ekokardiyografi sonucunda sağ kalp boşluk basınçları ve sağ ventrikül fonksiyonları normal olan hastalarda trombolitik kullanımının heparin kullanımından daha iyi sonuç verdiği saptanmıştır (akt 124).

Tedavinin devamında genellikle oral K vitamini antagonistleri ile devam edilir. En az üç ay süresince uygulanan antikoagülan tedavi nüks ve erken mortalitede belirgin bir azalmaya sebebiyet verir (130). Trombolitik tedavi pulmoner embolide tam bir pıhtı erimesini sağlamaz. Bunun sebebi pulmoner embolide ki oluşan trombüsün eski bir trombüs olmasındandır.

Trombolitik kontrendikasyonları (127)

Mutlak Kontrendikasyonlar

- 1- Aktif yada yakın zamanda (< 14 gün) iç kanama
- 2- Önceden herhangi bir hemorajik inme
- 3- Son 2 – 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme
- 4- Son 2 ay içinde geçirilmiş intrakraniyal veya spinal cerrahi veya travma
- 5- İntrakraniyal veya spinal kitle ,anevrizma- arteriyovenöz malformasyon
- 6- Bilinen ciddi kanama diyatezi
- 7- Şu anda kullanılmakta olan antikoagulan tedavi (örn varfarin ile INR >1.7 veya heparin ile uzamış aPTT)
- 8- Kontrolsüz hipertansiyon (örn Kan Basıncı > 185/100 mmHg olması)
- 9- Gebelik
- 10- Aort diseksiyonu şüphesi
- 11- Perikardit şüphesi

Rölatif Kontraendikasyonlar

- 1- Yaş > 75 olması
- 2- Aktif peptik ülser hastalığı
- 3- 10 dk üstünde uygulanan CPR
- 4- Hemorajik oftalmik durumlar
- 5- Son 10 gün içerisinde bası yapılamayacak damar girişimleri
- 6- Son 2 hafta ile 2 ay içinde geçirilmiş önemli bir travma veya cerrahi
- 7- İlerlemiş böbrek veya karaciğer hastalığı

Reperfüzyon tedavisi

Trombolitik tedavi: Trombolitik ilaçlar trombüsü eriterek tedavi sağlar. Bu ilaçlar pulmoner perfüzyonda, hemodinamide, gaz değişiminde ve sağ ventrikül fonksiyonlarında hızla düzelme sağlar. Trombolitik ilaçlarla trombüs rezolüsyonunun ilk 24 saat içinde heparine göre çok hızlı olduğu, ancak bunu takip eden 5-7 gün sonunda pulmoner perfüzyondaki iyileşmenin benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir. Ancak kanama riski antikoagülan tedaviye göre daha yüksek bir tedavi şeklidir. Trombolitik tedavi için ana endikasyonumuz, kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene bağlı olmayan persistan hipotansiyonun (sistolik TA <90 mmHg) geliştiği masif pulmoner emboli durumudur (138- 143).

Kataterle lokal trombolizis: Bir kateter ile trombolitik ajan lokal olarak doğrudan trombüsün üzerine uygulanabilir. Kateter ile yapılan mekanik pulmoner embolektomi esnasında da uygulanabilir (130).

Embolektomi: İlk bir saat içinde trombolitik tedavi uygulanmasına rağmen hemodinamisi düzelmeyen Masif PTE vakalarında veya trombolitik tedaviye kontrendikasyonu olan vakalarda uygulanmalıdır. Kateter teknikleri ile başarılı olamadığımız durumlarda cerrahi embolektomi yapılmalıdır. Ancak mortalitesi yüksek bir işlemdir (130).

Vena Kava İnfierior Filtreleri: Eskiden daha çok uygulanmasına rağmen, son yıllarda etkinliği yönünden tartışmalar mevcuttur. Antikoagülan tedavi kontrendikasyonu varlığında ve antikoagülan tedavi sırasında major kanama komplikasyonu gelişmesi durumunda uygulanabilir (138-142).

Uzun süreli antikoagülasyon ve sekonder profilaksi: Hastalar antikoagülan tedavi alırken bile nüks ihtimali vardır. Bu nüks ve komplikasyonları en aza indirmek amacıyla antikoagülan tedavinin belli bir süre uzatılması durumuna sekonder profilaksi denir. Sekonder profilaksi için genellikle oral antikoagülan ilaçlar tercih edilir. Tedavi dozunda proflaksi süresi ne kadar olursa olsun INR değeri 2-3 arasında tutulmalıdır (142).

3.DVT (Derin Ven Trombozu)

Tanım

Derin ven trombozu (DVT), bir venede meydana gelen kısmen veya tamamen trombüs ile tıkanmasıdır. DVT venöz tromboembolinin en sık karşımıza çıkan formudur (105). Gösterdiği kliniğin asemptomatik olabilavildiği ve pek çok patolojiyi taklit edebildiği bir durum olan DVT, sanıldığından daha yaygın görülürken, tanı ve tedavisinde zorluklarla karşılaşılan, masif pulmoner tromboembolizasyon sonucu ani kardiyovasküler kollapsa ve ölüme yol açabilen bir tablodur. Günümüzde, teknolojiye ki ilerlemelerle birlikte artan tanı ve tedavi seçeneklerine rağmen halen ciddi oranda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (106). DVT'nin hayatı tehdit eden en önemli komplikasyonlarından birisi pulmoner tromboembolidir. 15 yaşından küçüklerde daha seyrek görülmektedir. 65-69 yaş arası % 1,3 - 1.8 aralığında tespit edilmişken, 85-89 yaş arası % 2,8 - 3.1'lere çıktığı bildirilmiştir. (108). DVT kadınlara göre erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir. Geniş kapsamlı bir çalışmanın sonuçlarına göre, ilk tromboemboli görülme oranı erkeklerde kadınlara oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (109).

Kardiyovasküler hastalıklar içinde iskemik kalp hastalıkları ve inmenin ardından üçüncü sırada yer alır. ABD' nde yılda 300.000 hospitalizasyona neden olurken, 50.000 de ölüme sebebiyet vermektedir (akt.111). DVT, fatal pulmoner tromboemboliye ve postflebitik sendroma neden olduğundan, erken tanı ve tedavisi önemlidir (112). Ayrıca ciddi mortalite nedenlerinden olan pulmoner tromboembolide neden olmaktadır (112-145).

Risk Faktörleri

DVT gelişimini açıklamak için alman bir patolog olan RudolhVirchow tarafından tanımlanmış triadı bize yardımcı olacaktır. Virchow triadına göre; kan akımı değişiklikleri; yani venöz staz, damar duvarı endotel değişiklikleri ve koagülasyon bozuklukları venöz tromboz gelişiminde sorumlu ana unsurlar olarak değerlendirilir. Kazanılmış risk faktörleri olarak ileri yaş, uzun süre immobilizasyon, travma, cerrahi, gebelik, puerperium, oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi, kanser, antifosfolipid sendromu sayılabilir. Bu durumlar tek başlarına tromboza yol açabilirken, ek olarak kalıtsal trombofililerde tetikleyici mekanizma olarak rol oynayabilir (111-116).

Kalıtımsal risk faktörleri olarak ise; APC rezistansı, protein C-S eksikliği, antitrombin (AT) eksikliği, disfibrinojenemi, plazminojen eksikliği, hiperhomosisteinemi, protrombin mutasyonu, faktör 8-9-10-11 yüksekliği başlıcaları olarak sayılabilir (115).

Lokalizasyon

Üst ekstremitte venöz trombüsleri oldukça nadir rastlanılan bir durumdur. DVT olgularının yaklaşık % 4-6'ü üst ekstremitte venlerinde oluşmaktadır. Alt ekstremitte venöz sisteminde tüm DVT 'lerin yaklaşık %90'ı ortaya çıkmaktadır. Bu vakaların yaklaşık %30'u pelvik bölge venlerinde oluşurken , %60'ı da alt ekstremitte venlerinde oluşmaktadır (105-akt.116). Bilindiği üzere pulmoner tromboemboli (PTE) vakalarının yaklaşık %70'inde DVT'nin mevcut olduğu ve DVT olgularınında yarısından fazlasında PTE geliştiğinden dolayı, bu iki klinik tek bir klinikopatolojik durum olarak kabul edilebilir (105). Venöz tromboemboli sık görülen venlere göre; %85 soleal ve tibial vende, % 9 popliteal fossada, % 6 uyluktaki venlerde oluşur. Venöz tromboz %35 bilateraldir. Sol alt ekstremitede ise daha sık görülür (117)

Semptomlar

DVT oluşmuş hastalarda genellikle semptom yoktur. Semptom gelişen hastaların % 50'sinde ağrı görülürken, ödem diğer önemli semptomdur. Diğer görülebilen önemli semptomlar ise ciltte kızarıklık ve ısı artışıdır. DVT hastaları için homans bulgusu spesifik bir test değildir (117).

Tanı

Tanı için venografi veya doopler USG kullanılabilir. Kontrast venografi, DVT teşhisinde en duyarlı ve doğru test olarak göze çarpmaktadır. Ancak kontrastlı venografi invaziv olduğundan ve bazı kontrendikasyonları olduğundan dolayı, yüksek klinik süphesi olan fakat negatif noninvaziv test sonuçları çıkanlarda kullanılması önerilmektedir. En yararlı ilk görüntüleme yöntemi; doopler ultrasonografidir. Ultrasonografi ile venografi karşılaştırıldığında, ultrasonografi proksimal trombüsün teşhisinde %97 duyarlılığa ve %98 spesifisiteye sahiptir. Distal venlerin trombozunun teşhisinde ise ultrasonografi daha az etkindir. Azalmış duyarlılık (%70) yanlış negatif sonuç riski taşımaktadır (116-118). Doopler ultrasonografi DVT tanısı için ilk yapılması gereken tetkiktir. Yüzeysel, derin ve perforatör venöz sistem hakkında bilgi verir. Spesifitesi ve sensivitesi yüksek bir tanı yöntemidir (117).

Tedavi

Venöz tromboembolizmin tedavisi için iki metodumuz vardır. Bunlar farmakolojik ve non farmakolojik yöntemler olarak sınıflandırılabilir. Tedavideki asıl amaçlarımız mevcut klinik tablonun düzeltilmesi ve rekurrensin önlenmesi olmalıdır. DVT'nin tedavi edilmemesi veya yetersiz tedavi edilmesi prognozu kötü yönde etkilerken, hastalığa bağlı komplikasyonların oranını yükseltmektedir (119).

Öncelikle farmakolojik yöntemlerden bahsedecek olursak; trombolitik, antikoagülan ve antiagregan ajanları içeren tedavi durumuyken, mekanik yada nonfarmakolojik yöntemler ise inferior vena cava filtreleri, kompresyon çorapları, intermittant pnömotik kompresyon cihazları sayılabilir (119).

Derin venöz trombozun (DVT) klasik tedavisi heparin ile antikoagülasyonu takiben oral antikoagulan tedavi başlanması şeklindedir. Antikoagulan tedavi uygulanması trombusün yayılımını ve embolizasyonu etkin biçimde engeller ancak trombolitik etkisi yoktur (113- akt120). Sadece heparin kullanılarak antikoagüle edilen DVT hastalarında trombolitik etkinin olmaması hastaların 2/3'ünde venöz kapak disfonksiyonuna ve venöz dönüşün engellenmesinden dolayı hastaların yarısında postflebitik sendrom gelişmesine sebep olur. Trombolitik tedavi, oluşan pıhtıyı erittiğinden dolayı kapakçık fonksiyonunu korur ve postflebitik sendrom gelişimini engelleme potansiyeli taşımaktadır (akt 120).

Risk faktörlerine göre tedavi

Tablo 3.1'de venöz tromboemboli hastalarının risk faktörlerine göre tedavilerinin gruplandırılması anlatılmıştır.

Tablo 3.1 VTE hastalarının risk faktörü varlığına göre gruplandırılması (akt 115)

Risk profili	Hasta özellikleri	Önerilen sekonder antikoagülan profilaksi süresi
Yüksek	Ciddi trombofili (a) Malignite Tekrarlayan VTE	Süresiz
Orta	Hafif trombofili (b) Hayatı tehdit edici yerlerde tromboz varlığı (c)	Tam olarak aydınlatılmamış
Düşük	Geçici risk faktörleri varlığı (d)	Kısa süreli (altı aya kadar)

- (a) Antitrombin eksikliği, homozigot PC veya PS eksikliği, homozigot faktör V Leiden, antifosfolipid antikor varlığı veya birden fazla trombofilik anomali varlığı.
- (b) Heterozigot PC veya PS eksikliği, heterozigot faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu.
- (c) Viseral ven trombozu (portal ven, mezenterik ven, serebral ven gibi), masif pulmoner emboli.
- (d) Cerrahi, immobilizasyon, gebelik/puerperiyum, oral kontraseptif kullanımı gibi.

DVT hastalarında antikoagulasyon için kontraendike bir durum varsa veya antikoagulan tedaviye rağmen tekrarlayan tromboembolik olaylar oluyorsa bu hastalarda vena cava inferior filtresi kullanılması düşünülebilir. Bu yöntemle DVT'li hastaların %97'sini pulmoner tromboemboliden korunabilmektedir (122-144).

Venöz trombektomi uygun hastalara yapılır. Trombüsü iliofemoral alana uzanan hastalar trombektomi için daha ön plandadır. Trombektomi ön planda komplikasyonu olan ve masraflı bir işlem olduğundan dolayı sıklıkla tercih edilen bir tedavi yöntemi değildir. Antikoagulan tedavi ile karşılaştırıldığı vakit trombektomide venöz sistem fonksiyonlarının geri dönüşünü daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Cerrahi girişim medikal tedavi ile karşılaştırıldığında kapakçıkların fonksiyonlarında uzun dönemde daha koruyucu olduğu bulunmuştur. Trombolitik veya antikoagulan tedavi alamayan genç hastalarda cerrahi girişim tercihi daha ön planda tutulmuştur (117).

MATERYAL – METOD

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 14-KAEK-133 sayılı numarası ile onalanmıştır. Çalışma prospektif olarak dizayn edildi. 01.07.2014-01.08.2015 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine nefes darlığı şikayeti ile başvuran 18 yaş ve üzeri 50 KOAH hastası ve 52 kontrol grubu hastasını kapsayacak şekilde planlandı. Bütün hastalara acil servise başvurdukları andan itibaren detaylı bir fizik muayene yapıldı. Hastaların yaşı,cinsiyeti, mesleği, boyu, kilosu, ikametgah yeri, sigara içip içmediği, bıraktı ise kaç yıl önce bıraktığı, kaç yıldır KOAH hastası olduğu, ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadığı, arteriel kan gazı,vital bulguları, Wells ve Cenevre skoru parametreleri, mikrobiyolojik ve biyokimyasal laboratuvar parametreleri, elektrokardiogramı, ekokardiografisi, solunum fonksiyon testi, derin venöz doopler ultrasonografisi, pulmoner bilgisayarlı tomografik anjiografisi ve ventilasyon – perfüzyon sintigrafisi ile pulmoner tromboemboli olup olmadığıve hastaların acil serviste nasıl sonuçlandırıldığı kayıt altına alındı. Verilerin kaydedildiği form Ek-1 ‘de gösterildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- 1- KOAH tanısı almış
- 2- Bilincinin açık ,
- 3- GKS >10
- 4- 18 yaş üzerinde olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ;

- 1- Herhangi bir malignitesi bulunması
- 2- DM, KBY, KKY gibi tanılı bir sistemik hastalığı olması
- 3- KOAH dışında pulmoner emboli için başka bir risk faktörü bulunması (hematolojik bozukluklar, aktif DVT...)
- 4- Gebeliği olması

olarak belirlendi.

Hastaların klinik olarak mevcut SFT değerlerine göre KOAH evrelemesi yapılarak sınıflama yapıldı. Bu sınıflama için GOLD -11 kılavuzu baz alındı. Bu sınıflama Tablo 1’ de gösterildi.

Başvuru anında ABL-800 markalı kan gazı makinesi ile AKG değerlendirildi, mikrobiyolojik parametrelerden CBC için sysmex Xn 1000, INR ve Fibrinojen için ise succeder SF-8100 makinaları ve biyokimyasal parametrelerden, troponin için Cobase – 601, rutin biyokimya, CRP, di-dimer için Cobase -501 makinaları kullanıldı.

Başvuru anında hastaların ilk 15 dk içinde Nihon-Kohden Cardiofax M makinesi ile EKG'si çekildi. EKG bulguları NSR (normal sinüs ritmi), sinüs taşikardisi, dal bloğu, p mitrale, iskemi ve diğer olarak sınıflandırıldı. Daha sonra bu hastalara solunum fonksiyon testi yapılarak akut atak anında ki solunum fonksiyonları ve FEV₁ – FVC ve FEV₁ / FVC değerlendirildi.

Ekokardiyografi için General Electric'in Vivid marka makinesi ile pulmoner arter basıncı, ejeksiyon fraksiyonu, kapak faaliyetleri ve hipokinezi gibi diğer kardiyak aktivite parametreleri kaydedildi. Eko sonuçları normal, triküspit yetmezliği (ty), mitral yetmezlik (my) ve diğer bozukluklar olarak sınıflandırıldı. Hastalarda derin venöz trombozunun eşlik edip etmediğini görmek için doppler özelliği olan Logiq 7 ultrasound makinesi ile doppler usg yapıldı. Pulmoner tromboemboliden şüphelenilen hastalardan pulmoner tromboemboli tanısı için Siemens Somatom Spirit marka tomografi cihazı kullanıldı. Pulmoner BTA alınamayan ve gerek görülen hastalardan Siemens Symbia marka sintigrafi makinesi ile ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi çekildi. Hastalarda pulmoner emboli risk faktörü belirlenirken hastalara sorulan sorularla anket yapıldı, aynı zamanda elde edilen diğer parametrelerle birlikte Wells ve Cenevre Skalası kullanıldı. Tablo 2.3 ve 2.4'de Wells ve Cenevre Skorlama Sistemleri gösterildi.

Tablo 2.3 WELLS Skorlama Yöntemi

Kriterler	Puan
DVT klinik bulgu varlığı	3
En olası tanı pulmoner emboli	3
Son 1 ay içinde Cerrahi / immobilizasyon	1,5
Taşikardi (kalp hızı > 100)	1,5
Eski venöz tromboemboli	1,5
Aktif malignite	1
Hemoptizi	1

Puanlama :

< 2 puan: Düşük olasılık, 2-6 puan: Orta olasılık > 6 puan: Yüksek olasılık

Tablo 2.4 Revise Cenevre Skorlama Yöntemi

Klinik Değişken	Puan
Yaş > 65	1
Eski Venöz Tromboemboli	3
Son 1 ayda anestezi gerektiren ameliyat yada bacak kemiklerinde kırık	2
Aktif malignite	2
Tek taraflı bacak ağrısı	3
Hemoptizi	2
Tek taraflı bacak ödemi	4
Kalp Hızı	
75-94 atım/dk	3
>95 atım/dk	5

Puanlama

0-3 puan: Düşük olasılık 4-10 puan: Orta olasılık >10 puan: Yüksek olasılık

Bu skala sonuçlarında alınan puanlara göre düşük, orta, yüksek olasılık olarak hastalar sınıflandırıldı. Biyokimyasal ve mikrobiyolojik laboratuvar tetkikleri alındı. Tam kan tetkiki için Hb; 13,5 – 16,9 gr/dL, Htc; % 40 – 49,4, Wbc; 3,9 – 10,9 10³/μL, MPV; 9,3 – 12,1 fL, Neu; 1,8 – 6,9 10³/μL, Lenfosit; 1,2 - 3,3 10³/μL değer aralıkları normal sayılarak kayıt altına alındı. Rutin biyokimya parametreleri BUN; 6 -23 mg /dL, Cr; 0,7 – 1,2 mg/dL, Na; 135 – 145 mmol/L, K; 3,5 – 5,4 mmol/L, Ca; 8,4 – 10,5 mg/dL, Cl; 95 -110 mmol/L değerleri normal kabul edilerek kayıt altına alındı. Aynı şekilde CRP; 0-5 mg/L, INR; 0,89-1,25, Troponin T; 0-100 pg/dL, Fibrinojen; 200-400 mg/dL, Di-dimer; 0-0,5μg/ml aralıklarında ki değerler normal kabul edilerek kayıt altına alındı. Tüm hastaların EKG 'si ve başvuru anı AKG alındı. AKG için pH; 7,35-7,45, pO₂; 75 – 100 mmHg, pCO₂; 35-45 mmHg, sO₂; %95-100, HCO₃; 22-26 mEq/L normal değerler olarak alındı. Hastalara atak anında SFT yapıldı. KOAH evrelemesi spirometri sonucuna göre GOLD 11'de ki KOAH evrelemesine göre sınıflandırıldı. Tablo 1.1' de gösterildi.

Tablo 1.1 Bronkodyaltör sonrası FEV₁ temelinde KOAH şiddetinin spirometrik sınıflaması

FEV₁ / FVC 'nin < 0,70 olduğu hastalarda;		
GOLD 1	Hafif	FEV ₁ beklenenin \geq % 80'i
GOLD 2	Orta	FEV ₁ beklenenin \geq % 50' si < % 80'i
GOLD 3	Ağır	FEV ₁ beklenenin \geq % 30'u < % 50 'si
GOLD 4	Çok ağır	FEV ₁ beklenenin < % 30'u

DVT olup olmadığını saptamak için doppler USG yapıldı. Gerek görülen hastalarda pulmoner BTA veya Ventilasyon /Perfüzyon sintigrafisi ile pulmoner tromboemboli olup olmadığı kaydedildi. Acil servise KOAH atak ile başvuran hastaların taburcu olup olmadığı, yatış ve yattı ise ne sebepten dolayı yattığı belirlendi. Bu durumların istatistik SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmada hasta grubunda 50 kişi (33'ü erkek, 17'si kadın) , kontrol grubunda 52 kişi (36 erkek, 16 kadın) bulunmaktadır. KOAH hastası olma yönünden cinsiyetin KOAH üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları değerlendirildiğinde ise hasta grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (27,8 – 27,7 kg/m^2) ($p > 0,05$).

Hasta grubunda ki 50 kişinin 9'unda (%18) ek hastalık belirlendi. En sık eşlik eden ek hastalık ise 7 kişide (%14) saptanan hipertansiyon oldu. Ek olarak 1 kişide(%2) demans, 1 kişide (%2) karaciğer kist hidatiği belirlendi. Kontrol grubunda ki 52 kişiden 7 kişide (%13,4) ek hastalık saptanmış olup bunların 4 'ünde (%7,6) varis en sık rastlanan ek hastalık olarak saptandı. 3 kişide (%5,7) ise hipertansiyon ek hastalık olarak bulunmaktaydı.

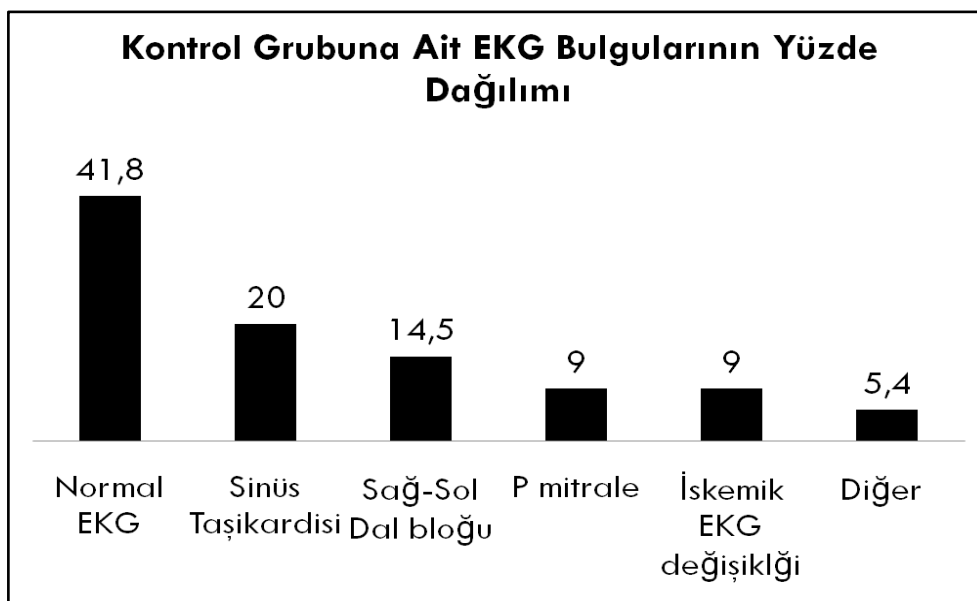
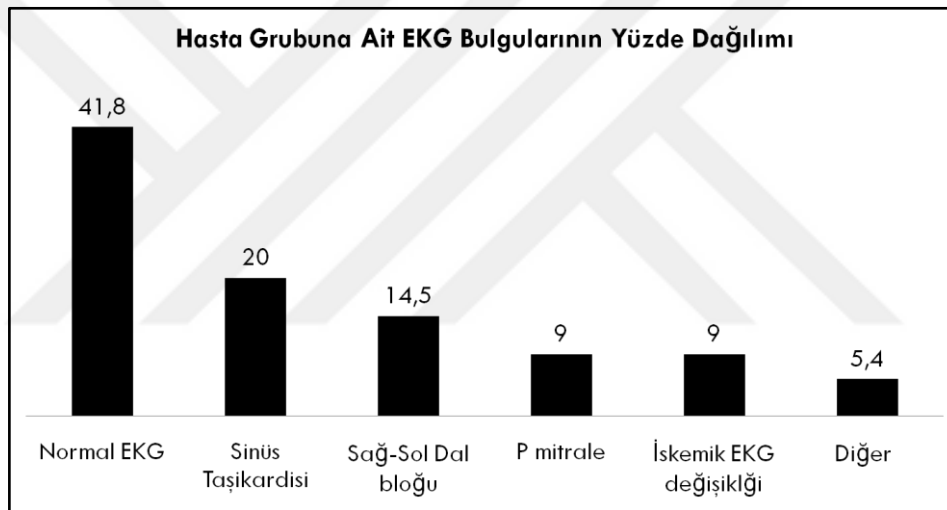
Arteriel kan gazları değerlendirilip hasta ve kontrol grubu karşılaştırma sonuçları; Hasta grubu pO_2 ; 63,5 mmHg , pCO_2 ; 42,7 mmHg , sO_2 ; 42,7 olarak saptanırken, Kontrol grubu pO_2 ; 94,6 mmHg , pCO_2 ; 36,1 mmHg , sO_2 ; 96,5 olarak saptanmıştır. Tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

Hasta ve kontrol grupları kalp hızları ortalamaları olarak karşılıklı değerlendirildiğinde iki grupta Wells skoru için taşikardi sınırını geçemezken , hasta grup Modifiye Cenevre Skoru için kontrol grubundan istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla 92,6 – 74,5 atım /dk olarak belirlendi) ($p < 0,05$).

Hasta grubu tek başına değerlendirildiğinde Wells ve Modifiye Cenevre Skorlama sistemleri karşılaştırılmasında grup pulmoner tromboemboli olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı, pulmoner tromboemboli olan hastaların Wells skoru ortalaması 3,33 puan (orta olasılık) , Modifiye Cenevre Skoru ortalaması ise 6,66 puan (orta olasılık) saptanmıştır. Analiz sonuçlarına göre Wells ve Modifiye Cenevre Skorlama sisteminin birbirine karşı istatistiksel üstünlüğü saptanmamıştır ($p > 0,05$).

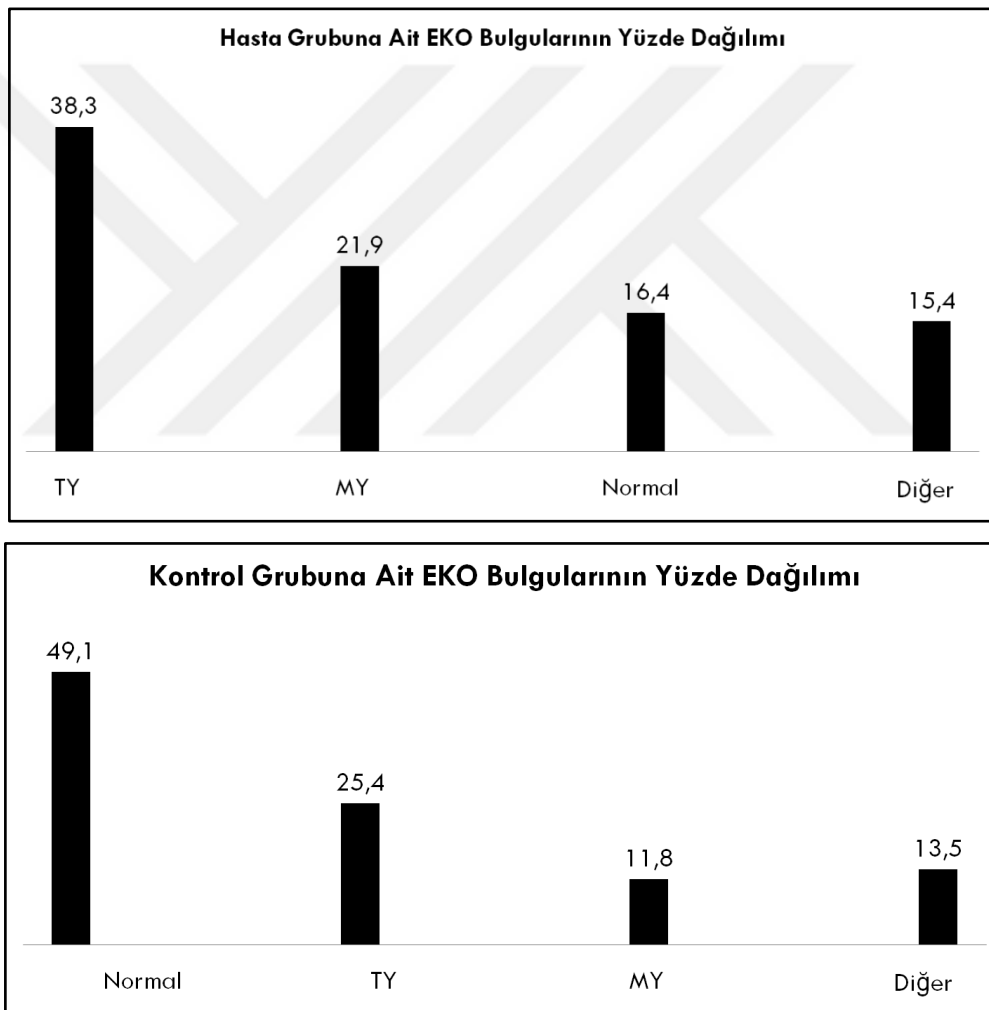
KOAH hastaları kendi içinde değerlendirildiğinde PTE olmayan hastaların Wells skoru ortalaması 1,39 puan (düşük olasılık) , Cenevre skoru ortalaması ise 4,85 puan (orta olasılık) olarak saptandı. PTE olan ve olmayan hastaların Wells ve Cenevre skor ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir bulunmamıştır. ($p > 0,05$).

Hasta ve kontrol grubu EKG bulguları değerlendirildiğinde Hasta grubunda en sık karşılaştığımız %41,8 (23 kişi) ile normal EKG olmuştur. İkinci en sık EKG bulgusu ise %20 ile (11 kişi) sinüs taşikardisi olmuştur, daha sonra sırasıyla %14,5 dal bloğu (5 kişide sağ dal bloğu, 3 kişide de sol dal bloğu) , %9 (5 kişi) p mitrale, %9 (5 kişi) iskemik EKG değişiklikleri saptanırken, %1,8 (1 kişi) ventriküler ekstrasistol, %1,8 (1 kişi) aritmi, %1,8 ' de (1 kişi) sağ aks sapması saptandı. %10 oranında (5 kişide) EKG 'de AF saptanmıştır. Hasta grubunda saptanan AF istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Kontrol grubu EKG bulguları ise; %75,9 oranında (41 kişi) normal EKG en sık saptanan bulgu olmuştur. İkinci sırada %20,3 dal bloğu (8 kişide sağ dal bloğu, 2 kişide sol dal bloğu 1 kişide de insidental olarak WPW), %3,7 (2 kişi) p mitrale saptanmıştır.



Şekil 1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait EKG Bulgularının Yüzde Dağılımı

Hasta grubunda en sık saptanan EKO bulgusu triküspit yetmezliği 28 kişi (%38,3) saptandı. Normal EKO bulguları 12 kişide mevcuttu (%16,4), mitral yetmezlik hasta grubunda 16 kişide (% 21,9) saptandı. Hasta grubunda ki diğer EKO bulguları da 3 kişide aort yetmezliği, 2 kişide septum D bulgusu, 2 kişide hipokinezi, 5 kişide sağ atrium ve ventrikülde dilatasyon, 1 kişide pulmoner yetmezlik ve minör EKO değişiklikleri saptandı. Kontrol grubu EKO bulguları ise en sık 29 kişide (%49,1) normal EKO bulguları saptanırken, ikinci sırada 15 kişide triküspit yetmezlik saptandı (% 25,4). 7 kişide (%11,8) mitral yetmezlik saptanırken diğer eko bulguları olarak sırasıyla 4 kişide evre 1 diastolik disfonksiyon , 3 kişide aort yetmezliği ve 1 kişide sol atrial dilatasyon saptandı.



Şekil 2. Hasta ve Konrol Gruplarına Ait EKO Bulgularının Yüzde Dağılımı

EKO değerlendirmesinde kullanılan PAB ve EF ortalamaları hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda EF ortalaması daha yüksek bulunmuş olup, hasta grubunda % 58,2 iken kontrol grubunda% 63,4 saptanmıştır. PAB

ortalaması ise hasta grubunda 35,4 mmHg ,kontrol grubunda 21 mmHg saptanmıştır ve hasta grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır. Her iki durumda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$)

Hasta ve kontrol gruplarına yapılan SFT sonuçları ortalamalarının karşılaştırmasında ise kontrol grubu FEV₁; 94, FVC; 98, FEV₁/FVC; 98,8 saptanmış olup üçünde de istatistiksel olarak anlamlı derecede hasta grubundan yüksek saptanmıştır ($p <0,05$). Hasta grubu ortalamaları ise FEV₁; 47,5, FVC; 59,9, FEV₁/FVC; 77,4 olarak saptanmıştır. Başvuru anında 17 kişi (%39,5) Evre 2 KOAH, 16 kişi (%37,2) Evre 3 KOAH, 9 kişi (%20,9) Evre 4 KOAH, 1 Kişide (%2,3) Evre 1 KOAH saptandı.

Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde hasta grup Hb; 15,2 mg/dL, Htc; %46,8, wbc; $10,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, nötrofil; $9,2 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ve lenfosit sayısı ; $1,6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubu Hb; 13,9 mg/dL, Htc; % 41,3, wbc; $7,4 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, nötrofil; $4,2 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ve lenfosit sayısı; $2,3 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptanmıştır. Laboratuvar değerleri istatistiksel analiz sonucunda hasta ve kontrol gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde 9 kişide (%18) Hb değerlerinin düşük olduğu saptanmış olup anemi tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$).

Fibrinojen değeri açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında sırasıyla 387 – 289,4 mg/dL saptanmış ve yine hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır ($p < 0,05$). Di-dimer değerinin hasta ve kontrol grubu ortalamalarının karşılaştırmasında sırasıyla 1,2 – 0,1 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur ve hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$). Troponin T değerleri hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında sırasıyla 16,1 – 3,3 pg/ml bulunmuş ve yine aynı şekilde hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Hasta ve kontrol grubu CRP değeri yönünden karşılaştırıldığında sırasıyla sırasıyla 40,7 - 3 mg/L saptanmış, hasta grubunda CRP anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).

DVT hasta grubunda 2 kişide (%4) tespit edilirken, kontrol grubunda 1 kişide (%1,9) saptandı, Pulmoner BTA ile 2 kişiye (%4) pulmoner tromboemboli tanısı koyuldu, Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi ile de 1 kişide pulmoner tromboemboli saptandı, hasta grubunda 3 kişi (%6) pulmoner tromboemboli nedeni hospitalize edildi. Kontrol grubunda herhangi bir hastada pulmoner tromboemboli saptanmadı bu durumda istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,05$).

TARTIŞMA

KOAH ve pulmoner tromboemboli morbiditesi ve mortalitesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Özellikle nefes darlığı ile başvuran KOAH hastalarının acil servis başvurularında pulmoner tromboemboli birlikteliği akla getirilmediğinden daha vahim durumlar ortaya çıkmaktadır. Oniki ülkede yapılan BOLD çalışması sonuçlarına göre, sabit bir oran ölçütü olarak post bronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$ değeri baz alındığında 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansının $\%25$ 'lere ulaştığını, GOLD evre II + ölçütü olan postbronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$ ve $FEV_1 < \%80$ baz alındığında ise bu oranın $\%10.1$ olduğu saptanmıştır (13). Baykal ve arkadaşları tarafından (1976) Ankara' da yapılan başka bir çalışmaya göre KOAH prevalansı 40 yaş üzerinde $\%13,6$ olarak bulunmuştur (147). Erkeklerde kadınlara göre 2,5 kat daha fazladır. Adana 'da yapılan bir çalışmada da KOAH yine erkeklerde daha fazla saptanmış olup (15) ,bizim çalışmamızın sonuçları da literatür ile uyumlu olarak $\%66$ 'sı erkek olup, kadın hasta sayısından yaklaşık 2 kat fazla olarak saptanmıştır.

Yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına göre sonuçlarına göre metabolik sendrom KOAH hastalarında daha fazla görüldüğü bulunmuştur (74-102). Metabolik sendromun göstergelerinden biri Vücut kitle indeksi (VKİ) artışıdır. Bizim çalışmamızda VKİ ortalamaları değerlendirildiğinde ise hasta grup ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durumun literatür ile uyumsuz olduğu görüldü. Buna neden olarak DM , KKY gibi sistemik diğer hastalığı olanların çalışma dışı bırakılmasından ve beslenme şekli ve yaşam tarzından dolayı olduğunu düşünüyoruz. İzole KOAH hastaları üzerinde VKİ ve metabolik sendrom yönünden daha fazla çalışma yapılmasını fayda sağlayacağı kanaatindeyiz

Literatürde ki çalışma sonuçlarına göre hipertansiyon (HT) KOAH hastalarında en sık görülen komorbidite olarak belirtilmektedir (102). 2012 yılında yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre hastaların $\%46.1$ 'inde ek hastalık bulunmaktaydı ve en sık ek hastalık ise $\%25,5$ ile hipertansiyon olarak bildirilmiştir (150). Bizim çalışma sonuçlarımızda ise hasta grubundakilerin $\%18$ 'inde ek hastalık bulunmakta ve bunlarında $\%14$ 'ünde hipertansiyon görülmekte olup en sık eşlik eden ek hastalığımız olarak saptandı. Sonuçlarımız literatürle benzer olarak bulundu.

GOLD 11 klavuzunda da anlatıldığı üzere arteriel kan gazı ölçümü hastalığın değerlendirilmesinde çok önemlidir. Asit-baz durumu değerlendirilmesi mekanik ventilasyona karar vermek için gereklidir. Literatüre göre ise KOAH hastalarının tedavi öncesi arteriel kan gazı parametrelerine göre hipoksi ve saturasyonlarında düşüklük olduğu bildirilmiştir (152). Başka bir çalışma sonuçlarında ise KOAH hastaları atak ile başvurduğu anda ki arteriel kan gazı parametre sonuçlarına göre hipoksi, oksijen saturasyonda düşüklük ve hiperkarbi olduğu bildirilmiştir (153). 2015 yılında yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre KOAH atak ile başvuran hastalarda PaO₂'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandığı (hipoksik olduğu) bildirilmiştir (154). Bizim çalışmamızdaki arteriel kan gazı parametrelerinin karşılıklı değerlendirilmesi sonucunda hasta grubunda hipoksi, hiperkarbi ve saturasyonda düşüklük saptanmıştır. Bu durumda literatüre uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

GOLD 11 klavuzu doğrultusunda kardiovasküler hastalıklar KOAH 'a en çok eşlik eden komorbiditeler olarak gösterilmiştir. Bir çok kardiovasküler hastalığın tanısında ilk basamakta EKG yer almaktadır. İskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon gibi birçok benzeri durum tanısında önemlidir. Her durumun kendine özgü EKG bulgusu mevcuttur. 2006 yılında yapılan atak ile başvuran hastaların EKG değerlendirmesinde KOAH hastalarında EKG değişikliklerinin olduğu bildirilmiştir (155). EKG değişiklikleri çok geniş yelpazede yer almaktadır. Literatürdeki bir çalışmanın sonuçlarına göre KOAH 'da kardiyak aritmi sıkça görülür ve AF 'de en sık görülen aritmi şekillerinden biri olduğunu bildirmiştir (156). 2014 yılında yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre; AF ve ventriküler taşikardiler KOAH hastalarında daha sık görülmekte olduğu belirtilmiştir (157). Çalışmamızın sonuçlarına göre hasta grubu incelendiğinde en sık karşılaştığımız EKG bulgusu normal EKG olmuştur. İkinci sıklıkta görülen EKG bulgusu ise sinüs taşikardisi, daha sonra sırasıyla sağ ve sol dal blokları, p mitrale, iskemik EKG değişiklikleri, ventriküler ekstrasistol ve sağ aks sapması saptandı. Ek olarak KOAH hastalarının %10'un da AF saptandı. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde literatürdeki bulgularla paraleldi. KOAH hastalarında olan sağ kalp yüklenmesinin bu sonuçlara katkısının olduğunu düşünmekteyiz.

Kardiovasküler hastalıklar, KOAH hastalarında önemli bir komorbidite olması sebebiyle iki hastalığın ayırıcı tanısında EKO önemli bir yer tutmaktadır. Hem ayırıcı tanı hem komorbidite için EKO bulguları da önemlidir. Güncel bir çalışmada belirtildiği üzere kardiovasküler hastalıklar en sık eşlik eden komorbidite olarak belirtilmiş ve özellikle erkeklerde daha sık bulunduğu altı çizilmiştir (158). EKO, pulmoner

tromboembolili hastalarda önemli bir tetkiktir. Özellikle sağ kalp ve ana pulmoner arterlerin tespitinde transözefagial ekokardiografi (TEE) oldukça etkindir. Pulmoner tromboemboli'nin ağırlığını belirlemede ve trombolitik tedavi verilecek hasta seçiminde oldukça faydalıdır. Literatürdeki çalışma sonuçlarına göre PAB, KOAH hastalarında artmış ve EF azalmış olarak saptanmıştır (159). Başka bir çalışma sonuçlarına göre de KOAH atak hastalarında PAB 'ın yükseldiği belirtilmiştir (155). PAB yüksekliği sadece KOAH'ta değil PTE gibi benzer semptom verebilecek hastalıklardada görülebilmektedir. Literatürdeki bazı çalışma sonuçlarına göre pulmoner emboli saptanmış hastalarda EKO bulguları olarak sağ ventriküler dilatasyon, vena kava inferior çapında artış, triküspit regürjitasyonu, septumda paradoksal hareket saptandığı bildirilmiştir (160). Çalışmamızın sonuçlarına göre PAB artmış ve EF azalmış olarak saptanmıştır. KOAH'ın sağ kalp üzerine etkileri PAB artışında rol oynadığı ve sol kalp üzerine olan etkilerinden dolayı da EF 'nin de azalmasında rol oynadığını düşünmekteyiz. KOAH'ın kalp fonksiyonları üzerinde ki etkilerinin literatür ile benzerlik gösterdiğini tespit ettik.

Acil servislere risk faktörleri ile tahmini pulmoner emboli belirlemek için WELLS ve CENEVRE sınıflamaları kullanılabilir. Yapılan çalışma sonuçlarına göre; Wells yönteminde ki puanlama ile yüksek klinik olasılıklı hastaların %66,7'sine, orta olasılık grubundan %20,5'ine, düşük olasılık grubundan %3,6'sına PTE tanısının konduğu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışma sonuçlarına göre ise bu oranlar sırasıyla %100, %84 ve %1 olarak saptanmıştır (132). Wicki ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma sonuçlarına göre; Cenevre yöntemi kullanılmış ve bu yöntemde AKG ve PAAG bulgularını detaylandırılıp puanlar verilmiştir. Bu yöntemde göre yüksek, orta, düşük olasılık grubunda PTE tanısı konulma oranları ise sırasıyla %81, %38, ve %10 olarak saptanmıştır. Wells skorlama sisteminin pulmoner emboli tanısına ulaşmada daha değerli olduğu belirlenmiştir (132). Başka bir çalışma sonuçlarına göre PTE olan ve olmayan hastaların Wells skorlama yöntemi ile puanları karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (146). Bizim çalışmamızdaki pulmoner tromboemboli olanlar ve olmayanların Wells ve Modifiye Cenevre Skorlama sistemleri karşılaştırılmasında, pulmoner tromboemboli olan hastaların Wells skoru ortalaması 3,33 puan (orta olasılık), Modifiye Cenevre Skoru ortalaması ise 6,66 puan (orta olasılık) saptanmıştır böylece Wells ve Modifiye Cenevre Skorlama sisteminin birbirine karşı istatistiksel üstünlüğü saptanmamıştır. Hasta grubu kendi içinde KOAH atak ve KOAH atak ile beraber pte olan hastalar değerlendirildiğinde wells ve cenevre skorlama

sistemi kendi içinde değerlendirilmesi sonucu pte tahmin etmede anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda PTE hasta sayımızın az olması buna sebep olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Daha fazla PTE hastası üzerinde çalışma yapılmasını önermekteyiz.

Literatürdeki rapora göre akciğer periferindeki inflamatuvar bir süreç vardır. Bu inflamasyon sonucu TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinler sistemik dolaşımında açığa çıkar ve bu sitokinler C-reaktif protein (CRP) , fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artışına sebebiyet vermektedir. Ataklar sırasında ise bu artış daha da belirgin bir hale gelir (7). KOAH hastalarında CRP, fibrinojen ve lökosit sayısının arttığı ve bu hastalarda atak riskinde yükseldiği belirtilmiştir (151). Çalışma sonuçlarına göre KOAH atak ile başvuran hastalarda CRP'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandığı bildirilmiştir (154). 2015 yılında yapılmış bir çalışma sonuçlarına göre de KOAH hastalarında CRP seviyesinde ki artışın anlamlı düzeyde olduğu bildirilmiştir (161). Diğer literatür çalışmaları incelendiğinde de KOAH atak ile başvuran hastaların bazı laboratuvar değerlerinde (CRP, WBC, Sedimentasyon, Neu/Lenfosit oranı) stabil KOAH ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlar (162). Nötrofil, CRP ve WBC KOAH atak ile başvuran hastalarda yükseldiği belirtilmiştir (163). Çalışmamızın sonuçlarına göre KOAH atakla başvuran hasta grubunda CRP, wbc, nötrofil değerleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır, lenfosit sayısı ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu durumda literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Anemi KOAH'ın önemli extrapulmoner komorbiditelerinden birisidir. Sebebinin ne olduğu, gerçek prevalansı ve klinik yansıması tam olarak bilinmemektedir. Güncel bir çalışma sonuçlarına göre anemi KOAH için son yıllarda önemli bir komorbidite haline geldiği belirtilmiştir (17). Literatür taramamızda KOAH hastalarında prevalans, klinik ve etyoloji tam bilinmemesine rağmen aneminin ekstrapulmoner bulgularından olduğunu öngerek 130 hasta üzerinde yaptığı çalışmada literatüre göre daha az sıklıkta anemi saptamışlar (%6,2) (21), diğer çalışmalarda ise KOAH hastalarında ki anemi insidansı %13 ve %26 olarak bildirilmiştir (164-165). Yapılan geniş bir başka çalışmada ise KOAH hastaları incelenmiş ve anemi insidansı %18 olarak bildirilmiştir (166). Bizim çalışmamızda KOAH hasta grubunda ki hastaların %18'inde anemi saptanmış olup literatür ile benzerlik göstermektedir.

Troponin daha çok kalp kasına spesifik bir enzimdir, bundan dolayı yükselmiş serum troponin düzeyleri sağ ventrikül disfonksiyonunun göstergesi olarak düşünülür.

(148). Mevcut çalışma sonuçlarına göre KOAH atak sırasında troponin seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (155). Buna karşın literatürde KOAH hastalarında troponin seviyesindeki artışı incelenmiş ve anlamlı bir yükselmeye yol açmadığını bildirmiş yayınlar da vardır (167). Diğer bir çalışmada da KOAH hastalarında troponinin yükseldiği belirtilmiştir ancak bu yüksekliğin hospitalizasyon, yoğun bakım yatış ve mortalite ile ilişkisinin anlamlı olmadığı belirtilmiştir (168). Pulmoner tromboemboli tanısı almış hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonu olan ,olmayan ve kontrol grupları arasında troponin düzeyinde anlamlı derecede bir artış saptanmadığı bildirilmiştir (160). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre Troponin T değerleri KOAH atakla başvuran hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Fibrinojen, 3 çift polipeptid zinciri yapısında olan bir koagulasyon faktörüdür ve Faktör 1 olarak adlandırılmaktadır. Fibrinojen bir akut faz reaktanıdır. Bu nedenle fizyolojik stres durumlarında (özellikle hamilelik, travma, ve doku inflamasyonu gibi) üretimi yaklaşık 10 kat artmaktadır. Koagulasyon sisteminin aktive olmasıyla birlikte aktive olan trombin, fibronojenin fibrine dönüşümüne neden olur. Bu oluşan fibrin plağında plazmin tarafından parçalanarak fibrin yıkım ürünleri oluşturulmuş olur. Daha sonra plasminojen pıhtıya absorbe olarak plazmine dönüşüm gerçekleşir. Plazmin fibrini parçalamaya; fibrinin lizin içeren karboksi terminal parçasına bağlanarak başlar. İlk olarak daha büyük parçalara ayrılır (fragment X ve Y). Daha sonra ise daha küçük parçalar oluşur (E ve DD). DD parçasının plazmadan eliminasyonu karaciğer, böbrek ve retiküloendothelial sistem tarafından sağlanır. Plazma DD düzeyi normal değerleri 200-500 ng/ml aralığındadır ve bu düzey yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. D-dimer gebelik, malignite, geçirilmiş operasyon gibi durumlarda da yüksek saptanabilir. D-dimer ve homosistein arasındaki negatif korelasyon ile ilgili yapılmış çalışma sonuçlarına göre gebelik dönemi ilerledikçe fibrinojen düzeylerinin yükseldiği ve postpartum periyotta ise tekrar azalmaya başladığı gösterilmiştir. Serum d-dimer seviyelerinin de benzer şekilde yükselerek üçüncü trimesterde en üst seviyesine ulaştığı (1,0466 ±322 mcg/ml) ve postpartum 4. haftada normal seviyelere tekrar gerilediği saptanmıştır (169). Normal gebelerde oluşan bu d-dimer ve diğer fibrin yıkım ürünlerindeki yükselmenin fibrinolitik sistemde oluşan aktivasyonun önemli bir göstergesi olduğu düşünülmüştür (170). Kanser hastalarında d-dimer seviyesinin herhangi bir tromboz durumu yokken de yükseldiği gösterilmiştir (171). Aynı zamanda kanser hastalarında d-dimer testinin negatif öngörü değeri, kanser olmayan hastalara göre daha az saptanmıştır. Kanserli hastalarda DVT görülme olasılığının da daha

yüksek olduğu gösterilmiştir (172). DVT olasılığının yüksek olmasının nedenleri olarak malignitenin damar invazyonu yaparak endotel hasarı yapması, kitle olarak venlere direkt bası etkisi ve prokoagülan faktörlerin (faktör VIII ve fibrinojen gibi) salınımını artırması gösterilebilir (173). Aynı zamanda son yıllarda kanser ve d-dimer düzeyi ilişkisini inceleyen çalışmalar daha da artmıştır. Bu çalışmaların bazılarında d-dimer seviyesinin yüksekliği ile kötü prognoz arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Bazı çalışma sonuçlarına göre d-dimer yüksekliği tromboz olmamasına rağmen kanserli hastalarda saptanabileceğinden, yapılan d-dimer testinin venöz tromboemboliyi dışlamada yetersiz olduğu bildirilmiştir (92). Geçirilmiş bir operasyon sonrası hastalarda DVT riski 6-22 katlık bir artış göstermektedir. Riskin daha fazla olduğu operasyon türleri ise abdominal, pelvik, ortopedik, nöroşirürjik ve onkolojik cerrahilerdir. Çünkü daha çok immobilizasyona sebep olduğundan riski daha fazla yükseltir ve venöz akım yavaşlaması ve endotelial hasar da riski artırmaktadır (174). Bu durumlara ek olarak cerrahi girişimler koagülasyonu aktive hale getirirken ve fibrinolizisi geçici olarak baskılar. KOAH kaynaklarda d-dimer artıran nedenler arasında sayılmamasına rağmen son zamanlarda yapılan çalışmalarda birbirine zıt sonuçlar elde edilmiştir. Fibrinojen düzeyi obstruktif akciğer hastalığı olan hastalarda yükseldiği ve mortalite ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (175). 2000 yılında yayınlanmış bir çalışmanın sonuçlarına göre plazma fibrinojen ve d-dimer konsantrasyonunun KOAH'lı hastalarda anlamlı bir artış göstermediğini ve koagülasyon artışı ve risk gruplarının tanımlanmasında bu parametrelerin yararsız olduğunu belirtmişler (176). Wells skorlama sistemi puanları pulmoner emboli olan hastalarda düşük – orta – yüksek risk gruplarında d-dimer ortalama değerleri açısından anlamlı olarak bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (146). D-dimer eğer düşük risk puanı almışsa d-dimer düşüklüğü anlamlı, eğer orta ve yüksek risk grubunda yer alırsa d-dimer seviyesinin yüksekliği veya düşüklüğünün anlamsız olduğu belirtilmiştir (177). D-dimer seviyesinin yüksekliği uzun dönem sağkalım açısından prognostik bir göstergedir (178). KOAH atak ile gelen hastalarda fibrinojen ve d-dimer seviyelerinin yükseldiği ve tedavi ile tekrar gerilediği bildirilmiştir (179). Bizim çalışmamızda ki laboratuvar sonuçlarını inceleyecek olursak fibrinojen ve d-dimer değeri açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında KOAH atakla başvuran hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. KOAH hastalarında PTE morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan hayati bir klinik durumdur. KOAH, pulmoner tromboemboli (PTE) için bir risk faktörü olarak gösterilmiş ve PTE alevlenmelerin ayırıcı tanısında ve

nedenleri arasında da yer aldığı belirtilmiştir (180). Bazı kaynaklarda da postmortem çalışmalarda KOAH hastalarında %23-50 civarında pulmoner tromboemboli eşlik ettiğini gösterilmiştir. KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda pulmoner emboli prevelansı çalışması sonuçlarında PTE olan ve olmayanların benzer semptomlar gösterdiği ve alevlenme ile hospitalize edilen hastaların %18'inde PTE olduğu belirtilmiştir (181). Bu sebepten dolayı KOAH atak ile başvuran hastaların pulmoner tromboemboli yönünden araştırılmasını önermişlerdir. Venöz tromboembolinin KOAH atak sıklığını artırdığı ve ciddi bir mortalite nedeni olduğunu bildirmişlerdir (182). Bir kohort çalışmasında KOAH hastalarında pulmoner tromboembolinin sıklığının arttığını bildirilmiş ve KOAH atak ile gelen hastalarda pulmoner tromboembolinin mutlak ayırıcı tanıda olması gerektiğini belirtmişlerdir (184). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre KOAH atak ile acil servisimize başvurmuş 3 hastada pulmoner tromboemboli saptadık ve hospitalize ettik. Bu sonuçlara göre KOAH atak ile başvurmuş hastalarda pulmoner tromboemboli insidansının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını saptadık. Bulgularımız literatür ile paralellik göstermektedir. KOAH'da inflamasyona ve koagülasyona yatkınlık olduğundan dolayı d-dimerin ve PTE ihtimalinin yükseldiğini düşünmekteyiz. Bu sebepten dolayı acil servise nefes darlığı ile gelen hastalarda PTE mutlak ayırıcı tanıda yer almalı ve ekartasyon için gerekli tetkikler yapılmalıdır.

SONUÇLAR

- 1- KOAH'ın erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan yaklaşık 2 kat fazla saptandı .
- 2- KOAH atak hastalarının VKİ kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir
- 3- Eşlik eden en sık komorbidite Hipertansiyon olarak bulundu (%14)
- 4- Hastaların AKG'da hipoksi, hiperkarbi ve saturasyon düşüklüğü belirlendi.
- 5- KOAH atak ile başvuran hastalarının %52,8 inde patolojik EKG saptanmıştır
- 6- Patolojik EKG bulgusu olarak en sık sinüs taşikardisi saptandı.
- 7- Hasta grubu Eko bulgularında PAB artmış, EF azalmış olarak tespit edildi.
- 8- KOAH atakla başvuran hastaların PTE riski belirlenmesi açısından Wells ve Cenevre Skorlama Sistemlerinin birbirine üstünlüğü saptanmadı
- 9- Hasta grubunda CRP , Wbc ve Nötrofil değerleri artmış olarak tespit edildi.
- 10- Lenfosit değerleri kontrol grubuna göre azalmış olarak bulundu.
- 11- KOAH atak hasta grubunda %18 oranında anemi saptandı.
- 12- Hasta grubunda Troponin T değeri yükselmiş olarak bulundu.
- 13- KOAH atak ile acil servise başvuran hastaların fibrinojen ve d-dimer değerleri artmış olarak belirlendi.
- 14- KOAH atak ile başvuran hastalarda PTE görülme olasılığının artmış olduğunu saptadık.

KAYNAKLAR

1. GOLD 2011, Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease
2. Paczek L, Nowak M,. the paradox of the 21 st century-is there really an epidemic of most common killers ? Int J Gen Med 2011 ;4:799-802
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128
4. Hanania NA, Mullerova H, Lacantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:604-11
5. Lopez AD,Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006;27:397-412
6. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1498-504.
7. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (koah) koruma, tanı ve tedavi raporu; Türk Toraks Dergisi 2014; 15 (suppl 2)
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006;3:e442.
9. Portillo K., Martinez-Rivera C.,Ruiz Manzano J. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter?.2013 Jun ;67(6):558-65
10. TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması 2012
11. Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assessment of the Economic Burden of COPD in the U.S.: A review and Synthesis of the Literature. COPD: Journal of COPD 2005; 3: 211-8.
12. European Respiratory Society, European Lung White Book; Huddersfield, European Respiratory Society Journals Ltd 2003
13. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. Lancet 2007;370:741-50

14. T.Tatlıcıoğlu. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Geleceği, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2007; 55(3): 303-318
15. Kocabas A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. TTD Türk Toraks Cerrahisi Bülteni Cilt :1 Sayı :2 Mayıs 2010 ; 105-113 .
16. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: First epidemiological study of a large region in Turkey. Eur J Intern Med 2008; 19: 499-504.
17. Sarkar M, Raita P. N., Khatana J. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, pathogenesis, and potential impact. Lung India ; 2015 Mar-Apr 32(2):142-151
18. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: Subjects perspective of Confronting COPD International Survey. Eur Respir J 2002; 20: 799-805.
19. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909, Ankara, 2013.
20. Benfield T, Lange P, Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. Chest 2008;134:46-53
21. Comeche Casanova L, Echave-Sustaeta JM, Lujan RG, Lozano IA, et al. Prevalence of anemia associated with chronic obstructive pulmonary disease. Study of associated variables. Arch Bronconeumol. 2013;49(9):383–387
22. Stoller JK, Aboussouan LS. Alfa-1 antitripsin deficiency . Lancet 2005;365:2225-36
23. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12 , lung function and COPD in high-risk populations N Engl J Med 2009;361:2599-608
24. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: Are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med 1989; 82: 203-205.
25. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance- United States 1971-2000. MMWR Surveill summ2002;51:1-16
26. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO . Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. BMJ 1991;303:671-5

27. Lawlor DA, Ebrahim S, Dawey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: Findings from the British Women's hearts and health study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;85:1-8.
28. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited : an analysis of Framingham offspring cohort. *Am J of Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
29. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: A report of the surgeon general, department of health and human services. Washington DC, US; 2006.
30. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15
31. Li XY, Fan J, Cheng YQ, et al. Incidence and prevention of venous thromboembolism in acutely ill hospitalized elderly Chinese. *Chin Med J* 2011; 124: 335-340.
32. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008; 264:361-9
33. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22:462-9
34. Lange P, Mogelvang R, Marrot JL , Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD*2010;7:5-10
35. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14
36. Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. *COPD* 2012;9:216-26.
37. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7
38. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8

39. Vestbo J, Prescott E, Lange P, Group at CCHS. Association between chronic mucus hipersecretion with FEV 1 decline and COPD morbidity *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5
40. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26 : 1887-94
41. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ;175:32-9
42. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 158-64
43. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factor, prevalence and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.
44. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445-54.
45. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43:167-88
46. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, et al. Decline in NRF2- regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonar disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:592-604
47. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease : molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88
48. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53
49. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40
50. Ferrer M, Selares J, Valencia M, et al. Non invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374: 1082-8

51. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007;4:225-36
52. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009;64:216-23
53. Rodriguez- Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barvera JA, Wagner PD. Ventilation-Perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106: 1902-8
54. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59:992-6
55. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134:808-14
56. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68
57. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420- 8
58. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45
59. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory makers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:893-8
60. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence of characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151-6
61. *Tüberküloz ve torax dergisi* 2004 ;52(1) 52-55
62. Manen V, Bindels E, Ijzermans CJ, et al. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 287-93.
63. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effects of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

- Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N. Eng J Med* 1999; 340 :1941-7
64. International Consensus Conferances in Intensive Care Medicine: Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1) : 283-91
 65. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jan;155(1):386
 66. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581-6
 67. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54
 68. Dodd JW, Hogg L, Nolan J , et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011;66:425-9
 69. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus defination for COPD execarbations *Chest* 2000;117;398S-401S
 70. Celli BR, Barnes PJ. Execarbations of chronic obstructive pulmonary disease . *Eur Respir J* 2007;29:1224-38
 71. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to excecarnation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2010;363:1128-38
 72. 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
 73. Agusti A, Calverley PM, Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the eclipse cohort. *Respir Res* 2010;11:122
 74. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevelance and outcomes of diabetes , hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9

75. 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: randomized controlled trial. *BMJ* 2010;341: c5462
76. Purro A, Appendini L, De Gaetono A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiological determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1115-23
77. Jones P, Tabberer M, Chen W-H. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD assessment test (CATTM) scores. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:42
78. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respiratory Medicine* 2001;348:2059-73
79. Alfa-1 Antitrypsin Deficiency : Memorandum from a WHO meeting . *Bulletin of the World Health Organization* 1997;75:397-415
80. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance : change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33
81. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med*; 2003;348: 2618-25
82. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease . *Thorax* 2001 ;56:880-7
83. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2008;359:2355-65.
84. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:101-24).
85. National Institute for Clinical Excellence (NICE) . Chronic obstructive pulmonary disease .Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care . <http://guidancenice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English> 2010.
86. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and the treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46

87. 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
88. Nouira S,Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5
89. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M,et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 1995; 333:817-22
90. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34
91. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 660-7.
92. İ.Saka Karagöz, Z. Serdar. D-dimer ve Tanısal Önemi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 39 (3) 197-203, 2013.
93. T. Noyan. Klinik Tanı ve Laboratuvar Pratiğinde D-dimer Testi, Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2012; 10(1): 35-40
94. Price LC, Lowe D, Hosker HS, Anstey K, Pearson MG, Roberts CM. UK National COPD Audit 2003: Impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006;61:837-42.
95. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-484.
96. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [practice guideline]. *Eur Heart J* 2008; 29:2276-2315
97. Stein PD, Kayalı F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism 1979 to 1998. *Am J Cardiology* 2004; 93:1197-1199

98. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;102:1243-7
99. Salpeter S, Ormidton T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease . *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD003566
100. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, et al. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland . *Eur J Heart Fail* 2010;12:17-24
101. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012-6
102. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31:204-12
103. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ;166:333-9
104. Stahl RL, David JP, Lacner H. Unrecognized pulmonary embolism presenting as disseminated intravascular coagulation. *Am J Med* 1984;76:772.
105. A. Sarıgül, Ö. Tanyeli. Derin ven trombozunda güncel tedavi yaklaşımları, *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;15(4):316-321
106. C. Öztürk, B. Özalp, Ü. İpeksoy, Ü. Halıcı. Derin ven trombozu tedavisinde yeni bir yöntem: Kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış tromboliz. *Türk Gogus Kalp Damar* 2014;22(4):755-760
107. Ozatli D. D-dimer Laboratuvarından Güncel Pratiğe. 35. Ulusal Hematoloji Kongresi ; 48-50.). (1-4)
108. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994;154:861-6.
109. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.

110. Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, Slosman D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemost* 2001; 86(5): 1156-60.
111. Robetoyre RS, Rodgers GM. Update on selected inherited venous thrombotic disorders. *Am J Hematol* 2001; 68: 256-68.
112. Ş.Tiryaki , H. Eğilmez , A.O. Işık ,İ. Öztoprak, M.Arslan. Alt Ekstremitte Derin Ven Trombozu Tanısında Renkli Doppler Ultrasonografi; C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 22 (3): 131-136, 2000.
113. B. Ugurlu, Ö. Oto, H. Kazaz, O. Dicle, Ü. Açıkkel, E. Hazan. Derin Ven Trombozu Tedavisinde Sistemik Trombolitik Tedavi; GKDC Dergisi 1999; 7: 251-256
114. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, et al. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2007;120(2):281-8.
115. F. Öner, A. Kaya, R. Doğan, N. Numanoglu. Venöz Tromboembolizmde Kalıtsal Risk Faktörleri ;Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003; 51(1): 60-69.
116. S. Uzun, F. Sarıcaoğlu, V. Çeliker. Derin Ven Trombozu; Derleme; Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:853-861.
117. B. Akbulut, M. Tok, H. İ. Uçar, B. Durukan, E. Böke. Sık Görülen Venöz Sistem Hastalıkları: Görülme Sıklığı, Risk Faktörleri Ve Tedavi ; Anatol J Clin Investig 2009;3(1):113-119
118. Quintavalla R, Larini P, Miselli A, Mandrioli R, Ugolotti U, Pattacini C, et al. Duplex ultrasound diagnosis of symptomatic proximal deep vein thrombosis of lower limbs. *Eur J Radiol* 1992;15:32-6.
119. Ö. Gür, S. Gürkan, H. Çakır , D. Özkaramanlı Gür , O. Donbaloğlu , T. Ege. Derin Ven Trombozu Bulunan Hastalarda Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi; Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi: Cilt 37 Yıl 2012
120. Turpie GG, Levine MN, Hirsh J, Ginsberg JS, Cruickshank M, Jay R, Gent M. Tissue plasminogen activator (rt-PA) vs heparin in deep venous thrombosis. Results of a randomized trial. *Chest* 1990; 97: 172S-175S
121. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Miron M.J. D-Dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. *Q J Med* 1997; 90:437-442
122. Greenfield LJ, Cho KJ, Proctor MC, et al: Results of a multicenter study of the modified-hook titanium Greenfield filter. *J Vasc Surg* 1991;14:253-7.

123. Hirsh J, Hoak J. Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Circulation* 1996; 93:2212-2245
124. E. E. Unluer, A.Denizbasi. Pulmoner Emboli Olgularında Tedavi ve Yaklaşım. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 67-72
125. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-1189
126. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism; Section I: Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism as Major Public Health Problems: 2008; page:16
127. Tintinalli Acil Tıp Kapsamlı Bir Çalışma Klavuzu; 7. Baskı ,J. Tintinalli 2011
128. Mehta NJ, Jani K,Khan IA. Clinical Usefulness and Prognostic Value of Elevated Cardiac Troponin I Levels in Acute Pulmonary Embolism. *Am Heart J* 2003;145:821-825
129. Hirsch J. Diagnosis of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1990;65:45-9
130. H. S. Şen, Ö. Abakay. Pulmoner tromboembolide güncel tanı ve tedavi, *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013; 4 (3): 405-410
131. Montreal M, Lafoz E, Ruiz J et al. Upper-extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism: A prospective study. *Chest* 1991;99:280-3
132. S. Berk, O. T. Dogan, S. L. Ozsahin, İ.Akkurt. Pulmoner Tromboemboli Tanısında İki Farklı Klinik Skorlama Yönteminin Karşılaştırılması *Turk Toraks Der* 2008;9:104-8.
133. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac Troponin I Elevation in Acute Pulmonary Embolism is Associated with Right Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1632-1636
134. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
135. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern med* 2001;161:92-7.

136. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
137. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 163S-696S.
138. Kearon C, Kahn SR, Agnelli K, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454-545.
139. Stein PD, Kayalı F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism 1979 to 1998. *Am J Cardiology* 2004; 93:1197-1199
140. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240- 1245
141. Olin JW, Young JR, Graor RA et al. Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary emboli in patients with primary and metastatic brain tumors. *Arch Int Med* 1987;147:2177-9.
142. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, et al. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:7-37
143. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-50.
144. Pulmoner Embolizm Tanı ve Tedavi raporu 2015; *Türk Toraks Dergisi* :55-57
145. Anderson FA, VVheeler H.S. Physician practices in management of venous thromboembolism: A Community- Wide Survey. *J Vasc Surg* 16:707-714, 1992.
146. S.Yılmaz, F. Topçu, H. S. Şen, Ö. Abakay, Z. Yılmaz. Combination of Wells clinical score and high D-dimer levels in the diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (4): 557-562
147. Tatlıcıoğlu T. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve Geleceği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007; 55(3): 303-318
148. Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide or troponin testing followed by echo- cardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112: 1573-1579
149. Richman PB. Simplifying the evaluation of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1400-1402.

150. Fidan A, Tokmak M, Kırıl N, Cömert S.Ş, Saraç G, Salepçi B, Çağlayan B. Bir Sistemik Hastalık Olarak KOAH ile Anemi Birlikteliği. *Solunum* 2012; 14(1):18-26
151. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013;309(22):2353-2361
152. Orhan Z, Köksal N, Gökırmak M, Hacıevliyagil SS, Hasanoğlu HC, Mehmet N, Yıldırım Z. KOAH Akut Alevlenmesinde Oksidatif Stres ve Tedavinin Oksidan-Antioksidan Denge Üzerine Etkisi. *Solunum Hastalıkları* 2003; 14: 5-10
153. Karakurt Z , Altınöz H, Yarkın T. Akut Solunum Yetmezliği Bulunan KOAH Olgularında Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004;4(1):50-56
154. Tudorache E, Oancea C, Avram C, Fira-Mladinescu O, Petrescu L, Timar B. Balance impairment and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2015:10
155. Deveci F, Turgut T, Tuğ T, Kırkıl G, Türkoğlu S, Muz M H. KOAH'lı Olgularda Kardiyak Troponin Düzeyleri. *Toraks Dergisi* 2006; 7(2): 95-100
156. Terzano C, Romanı S, Contı V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18: 2908-2917
157. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, Parker KO, Scanlon PD, Asirvatham SJ, Brady PA, Rihal CS. Relation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Atrial and Ventricular Arrhythmias. *The Journal of American Cardiology* 2004; 114-2 : 272-277
158. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (2015) 10:24
159. İzbudak E, Karabıyıkoglu G. Pulmoner Arter Hipertansiyonu Olan KOAH Olgularında Sağ ve Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(4): 443-450
160. Coşkun B, Kırkıl G, Muz M H, Yıldız M, Özbay Y. Submasif Pulmoner Tromboemboli Olgularında Sağ Ventrikül Disfonksiyonunu Saptamada Beyin Natriüretik Peptid ve Kardiyak Troponin I'nın Tanı Değeri. *Turk Toraks Derg* 2012; 13: 163-8

161. Ghobadi H, Fouladi N, Beukaghazadeh K, Ansarin K. Association of High Sensitive CRP Level and COPD Assessment Test Scores with Clinically Important Predictive Outcomes in Stable COPD Patients. *Tanaffos* 2015;14(1):34-41
162. Taylan M, Demir M, Kaya H, Selimoglu Sen H, Abakay O, Carkanat AI, Abakay A, Tanrikulu AC, Sezgi C. Alternations of the Neutrophil-lymphocyte Ratio During the Period of Stable and Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Respir J.* 2015;00:1-7
163. Titova E, Aune MW, Fonn K, Henriksen AH, Asberg A. Neutrophil CD64 Expression as a Diagnostic Marker in Patients Hospitalized with Exacerbations of COPD:A Prospective Observational Study.*Lung* 2015 ; 193(5):717-24
164. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and Inflammation in COPD. *Chest* 2005;127(3):825-9
165. Nowinski A, Kaminski D, Kram M, Korzybski D, Stoklosa A, Gorecka D. Impact of Mild Anemia on Dyspnoea During Exertion and Exercise Tolerance in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(3):200-6
166. Parveen S, Rangreze I, Ahmad SN, Mufti SA, Khan SS. Prevalence of Anemia in Patients with COPD and Its Potential Impact on Morbidity of COPD Patients. *International Journal of Clinical Medicine* ,2014;5:452-458
167. Yurdakul AS, Hoca NT, Çimen F, Ünsal E, Tüfekçioğlu O, Eryılmaz T, Şipit T, Atıkcın Ş. KOAH ve Kor Pulmonaleli Hastalarda Kardiyak Troponin I Düzeyi. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2005;6(3):93-6
168. Erdoğan MÖ, Güloğlu C, Orak M, Üstündağ M, Şenyiğit A. Elevated Troponin Levels in Acute Exacerbation of COPD. *JAEM* 2013; 12: 130-3
169. Haliloglu B, Aksungar FB, Celik A, Ilter E, Coksuer H, Ozekici U. Negative correlation between D-dimer and homocysteine levels during pregnancy and the postpartum period :a prospective study. *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology.* 2010;153(1):23-26
170. Tetik K, Danışman N. İntrauterin Gelişme Geriliğinde ve Normal Fetal Gelişimde Gebe Serumlarında D-Dimer ve Fibrinojen Düzeylerinin Karşılaştırılması. *The Journal of Gynecology - Obstetries and Neonatology* 10 (37): 1522-1527 2013

171. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *BLOOD*, 2009;113: 2878-2887
172. Lee AYY, Julian JA, Levine MN, Weitz JI, Kearon C, Wells PS, Ginsberg JS. Clinical Utility of a Rapid Whole-Blood D-Dimer Assay in Patients with Cancer Who Present with Suspected Acute Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med* 1999;131:417-423
173. Bick RL, Jakway J, Baker Jr. WF. Deep Vein Thrombosis: Prevalence of Etiologic Factors and Results of Management in 100 Consecutive Patients. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18(2): 267-274
174. van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. Gene-Gene and Gene-Environment Interactions Determine Risk of Thrombosis in Families with Inherited Antithrombin Deficiency. *Blood*, 1999;94(8): 2590-2594
175. Ford ES, Cunningham TJ, Mannino DM. Inflammatory markers and mortality among US adults with obstructive lung function. *Respirology* 2015;20(4): 587–593
176. Arslantaş N, Uğurman F, Üçoluk GÖ, Samurkaşoğlu B. KOAH'lı hastalarda plazma fibrinojen ve D-dimer düzeyleri. *Solunum Hastalıkları* 2000; 11: 35-40
177. Cesur MT, Solmazgül E, Kardeşoğlu E, Ardıç N, Özmen N, Pekkaçalı Z, Narin Y, Küçükardal Y. Pulmoner Tromboemboli ve Derin Ven Trombozu Tanısında D-Dimer Testinin Önemi. *Nobel Med* 2005; 1(2): 24-27
178. Fruchter O, Yigla M, Krame MR. D-dimer as a Prognostic Biomarker for Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation *The American Journal of the Medical Sciences*, 2015;349(1): 29–35
179. Wang S, Chen Y, Ren W, Zhu CD, Li CY, Zhou Q, Ji HY. Effect of Qi Benefiting Blood Activating Method on Plasma Fibrinogen and D-dimer in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2015 May;35(5):537-40.
180. Canbakan S, Akıncı E, Çapan N, Gülhan M, Ertürk A, Dadalı Y. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmelerinde Pulmoner Tromboemboli Oranı. *Solunum Hastalıkları* 2006; 17: 155-160
181. Shapira-Rootman M, Beckerman M, Soimu U, Nachtigal A, Zeina AR. The Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients Suffering from Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Emergency Radiology* 2015: 22(3); 257-260

182. Yıldırım N, Demir T, Gemicioğlu B, Kıyan E, Oğuzölgen K, Polatlı M, Saryal S, Sayiner A, Yorgancioğlu A, Bavbek S, Çelik GE, Günen H, Mungan D, Şen E, Türктаş H, Yıldız F. KOAH ve Astımda Atak. *Tuberk Toraks* 2015;63(2):111-131
183. Akpınar EE, Hoşgün D, B Doğanay, Ataç GK, Gülhan M. Should the cut-off value of D-dimer be elevated to exclude pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD? *J Thorac Dis.* 2013 Aug; 5(4): 430–434.
184. Chen WJ, Lin CC, Lin CY, Chang YJ, Sung FC, Kao CH, Yeh JJ. Pulmonary embolism in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *COPD.* 2014 Aug;11(4):438-43



EKLER**Ek-1****ACİL SERVİSE KOAH ATAK İLE BAŞVURAN HASTALARDA LABORATUVAR
PARAMETRELERİNİN YORUMLANMASI**

Ad- Soyad:		Mesleği:			
Yaş:		İkamet :	Kırsal	Şehir	
Cinsiyet:		Kaç yıldır KOAH hastası :			
Sigara içiyormu :	Evet	Hayır	Bırakalı kaç yıl olmuş:		
Boy :	cm	Kilo:		kg	
Tanımlı Ek Hastalıkları :					
İlaçlarını düzgün kullanıyor mu ?		Evet		Hayır	
Arteriel Kan Gazı:	pH:	PO2:	PCO2:	SO2:	HCO3:
Kalp Hızı :		İmmobilizasyon (son 1 ay):		Aktif Malignite:	
Hemoptizi:		DVT öyküsü:		DVT şüphesi :	
Tek bacak ağrısı :		Tek bacak ödemi:		PTE öyküsü:	
Yakın zaman (1 ay) cerrahi öyküsü:		En olası tanı PTE mi?:			
WELLS :		GENOVA:			
Hb:	Htc:	Neu:	MPV:	Wbc:	
Fibrinojen:	Troponin:	CRP:	Di-dimer:	INR:	
BUN:	Cr:	Na:	K:	Ca:	Cl:
EKG yorumu:		AF :	Var	Yok	
EKO:	PAB:	EF:			
SFT değeri: (Göğüs hast yapacak aynı gün) :					
Doppler USG:	DVT :	Var	Yok		
Pulmoner BTA:	PTE:	Var	Yok		
Sonuç:	Yatış	Taburcu	Ex		