



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ATAKTA
PROKALSİTONİN'İN DEĞERİ**

Dr. Ahmet Cemal PAZARLI

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2010



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT
ATAKTA PROKALSİTONİN'İN DEĞERİ**

Dr. Ahmet Cemal PAZARLI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Handan İNÖNÜ

TOKAT

2010

TEŞEKKÜR

Üniversitemiz rektörü ve kıymetli hocam Prof. Dr. Zehra SEYFİKLİ'ye, tezimin planlanma aşamasından sonuçlandırılmasına kadar geçen tüm evrelerinde yardımlarını esirgemeyen ve büyük desteğini gördüğüm tez hocam Yrd. Doç. Dr. Handan İNÖNÜ'ye, uzmanlık eğitimim boyunca bana emekleri geçen, kendilerinden çok şey öğrendiğim hocalarım; Yrd. Doç. Dr. Ayşe YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Sibel DORUK, ve Yrd. Doç. Dr. İ. Serhat ÇELİKEL'e, istatistik çalışmalarını yürüten Yrd. Doç. Dr. İlker ETİKAN'a, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım; Dr. Hüsamettin SAZLIDERE, Dr. Hasibe YEMENİCİ, Dr. Deniz ÇELİK, Dr. Fadime DURAN YÜCESOY ve Dr. Savaş GEGİN'e, ayrıca tezimin yazılış sürecinde ve hayatımda özveri ile bana destek olan sevgili eşime, mutluluk kaynağım olan oğullarıma ve aileme teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), geri dönüşümü olmayan hava yolu kısıtlılığı ile karakterize, ölüm ve sağlık yoksunluğu yaratan önemli sebeplerden biridir. Büyük oranda önlenebilir olmasına rağmen, hastalık başladıktan sonra tedavisi zor ve mali yükü oldukça ağırdır. Hastalığın seyri boyunca gözlenen akut ataklar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ataklar; hastaların sağlık durumunu kötüleştirmekte, hastalığın ilerlemesini hızlandırmakta ve sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır. Ayrıca, solunum yetersizliği geliştiğinde ölüme yol açabilmesi nedeni ile de hayati önem taşır. Akut atak saptanan KOAH hastasının hangi koşullarda tedavi edileceğine karar verirken, atağın ağırlık derecesinin belirlenmesi gerekir. Değerlendirmede kullanılacak parametreler ve hastaneye yatış endikasyonları ulusal ve uluslararası klavuzlarda belirtilmiştir.

Çalışmamızda, KOAH akut atak ve stabil dönemdeki olgularda prokalsitonin (PCT) düzeyleri incelenerek, bu parametrenin KOAH hastalarında atak varlığının ve ağırlığının belirlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca PCT düzeyleri ile KOAH evresi, solunum fonksiyon testi (SFT), arter kan gazı (AKG) ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki incelendi. Akut atakta (çalışma grubu) 68, stabil dönemde (kontrol grubu) 50 olmak üzere toplam 118 KOAH tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubuna posteroanterior akciğer grafisi, hemogram, CRP, sedimentasyon hızı, AKG analizi, SFT ve serum PCT düzeyi ölçümleri, kontrol grubuna ise SFT ve PCT analizleri yapıldı.

Çalışma ve kontrol gruplarındaki olgular yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. Çalışma ve kontrol grubu, inflamasyonu gösteren parametreler olan CRP, sedimentasyon hızı, enfeksiyon belirteçleri olan lökosit sayısı, nötrofil % değeri ve PCT açısından karşılaştırıldığında, çalışma grubundaki tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Atak tiplerine göre olgular üç grupta incelendi (tip1, tip2, tip3). PCT düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark gösterdi. Atak ağırlığına göre gruplar hafif ve orta/ağır atak olarak iki alt gruba ayrıldığında, PCT düzeylerinin orta/ağır atak alt grubunda anlamlı yüksekti. Hastaneye yatış

endikasyonu olan ataktaki olgular, NIMV tedavisi endikasyonu olan ve olmayan olarak iki alt gruba ayrıldığında, PCT düzeyleri alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı. PCT düzeyi, normal üst sınırının beş katı baz alınarak incelendiğinde, hospitalize edilen ve NIMV endikasyonu olan olguların %80'inde PCT >0.25 ng/ml olduğu görüldü ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. Korelasyon analizinde PCT düzeyleri ile CRP, sedimantasyon hızı, WBC ve nötrofil % değeri arasında pozitif yönde, AKG parametrelerinden pH ve pO₂ arasında negatif, pCO₂ ile pozitif yönde, SFT parametrelerinden FVC ve VC ile negatif yönde anlamlı ilişki izlendi.

Sonuç olarak ataktaki KOAH hastalarında PCT düzeylerinin hastaneye yatış endikasyonu olan orta/ağır atak grubunda ve NIMV tedavi endikasyonu olanlarda anlamlı derecede yüksek tespit edilmesi, bu parametrenin yalnızca atak tanısında değil tedavinin belirlenmesinde de yol gösterici olabileceğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: akut atak, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, prokalsitonin

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), an irreversible disease characterized by airway restriction, is an important cause of sickness and death. Although it is mostly preventable, after onset of illness, its treatment is difficult and financial burden is quite heavy. The acute attacks observed during the disease course are important causes of morbidity and mortality. These attacks deteriorate the health status of patients, accelerate the disease progression and increase the health burden. Moreover, it has vital significance since it may cause death if respiratory deficiency develops. When making the decision on the treatment modalities in acute COPD attack determined patients, the degree of severity of the attack should be evaluated. The parameters for evaluation and the hospitalization indications have been pointed out in national and international guidelines.

In our study, by investigating the procalcitonin (PCT) levels in COPD patients during acute attacks and stable periods, we aimed to evaluate if this parameter can be used in COPD patients in determining the presence and severity of the acute attacks. Furthermore, the association of PCT levels with COPD stage, pulmonary function tests (PFTs), arterial blood gases (ABG) and the laboratory parameters were assessed. A total of 118 COPD patients, 68 with acute attack (study group) and 50 in the stable period (control group), were included in the study. The study group underwent postero-anterior chest X-Rays, hemogram, CRP, sedimentation rate, ABG, PFTs and serum PCT analyses, while in the control group, PFTs and serum PCT analyses were performed.

Cases in the study and control groups were similar in age and gender. When the study and control groups were compared, the markers of inflammation including CRP, sedimentation rate and the markers of infection including leukocyte count, % of neutrophils and PCT levels were statistically significantly higher in the study group. The cases were evaluated in three groups according to the type of attack (type 1, type2, type3). There were significant difference in PCT levels between three groups. Study group were divided into two subgroups according to the severity of attacks as mild or moderate/severe, PCT levels were significantly higher in the

moderate/severe subgroup. Cases with attack whom hospitalization had been indicated, were divided into two subgroups in regard to indication of NIMV treatment or not, PCT levels were significantly different between subgroups. When PCT level was evaluated as five times higher than its normal upper limit, in 80% of hospitalized patients with NIMV indication, PCT was higher than 0.25 ng/ml and the result were statistically significant. In the correlation analysis, PCT levels were positively correlated with CRP, sedimentation rate, WBC and percentage of neutrophils, while the parameters of ABG were negatively correlated with pH and pO₂ and positively correlated with pCO₂ and negatively correlated with PFTs parameters of FVC and VC.

In conclusion, it can be thought that, in COPD patients with attack, the mild/severe attack group, who needed hospitalization and had NIMV treatment indication, had significantly higher PCT levels, and so this parameter may be a guide not only diagnosing attacks and also determining treatment.

Key words: acute attack, chronic obstructive pulmonary disease, procalcitonin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar	xii
ŞEKİLLER	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patogenez ve İnflamasyon	6
2.1.4. Tanı ve Evreleme	9
2.1.4.1 Solunum fonksiyon testi	9
2.1.4.2 Arter kan gazı analizi	12
2.1.4.3 Evreleme	12
2.2. KOAH'da Akut Atak	13
2.2.1. Atak Tanımı ve Epidemiyoloji	13
2.2.2 Atak Nedenleri	14
2.2.2.1.Trakeobronşiyal enfeksiyonlar	15
2.2.3. Atak Tedavisi	16
2.2.3.1. Atakta Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Kullanımı	18
2.3. Akut Faz Yanıtı	19
2.4. Prokalsitonin	20
2.4.1. Biyokimya	20
2.4.2. Fizyoloji	22
2.4.3. Klinik Durumlarda Prokalsitonin	23
2.4.4. Akciğer Hastalıklarında Prokalsitonin	25

3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Olguların Seçimi	27
3.2. Prokalsitonin Ölçümü	27
3.3. Solunum Fonksiyon Testi	28
3.4. Arter Kan Gazı Analizi	28
3.5. Atak Kliniğinin Değerlendirilmesi	29
3.6. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	39
6. KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

A-aDO ₂	: Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti
AKG	: Arter kan gazı
ANCA	: Antinötrofil sitoplazmik antikor
ASY	: Akut solunum yetmezliği
ATS	: American Thoracic Society
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BTS	: British Thoracic Society
CRP	: Serum C-reaktif protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELFA	: Enzim Linked Floresan Assay
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ERS	: European Respiratory Society
FEV1	: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FEF ₂₅	: Zorlu vital kapasitenin %25'indeki zorlu ekspiratuar akım hızı
FEF ₅₀	: Zorlu vital kapasitenin %50'indeki zorlu ekspiratuar akım hızı
FRC	: Zorlu rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu vital kapasite
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HCO ₃	: Bikarbonat
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
KOAH	: Kronik Obsrükatif Akciğer Hastalığı
LTB4	: Lökotrien B4
MMEF	: Zorlu vital kapasitenin %25 ile 75'i arasındaki ortalama ekspiratuar akım hızı
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrome
PCT	: Prokalsitonin
PEEP	: Ekspirasyon sonu pozitif basınç
PEF	: Zirve ekspiratuar akım

pCO ₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
pO ₂	: Parsiyel oksijen basıncı
pH	: Power of Hydrogen
PNE	: Pulmoner nöroendokrin
RV	: Rezidüel volum
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
SatO ₂	: Oksijen Saturasyonu
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SLE	: Sistemik lupus eritematozis
TLC	: Total akciğer kapasite
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü- α
VC	: Vital kapasite
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
V/Q	: Ventilasyon /perfüzyon

TABLULAR

<u>Tablolar</u>	Sayfa
Uluslararası KOAH Evrelemeleri	13
KOAH atak nedenleri	15
Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	30
Hasta grubunun atak tiplerine göre dağılımı	31
Hasta ve kontrol grubunda inflamasyon ve enfeksiyon belirteçleri	32
Atak tiplerine göre PCT düzeyleri	33
Atak ağırlığına göre PCT düzeyleri	33
Hasta grubunda KOAH evrelerine göre PCT düzeyleri	34
PCT düzeyi ile AKG parametreleri arasındaki ilişki	35
PCT düzeyi ile SFT parametreleri arasındaki ilişki	36
PCT ile enfeksiyon ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki	37

ŞEKİLLER

<u>Sekiller</u>	Sayfa
KOAH inflamasyonunda yer alan hücre ve mediyatörler	7
Spirometrik testlerin değerlendirilmesinde algoritma	11
KOAH atakda hastaneye yatış endikasyonları	17
Prokalsitonin amino asit dizilimlerinin şematik görünümü	21
Hasta ve kontrol gruplarında PCT düzeylerinin karşılaştırılması	32
NIMV endikasyonu olan ve olmayanlarda PCT düzeylerinin karşılaştırılması	34
PCT ile pH arasındaki ilişki	35
PCT ile FVC arasındaki ilişki	36
PCT ile CRP arasındaki ilişki	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir hastalık olup, hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ile gazlara karşı akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. Günümüzde KOAH'a ilişkin yeni bir anlayış da, KOAH'ın; hastalığın şiddetini ve mortalitesini etkileyebilen, önemli akciğer dışı etkiler ve komorbiditeler ile seyreden sistemik bir hastalık olduğudur (1).

Hekimlerin, hastalığın erken tanısı ve etkin tedavisi konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları ve KOAH'lı hastaların düşük sosyokültürel koşulları, hastalığın uzun süredir ihmal edilmesine yol açmıştır. Gelecek on yılda, KOAH prevalansında ve mortalitesinde artış beklenmektedir (2).

Ülkemizde sigara içme alışkanlığının giderek yaygınlaşması, KOAH tanısının temelini oluşturan spirometrik testlerin sağlık kuruluşlarımızda az kullanılması, hastalığın tanı ve tedavisi konusunda gözlenen ciddi yetersizlikler, KOAH'ın Türkiye açısından da ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu düşündürmektedir.

Son yıllarda KOAH'ın tanı ve tedavisi konusunda birçok ulusal ve uluslararası tanı-tedavi rehberi yayınlanmıştır. Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society, ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society, ERS) 2004'de KOAH kılavuzları yayınlamıştır (3). Bir başka uluslararası kılavuz da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, (GOLD) tarafından yayınlanmıştır ve her yıl güncellenmektedir (4). Rehberlerin tümünde vurgulanan, hastalığın erken dönemde tanısı ve etkin bir şekilde tedavi edilmesidir. Erken tanı ile hastaların sigarayı bırakmaları ve zararlı mesleki ortamdan uzaklaşmaları sağlanabilir ve böylece hastalığın ilerlemesi durdurulabilir. Etkin bir tedaviyle de hastaların semptomları, hastalığın alevlenme sıklığı azaltılabilir ve yaşam kalitesi yükseltilebilir. Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu, KOAH'lı hastaların izlenmesini üstlenen hekimlere, bilimsel kanıtlara dayalı bir KOAH tanı-tedavi rehberi sunmaktadır.

KOAH seyri esnasında semptomların kötüleşmesi ile karakterize olan ataklar, sık görülen klinik durumlardır. KOAH atağı nefes darlığında, balgam üretiminde ve balgam pürülansında artış epizotları olarak kabul edilir (5). Ataktaki bir KOAH hastasında ilk değerlendirmede atağın şiddetine ve hangi şartlarda tedavi edileceğine karar vermek gerekir. Atakların bir kısmı hafiftir ve evde tedavi edilebilir; ancak atakların bir bölümünde hastanede veya yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış gerekebilir (6). Akut atak saptanan KOAH hastasının hangi koşullarda tedavi edileceğine karar verilirken, atağın ağırlık derecesinin veya şiddetinin belirlenmesi gerekir. Akut atak kuşkusunda ve atağın şiddetinin belirlenmesinde değerlendirilmesi gerekenler; semptomlar, muayene, laboratuvar bulguları ve hastaneye yatış endikasyonlarıdır. En sık görülen atak nedenleri trakeobronşiyal enfeksiyonlar (özellikle bakteriyel ve viral) ve hava kirliliğidir (1,7). Atak tedavisinin etkinliği açısından nedeni saptamak önemli olmakla birlikte, şiddetli atakların yaklaşık %30'unda neden bulunamaz (1,8,9).

Yeni bir belirteç olan prokalsitonin (PCT)'in serum düzeyi özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda belirgin bir biçimde artarken, viral enfeksiyon ya da otoimmün inflamasyonda değişmemektedir (10,11). KOAH ataklarında yapılan çalışmalarda, alt solunum yolu enfeksiyonu ile olan bakteriyel ataklarda prokalsitonin düzeyinin yükseldiği ve antibiyotik tedavisinden sonra normal düzeylere döndüğü görülmüştür.

Bu çalışmada amacımız, KOAH'da akut atak ve stabil dönemdeki olgularda, prokalsitonin düzeyinin KOAH hastalarında atak varlığının ve atak ağırlığının belirlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmesidir. Ayrıca prokalsitonin düzeyleri ile KOAH evresi, solunum fonksiyon testi (SFT), arter kan gazı (AKG) ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1 Tanım

KOAH terimi kronik hava akımı kısıtlaması ile seyreden ve sık rastlanan klinik bir antiteyi tanımlar. KOAH ATS/ERS'nin tanımına göre; "tam olarak geri dönüşümlü olmayan havayolu kısıtlılığı ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur. Havayolu kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partiküllere ve gazlara karşı verdiği anormal bir inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. Primer olarak sigara içimi buna neden olmaktadır. Her ne kadar KOAH akciğerleri etkilemekteyse de aynı zamanda önemli sistemik sonuçlara da neden olur." GOLD'un tanımına göre KOAH; "hastalığın şiddetine katkıda bulunabilecek önemli akciğer dışı etkileri de olan önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalık durumudur. Pulmoner bileşeni tam olarak geri dönüşümlü olmayan bir havayolu kısıtlılığı ile karakterizedir. Havayolu kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partiküllere veya gazlara karşı verdiği anormal bir inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir." (4). Tanımlarda görüldüğü gibi, hava yolu kısıtlılığının genellikle ilerleyici olduğu ve tam bir geri dönüşün olmadığı, bu inflamatuvar hastalığın önlenemezliği ve tedavi edilebilirliği vurgulanmakta, zararlı partiküllere veya gazlara maruz kalmanın yanısıra sistemik veya akciğer dışı etkilerden de söz edilmektedir. KOAH'ın ana bileşenleri kronik bronşit ve amfizemdir (12).

Kronik bronşit "bronş sekresyonlarında ekspektorasyona neden olacak kadar, kronik veya tekrarlayan bir artışın bulunması" olarak tanımlanmaktadır. Sekresyonlar birbirini takip eden iki yıl, yılda en az üç ay boyunca günlerin çoğunda mevcuttur ve başka bir pulmoner veya kardiyak nedene bağlanamaz. Havayolu kısıtlılığının bulunmadığı durumlarda da hipersekresyon ortaya çıkabilir. Amfizem ise, "anatomik

olarak, belirgin bir fibrozis olmadan terminal bronşiyollerin distalindeki hava keselerinin kalıcı ve tahrip edici genişlemesi” şeklinde tanımlanmaktadır (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH’ın prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi hakkındaki bilgilerin çoğu gelişmiş ülkelerden elde edilmektedir. Bu ülkelerde bile KOAH ile ilgili doğru epidemiyolojik verileri toplamak zor ve pahalıdır. Prevalans ve morbidite verileri KOAH’ın toplam yükünü, gerçekte olduğundan daha düşük gösterir, çünkü hastalık klinik olarak belirgin hale gelinceye kadar genellikle teşhis edilememektedir. KOAH’ın kesin olmayan ve değişken tanımlamaları da gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hastalığın morbidite ve mortalitesinin boyutlarının belirlenmesini güçleştirmektedir. Mortalite verileri de KOAH’ı gerçekte olduğundan daha az önemli bir ölüm nedeni olarak göstermektedir. Çünkü hastalık ölüm nedeni olmaktan çok, ölümden rol oynayan bir neden olarak bildirilmekte veya hiç bildirilmemektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Dünya Bankasının desteği ile yapılan Küresel Hastalık Yüğü Çalışması’nda 1990 yılında tüm dünyada KOAH prevalansı erkeklerde 9.34/1000, kadınlarda da 7.33/1000 olarak bildirilmiştir (14). Ancak bu tahminler tüm yaş gruplarını içermekte ve ileri yaşlardaki gerçek KOAH prevalansını olduğundan daha düşük olarak öngörmektedir. Semptomlar ile hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti arasındaki ilişki zayıf olduğundan hastalığın prevalansını saptamak zordur. KOAH hastalarının yaklaşık %25’inin bir sağlık kuruluşunca bilindiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. ABD’de 1996’da 16 milyon KOAH bildirilmiştir, ancak gerçek sayının 30-35 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (15). Son yıllarda Avrupa’nın çeşitli ülkelerinde yapılan, hava akımı obstrüksiyonunun spirometre ile saptandığı genel toplumu temsil eden çalışmalar KOAH prevalansının yetişkinlerde yaklaşık %9 olduğunu ortaya koymuştur (16,17). Güney Amerika’da 5 ayrı ülkeye ait 5 ilde yapılan 2001-2004 yıllarını kapsayan PLATINO çalışmasında KOAH prevalansı 40 yaş üstü nüfusda en düşük %7,8 (Mexico City’de), en yüksek %19,7 (Montevideo’de) bulunmuştur (18).

Sağlık Bakanlığı’nın 1965-1997 yılları verilerine göre; KOAH, hastanelerde gerçekleşen en yaygın ölüm nedenleri sıralamasında 11. sırada yer almaktadır (19).

Türkiye’de KOAH gelişiminde sigara içimine ek olarak, ısınma ve yemek pişirme amacıyla tezek ve odun sobası kullanımı, keten kenevir işçiliği ve asbestle karşılaşmanın rolü konusunda çalışmalar devam etmektedir. Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütü’nün 2000 yılında yürüttüğü bir çalışmada KOAH Türkiyede 3. ölüm nedeni olarak bulunmuştur. Bu tüm ölümlerin %5.8’ini oluşturmaktadır. Hastalık erkeklerde 3. ölüm nedeni (tüm ölümlerin %7.8’i) kadınlarda ise 5. ölüm nedenidir (tüm ölümlerin %3.5’i) (20). Bu veriler ülkemizde her yıl yaklaşık 26 bin kişinin KOAH nedeniyle hayatını kaybettiğini göstermektedir. Adana ilinde 2004 yılında yapılan bir çalışmada da 40 yaş üstü popülasyonda KOAH prevalansı %19.2 (erkeklerde %29.3, kadınlarda %9.9) olarak bulunmuştur (21).

Morbidite –Mortalite

Mevcut verilere göre KOAH’a bağlı morbidite yaşla artmaktadır ve erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. KOAH hekime başvurma, acil servise başvurma ve hastaneye yatışlardan önemli oranda sorumlu bir hastalıktır. Tüm dünya ülkelerinde giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH ve diğer hava yolu hastalıkları ile ilgili mortalite hızları, ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bu durumun maruz kalınan risk faktörleri, ölüm kayıtları ve kodlamalardaki ülkeler arası yöntem farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. KOAH, ABD’de ölüm nedenleri arasında 4. sırayı alırken, Avrupa ülkelerinde astım ve pnömoni ile birlikte 3. ölüm nedenidir. DSÖ verilerine göre , tüm dünyada 600 milyon KOAH’lı hasta bulunmaktadır ve her yıl KOAH nedeniyle 2.3 milyon kişi ölmektedir. KOAH, 1990’da tüm dünyada en sık görülen 6. ölüm nedeniyken, 2020’de 3. sıraya yükselmesi beklenmektedir (2).

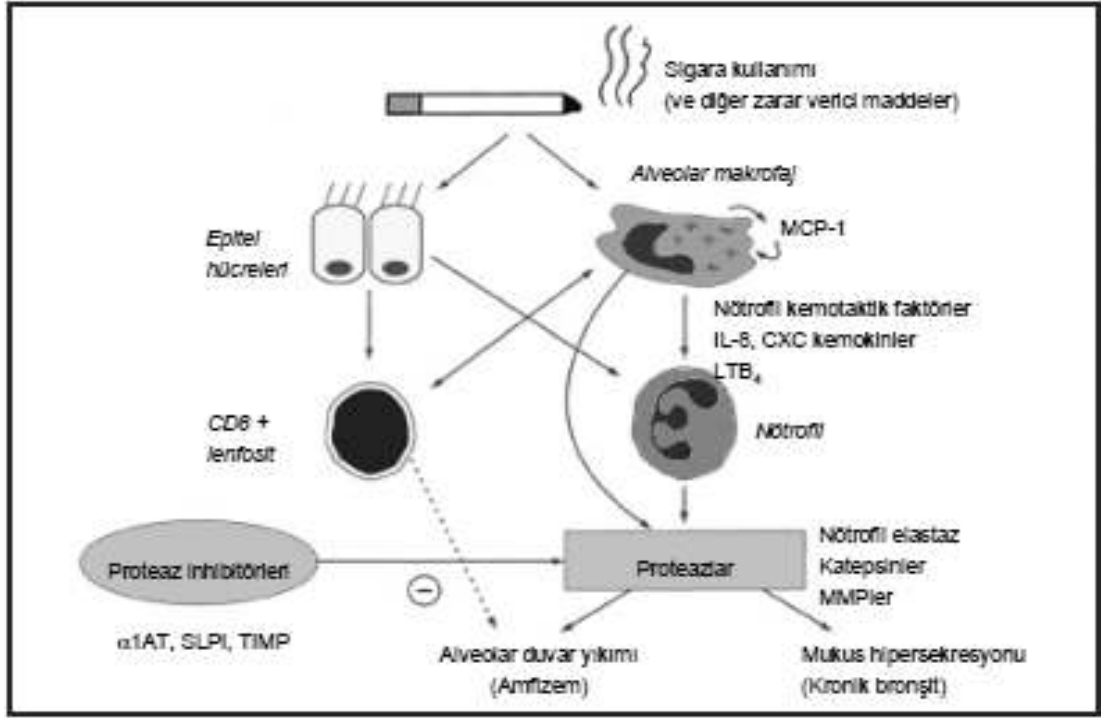
DSÖ verilerine göre KOAH’ta mortalite hızı erkeklerde binde 4.55, kadınlarda binde 4.19’dur. Ülkemizde kesin rakamlar tam bilinmemekle beraber, astım ile birlikte KOAH mortalite oranı Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2.3/100 000 olarak saptanmıştır. Yine aynı yıl içinde yataklı tedavi kurumlarına yatırılan hastaların 127 bininde kronik bronşit, amfizem ve astım tanısı bulunmaktadır ve bu hastalıklar, seçilmiş 150 hastalıktan ölüm nedenleri arasında 11. sırada yer almaktadır (19). Ancak, bu rakamlar ülkemizde KOAH’a bağlı mortalite oranlarını yansıtmaktan çok uzaktır. Bir toplumda KOAH ile ilgili epidemiyolojik veriler bu

toplumdaki sigara içme alışkanlığının yaygınlığı ve yaşlı nüfusun oranı ile yakından ilişkilidir. Sigara içme alışkanlığının artmasına paralel olarak KOAH tüm dünyada yaygınlaşan bir salgın haline gelmektedir.

KOAH, neden olduğu tıbbi harcamalar ve işgücü kaybı nedeniyle tüm ülkelerde ciddi boyutlarda ekonomik ve sosyal yük oluşturmaktadır. ABD'de KOAH'a ikincil doğrudan ve dolaylı maliyetin 1993 yılında 23.9 milyar \$ olduğu, oysa bu değer astımda 12.6 milyar, pnömonide 7.8 milyar ve tüberkülozda 1.1 milyar \$ olduğu bildirilmiştir (22).

2.1.3. Patogenez ve İnflamasyon

KOAH hava yollarının, parankimin ve pulmoner damarların kronik inflamasyonu ile karakterizedir. Makrofajlar, T lenfositler (özellikle CD8+) ve nötrofiller akciğerin çeşitli bölümlerinde artmıştır. Aktive olmuş inflamatuvar hücreler, akciğer yapılarında hasara yol açan ve/veya nötrofilik inflamasyonun sürmesini sağlayan lökotrien B4 (LTB4), interlökin 8 (IL-8), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi bir dizi mediyatör salgılar. İnflamasyona ek olarak, akciğerdeki proteinaz-antiproteinaz dengesi bozukluğu ve oksidatif stresin de KOAH patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1: KOAH inflamasyonunda yer alan hücre ve mediyatörler (23)

Akciğerlerdeki inflamasyon, inhale edilen zararlı gaz ve partiküllere maruziyet sonucu gelişir. Sigara dumanı inflamasyona neden olmasının yanısıra akciğerlerde doğrudan hasar da yapabilir (24,25). Diğer risk faktörleri de benzer şekilde inflamasyonu başlatabilir. Akciğerlerde gelişen bu inflamasyonun daha sonra KOAH gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarında submukozal glandların hiperplazisi ve epitelde goblet hücre sayısının artması sonucu gelişir. Buna ek olarak epitel hücrelerinde atrofi, yerel skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayısında azalma görülür. İç çapı 2 mm'den küçük bronş ve bronşiolardan oluşan periferik hava yollarında, müköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında enflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve düz kas hipertrofisi meydana gelir. Bu değişiklikler, hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olarak lümen daralmaya yol açmakta ve hava yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunmaktadır. KOAH'da küçük hava yollarında ve kısmen büyük hava yollarındaki inflamasyondan T lenfositler (CD8+), nötrofiller ve makrofajlar sorumludur. KOAH ataklarında inflamasyona eozinofiller de katkıda bulunmaktadır (23).

KOAH'da akciğer parankiminde gözlenen temel değişiklik amfizemdir. Amfizem alveol duvarlarının enzimatik hasara uğramasıyla gelişir. Sentrasiner amfizem terminal bronşiyolden başlar, panasiner amfizem ise daha yaygın hasar ile seyreder. Genişleyen hava boşlukları bülleri oluşturur. Amfizem sonucu elastik geri çekilimin azalması ya da kaybı hava yolu obstrüksiyonuna yol açar. Havayolları ekspirasyonda erken evrede kapanır. KOAH'da küçük havayolları obstrüksiyonu ve amfizem bir arada bulunmakla birlikte çoğu hastada amfizemin, bronşiyol-alveol bağlantılarının kaybına yol açarak kronik havayolu obstrüksiyonuna zemin hazırlayan en önemli mekanizmayı oluşturduğu görülmektedir (26). KOAH'da akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın erken dönemlerinde başlayan damar duvar kalınlaşması ile karakterizedir. İntimadaki kalınlaşma ilk yapısal değişikliktir. Bunu düz kasta artış ve damar duvarının inflamatuvar hücrelerce infiltrasyonu izlemektedir. KOAH ilerledikçe düz kas, proteoglikan ve kollajen miktarının artmasıyla damar duvarı daha da kalınlaşır.

KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava yolu obstrüksiyonu, ekspiratuvar akım hızında azalmaya, ventilasyon dağılımı ve gaz değişiminde bozulmaya ve akciğerlerde aşırı havalanmaya neden olur. Ekspiratuvar akım hızındaki azalma üç farklı mekanizmayla gelişmektedir. Bunlar akciğerin elastik geri çekilme özelliğindeki kayıp (amfizem), hava yolu direncinde artma (küçük hava yolu hastalığı) ve hava yollarının kollabe olma eğilimindeki artıştır.

KOAH'ta hava akımını etkileyen patolojik değişikliklerin çoğu akciğerde düzenli bir dağılım göstermez. Kronik bronşitte hava yolu darlığının yeri düzensiz bir dağılım gösterirken, amfizematöz lezyonların şiddeti de bölgelere göre farklılık gösterir. Bu durum ventilasyonun tüm akciğerde benzer bir dağılım göstermemesine ve bazı akciğer bölgelerinin diğerlerine göre daha az ventile olmasına yol açar. Daha şiddetli etkilenen bölgeler, belirli bir soluk süresinde yeterince boşalamadıklarından bu bölgelerde hava tutulması (dinamik hiperinflasyon) görülür, ve yine bu bölgelerde ekspirasyon sonu pozitif basınç (intrensek PEEP) gelişir. Nitekim, KOAH'ın tüm aşamalarında gaz değişimini bozan ve arteriyel hipoksemi gelişimine yol açan temel mekanizma ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir (1).

Kronik hava yolu obstrüksiyonunun en önemli sonuçlarından biri, akciğerlerde aşırı hava birikimidir. Bu durum, RV, FRC ve bazen de TLC'de artışa

neden olur. Akciğerin aşırı havalanması, inspiratuar kasların istirahatteki uzunluğunu kısaltır ve sonuçta bu kasların kontraksiyonda oluşturacakları kuvvetin azalmasına yol açar.

2.1.4. Tanı ve Evreleme

Öksürük, balgam çıkarma, dispne şikayetleri olan veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan bir kişide KOAH düşünülmelidir. Klinik değerlendirmeden sonra KOAH varlığından şüphelenilir ve ardından yapılan basit spirometri ile tanı doğrulanır.

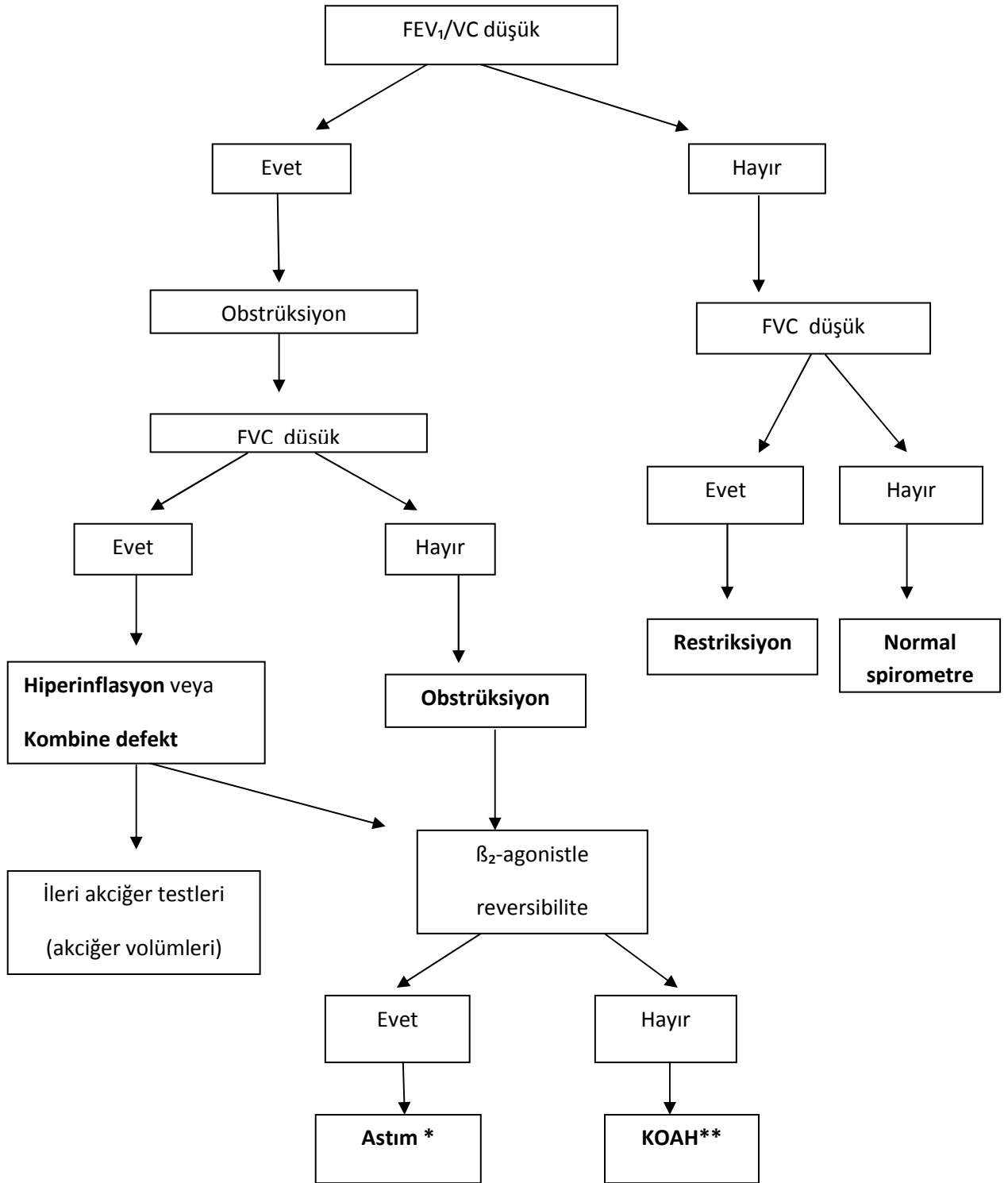
KOAH'da solunum fonksiyon testleri (SFT) hastalığın tanısında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılır.

2.1.4.1. Solunum fonksiyon testi

KOAH'taki en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuar akım hızlarında meydana gelen azalmadır (27). Ekspiratuar akım hızlarında meydana gelen bu azalma spirometrik incelemelerle ayrıntılı olarak gösterilebilir. Bu kısıtlanmanın ortaya konması için zorlu vital kapasite (FVC) manevrası kullanılır. Bu manevra, total akciğer kapasitesi (TAK) düzeyine kadar derin bir inspiriyum yapıldıktan sonra rezidüel volüm (RV) düzeyine kadar hızlı ve zor ekspirasyondan oluşur. Ekspirasyonun erken dönemi (zirve akım hızı-PEFR) efora bağımlıdır. Daha sonra alveollerden ağıza doğru basınç azalması meydana geldiğinden, intratorasik hava yollarındaki basınç, plevral basınca göre azalır. Bunun sonucunda hava yolları dinamik olarak kompresyona uğrar. Bu bölümdeki zorlu ekspiratuar akımlar efordan bağımsız olup akciğerin elastik geri çekilme gücü, hava akımına karşı oluşan direnç ve kompresyona uğrayan hava yollarının elastik özellikleri ile belirlenir (28).

Zorlu ekspirasyon eğrisi üzerinde hesaplanan birinci saniye ekspirasyon volümü (FEV₁) ölçümünün kolaylığı ve değişkenliğinin az olması nedeniyle hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir (29). FEV₁'in azalması hava yolu obstrüksiyonunun tipik bulgusudur

ancak genellikle büyük hava yollarındaki değişmeleri yansıması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir (28). Bu nedenle hafif şiddette KOAH'da FEV₁/FVC oranı duyarlı bir indeks olarak kabul edilirken, orta-ileri dereceli KOAH'da FEV₁ değerinin hava yolundaki kısıtlanmayı daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir. GOLD, KOAH'da hava akımı kısıtlamasının şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV₁'in mutlak değeri ve FEV₁/FVC oranının birlikte değerlendirme zorunluluğu getirmiştir. KOAH'lı hastalarda tipik olarak hem FEV₁ hem de FVC düşüktür. FEV₁/FVC oranının %70'in altında olması ile birlikte bronkodilatör sonrası FEV₁'in beklenen değerinin %80'inin altında olması, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanmasının varlığını gösterir. FEV₁/FVC oranının %70'in altında olması, FEV₁ değeri normal sınırlar içinde kalan hastalarda hava akımı sınırlamasının erken bir göstergesi olarak kabul edilir (30). Şekil 2'de spirometrik testlerin değerlendirilmesine yönelik algoritma görülmektedir.



* Klinik açıdan uygunsa

** Bazen KOAH'ta da reversibilite olabilir

Şekil 2: Spirometrik testlerin değerlendirilmesinde algoritma (24)

2.1.4.2. Arter kan gazı analizi

Hafif KOAH'da pulseoksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu (SatO₂) oksijenasyon konusunda yeterli bilgi verir. Ancak, SatO₂ ≤ %92 olduğunda arteriyel kan gazı (AKG) ölçümüne başvurulur. AKG, orta ve ağır KOAH hastalarının değerlendirilmesinde gereklidir. Atağın ağırlığını belirlemede yardımcıdır. Hiperkapni ve hipokseminin derecesini tespitinde önem taşır.

KOAH'da başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette bir hipoksemi vardır. FEV₁ <%50 oluncaya kadar genellikle hipoksemi görülmez. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir. Her ne kadar AKG ile FEV₁ ilişkili değilse de, FEV₁ <1 litre olduğunda hiperkapni sık görülür. Bu analiz ek mekanik ventilasyon desteği gerekip gerekmeyeceğini gösteren bilgiler verir (31). KOAH atağındaki hastaların %20-47'si hiperkapni ile başvurur (32,33).

2.1.4.3. Evreleme

Standart bir evreleme sisteminin kullanılması, hastalığın izlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır. Böyle bir sistemin epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda, sağlık harcamalarının planlanmasında, prognozun belirlenmesinde ve klinik önerilerin uygulanmasında sayılamayacak kadar çok yararı vardır.

Hastalığın ağırlığını evrelendirmek üzere nefes darlığı, hava akımının sınırlanması ve gaz alışverişindeki anormallikler gibi faktörlerin birlikte değerlendirilmesi idealdir. Ancak, bu faktörler arasındaki ilişkiyi niceliksel olarak tanımlayan hiçbir veri yoktur. Bu hastalarda morbidite ve mortalite ile en ilişkili parametre FEV₁ olduğu için, hastalığın ağırlığı hava yolu obstrüksiyonunun derecesine göre belirlenir. GOLD, hastalığın seyri ve takibinde, basit ve pratik kullanımlı bir sınıflama sistemidir (4). Evrelemede uluslararası tanımlamalar Tablo 2' de gösterildiği gibidir.

Tablo 1: Uluslararası KOAH Evrelemeleri (4,24,29,34,35)

ERS	ATS	TORAKS DERNEĞİ	BTS	GOLD
FEV ₁ Hafif : ≥ %70 Orta: %50-70 İleri: < %50	FEV ₁ Evre I: ≥ %50 Evre II: %35-49 Evre III: < %35	FEV ₁ Hafif : ≥ %70 Orta: %50-70 Ağır: %35-50 Çok Ağır: < %35	FEV ₁ Hafif: %60-79 Orta: %40-59 Ağır: < %40	Evre 0: SFT normal Evre I: FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ > %80 Evre II: FEV ₁ /FVC < %70 %50 < FEV ₁ < %80 Evre III: FEV ₁ /FVC < %70 %30 < FEV ₁ < %50 Evre IV: FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ < %30 veya FEV ₁ < %50 ve kronik solunum yetmezliği

BTS : British Thoracic Society

2.2. KOAH'da Akut Atak

2.2.1. Atak Tanımı ve Epidemiyoloji

Anthonisen'in yapmış olduğu ilk tanımlamadan günümüze değin, KOAH epidemiyolojisi ile ilgili çalışma verilerinin artışına, KOAH tedavisindeki değişikliklere ve gelişmelere paralel olarak farklı alevlenme tanımlamaları yapılmıştır (5).

Henüz herkesin fikir birliğine vardığı mükemmel bir tanıma ulaşılabildiği söylenememekle birlikte, dünya genelinde kabul gören tanımlar vardır (4). ATS, alevlenmelerin tanımının zor olması ve patogenezinin tam anlaşılmasından dolayı çeşitli dernek ve araştırmacıların kendilerine özgü tanımlar yapmasının şaşırtıcı olmadığını bildirmiştir (29). Standart bir atak tanımı, hastaların birinci basamak ve acil servislere başvurularında değerlendirilmelerine yardımcı olacak ve doktorların doğru farmakoterapi ve/veya diğer yaklaşımlarına kılavuzluk edecektir.

Atakların semptomlar bazında tanımlanması ilk kez 1987'de Anthonisen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Buna göre kabul edilen 3 alevlenme kriteri; dispnede, balgam pürülansında ve balgam volümünde artıştır. Stabil KOAH'ın sınıflandırma sistemi olmasına karşın, akut atağı sınıflamaya yönelik standardize olmuş bir sistem yoktur. En bilinen sınıflama sistemi Anthonisen ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan sınıflamadır.

- a) Tip/1 (ağır) atak : Üç semptomun hepsinin varlığı,
- b) Tip/2 (orta) atak : Üç semptomun ikisinin varlığı,
- c) Tip/3 (hafif) atak: Üç semptomdan birisi ve ek olarak son beş gün içinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, başka bir nedeni olmayan ateş, solunum sayısı ve nabız sayısında %20 artış olması olarak tanımlanmıştır (36,37).

2.2.2. Atak Nedenleri

KOAH hastalarında yılda yaklaşık 1-4 kez akut atak görülür. Atakların büyük bir kısmı hafif olup evde tedavi edilebilirse de, ağır atak tedavilerinin hastaneye yatırılarak yapılması daha uygundur. Çok şiddetli ve yaşamı tehdit eden ataklarda hasta doğrudan YBÜ yatırılmalıdır. Atak tedavisi, atak nedenlerinin bilinmesini gerektirir. En sık görülen atak nedenleri trakeobronşiyal enfeksiyonlar (özellikle bakteriyel ve viral) ve hava kirliliğidir (1,7). Stabil bir KOAH olgusunda akut atağı başlatan nedenler Tablo 2 'de gösterilmiştir. Atak tedavisinin etkinliği açısından nedeni saptamak önemli olmakla birlikte, şiddetli alevlenmelerin yaklaşık %30'unda neden bulunamaz (1,8,9).

Tablo 2: KOAH atak nedenleri (24)

Atak nedenleri
Trakeobronşial enfeksiyonlar
Hava kirliliği
Pulmoner emboli
Sağ veya sol kalp yetmezliği
Aritmiler
Pnömotoraks
Düzensiz oksijen kullanımı
İlaçlar (hipnotik, trankilazan, diüretikler)
Reflü ve/veya aspirasyon
Metabolik hastalıklar (diabetes mellitus , elektrolit dengesizlikleri)
Beslenme bozukluğu
Son dönem solunum hastalığı

2.2.2.1. Trakeobronşiyal enfeksiyonlar

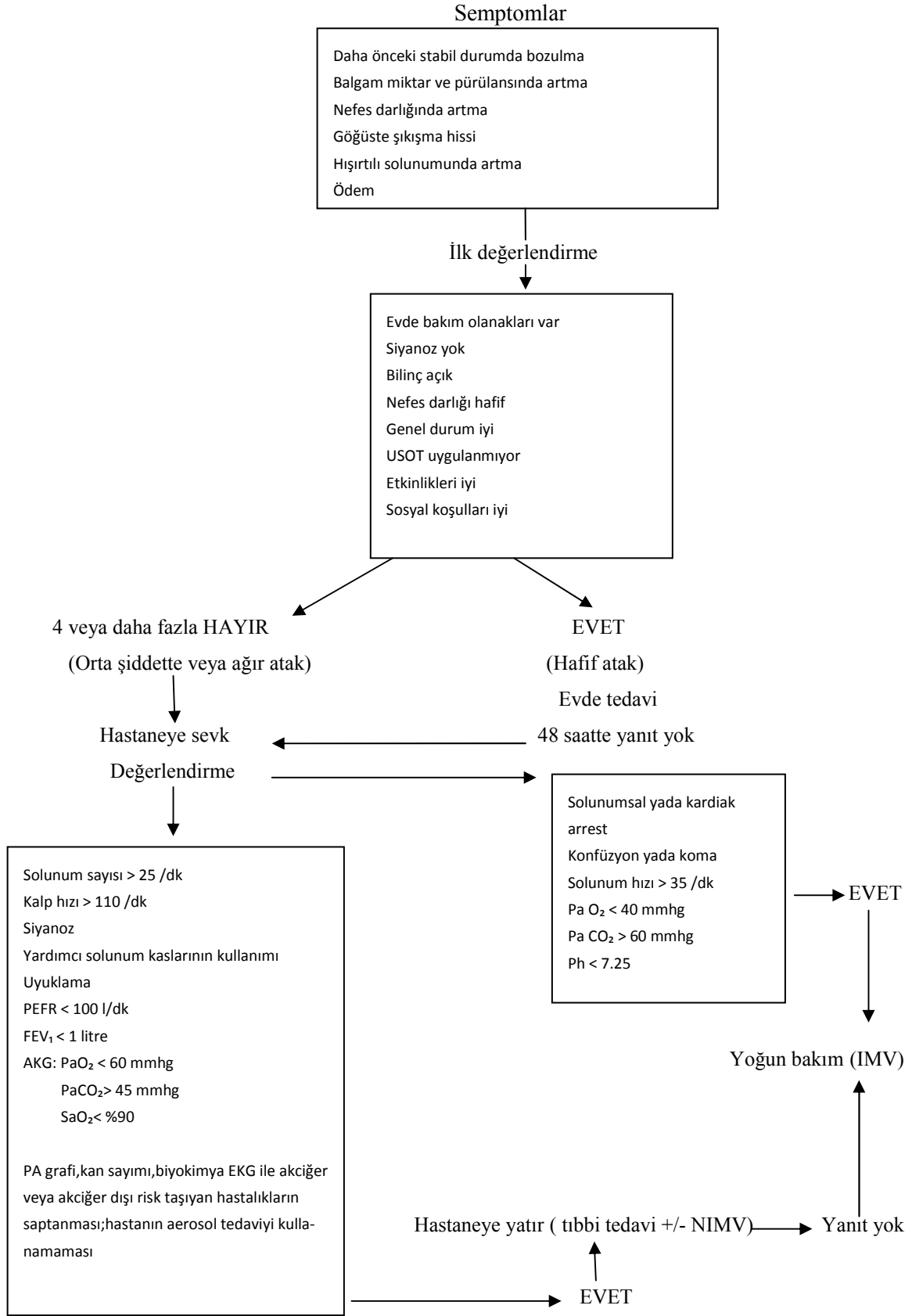
Atakların %50-60'ı enfeksiyon nedenlidir. Sigara dumanına maruz kalmak hava yolu savunma mekanizmalarını hasarlandırır, mukosilier klirensi bozar, mukus viskozitesini artırır. Bunun sonucunda, distal hava yollarında bakteriyel kolonizasyon gelişir. Kolonize olan bakteriler mukus üretimini stimüle eder, epitelyal hücreleri hasarlandırır, siliaların vuru sıklığını azaltır ve immün sistem hücre fonksiyonlarını bozar. Bakteriyel proteazlar lokal immunglobinleri hasarlandırır ve aynı zamanda inflamatuvar hücreleri bu bölgeye toplar. Proteazlar ve toksik oksijen radikalleri epitelyal tabaka hasarını daha da artırır. Bakteriyel kolonizasyon da hava yolunu hasarlandırarak inflamasyonun ve kolonizasyonun daha da yoğunlaşmasına neden olur ve böylece bir kısır döngü meydana gelir (38,39).

Stabil KOAH'lı hastalarda hava yollarının bakteriyel kolonizasyonu nedeniyle infekte ataklar, eksojen bulaşmadan çok savunma mekanizmalarındaki yetersizlik sonucu endojen mikroorganizma artışına bağlanır. Atak dönemi ve stabil dönemdeki hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda, bakteri tespit edilen hasta sayısı 2 kat, kültürlerde bakteri yükü ise 5 kat daha fazla bulunmuştur (40, 41).

İnfeksiyon nedenli atakların %40-50'si bakteriyel, %30'u viral, %5-10'u atipik bakteri kökenlidir; %10-20'sinde birden fazla patojen sorumludur. Bakterilerden en sık saptanan ajanlar *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*'tir (42). Rinovirüsler başta olmak üzere influenza, parainfluenza ve koronavirüsler genellikle alevlenmelerden sorumlu virüslerdir (43,44). Ağır ataklarda Gram negatif enterik bakteriler ve psödomonaslar da infeksiyon etkeni olabilirler (45).

2.2.3. Atak Tedavisi

Akut atak saptanan KOAH hastasının hangi koşullarda tedavi edileceğine karar verilirken, atağın ağırlık derecesinin veya şiddetinin belirlenmesi gerekir. Akut atak kuşkusunda ve atağın şiddetinin belirlenmesinde değerlendirilmesi gereken başlıca semptomlar, muayene ve laboratuvar bulguları ile hastaneye yatış endikasyonları Şekil 3'de verilmiştir (24). Hastanede tedavi için belirlenmiş ideal bir süre yoktur, bu hastaya göre değişir.



Şekil 3: KOAH atakda hastaneye yatış endikasyonları (24)

2.2.3.1. Atakta Nonİnvaziv Mekanik Ventilasyon Kullanımı

KOAH atağı sırasında ortaya çıkan patofizyolojik ve mekanik değişikliklerin anlaşılmasıyla noninvaziv mekanik ventilasyonun (NIMV) atakta kullanımının yararları da anlaşılmıştır. KOAH atağında oluşan inflamasyon, ödem, bronkospazm ve artmış balgam üretimi ile hava yollarında akım kısıtlaması ve dinamik hiperinflasyon; akciğerlerdeki gaz değişimi, solunum mekanikleri ve kardiyovasküler sistemi de içine alacak şekilde olumsuz etkilere yol açmaktadır. Hastalığın şiddeti ne kadar fazlaysa hava yolu kısıtlanmasına neden olan fizyolojik değişiklikler ve akut solunum yetmezliği (ASY) de o kadar fazla olacaktır (46).

Günümüzde NIMV; yararları ve invaziv mekanik ventilasyona (IMV) ait komplikasyonları önlemesi nedeniyle, KOAH ataklarında standart yaklaşım olarak yerini almıştır. Ekspirasyon sonu pozitif basıncı (Oto-PEEP) yenmek için uygulanan PEEP'e ek olarak, inspirasyonun da basınçla desteklenmesi (BiPAP, PEEP + PSV: pressure support ventilation) ile solunum kaslarının yükü azaltılır, buna bağlı olarak da arter kanında parsiyel oksijen basıncı düzeyinde (PaO_2) artma, parsiyel karbondioksit basıncı düzeyinde ($PaCO_2$) azalma, asidozun düzelmesi ile atak sırasında solunum yetmezliğine katkıda bulunan kısır döngü kırılır. KOAH ataklarında ve solunum yetmezliğinde NIMV'nun sağladığı en önemli yarar, solunum kaslarının dinlenmesi ve intrinsek PEEP'i ortadan kaldırarak hava hapsinin azaltılmasıdır. Solunum işini azaltarak oksijenasyonu iyileştiren diğer yararlı etkileri ise, fonksiyonel rezidüel kapasitenin artması, sönmüş alveollerin açılarak şantın azaltılması, sol ventrikül fonksiyonlarının ve kardiyojenik pulmoner ödemde ventilasyon /perfüzyon (V/Q) dengesinin düzeltilmesidir (47).

Son 10 yılda yapılan çalışmalarda KOAH atağına bağlı ASY'de uygulanan NIMV'nun, IMV gereksinimini azaltarak mortalite ve morbiditeyi azalttığı bildirilmiştir (48,49,50). Üstelik NIMV uygulamasının IMV'ye göre daha fazla zaman almadığı, daha pahalı olmadığı ve bakım giderlerinin hem yoğun bakım ünitesinde (YBÜ), hem de YBÜ dışında benzer olduğu ortaya konulmuştur (51,52). NIMV'nin etkinliği ile ilgili çalışmaların çoğu KOAH atağına bağlı gelişen ASY olan hastalarda yapılmış ve günümüzde ilk seçilecek tedavi yaklaşımı olduğu kabul

edilmiştir. Ayrıca bazı KOAH'lı hastaların ekstübasyon sürecinde de NIMV kullanımını önerilmektedir.

KOAH atağında medikal tedaviye eklenen NIMV'nun, özellikle asidozu olan hastalarda entübasyon gereksinimini ve hastane mortalitesini azalttığı bildirilmektedir (53).

KOAH'a bağlı akut solunum yetmezliklerinde NIMV endikasyonları (47);

- 1-) Giderek artan orta/ciddi derecede dispne
- 2-) Solunum sayısının dakikada 25'in üzerinde olması
- 3-) Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, paradoksal abdominal solunum
- 4-) Gaz değişim bozukluğunun bulunması
($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg, $\text{Ph} < 7.35$ ve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$)
- 5-) NIMV' a uygun hasta

2.3. Akut Faz Yanıtı

Bakteriyel ve viral infeksiyonlarda bozulan homeostazın yeniden sağlanması için konakta birçok fizyolojik değişiklikler olur. Bu sistemik değişiklikler, genel olarak akut faz yanıtı olarak bilinir (54). Lökosit, mutlak notrofil, çomak sayısı ve oranı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi klinikte akut faz yanıtını değerlendirmede en sık kullanılan parametrelerdir.

CRP, 120 kDa ağırlığında, non-kovalent bağlı, beş özdeş alt birimden meydana gelen, "pentraxin" ailesinden bir prototip "akut faz proteini"dir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin etkisi ile gerçekleşir. CRP özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskin belirlenmesinde ve izlenmesinde önemlidir. Enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir (55).

CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp 6

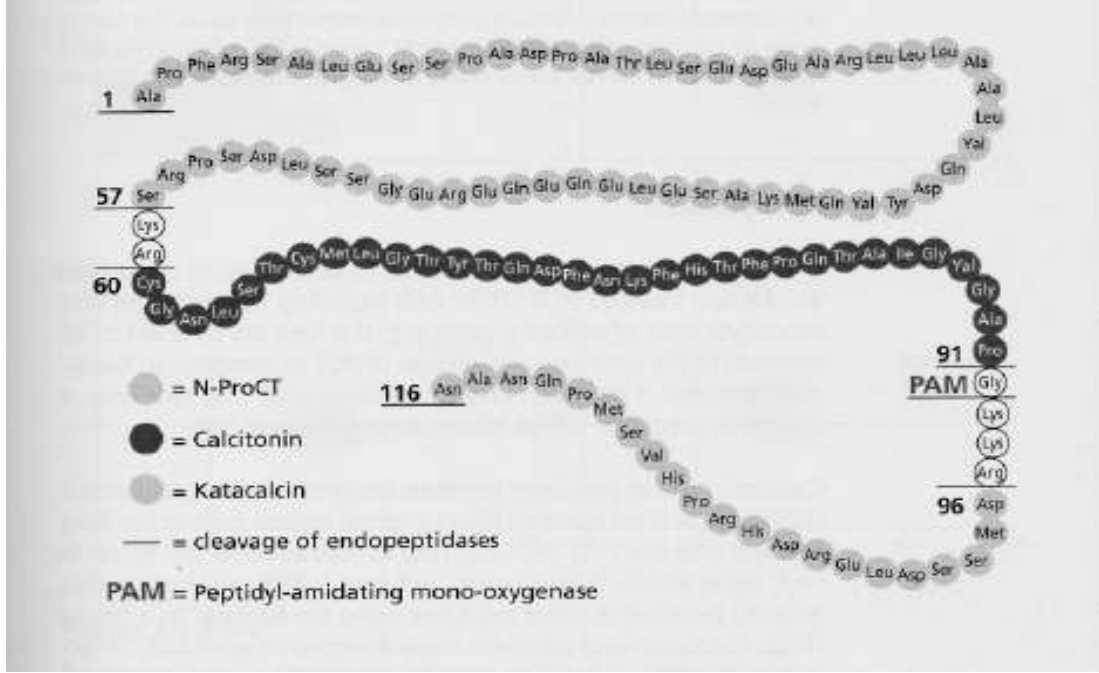
saat sonra düzeyi >5 mg/L olur, 48 saatte maksimuma ulaşır, yarı ömrü yaklaşık 19 saat kadardır (56). İnflamatuar neden ortadan kalktığında CRP düzeyinde, diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir azalma olur. İnflamatuar neden ortadan kalkmışsa, CRP düzeyinin bir günde belirgin olarak azalması beklenir (57).

Ciddi infeksiyonlar ile noninfeksiyöz nedenlere bağlı sistemik inflamasyonların oluşturdukları klinik tablolar birbirine oldukça benzemektedir. Bunların ayırıcı tanılarının yapılabilmesi; hastalara gereksiz antimikrobiyal kullanılmasından kaçınılarak doğru tedavi rejimlerinin uygulanabilmesi ve böylelikle morbidite, mortalite ve bakım maliyetlerinin azaltılabilmesi açısından çok önemlidir (58,59). Akut faz proteinlerinden seruloplazmin, inflamatuvar uyarıyla %50 artar. Pratikte akut faz cevabını değerlendirmek için eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP testleri kullanılmaktadır. ESH ve CRP tamamen normal sınırlarda olan kişilerde, önemli iltihabi hastalık genellikle yoktur (60).

2.4. Prokalsitonin

2.4.1. Biyokimya

PCT moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir (Şekil 4) (61,62,63). Tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasid içeren kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (64). Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığı ile prokalsitoninden üretilir. PCT ve kalsitonin sentezi, preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasid içeren peptidin transkripsiyonu ile başlamaktadır. Bu protein; bir sinyal dizisi (1-25. aminoasidler), PCT'in N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'in C-terminal bölgesini içermektedir (63).



Şekil 4: PCT amino asit dizilimlerinin şematik görünümü (65)

Sinyal dizisi, proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein, kalsitoninin 60-91. pozisyonlardaki aminoasit dizisini içeren PCT'dir. Daha ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrışır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-ProCT) dolaşıma salınır (62). Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına salınmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. Kalsitoninin 10 dakika kısa yarı ömrüne karşılık, PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir (63).

Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından, PCT'nin intrasellüler olarak proteolitik işlemde geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır (62,65). Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda plazma kalsitonin düzeyi değişmezken, PCT konsantrasyonları yüksek bulunur (65,66). Bakteriyel enfeksiyonlarda artmış olarak üretilen PCT'in kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanması da bu görüşü desteklemektedir (66,68). İnflamatuvar

nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı bilinmektedir (61,65,68).

Normal akciğerlerde insan vücudundaki herhangi bir dokudakinden daha fazla miktarda kalsitonin bulunmaktadır. Bu hormon hava yolu lümenine kadar uzanan ve bazal membrana yakın yerleşmiş pulmoner nöroendokrin (PNE) hücrelerin içerisinde bulunur (69). Yeni doğanda bu hücreler kümeler halinde bir arada toplanmış olup nöroepitelyal cisimler olarak adlandırılır. Benzer hücreler trakea ve larinkste de bulunur. Fetus ve yenidoğanda bu hücrelerin fazla miktarda bulunması, bazı uyaranlara yanıt vermeleri (sigara dumanı, hipoksi, nitroz oksit, nikotin, dietil nitroz amin) kalsitoninin akciğerin olgunlaşmasında ve patofizyolojisinde önemli rol oynadığını göstermektedir (70,71).

Kalsitonin kalsiyumun transsellüler ve intrasellüler hareketlerini etkiler, böylece intrapulmoner parakrin bir etki meydana getirir. Lokal pulmoner kan akımını düzenlediği ve kartilaj büyümesini arttırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla bronşiyal ağacın kondrogenezine etki eder. Ayrıca bombesin ve substans P gibi peptidlerle etkileşir ve bronkokonstriktör etkilerini bloke eder (72). Dolaşımdaki kalsitoninin esas olarak tiroidin C hücrelerinden köken aldığı bilinmekle birlikte, akciğerin kulchitsky hücreleri, gastrointestinal sistem, lökositler ve pituiter bez gibi dokularda da bulunduğu gösterilmiştir (73).

2.4.2. Fizyoloji

PCT, *invivo* koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır (65). Oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve saptanmasında basit laboratuvar tekniklerinin kullanılması PCT'nin tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır (66,74). Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları düşük düzeylerde ve bu düzey PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml). PCT nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki değerleri patolojik kabul edilmektedir (65).

Plazma PCT konsantrasyonu 0.5-2 ng/ml arasında ise hafif yüksek, 10 ng/ml üzerinde ise yüksek, 1000'e kadar ulaşır ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Çok yüksek PCT değerleri ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, çoklu organ yetmezlik

sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel ya da paraziter olmayan hastalıklarda PCT değerleri genellikle <2 ng/ml olarak bulunur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değişen düzeylerde saptanabilmektedir (65).

Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak bilinmemektedir. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalanması olasıdır. PCT atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda plazma düzeylerinin artmadığı gösterilmiştir (65).

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- α en güçlü PCT indükleyicileridir (61,65). Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarda intravenöz bakteri endotoksini injeksiyonu ile PCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Endotoksin injeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada PCT saptanabilir ve 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat sonra yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine iner (65,75).

2.4.3. Klinik Durumlarda Prokalsitonin

Yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda PCT artışının önemsiz olduğu (nadiren 1 ng/ml'yi aşabileceği), buna karşın bakteriyel kökenli ciddi sistemik enfeksiyonlarda PCT plazma konsantrasyonunun 20 ng/ml'den 200 ng/ml'ye kadar ulaşabileceği ve plazma düzeylerindeki artışın hastalığın şiddeti ile uyumlu gözlendiği bildirilmektedir (76,77). PCT'nin sistemik lupus eritematozis (SLE), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler gibi otoimmün hastalıkların akut alevlenmelerinde CRP ve IL-6 gibi diğer inflamasyon göstergelerinden farklı olarak etkilenmediği gösterilmiştir. Dolayısıyla bu hastalıklarda enfeksiyon gelişmesi halinde CRP veya IL-6 enfeksiyon tanısında yardımcı olamamaktadır. Bu hastalıklarla birlikte bakteriyel enfeksiyon varlığında PCT enfeksiyon tanısında önemli bir gösterge olarak kullanılabilir (78). İlk 72 saatlik erken dönemde sepsisle ilişkili ARDS'de (Acute Respiratory Distress

Syndrome) diğer nedenlere bağlı ARDS gelişen olgulara göre PCT serum düzeylerinin anlamlı olarak yüksek saptandığı bildirilmektedir (79). Yetişkinlerde PCT, septik çok ile kardiyojenik şokun ayırımında CRP, IL-6 ve TNF'den daha iyi bir belirleyicidir (77).

PCT, bakteriyel enfeksiyonların tanı ve izleminde kullanımı önerilen bir parametredir. Bakteriyel enfeksiyonlar dışında; akut sıtma ve fungal enfeksiyonlarda da artar. Lokal bakteriyel kolonizasyon, kapsüllü apseler ve sınırlı lokal enfeksiyonlarda plazma konsantrasyonlarında artış görülmez. Bir stnlğ de immünsuprese hastalarda yeterli uyarı mevcut ise indklenebilmesidir (65,66,75). PCT'nin klinik yararının kanıtlandığı disiplinler şunlardır (65).

a) Dahili birimler

- Sepsisin erken ve güvenilir tanısında ve ciddiyetinin saptanmasında,
- Akut pankreatitte; enfeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında ve biliyer pankreatiti toksik etiyolojiden erken dönemde ayırt etmede
- Nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyöz etyolojisinin belirlenmesinde
- Otoimmün hastalıklarda; viral enfeksiyon veya akut atağı, akut bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede
- Akut respiratuar distres sendromunda enfeksiyöz ile nonenfeksiyöz etyolojiyi ayırt etmede

b) Hematoloji ve onkoloji

- İmmünsüprese hastaların izlenmesinde
- Kemoterapi sonrasında ntopenik hastaların izlenmesinde
- Onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile enfeksiyöz etiyolojilerin ayırıcı tanısında
- Viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında

c) Transplantasyon

- Akut organ reddi veya viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede
- Transplantasyon ncesi akut bakteriyel enfeksiyonun dışlanması

d) Pediyatri

- Akut menenjitte bakteriyel ve viral etyolojilerin ayırımında,

- Yenidoğan ve süt çocuklarındaki akut ateş durumunda, sistemik bakteriyel enfeksiyon veya sepsisi diğer ateş nedenlerinden ayırt etmede
 - e) Cerrahi ve yoğun bakım ünitesi
- Postoperatif bakteriyel veya septik enfeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak,
 - Enfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının izlenmesinde,
 - Peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin izlenmesinde,
 - Sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların izlenmesinde,
 - Sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin izlenmesinde kullanılır.

2.4.4. Akciğer Hastalıklarında Prokalsitonin

Pnömoni: Akut bakteriyel pnömonilerde her zaman plazma düzeyleri artmaz. Pnömonideki prokalsitonin düzeyleri sıklıkla sepsis, peritonit veya ağır yumuşak doku enfeksiyonundakinden yüksek değildir. İzole akut pnömonili hastalarda immunreaktif kalsitonin düzeyi artar. Viral kökenli pnömonilerde serumda immünreaktif kalsitonin düşük düzeydedir. Aspirasyon pnömonisinde genellikle prokalsitonin ve kalsitonin düzeyleri artar. Aspirasyonu takiben komplikasyon gelişmezse prokalsitonin değerleri birkaç gün içinde normal düzeye erişir (80).

Kronik Akciğer Hastalıkları: Bazı kronik nonneoplastik akciğer hastalıklarında serum kalsitonin ve kalsitonin öncül molekülleri hafif artmış bulunabilir. Sigara içme alışkanlığı olan, KOAH hastalarında prokalsitonin düzeyleri hafif artmıştır. Ancak bu değerler sağlıklı insanlardaki değerlerin çok az üzerindedir. Kronik inflamasyon ve bakteriyel superenfeksiyonlar bu durumu açıklayabilir (81).

Tüberküloz: Hem tanı aşamasında hem de tedavi süresince serum prokalsitonin değeri hafif artmış veya normal düzeydedir (82).

KOAH atağında prokalsitonin değerlerinin antibiyotik kullanımı kararına etkisi ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Prokalsitonin düzeyi <0.1 ng/ml olan hastalara antibiyotik kesinlikle önerilmemiş, 0.1-0.25 ng/ml olanlara antibiyotik özel

durumlar hariç önerilmemiş, prokalsitonin düzeyi >0.25 ng/ml olanlara antibiyotik önerilmiştir ve yatış sırasında ilk saatte, 3, 5, 7'inci günlerde prokalsitonin düzeyi ölçülmüştür. Mortalite ve yan etki açısından fark bulunamamış ve antibiyotik kullanım süresinin kısaltılmasında prokalsitonin düzeyinin faydalı olduğu gösterilmiştir (83). YBÜ 'ne yatan KOAH ataklı hastalarda yoğun bakımda kalış süresi ve üreyen mikroorganizma açısından prokalsitonin düzeyi arasında ilişki incelenmiş yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ile prokalsitonin düzeyi arasında bir korelasyon bulunmamış, ayrıca viral enfeksiyonların prokalsitonin seviyesini önemli derecede etkilemediği gösterilmiştir. Prokalsitonin yüksekliğinin yoğun bakım mortalite göstergesi olduğu bildirilmiştir (84).

YBÜ'ne alınan KOAH ataklı hastalarda prokalsitonin düzeyi mortaliteyi belirleyen bir risk faktörü olarak saptanmıştır (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi

Çalışmaya 1.08.2009-1.04.2010 tarihleri arasında, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran KOAH akut atakta (çalışma grubu) 68, stabil dönemde (kontrol grubu) 50 olmak üzere toplam 118 KOAH tanılı hasta alındı. KOAH tanısı GOLD rehberine göre konuldu. Hastalarda stabil durumun bozulması, balgam miktarı ve pürülansında artış, nefes darlığında artış, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum semptomlarının bir ya da birkaçının var olması durumu akut atak olarak kabul edildi. Stabil dönemde kabul edilebilmeleri için en az dört haftadır akut atak semptomlarını taşımayan olmaları şartı arandı. Onsekiz yaşından küçükler, gebe olanlar, astım, bronşektazi, tüberküloz gibi KOAH dışı kronik akciğer hastalığı, malignite olanlar, kliniğimize başvurmadan önce antibiyotik tedavisi alanlar, serum PCT düzeyinde artışa neden olan pnömoni ve benzeri enfeksiyonu ve sepsis olan olgular çalışmaya alınmadı. Çalışma fakültemiz Tıbbi-Cerrahi İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca desteklendi (proje no: 2009/34). Çalışmaya katılan tüm olgulardan yazılı onam alındı.

Çalışma grubuna posteroanterior akciğer grafisi, hemogram, CRP, sedimentasyon hızı, AKG analizi, SFT ve serum PCT düzeyi ölçümleri, kontrol grubuna ise SFT ve PCT analizleri yapıldı.

3.2. Prokalsitonin Ölçümü

Serum PCT düzeylerinin ölçümü için hastalardan 2-3 cc venöz kan örneği alınarak biyokimya tüpüne konuldu ve aynı gün içinde değerlendirildi. PCT düzeyinin kantitatif tayini Enzim Linked Floresan Assay (ELFA) yöntemi kullanılarak Mini Vidas cihazı ile yapıldı. Sağlıklı bireylerdeki referans değeri çalışılan yöntemle göre <0.05 ng/ml olarak belirlendi.

3.3. Solunum Fonksiyon Testi

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan her bireyin SFT'leri yapılmadan önce vücut ağırlığı (kg) ve boy (m) ölçümleri alındı. Vücut Kitle İndeksi (VKİ), vücut ağırlığı (kg)/boy (m²) formülünden hesaplandı. SFT öncesi bireylere testin nasıl yapılacağı ve manevralar hakkında bilgi verildi. Bireyin uyumunu gözlemek için deneme testleri yapıldı. SFT, Master Screen Pneumo cihazı (Jager) ile yapıldı. Test öncesi kişi rahat bir sandalyeye oturtulduktan sonra burnu mandal ile kapatıldı, kaçak olmayacak şekilde ağızlık yerleştirildi, spirometrenin içine doğru normal nefes alıp vermesi söylendi. Daha sonra hızlı ve derin inspirasyon yapması, inspirasyon sonunda total akciğer kapasitesi seviyesinde 1 saniyeden fazla durmaksızın hızlı, zorlu ve patlar tarzda en az 6 saniye süreli ekspirasyon yapması söylendi. Bu şekilde en az 3 en fazla 8 test yaptırıldı, en kabul edilebilir olanı seçildi. Spirometri ile yirmiden fazla değişken ölçülebilmekle birlikte test sonucunu değerlendirmede temel değişkenler olarak zorlu vital kapasite (Forced Vital Capacity, FVC), 1. saniye zorlu ekspirasyon hacmi (Forced Expiratory Volume, FEV₁), FEV₁/FVC oranı, ekspiratuvar tepe akımı (Peak Expiratory Flow, PEF) değerleri, FVC'nin %25'indeki zorlu ekspiratuvar akım hızı (Forced Expiratory Flow %25, FEF₂₅), FVC'nin %50'indeki zorlu ekspiratuvar akım hızı (Forced Expiratory Flow %50, FEF₅₀), FVC'nin %75'indeki zorlu ekspiratuvar akım hızı (Forced Expiratory Flow %75, FEF₇₅), FVC'nin %25 ile 75'i arasındaki ortalama ekspiratuvar akım hızı (MMEF) ve vital kapasite (Vital Capacity, VC) parametreleri kaydedildi.

3.4. Arter Kan Gazı Analizi

AKG analizi için hastalara işlem hakkında bilgi verildikten sonra, KOAH atak grubundaki olgularda radial arterden elde edilen 2 ml kan, heparinize edilmiş enjektör ile alınarak 5 dakika içinde Medica Easystat marka arter kan gazı cihazında çalışıldı. İşlem sonrası hastaların ponksiyon yerine beş dakika süreyle kompresyon uygulandı. AKG incelemesi sonrası pH (power of hydrogen), pO₂ (parsiyel oksijen basıncı), pCO₂ (parsiyel karbondioksit basıncı), HCO₃ (Bikarbonat), SatO₂ (oksijen saturasyonu) ve A-aDO₂ (alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti) değerleri kaydedildi.

3.5. Atak Kliniğinin Değerlendirilmesi

Hastaların klinik değerlendirmesinde dispne, balgam pürülansı ve balgam miktarında artıştan her üçünün varlığı Tip 1 atak, iki semptomun varlığı Tip 2 atak, bir semptom ve son beş gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu, belirli bir nedene bağlanamayan yüksek ateş, hırıltıda artış, öksürükte artış, solunum sayısı veya kalp hızında bazale göre %20 artış bulgularından birinin varlığı ise Tip 3 atak olarak tanımlandı. Atak ağırlığının belirlenmesinde ise, evde bakım olanaklarının olması, siyanozun olmaması, bilincin açık olması, nefes darlığının hafif olması, genel durumunun iyi olması, uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) uygulanmıyor olması, günlük aktivitelerinin ve sosyal koşullarının iyi olması sorgulamalarına dört veya daha fazla evet cevabının alınması durumunda hafif atak, bu sorgulamalara dört veya daha fazla hayır cevabı alınması durumunda ise orta/ağır atak olarak değerlendirilip, hafif ataktaki hastalar ayaktan, orta/ağır ataktaki olgular ise yatırılarak tedavi edildi. Hastaneye yatırılan hastaların AKG incelemesinde orta-ciddi asidoz ($\text{pH} < 7.35$) ve hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$) varlığı durumunda non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi endikasyonu konularak uygulandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistik analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Release 18.0 paket programı (SPSS, Inc. Chicago, IL) kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle belirtilen işlemlerin birbiri arasındaki ilişkilere pearson korelasyon katsayısı bakıldı. Yine ölçümle belirtilen değişkenlerin ortalamasının karşılaştırılmasında "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi", verilerin normal dağılıma uymadığı durumda ise bu testin parametrik olmayan karşılığı olan "Mann Whitney U testi" kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 104 (%88) erkek, 14 (%12) kadın toplam 118 hasta alındı. Olguların 68 (%58)'i akut atak, 50 (%42)'si stabil dönemde iken değerlendirildi ve stabil olgular kontrol grubunu oluşturdu. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından homojendi. Gruplara ait demografik özellikler Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Hasta grubu <i>(n=68)</i>	Kontrol grubu <i>(n=50)</i>	p
Yaş (yıl)*	65.94 ± 7.98	64.12 ± 8.87	0.245
Cins (Erkek/Kadın)	58 (%85) / 10 (%15)	46 (%92) / 4 (%8)	0.266
BKİ (kg/m²)	26.58 ± 4.74	26.88 ± 5.51	0.752
Sigara			
Aktif içici	26 (%38)	23 (%46)	0.298
Bırakmış	30 (%44)	23 (%46)	
Hiç içmemiş	12 (%18)	4 (%8)	
Sigara miktarı (pkt/yıl)*	46.10 ± 21.62	44.97 ± 19.55	0.785
Hastalık süresi (yıl)*	6.10 ± 3.62	3.66 ± 3.72	0.001
KOAH Evre			
1	8 (%12)	9 (%18)	0.042
2	23 (%34)	27 (%54)	
3	29 (%42)	11 (%22)	
4	8 (%12)	3 (%6)	

* ortalama ± standart sapma, BKİ: Beden Kitle İndeksi

Ataktaki 68 hastanın 45 (%66)'i orta/ağır atak kriterlerini karşılıyordu ve bu olgular yatırılarak tedavi edildi; 23 (%34) olgu ise hafif atak kriterlerini karşılıyordu ve ayaktan tedavi uygulandı. Yatırılan hastaların %49 (n=22)'unda NIMV tedavisi endikasyonu mevcuttu, %51 (n=23)'inde ise NIMV tedavisi endikasyonu yoktu. Ataktaki hastaların atak tipleri ve dağılımı Tablo 4'de verilmiştir.

Klinik sorgulamada hasta grubunda, son bir yılda 2 ve daha fazla atak geçirenlerin sayısı 16 (%24) iken, kontrol grubunda bu sayı 1 (%2) idi ve fark anlamlı tespit edildi (p=0.0001)

Tablo 4: Hasta grubunun atak tiplerine göre dağılımı

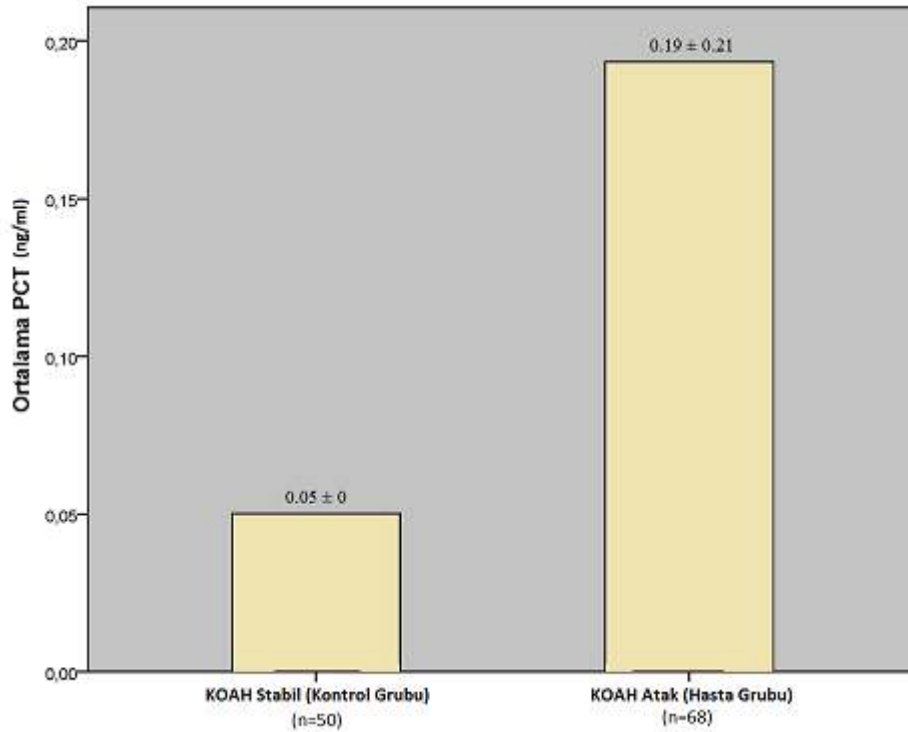
	n	%
Tip 1	31	46
Tip 2	23	34
Tip 3	14	20
Toplam	68	100

Hasta ve kontrol grubu CRP, sedimentasyon hızı, enfeksiyon belirteçleri olan lökosit sayısı, nötrofil % değeri ve PCT açısından karşılaştırıldığında, tüm parametreler açısından gruplar arasındaki farklar anlamlı tespit edildi (Tablo 5, Şekil 5).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda inflamasyon ve infeksiyon belirteçleri

	Hasta grubu <i>(n=68)</i>	Kontrol grubu <i>(n=50)</i>	p
PCT (ng/ml)	0.19 ± 0.21	0.05 ± 0	0.0001
CRP (mg/l)	44.65 ± 48.84	6.0 ± 6.33	0.0001
Sedimantasyon (mm/saat)	28.35 ± 21.82	12.76 ± 9.77	0.0001
WBC (mm³)	9.41 ± 3.56	7.01 ± 1.38	0.0001
Nötrofil (%)	69.85 ± 10.09	58.3 ± 8.23	0.0001

PCT: Prokalsitonin, CRP: C Reaktif Protein, WBC: lökosit sayısı



Şekil 5: Hasta ve kontrol gruplarında PCT düzeylerinin karşılaştırılması

Atak tiplerine göre PCT düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark izlendi (Tablo 6), ikili karşılaştırmalarda tip 1-tip 2 ($p=0.0001$), tip 1-tip 3 ($p=0.0001$), tip 2-tip 3 ($p=0.028$) PCT düzeyleri arasındaki farklar da anlamlı idi.

Tablo 6: Atak tiplerine göre PCT düzeyleri

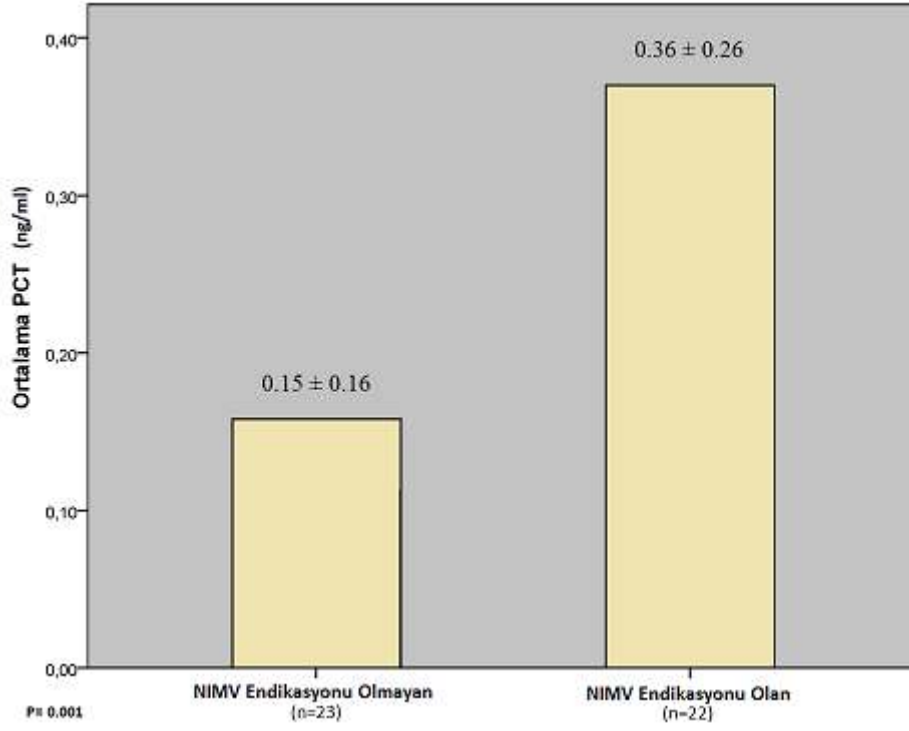
Atak tipi	PCT düzeyi	p
Tip 1 (n=31)	0.33 ± 0.24	0.0001
Tip 2 (n=23)	0.08 ± 0.10	
Tip 3 (n=14)	0.05 ± 0	

Atak ağırlığına göre gruplardaki PCT düzeyleri karşılaştırıldığında fark anlamlı idi ($p=0.0001$) (Tablo 7).

Tablo 7: Atak ağırlığına göre PCT düzeyleri

Atak ağırlığı	PCT düzeyi	p
Hafif atak (n=23)	0.06 ± 0.04	0.0001
Orta/ağır atak (n=45)	0.26 ± 0.23	

Hastaneye yatış endikasyonu olan ataktaki olgulardan, NIMV tedavisi endikasyonu olan ve olmayanlarda PCT düzeyleri arasında anlamlı fark izlendi ($p=0.0001$) (Şekil 6).



Şekil 6: NIMV endikasyonu olan ve olmayanlarda PCT düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda KOAH evrelerine göre PCT düzeyleri arasında fark izlenmedi (Tablo 8).

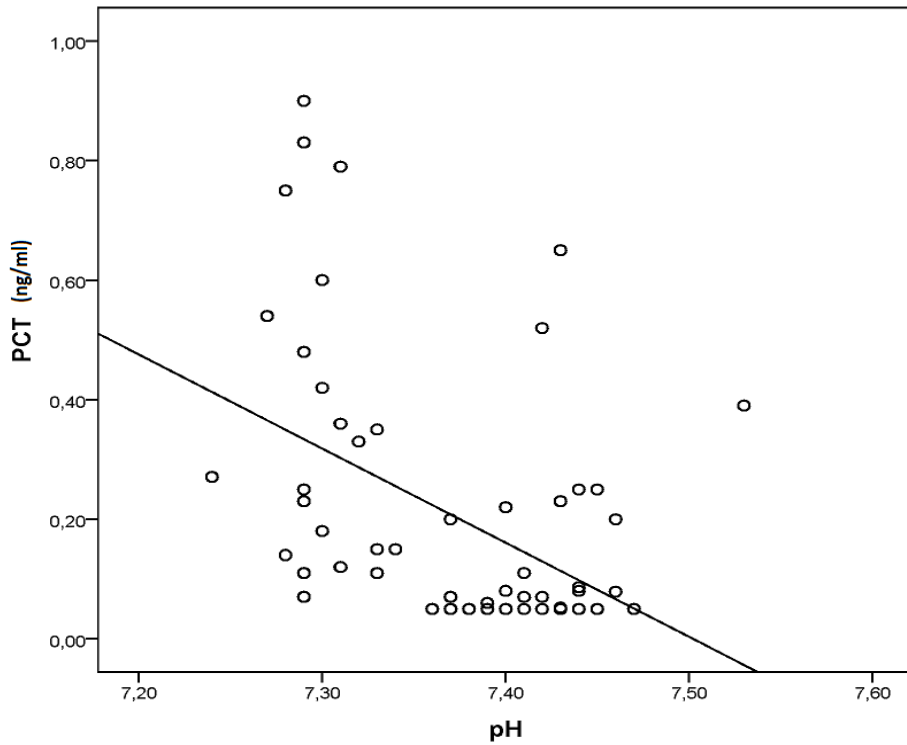
Tablo 8: Hasta grubunda KOAH evrelerine göre PCT düzeyleri

	n	PCT	p
Evre 1	8	0.08 ± 0.06	0.128
Evre 2	23	0.15 ± 0.20	
Evre 3	29	0.26 ± 0.25	
Evre 4	8	0.14 ± 0.12	

Korelasyon analizlerinde (Pearson Korelasyon Testi); ataktaki olgularda PCT düzeyi ile AKG parametrelerinden pH ve pO₂ düzeyleri arasında negatif yönde, pCO₂ ile pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edildi (Tablo 9, Şekil 7). SFT parametreleri ile PCT düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; FVC ve VC ile negatif yönde anlamlı ilişki izlendi, diğer parametreler ile ilişki tespit edilmedi (Tablo 10, Şekil 8). FEV₁ değeri 1 lt'nin altında (n=35) ve üzerinde olan olgularda (n=33) PCT düzeyleri karşılaştırıldığında arada anlamlı farklılık bulundu (0.25 ± 0.24 ve 0.12 ± 0.16 , p=0.001).

Tablo 9: PCT düzeyi ile AKG parametreleri arasındaki ilişki

PCT	pH	pO ₂	pCO ₂	Sat O ₂	A-a DO ₂
r	-0.463	-0.316	0.401	-0.221	-0.019
p	0.0001	0.009	0.001	0.07	0.877

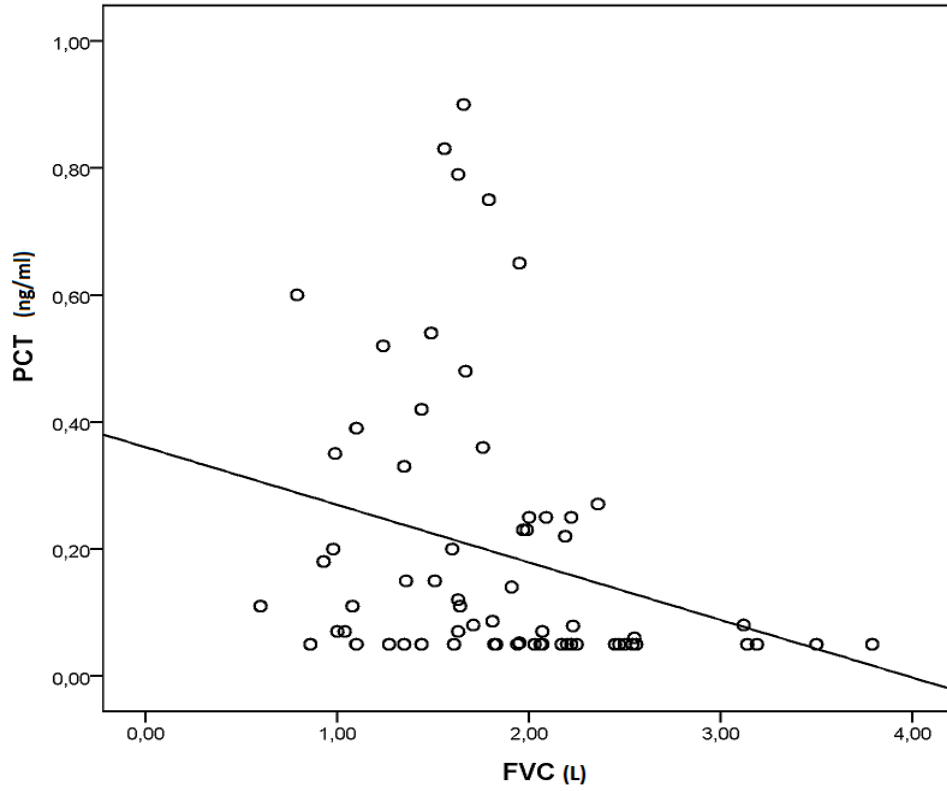


Şekil 7: PCT ile pH arasındaki ilişki

Tablo 10: PCT düzeyi ile SFT parametreleri arasındaki ilişki

PCT	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC	MMEF	VC	PEF
r	-0.232	-0.268	-0.065	-0.158	-0.247	-0.124
p	0.057	0.027	0.156	0.197	0.042	0.314

SFT parametreleri lt olarak alınmıştır

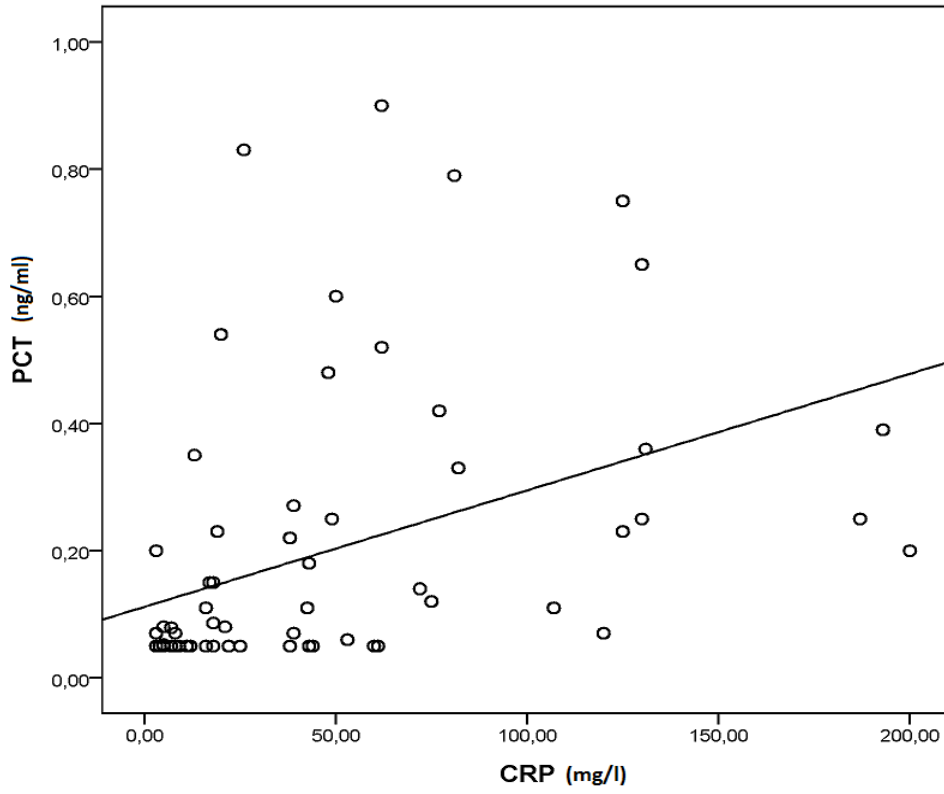


Şekil 8: PCT ile FVC arasındaki ilişki

PCT düzeyi ile CRP, sedimentasyon hızı, WBC ve % nötrofil arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edildi (Tablo 11, Şekil 9).

Tablo 11: PCT ile enfeksiyon ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki

PCT	CRP	Sedim	WBC	Nötrofil
r	0.411	0.253	0.294	0.321
p	0.0001	0.037	0.015	0.008



Şekil 9: PCT ile CRP arasındaki ilişki

Klinik sorgulama ile atak sayısı belirlenen olgularda, PCT düzeyi ile son bir yıldaki atak sayısı arasında pozitif yönde kuvvetli ve önemli ilişki tespit edildi ($r=0.514$, $p=0.0001$). Hastaneye yatırılan hastalarda, yatış süresi ile PCT düzeyleri arasında ilişki tespit edilmedi ($r=0.254$, $p=0.105$).

Ataktaki 68 olgunun 40 (%59)'ında PCT düzeyi normal değer üzerinde iken, 28 (%41) olguda düzey normal sınırlarda idi (≤ 0.05 ng/ml). PCT düzeyi, normalin üst sınırın 5 katı (0.25) baz alınarak incelendiğinde ataktaki olguların 15 (%22)'inde düzey 5 katın üzerinde (>0.25 ng/ml), 53 'ünde (%78) 5 katının altında idi. Hastaneye yatırılan ve NIMV endikasyonu olmayan 23 olgunun 3 (%20)'ünde PCT düzeyi >0.25 ng/ml iken, NIMV endikasyonu olan toplam 22 olgunun 12'sinde (%80) PCT >0.25 ng/ml idi ve fark anlamlı izlendi ($p=0.003$).

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

KOAH, önlenabilir bir hastalık olup, geri dönüşümü olmayan hava yolu kısıtlılığı ile karakterizedir. Hava yolu obstrüksiyonu akciğerin zararlı partikül ve gazlara anormal inflamatuvar yanıtı ile birliktedir ve genellikle ilerleyicidir. Önemli bir halk sağlığı sorunu olan KOAH, gerek gelişmiş, gerekse gelişmekte olan ülkelerde sağlık harcamalarında büyük bir paya sahiptir (1).

KOAH'lı hastalarda hastalığın seyri boyunca gözlenen akut ataklar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bazı KOAH'lı hastalarda atak sıklığı fazla olup, trakeobronşial ağacın enfeksiyonları en sık atak sebebidir. Yapılan çalışmalar, havayolu inflamasyonundaki artışın atak sıklığında rolü olabileceğini göstermiştir. KOAH atakları küresel boyutta önem taşımaktadır. Ataklar; hastaların sağlık durumunu kötüleştirmekte, hastalığın ilerlemesini hızlandırmakta ve sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır. Ayrıca, solunum yetersizliği geliştiğinde ölüme yol açabilmesi nedeni ile de hayati önem taşır (86). Atak ile başvuran hastalarda ölüm riskinin, atak yaşamayan ya da atak nedeniyle hastaneye yatması gerekmeyen hastalara göre arttığı bildirilmiştir (87). Ancak atağın tanımı, nasıl izlenmesi gerektiği, altta yatan mekanizmalar halen tartışmalıdır. KOAH atakları, uluslararası kılavuzlarda KOAH'ın normal seyrinde meydana gelen değişiklikler olarak değerlendirilmektedir (3,4).

KOAH atağı, özgül belirti ve bulguların varlığına, semptomlardaki değişiklikler ve tıbbi yardım gereksinimine göre tanımlanabilmektedir. Belki de en açık KOAH atak tanımı Anthonisen ve ark. tarafından önerilen ve bir KOAH hastasında nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış varlığını temel alan tanımdır. Ayrıca semptomların hepsinin ya da bazılarının var olmasına göre üç alt tipe (tip 1, 2 ve 3) ayrılmıştır (5).

Atak şiddetinin değerlendirilmesinde öncelikle ayrıntılı anamnez gereklidir. Atağın süresi, daha önceki solunumsal durumu, balgam miktarı ve özelliği, semptomların süresi ve şiddeti, egzersiz kısıtlılığı, son zamanlarda almakta olduğu tedavi, uyku ve beslenme özellikleri, evde bakım olanakları, eşlik eden akut veya kronik hastalıklar sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede solunum sayısı, kalp hızı, siyanoz, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, kor pulmonale bulguları, hemodinamik durum, ruhsal ve bilinç durumu değişiklikleri değerlendirilmelidir. Atak şiddetinin belirlenmesinde AKG analizi, SFT, akciğer grafisi, EKG, tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, balgamın gram boyası ve kültürü gibi laboratuvar tetkikleri kullanılabilir.

Akut atak saptanan KOAH hastasının hangi koşullarda tedavi edileceğine karar verirken, atağın ağırlık derecesinin belirlenmesi gerekir. Değerlendirmede kullanılacak parametreler ve hastaneye yatış endikasyonları Türk Toraks Derneği KOAH tanı ve tedavi rehberinde belirtilmiştir (24).

KOAH ataklarından sıklıkla trakeobronşiyal sistemin bakteriyel ve viral enfeksiyonları sorumludur. Atağın etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için enfeksiyon varlığının kanıtlanması ve uygun tedavinin başlanması gerekir. PCT, özellikle bakteriyel enfeksiyonun varlığını göstermede sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan bir metaanalizde; bakteriyel enfeksiyonu kanıtlamada PCT'nin tanısal doğruluğunun CRP'den daha yüksek olduğu, bakteriyel enfeksiyonu, noninfeksiyöz inflamasyondan ayırt etmede PCT'nin daha duyarlı ve özgül olduğu, bakteriyel enfeksiyonu viral enfeksiyondan ayırt etmede ise CRP'den daha duyarlı fakat eşit özgüllüğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır (88).

Ataktaki KOAH olgularında antibiyotik tedavisi kararında CRP düzeyi, beyaz küre sayısı, balgam kültürü incelemelerinin yanı sıra PCT düzeylerinin de kullanılabileceğine dair yayınların sayısı giderek artmaktadır. KOAH atak nedeni ile akut solunum yetmezliği gelişen ve YBÜ'ne yatırılan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada olgular iki gruba ayrılmış: bir gruba kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi verilirken; ateş, lökositoz, lökopeni gibi enfeksiyonu düşündürür bulgulara sahip olan diğer gruba ampirik antibiyoterapi başlanmış. Kültürde üremesi olan hastalarda CRP ve PCT seviyeleri, kültür negatif hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Antibiyotik tedavi sonrası, CRP ve PCT seviyeleri hem ampirik tedavi grubunda hem de kültür sonuçlarına göre tedavi başlanan grupta azalmış, ancak istatistiksel anlamlı düzeyde azalma ikinci grupta elde edilmiştir. Sonuç olarak CRP ve PCT'nin antimikrobiyal tedavi kararını vermede yönlendirici olabileceği kanaatine varılmıştır (89).

KOAH atak, hastane kökenli ve toplum kökenli pnömonili olguların değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, bu hasta gruplarında PCT düzeylerinin, noninfeksiyöz akciğer hastalarından oluşan kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hastane kökenli pnömoni tanılı ve eksitus olan beş olgunun dördünde PCT düzeyinin cut-off değer olarak alınan 0,5 ng/ml'nin üzerinde olduğunu görmüşlerdir (90). Bu sonuçlar, PCT'nin pnömonide prognostik bir öneme sahip olduğunu göstermesi bakımından önemlidir.

Literatürde KOAH atağında PCT'nin klinik ve laboratuvar ile ilişkisine değinen çalışma sayısı son derece kısıtlıdır. Bu nedenle bu çalışma, ataktaki KOAH olgularında PCT'nin; atağın tipini, ağırlığını, olgunun hastaneye yatış endikasyonunu, yatırılan olgularda NIMV tedavi endikasyonunu belirlemedeki önemini irdelemek amacı ile planlandı. Ayrıca yine bu olgularda, atak sırasında fizyolojik parametrelerde oluşan değişimler ile PCT düzeyleri arasında ilişki olup olmadığının incelenmesi hedeflendi.

Klinik parametreler ile PCT arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalardan biri olan Taşcı ve ark.nın çalışmasında, akut atak ve stabil dönemdeki KOAH olguları değerlendirilmiş ve ataktaki ve stabil dönemdeki olguların PCT düzeyleri arasında farklılık tespit edilmiştir. PCT düzeyleri ile hastanede kalış süresi, sedimentasyon hızı ve balgam pürülansı parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanırken, beyaz küre düzeyleri ve klinik semptomlar arasında ilişki saptanmamıştır (91). Bizim çalışmamızda da ataktaki olguların PCT düzeyleri, stabil dönemdeki olgulara göre yüksekti. Ataktaki olguların PCT düzeyleri ile laboratuvar parametrelerinden CRP, sedimentasyon hızı, beyaz küre ve nötrofil sayıları arasında pozitif yönde; SFT parametrelerinden FVC ve VC arasında negatif yönde; AKG parametrelerinden pH ve pO₂ ile negatif, pCO₂ ile pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edildi. FEV₁ ile PCT arasında ilişki tespit edilmezken, olgular FEV₁ değeri 1 lt'nin altında ve 1 lt'nin üzerinde olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak analiz yapıldığında, FEV₁ değeri 1 lt'nin altında olan olgularda PCT düzeyi yüksekti (p=0.001).

Acil servise başvuran ataktaki 167 KOAH hastasının değerlendirildiği bir diğer çalışmada PCT, CRP ve copeptin düzeyleri incelenmiş. Anthonisen sınıflamasına göre Tip 1 atağı olanlarda CRP düzeyleri, diğer atak tiplerinden anlamlı yüksek tespit edilmiş. PCT düzeylerinin, hastanede yatış süresi ile korele

olduğu görülmüş. Başvuru anında yoğun bakım gereksinimi olan hastalardaki PCT düzeyleri (0.233 ng/ml), yoğun bakım ihtiyacı olmayanlara (0.094 ng/ml) göre anlamlı yüksek bulunmuş (92). Bizim çalışmamızda atak tiplerine göre PCT düzeyleri karşılaştırıldığında, tip 1 (0.33 ng/ml), tip 2 (0.08 ng/ml) ve tip 3 (0.05 ng/ml)'de PCT düzeyleri arasındaki farklılık anlamlı idi. Ayrıca, ikili karşılaştırmalarda tip 1-tip 2, tip 1-tip 3, tip 2-tip 3 PCT düzeyleri arasındaki farklar da anlamlı idi. Hastanede yatış süresi ile PCT düzeyleri arasında ilişki tespit edilmedi. Hastaneye yatırılarak tedavi edilen olgularda PCT düzeyi (0.26 ng/ml), ayaktan tedavi edilen olgulara göre (0.06 ng/ml) yüksekti (p=0.0001). Çalışmamızdaki bir diğer önemli sonuç, yatırılan hastalardan NIMV tedavi endikasyonu olanlar ile olmayanlar arasında PCT düzeylerinde farklılık olmasıdır. (sırasıyla, 0.36 ve 0.15, p=0.0001).

Stolz ve ark. tüm KOAH evrelerinde PCT düzeylerini benzer bulurken (91), Daubin ve ark. FEV₁ değeri < %30 olan çok ağır evredeki KOAH hastalarında PCT maks değerini > 0.25 µg/L tespit etmişlerdir (93). Çalışmamızda ataktaki olguların evrelerine göre PCT düzeyleri karşılaştırıldığında fark olmadığı (p=0.128), ancak FEV₁ değeri 1 lt'nin altında olan olgularda PCT düzeyi ortalamasının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0.001).

Rammaert ve ark, ağır ataktaki KOAH hastalarında artmış PCT düzeylerinin, mekanik ventilasyon gereksinimi ve yoğun bakım mortalitesi ile ilişkili olduğunu, PCT seviyesi > 0.24 ng/ml olanlarda mortalite oranının yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (85). Yine Daubin ve ark. yoğun bakımda takip ettikleri KOAH hastalarından PCT seviyelerinin > 0.25 µg/L olmasını mortalite ile ilişkili bulmuşlar (93). Çalışmamızda ölümle sonuçlanan olgu olmadığı için mortalite ile ilişkili analiz yapılamadı. PCT düzeyi 0.25 ng/ml değeri baz alınarak analiz yapıldığında ise, NIMV endikasyonu olan olguların %80'inde PCT düzeyinin > 0.25 ng/ml olduğu görüldü, bu oran NIMV endikasyonu olmayan olgularda %20 idi ve fark anlamlıydı. Bu sonuç, ataktaki bir KOAH olgusunun değerlendirmesi sırasında bakılan PCT düzeyinin, NIMV tedavi ihtiyacını öngörmesi bakımından son derece dikkate değerdir.

Sonuç olarak KOAH atağında PCT'nin önemini araştırıldığı bu çalışmada; enfeksiyon varlığını yansıtan lokosit-nötrofil sayısı, sedimentasyon hızı, CRP gibi parametreler ile PCT'nin ilişkili bulunması, bu parametrenin enfeksiyöz atakların belirlenmesinde önemli bir belirteç olduğunu birkez daha göstermiştir. Ayrıca atağın tipi, ağırlığı, SFT ve AKG parametreleri ile PCT'nin ilişkili bulunması; hastaneye yatırılanlar ve NIMV tedavisi endikasyonu olan olgularda PCT düzeylerinin anlamlı derecede yüksek tespit edilmesi, PCT'nin yalnızca tanıda değil tedavinin belirlenmesinde de yol gösterici olabileceğini dşndrmştir. Böylece, acil şartlarında değerlendirilen ataktaki bir KOAH olgusunda PCT düzeyinin belirlenmesi, tedavinin yönlendirilmesine katkı sağlayacaktır. KOAH ataklarının doğru ve hızlı biçimde değerlendirilmesini sağlayacak tanı metotlarının, uygulanacak tedavilerin daha çabuk ve verimli olmasını sağlayacağı kanısındaız.

6. KAYNAKLAR

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A. ve ark. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6): 532-555.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(4): 1498-1504.
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932-946.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective. *Respirology* 2005; 10(1): 9-17.
5. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP ve ark. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196-204.
6. Voelkel NF, Tuder R ve ark. COPD exacerbation. *Chest* 2000; 117(5):376-379.
7. Wilson R. The role of infection in COPD. *Chest* 1998; 113(4): 242-248.
8. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117(5): 398-401
9. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: etiology. *Thorax* 2006; 61(3): 250-258.

10. Wrodycki W. Usefulness of plasma procalcitonin (PCT) estimation to diagnose patients in departments of infectious diseases. *Przegl Epidemiol* 2003; 57(1): 211-219.
11. Jimeno A. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer* 2004; 100(11): 2462-2469.
12. Kos S. Diagnostics and differential diagnostics of the chronic obstructive pulmonary disease. *Vnitr Lek* 2004; 50(9): 668-669.
13. Umut S, Erdinç E. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı. *Toraks Kitapları Turgut Yayıncılık İstanbul*. 2008; (2): 10-17.
14. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364(4): 613-620.
15. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51(6): 1-16.
16. Lundback B. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey. *Eur Respir J* 1991; 4(3): 257-266.
17. Pena VS. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118(4): 981-989.
18. Menezes AM. Worldwide burden of COPD in high and low income countries Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(7): 709-712.

19. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. Sağlık Bakanlığı Araştırma, Planlama ve Koordinasyon Kurulu Başkanlığı Yayınları. Ankara 1995
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü: Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkinlik Projesi Hastalık Yüğü Final Rapor 2004: 129
21. Kocabaş A. Kronik obstruktif akciğer hastalığı notları. Toraks Derneği Kış Okulu 2005.
22. Foster TS. Assessment of the economic burden of COPD in the U.S.: a review and synthesis of the literature. COPD 2006; 3(4): 211-218.
23. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. Chest 2000; 117(2 Suppl): 10.
24. Toraks Derneği Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; (2): 1-25.
25. Saryal SB, Acıcan T. Epidemiyoloji ve risk faktörleri: Güncel Bilgiler Işığında KOAH. Bilimsel Tıp Kitabevi Ankara 2003; (3): 12-32.
26. Erdiñ E. Kronik obstruktif akciğer hastalığı notları. Toraks Derneği Kış Okulu 2005
27. Pare PD. The comparative mechanics and morphology of airways in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991; 143(5 Pt 1): 1189-1193.

28. Quanjer, PH. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993; (16): 5-40.
29. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society, Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(5 Pt 2): 77-121.
30. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerine epidemiyolojik bir araştırma. Tüberküloz ve Toraks 1976; (24): 3-18.
31. Ferrer M. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. Ann Intern Med 1997; 127(12): 1072-1079.
32. Gibson PG. Severe exacerbation of chronic obstructive airways disease: health resource use in general practice and hospital. J Qual Clin Pract 1998; 18(2): 125-133.
33. Plant PK, Owen JL, Elliott MW ve ark. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. Thorax 2000; 55(7): 550-554.
34. Siafakas NM. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force Eur Respir J 1995; 8(8): 1398-1420.
35. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. Thorax 1997; 52 (Suppl 5): 1-28.

36. Pauwels R. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir Med* 2004; 98(2): 99-107.
37. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003; 48(12): 1204-1213
38. Sherk PA, Grossman RF. The chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2000; 21(4): 705-721.
39. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(4): 1067-1083.
40. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002; 36 (Suppl): 9-19.
41. Monso E. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4 Pt 1): 1316-1320.
42. Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest* 2002; 121(5 Suppl): 136-141.
43. Greenberg SB. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 167-173.
44. Seemungal T. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9): 1618-1623.
45. Soler N. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1498-1505.

46. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations 3: Pathophysiology. *Thorax* 2006; 61(4): 354-361.
47. Çelikel T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Noninvaziv Mekanik Ventilasyon. *Galenos* 2008: 224-230.
48. Clark HE, Wilcox PG. Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory failure of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 1997; 175: 143-154.
49. Nava S. Interfaces for NPPV Noninvazive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *International Concensus Conference in Paris, France. Intens Care Med* 2000; (2): 2.
50. Keenan SP. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003; 138(11): 861-870.
51. Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004104.
52. Brochard L. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990; 323(22): 1523-1530.
53. Quon BS, Gan WQ, Sin DD ve ark. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133(3): 756-766.

54. Saez-Llorens X, Lagrutta F. The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(1): 83-87.
55. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994; 15(2): 81-88.
56. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN ve ark. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91(4): 1351-1357.
57. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8(3): 513-530.
58. Christ-Crain M. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363(9): 600-607.
59. Ruokonen E. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(4): 398-404.
60. Dinarello CA. The acute phase response. *Cecil Textbook of Medicine* 1992; 286: 1571-1573.
61. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R ve ark. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49 (Suppl 1): 57-61.
62. Oczenski W R, Fitzgerald D, Schwarz S ve ark. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15(2): 202-209.

63. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002; 323(1-2): 17-29.
64. Aouifi A. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83(4): 602-607.
65. Meisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York) 2000: 23.
66. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(8): 679-687.
67. Martin GS. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16): 1546-1554.
68. Ortatlı M, Özgüven V, Şengül A ve ark. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora* 1999; (4): 151-155.
69. Becker KL. Calcitonin in extrathyroidal tissues of man. *Acta Endocrinol* 1979; 92(4): 746-751.
70. Nylen ES. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996; 312(1): 12-18.
71. Tabassian AR. Stimulation of hamster pulmonary neuroendocrine cells and associated peptides by repeated exposure to cigarette smoke. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(2): 436-440.
72. Burch WM. Calcitonin stimulates growth and maturation of embryonic chick pelvic cartilage in vitro. *Endocrinology* 1984; 114(4): 1196-1202.

73. Braithwaite SS. Procalcitonin; marker, or mediator? *Crit Care Med* 1998; 26(6): 977-978.
74. Meisner M. Procalcitonin influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35(8): 597-601.
75. Carrol E. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 1-9.
76. Assicot M. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341(84): 515-518.
77. Gandrel D. Comparison of procalcitonin with C reactive protein, interleukin 6 and interferon alpha for differentitation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; (18): 875-881.
78. Brunkhorst R. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000; 26 (Suppl 2): 199-201.
79. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R ve ark. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27(10): 2172-2176.
80. Becker KL. Increased serum and urinary calcitonin levels in patients with pulmonary disease. *Chest* 1981; 79(2): 211-216.
81. Becker KL. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1512-1525.

82. Lawn SD. Serum procalcitonin concentrations in patients with pulmonary tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92(5): 540-541.
83. Schuetz P. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(10): 1059-1066.
84. Daubin C. Procalcitonin levels and bacterial aetiology among COPD patients admitted to the ICU with severe pneumonia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2009; (9): 157.
85. Rammaert B. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2009; 14(7): 969-974.
86. Connors AF, Dawson Jr, Thomas C. ve ark. Out comes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Out comes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; (154): 959-967.
87. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP. ve ark. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; (60): 925-931.
88. Simon L, Gauvin F, Amre DK ve ark. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis *Clinical Infectious Diseases* 2004; (39): 206–217.
89. Ece F, Kılıçkan L, Aytaç J. ve ark. Solunum Yetmezliği İle Yoğun Bakıma Yatırılan Koah Hastalarında İnfeksiyonu Değerlendirmede CRP ve Prokalsitoninin Etkisi. *Türkiye Klinikleri Arch Lung* 2009; 10(1): 13-17.

90. Polzin A, Pletz M, Erbes R. ve ark. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003; (21): 939–943.
91. Taşcı C, Balkan A, Karadurmuş N. ve ark. The Importance of Serum Procalcitonin Levels in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Turk J Med Sci* 2008; 38 (2): 139-144.
92. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG. ve ark. Copeptin, C-Reactive Protein, and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2007; (131): 1058-1067.
93. Daubin C, Parienti JJ, Vabret A. ve ark. Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2008; (8): 145.