

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ  
ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN, GÖĞÜS HASTALIKLARI  
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATIŞI YAPILAN  
KOAH'LI HASTALARA VERİLEN SIVI MİKTARININ  
HASTALARIN KLİNİK SONUÇLANMALARINA ETKİSİ**

**Dr. Adem KÖKSAL**

**Acil Tıp Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2019**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ  
ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN, GÖĞÜS HASTALIKLARI  
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATIŞI YAPILAN  
KOAH'LI HASTALARA VERİLEN SIVI MİKTARININ  
HASTALARIN KLİNİK SONUÇLANMALARINA ETKİSİ**

**Dr. Adem KÖKSAL**

**Acil Tıp Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
DoÇ.Dr. Nurdan ACAR**

**ESKİŞEHİR  
2019**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Adem KÖKSAL'a ait "Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran, göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatırılan KOAH'lı hastalara verilen sıvı miktarının hastaların klinik sonuçlanmalarına etkisi" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı            Doç. Dr. Nurdan ACAR  
Acil Tıp Anabilim Dalı

Üye                        Prof. Dr. M. Evvah KARAKILIÇ  
Acil Tıp Anabilim Dalı

Üye                        Prof. Dr. Murat PEKDEMİR  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun .../.../.... Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

## TEŐEKKÖR

Eskiőehir Osmangazi Őniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapmıő olduėum uzmanlık eėitimim sűresince bilgi ve deneyimlerini paylaőan ve gelecekte Tűrkiye Acil Tıp'ına yűn verebilmek amacıyla her tűrlű desteklerini esirgemeyen deėerli hocalarım Doç. Dr. Nurdan ACAR, Doç. Dr. Engin ŐZAKIN, Prof. Dr. Muhammed Evvah KARAKILIÇ, Dr. Őėr. Őyesi Filiz BALOėLU KAYA'ya teőekkűr ve saygılarımı sunarım.

## ÖZET

**Köksal A. ‘ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ acil servisine başvuran, göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan KOAH’lı hastalara verilen sıvı miktarının hastaların klinik sonuçlanmalarına etkisi’ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2019.** Çalışmamızın amacı, KOAH tanılı hastaların aldıkları fazla sıvı miktarının hastanın gerek ölüm gerek tekrar hastaneye başvuru riskini artırdığını araştırmaktır. Çalışmamız 01.01.2014-01.08.2018 tarihleri arasında KOAH ilişkili semptomlar ile acil servise başvurmuş ve göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatışı yapılmış olan hastaların incelendiği geriye dönük kohort çalışmasıdır. Çalışmaya dahil edilen 162 hastanın 37’si kadın (%22,8), 125’i (%77,2) erkek, hastaların ortalama yaşı 71,0 (ÇA: 63,0-78,0) olarak saptandı. Başvuru yakınması en sık nefes darlığı ve bilinç bulanıklığı idi. Hastaların 152’sinin (%93.8) PAAC grafisinde patoloji saptandı. Hastaların acil servis başvuru anında çekilen PAAC grafisinde 61 (%37.6) hastada pulmoner konjesyon saptanırken, yatış sürecinde çekilen PAAC grafisinde pulmoner konjesyon saptanan hasta sayısı 69 (%42.6) idi. Yoğun bakımda kalış ortalama gün sayısı 6 (ÇA: 4.0-10.0) olarak saptandı. Hastalarının 36’sı (%22.2) yoğun bakımda exitus olurken 126’sının (%77.8) takip ve tedavisi serviste devam etti. Kötü sonlanım gösteren hastaların solunum ve nabız sayıları daha yüksekti [her biri için  $p<0.05$  ve hastanede kalış süreleri daha uzundu ( $p=0.033$ )]. KOAH’lıların yatış anında akciğer grafisinde pulmoner konjesyon saptananlarda kötü sonlanım sıklığının daha fazla olduğu saptandı ( $p\leq 0.001$ ). Hastaların kullandıkları ilaçlar ile kötü sonlanım durumları incelendiğinde 3 ve daha fazla antibiyotik kullananlarda kötü sonlanım sıklığı daha fazlaydı ( $p=0.31$ ). Çalışma grubunda hastaların toplam aldıkları ve çıkardıkları sıvı farkları karşılaştırıldığında, kötü sonlanım gösteren hastaların ilk 4 günde sıvı farkı daha fazla idi (her biri için  $p<0.005$ ). KOAH tanılı ve KOAH ile ilişkili yakınmalar ile başvuran hastaların hali hazırda ödeme yatkın olmaları sebebi ile sıvı dengesinin (aldığı-çıkardığı) pozitif yönde artış olması durumunda gerek ölüm gerek de hastaneye tekrar başvuru ve yoğun bakım yatış gereksinimi artığı görüldü. Hastaların sıvı dengesinin iyi ayarlanması gerekliliği dikkat çekmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** KOAH, sıvı dengesi, ödem

## ABSTRACT

**Koksal A.**'The effect of the amount of fluid given to the patients with COPD admitted to the emergency department of ESKİŞEHİR OSMANGAZI UNIVERSITY HOSPITAL' Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Emergency Medicine, Eskisehir, 2019. The aim of our study was to investigate whether excessive fluid intake in COPD patients increases the risk of death or readmission. Our study is a retrospective cohort study of patients admitted to the emergency department with COPD related symptoms between 01.01.2014-01.08.2018 and hospitalized in chest diseases intensive care unit. Of the 162 patients included in the study, 37 were female (22.8%) and 125 were male (77.2%). The median age of the patients was 71.0 (MP: 63.0-78.0). The most common complaint was dyspnea and confusion. 152 patients (93.8%) had pathology. At the time of admission to the emergency department, 61 (37.6%) patients had pulmonary obstruction and 69 (42.6%) patients had pulmonary obstruction at admission. The median number of days in the intensive care unit was 6 (MP: 4.0-10.0). In the intensive care unit, 36 patients (22.2%) died and 126 patients (77.8%) continued their follow-up and treatment. Respiratory and pulse rates were higher in patients with poor outcome ( $p < 0.05$  and longer hospital stay for each) ( $p = 0.033$ ). Pulmonary obstruction was found to be higher in COPD patients with pulmonary obstruction at the time of admission ( $p \leq 0.001$ ). When the results of the patients were compared with the drugs used, the frequency of patients with 3 or more antibiotics was higher ( $p = 0.31$ ). Fluid difference between total intake and removal was higher in the first 4 days. ( $p < 0.005$  for each). Patients with COPD and COPD-related complaints already tend to pay due to a positive increase in fluid balance (up and down) in death balance or readmission and intensive care. The fluid balance of the patients should be adjusted well.

**Key Words:** COPD, fluid balance, edema

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)	4
2.1.1. Tanılama ve Tanısı	4
2.1.2. Risk Faktörleri	5
2.1.3. Patoloji ve Patofizyoloji	7
2.1.4. Patogenez	12
2.1.5. Semptomlar ve Klinik	12
2.1.6. Tanı	14
2.1.7. Ayırıcı Tanı	18
2.1.8. Tedavi	20
2.1.9. Ölüm ve Sakatlık	30
2.1.10. KOAİ'da Komorbiditeler	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Araştırmanın Tipi	35
3.2. Araştırmanın Popülasyonu	35
3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	35
3.4. Etik Kurul ve Fakülte Kurul Onayı	35
3.5. Çalışma Örnekleminin Seçimi	35



	Sayfa
3.6. Çalışmaya Alım ve Dışlama Kriterleri	36
3.7. Veri Toplama ve Anket Formu	36
3.8. Ölçümler	38
3.9. Çalışma Prosedürü	39
3.10. Tanımlamalar	40
3.11. Verilerin Analizi	40
4. BULGULAR	41
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Vital Bulguları	41
4.2. Hastaların Başvuru Özellikleri	41
4.3. Hastalardaki KOAH'a Ait Özellikleri	42
4.4. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının ve PAAC Görüntülemelerinin Sonuçları	43
4.5. Hastaların Yoğun Bakımda Yatış Süreleri Boyunca Aldıkları Tedavi	44
4.6. Hastaların Klinik Sonlanımı ve Taburculuk Sonrası 3-6 Aylık Süreçlerde Hastane Başvuruları	47
4.7. Çalışma Grubunda Hastaların Klinik Sonlanımları İle İlişkili Değişkenlerin İncelenmesi	48
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	
EKLER	
EK 1: Hasta Veri Kayıt Formu	

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ABD	Amerika Birleşik Devleti
AKG	Arteriyel Kan Gazı
AKO	KOAH Overlap
ANP	Atrial Natriüretik Peptid
AVP	Arjinin Vazopressin
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BE	Baz Eksisi
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAT	KOAH Değerlendirme Anketi
CDC	Hastalık Önleme Merkezi
Cl	Klor
COTE	Spesifik Komorbidite İndeksi
CRP	C-reaktif Protein
ÇA	Çeyreklik Aralığı
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
Eoz	Kan eozinofil sayısı
FEV1	Birinci Saniye Zorlu Ekspirasyon Volümü
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GOLD	Global Hastalık Yükü Çalışması
Hgb	Hemoglobin
Htc	Hematokrit
HCO <sub>3</sub>	Bikarbonat
HFNC	Yüksek Akım Oksijen Tedavisi
HT	Hipertansiyon
İKS	İnhale Kortikosteroid
İV	İntravenöz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği

KEBA	Kısa Etkili Beta 2 Agonist (SABA)
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KY	Kalp Yetmezliği
mmHg	Milimetre Cıva
mMRC	modified Medical Research Council
MV	Mekanik Ventilasyon
Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup>	Sodyum/Potasyum
NIMV	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
ÖDİ	Ölçülü Doz İnhaler
PAAC	Posteroanterior Akciğer
PaCO <sub>2</sub>	Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PaO <sub>2</sub>	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
Plt	Trombosit
Sed	Sedimentasyon
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SpO <sub>2</sub>	Oksijen Satürasyonu
UEBA	Uzun Etkili Beta Agonist (LABA)
UEMA	Uzun Etkili Muskarinik Antagonist (LAMA)
USOT	Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
V/Q	Ventilasyon/Perfüzyon
Wbc	Beyaz Kan Hücresi

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Kronik obstruktif akciğer hastalığında ödem gelişimini açıklayan teorinin olaylar şeması	11
2.2. KOAH birleşik değerlendirme (GOLD 2019 ABCD evrelemesi)	17
2.3. GOLD 2019 ABCD evrelerine göre farmakolojik tedavi	21
2.4. KOAH tedavisinde yönetim döngüsü	23
2.5. KOAH'ta farmakolojik izlem tedavisi	24
3.1. Çalışma örnekleminin akış şeması	36

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. KOAH tanısını düşündüren ana göstergeler.	5
2.2. mMRC dispne skalası	13
2.3. KOAH değerlendirme anketi	16
2.4. KOAH ayırıcı tanısı	19
2.5. Hastaların alevlenme şiddeti sınıflandırması.	27
3.1. Laboratuvar tetkiklerinin referans aralıkları	39
4.1. Çalışma grubunu oluşturan hastaların demografik özelliklerine ve vital bulgularına göre dağılımı	41
4.2. Çalışma grubundakilerin acil servise başvuru şikayetleri	42
4.3. Çalışma grubundakilerin ek hastalıkları	42
4.4. Hastaların KOAH risk faktörleri ve tedavileri.	43
4.5. Hastaların başvuru anında PAAC grafisinde saptanan patolojiler	44
4.6. Hastaların yapılan laboratuvar incelemelerinin sonuçları	44
4.7. Hastaların yatış gün sayılarının analizi	44
4.8. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı	45
4.9. Hastaların aldıkları tedavilerin süreleri	45
4.10. Hastaların aldıkları antibiyotiklerin dağılımı	46
4.11. Hastaların kullandıkları antibiyotik sayıları	46
4.12. Hastaların yatış gün sayıları ve sıvı dengeleri	47
4.13. Hastaların taburculuk sonrası başvuru özellikleri	47
4.14. Hasta kötü sonlanım durumlarının demografik özellikler, vital bulgular ve KOAH hastalık özelliklerine göre dağılımı	48
4.15. Çalışma grubundakilerin kötü sonlanım durumlarının özgeçmiş özellikleri ve akciğer grafiklerine göre dağılımı	49
4.16. Çalışma grubundakilerin kötü sonlanım durumlarının ilaç kullanım özelliklerine göre dağılımı	50
4.17. Çalışma grubundakilerin kötü sonlanım durumlarının laboratuvar sonuçlarına göre dağılımı	51
4.18. Çalışma grubundakilerin kötü sonlanım durumlarının laboratuvar sonuçlarına göre dağılımı (ikili karşılaştırma)	52

4.19. Çalışma grubundakilerin klinik sonlanımlarının laboratuvar değerlerinin değişimlerine göre dağılımı	53
4.20. Çalışma grubundakilerin klinik sonlanımlarının günlere göre sıvı dengeleri ile karşılaştırılması	54
4.21. Çalışma grubundakilerin klinik sonlanımlarının günlere göre sıvı dengeleri ile karşılaştırılması (Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA)	55
4.22. Çalışma grubundakilerin sıvı dengeleri ile mekanik ventilatör desteği alma gün sayısı arasında korelasyon	56
4.23. Çalışma grubundaki hastaların ek hastalık olarak KY'nin varlığına göre sıvı dengesinin klinik sonlanımlarına göre dağılımı	57
4.24. Çalışma grubundaki hastaların ek hastalık olarak KBY'nin varlığına göre sıvı dengesinin klinik sonlanımlarına göre dağılımı	58

## 1. GİRİŞ

Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) engellilik ve ölümün en önemli nedenlerinden biridir(1). KOAH akciğere hava akışını sınırlayan ve solunum problemlerine neden olan kronik bronşit-amfizem gibi bir grup hastalığı ifade etmek için kullanılan “şemsiye” terimdir(2). Nefes darlığı, kronik öksürük, aşırı balgam üretimi ve “hava açlığı” gibi bulgularla seyrederek KOAH, tamamen iyileşme olmamakla beraber önlenilebilir bir hastalıktır(3).

Global hastalık yükü çalışması (GOLD) raporunda KOAH’ın 2016 yılındaki sıklığının tüm dünyada yaklaşık olarak 251 milyon olduğu, 2015 yılındaki tüm ölümlerin %5’inin (3.17 milyon) KOAH nedeni olduğu bildirilmiştir(4). Hastalık önleme merkezinin (CDC) KOAH Ulusal Eylem Planında, 2014 yılında ABD’de KOAH’ın yaşa standardize ölüm hızının 100.000’de 39.1, prevalansının %6.4 (yaklaşık 16 milyon kişi) olduğu ve milyonların ise tanı almadığı bildirilmektedir(3). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016 yılında, global olarak ölüme neden olan en sık 10 hastalık arasında KOAH 3.sırada, Türkiye’nin de içinde yer aldığı Avrupa bölgesinde ise 5. sırada, her 10 saniyede bir kişinin KOAH nedeniyle hayatını kaybetmekte ve bu ölümlerin %90’ının düşük-orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir(5). Global hastalık yükü çalışmasının Türkiye verileri incelendiğinde, KOAH’ın ölüm nedenleri arasında üçüncü, Türkiye’de yapılan Ulusal Hastalık Yükü çalışmasında da Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı nedenlerinin listesinde KOAH hastalığının aynı şekilde üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir(6, 7). Türkiye’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) onaylı 2017 yılında yapılan “Türkiye Hane Halkı Sağlık Araştırması: Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı” isimli çalışmada KOAH prevalansının %3.6 olduğu rapor edilmiştir(8).

KOAH’ın sağlık sistemi üzerinde oluşturduğu yük oldukça pahalıdır. Avrupa Birliğinde toplam doğrudan sağlık sistemi harcamalarının %6’sından solunum sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıklarının %56’sından ise KOAH (yaklaşık 36 milyar Euro) sorumludur(9). ABD’de ise KOAH/Astım’ın sağlık sistemine toplam maliyeti yaklaşık 68 milyar dolardır(10). KOAH’ın neden olduğu maliyet ülkelere göre değişmekle beraber, KOAH’ın evresi-şiddeti ile maliyeti arasında doğrudan bir ilişki vardır.

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara kullanımı olup ardından, hava kirliliği (iç ortam-dış ortam), mesleki kimyasallar ve tozlar gelmektedir. KOAH, “basit sigara içicisi öksürüğü” olmaktan çok alevlenmelerle seyreden, birkaç merdiven çıkmak gibi basit günlük yaşam aktivitelerini yerine getiremeyecek kadar ilerleyebilen, kronik sistemik etkileri olan ölümcül bir hastalıktır(5). KOAH hastalarında meydana gelen hava akışının sınırlanması genellikle ilerleyici olup bu durum akciğerlerin zararlı parçacıklara ve gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtı ile uyumludur(11). KOAH’da meydana gelen inflamatuvar yanıt sadece akciğerlerde sınırlı olmayıp sistemik etkileri de mevcuttur(12). Kemik-kas erimesi, depresyon-anksiyete, kardivasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar KOAH’la ilişkili sistemik belirtiler ve ek hastalıklara örnek olarak verilebilir(13). KOAH’da oluşan tüm bu hemodinamik değişiklikler sonucunda vücut sıvı dengesi bozulmakta ve özellikle ilerleyen evrelerde sıvı birikimi (ödem) ve elektrolit dengesizlikleri görülebilmektedir(14). KOAH hastalarında meydana gelen ödemin fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber çeşitli teoriler ortaya konmuştur. Akciğer gaz değişiminin bozulmasıyla beraber, karbondioksit retansiyonu-hipoksinin meydana gelmesi, böbrek hemodinamiğin de (vasküler direncin artması-efektif kan akımının azalması) anormalliklerin oluşması, hormonal sistemlerde dengesizliklere bağlı (renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olması vb.) su-tuz tutulumu ve ardından ödem tablosunun meydana gelmesi en yaygın teorilerdir. Hastalığın klinik şiddetine göre bu tablo masif ödem şeklinde olabilir(14-16). KOAH hastalarında ödem olması kötü prognoz göstergelerindendir(16). Yapılan farklı çalışmalarda da ödemi olan hastalarda ölüm oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir(17, 18).

KOAH hastaların tedavisi stabil olan ve olmayan dönemlerde farklılık göstermektedir. KOAH alevlenmeleri hastane acil servise sık başvuru nedenlerinden olup, hastaların hastaneye-yoğun bakıma yatış yapılarak tedavi olma olasılıkları bu dönemlerde artmaktadır(19). Dolayısıyla hastaların yoğun bakım süreçlerinde farklı tedavi rejimleri uygulanmakta, sıvı desteği sağlanmaktadır. KOAH hastaların ödem yatkınlığında göz önünde bulundurularak sıvı tedavisinde oldukça dikkatli olunmalıdır.



Tüm bunlardan hareketle çalışmamızda;

1) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servisine KOAH tanılı ve KOAH ile ilişkili yakınmalar nedeniyle başvurmuş ve Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine yatırılmış hastaların takip süreci boyunca klinik sonlanım ile ilişkili değişkenlerin incelenmesi,

2) Yoğun bakım yatış sürecinde hastaların sıvı dengesinin klinik sonlanım ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

#### 2.1.1. Tanılama ve Tanısı

KOAİ, GOLD 2019 raporunda genellikle zararlı gaz veya partiküllere ciddi maruziyetin sebep olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(20).

Kronik havayolu kısıtlanması temelinde, küçük havayolu hastalığı (örneğin, obstrüktif bronşiolit) ve parankimal hasar (amfizem) etkisiyle oluşmaktadır. Başlangıçta birlikte görülmeyen küçük havayolu hastalığı ve amfizem ilerleyen süreçlerde değişen oranlarda birlikte görülebilir. Kronik inflamasyonun neden olduğu yapısal değişiklikler küçük havayollarındaki daralma ve akciğer parankiminde ki hasarlanmalardır. Bu hasarlanmalar alveollerin küçük havayolları ile bağlantılarını kaybetmesi ve elastisitesinin artmasına sebebiyet vermekte ve tüm bu değişiklikler, soluk verme esnasında havayolunu daraltmaktadır. Oluşan mukosilyer fonksiyon bozukluğu da hastalığın karakteristik özelliklerinden birisidir(20).

Önceleri KOAİ tanımlaması içerisinde kronik bronşit ve amfizemin birlikteliğinden bahsedilirdi. Amfizem yani alveolar hava değişim membranındaki hasar patolojik tanımlamada kullanılabilir ancak yaygın yapısal hasarın yalnızca bir kısmını oluşturur.

Kronik bronşit yani birbirini izleyen en az 2 yıl boyunca her yıl en az 3 ay devam eden öksürük ve balgam çıkarma, klinik ve epidemiyolojik olarak faydalı bir tanımlama olabilir ancak KOAİ'yi tanımlamada yetersiz kalmaktadır (20).

KOAİ tanısı nefes darlığı, kronik öksürük ve balgam öyküsü olan ve/veya hastalık için sigara içmek ve mesleki maruziyet gibi çevresel risk faktörlerini içeren hastalarda düşünülmelidir (Tablo 2.1.). Kesin tanısı ise spirometrik testlerle konulur. KOAİ için risk faktörü taşıyan ve semptomu olan hastalarda bronkodilatör tedavi sonrasında ölçülen; Birinci Saniye Zorlu Ekspirasyon Volümü (FEV1) /Zorlu Vital

Kapasite (FVC) <0,7 olması geri dönüşümsüz havayolu kısıtlanmasını göstererek tanı konulur(20).

Tablo 2.1. KOAH tanısını düşündürülen ana göstergeler

40 yaş üzeri her hastada bu göstergelerin varlığında KOAH düşünülmesi ve spirometri yapılmalıdır. Bu göstergelerin hiçbiri doğrudan tanı koydurucu değil ancak ne kadar çok gösterge varsa o kadar olasılık artar.	
Nefes darlığı	Zamanla artan Persistan Egzersizle artan
Kronik öksürük	Aralıklı ya da balgamsız olabilir Tekrarlayan hırıltı
Kronik balgam	Balgamın her çeşidi KOAH düşündürür.
Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları	
Risk faktörleri	Bireysel faktörler Sigara içimi Ev içi ısınma ve pişirme nedenli oluşan duman Mesleki faktörler
Çocukluk çağı faktörleri ve/veya aile öyküsü	Örneğin, düşük doğum ağırlığı, çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonları

### 2.1.2. Risk Faktörleri

KOAH risk faktörleri arasında en çok çalışılanı sigara içimi olup bu hastalık için tek risk faktörü değildir. Sigara içmeyen kişilerin de havayolu kısıtlanmasının olabileceği bilinmektedir (21). Fakat sigara içmeyenlerde içenlere göre hem hastalığın gidişatının daha hafif olduğu hem de inflamatuvar yükün daha az olduğu saptanmıştır(22).

KOAH oluşumunda çevresel faktörler kadar genetik faktörlerde eşlik etmektedir. Thomsen M. ve ark.'ın yaptığı prospektif çalışmada yoğun sigara içicilerinin %50'sinin KOAH tanısı aldığı belirtilmiştir(22). Bu da çevresel risklerin etkisinin genetik özelliklere göre değiştiğini ve ek risk faktörlerinin etkili olabileceğini göstermektedir.

Alfa-1 antitripsin eksikliği genetik faktörler arasında en iyi bilineni olmakla beraber çok az sayıda kişide akciğer hasarıyla ilişkili bulunmuştur(23). Fakat KOAH ile ilgili birçok genetik çalışma yapılmış ve bu genlerin ya da ürettikleri yapıların doğrudan KOAH oluşumuyla bağlantısı saptanmamıştır(24-29).

KOAH için yaş her zaman bağımsız bir risk faktörüdür. Aslında yaşlanma havayollarında ve akciğer parankiminde KOAH'da benzeri görülen bazı yapısal değişikliklere yol açar. Fakat yaş artışı ile birlikte KOAH sıklığındaki artışın çevresel birikimin etkisinden mi yoksa yaşlanmanın oluşturduğu değişikliklerden mi kaynaklandığı bilinmemektedir(30).

Erkek cinsiyetinin KOAH açısından daha fazla risk taşıdığı düşünülse de son dönemdeki çalışmalar sigara içme eğilimlerinin bunu belirlediğini göstermektedir(31). Yine son dönemde yapılan çalışmalar göstermiştir ki kadınlarda sigara içiminin yarattığı hasara daha duyarlı olduğu ve eşit sigara içimi sonucu kadın cinsiyetinde daha ciddi hastalık tablosu oluştuğunu gösterilmiştir(32-34). Bu karşıt görüş hayvan çalışmaları ve insan patolojik örnekleriyle de doğrulanmıştır(35, 36).

Spirometride ölçülen FEV1'in KOAH oluşumunda bireysel olarak riski belirleyebildiği düşünülmekteydi(37, 38). Ancak akciğer gelişimi çocukluk, gençlik ve hatta gestasyonel dönemlerdeki maruziyetlerden etkilenir(39, 40). Son dönemde yapılan bir çalışmada KOAH olan hastaların %50'sinin akciğer gelişiminde anormallik olduğu, geri kalan %50'sinin ise normal akciğer gelişimine rağmen KOAH olduğu saptanmıştır(41). Buda, gebelik süresince ya da çocukluk çağında akciğer gelişimine etki eden faktörlerin KOAH oluşumunda risk yaratabileceği göstermiştir.

KOAH oluşumunda tüm tütün ürünleri ve esrarın da riski arttırdığı bilinmektedir(42, 43). Pasif içicilik (tütün dumanına maruz kalmak) solunumsal yakınmalara ve KOAH'a neden olabileceği bilinmektedir(44). Duman, kimyasalları içeren mesleki maruziyet ve organik-inorganik tozlarında küçümsemiş olmasına rağmen aslında önemli birer risk faktörüdür(45, 46). Yeterli havalandırma sağlanmamış alanlarda odun, kömür ve hayvan artıkları gibi çeşitli maddelerin kullanımında ciddi risk durumu oluşmaktadır(47-49). Hava kirliliğinin çocukluk

döneminde akciğer gelişimini olumsuz etkilediği bilinse de KOAH oluşumundaki etkisi net olarak bilinmemektedir(45, 50).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki astımlı hastaların %20'sinin havayolu kısıtlanmasının kalıcı hale gelmiştir ve normal popülasyona göre KOAH sıklığı 12 kat artmıştır(51, 52). Bu da astımın KOAH için bir risk faktörü olacağını göstermektedir. Fakat astımda görülmesi olağan aşırı havayolu duyarlılığı astım olmayan hastalarda KOAH için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir(53, 54).

Çocukluk çağında geçirilen ciddi akciğer enfeksiyonlarının akciğer gelişimini azalttığı ve ilerleyen dönemlerde solunumsal yakınmalar da etkisi olduğu bilinmektedir(55). Geçirilen enfeksiyonların KOAH hastalarında ataklara neden olduğu bilinse de KOAH oluşumundaki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat tüberkülozda KOAH risk faktörleri arasında sayılabilir(56).

### **2.1.3. Patoloji ve Patofizyoloji**

KOAH'da, santral ve periferik hava yollarında, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yatakta inflamasyon sonucunda çeşitli patolojik değişiklikler oluşur(57). Bu değişiklikler neticesinde hastalığın kronik bronşit, obstriktif bronşiyolit, amfizem ve pulmoner hipertansiyon gibi farklı klinik görünimleri ortaya çıkar. Ağır KOAH'da bu beş patoloji beraber bulunabilir(58).

**a) Santral Hava Yolları:** Trakea, bronşlar ve çapı 2-4 mm'den daha geniş bronşiyollerden oluşmaktadır. Makrofaj ve CD8 T hücrelerin yoğun bulunduğu bu alandaki patolojik değişiklikler klinik olarak daha çok kronik bronşiti oluşturur. Lümen yüzeyinde mukus artışı saptanabilir. Goblet hücre hiperplazisi görülür. Epitelyal atrofi, yerel squamöz metaplazi ve siliyer anormallikler de gözlenir(59). Kronik bronşitin major histopatolojik bulgusu olan submukozal bronşiyal glandlar büyümüştür. Reid indeksi: submukozal mukus gland tabakasının epitel tabanından iç kıkırdak yüzeyi arasındaki havayolu duvarına göre göreceli kalınlığı artmıştır. Ayrıca hava yollarının kartilaj yapısında bozulma, bağ doku ve düz kas miktarında artış vardır(60).

**b) Periferik Hava Yolları:** İç çapı 2 mm'den küçük olan hava yolları, KOAH'lılarda hava akımına direnç artışının görüldüğü temel bölgelerdir(60). Buradaki patolojik değişiklikler klinikte daha çok obstrüktif bronşiyolit şeklinde görülür. Baskın olan inflamatuvar hücreler makrofaj, CD8 T hücreler, B lenfositler, lenfoid foliküller ve fibroblastlardır(57). Lümen kollabe görünümde ve mukus artışı göze çarpmaktadır. Normalde bu alanda goblet hücreleri az ve submukozal bezler yokken, klara hücrelerinin goblet hücre metaplazisine uğradığı ve sonuçta periferik havayollarında mukus oluşumuna yol açtığı görülmüştür. Normal sürfaktan tabakasının yerine mukus gelmesi de ekspirasyon sırasında havayollarının erken kapanması ile sonuçlanır. Sigara ve zararlı gazların oluşturduğu inflamasyon çerçevesinde fibroblast ve miyofibroblastların sayısı ve ekstrasellüler matriks artar. İnflamasyona bağlı oluşan hasar-tamir süreci, kollajen içeriğindeki artış ve skar oluşumu ile birlikte havayolu duvarında yapısal değişikliklere yol açar ve bu durum lümeni daraltır, yerleşik hava yolu obstrüksiyonu gelişimine neden olur. Düz kas hipertrofisi vardır. Alveolar tutamak kaybı neticesinde de bronşiyolün parankimal desteği kaybolur ve elastisite kaybı ile ekspirasyonda bronşiyollerin erken kapanmasına yol açar(58, 60).

**c) Akciğer Parankimi:** Gaz değişiminin olduğu respiratuvar bronşiyoller, alveoller ve pulmoner kapiller sistemden oluşur(60). Akciğer parankimindeki temel patolojik anormallikler alveol duvar harabiyeti ve genişlemiş hava boşluklarının oluşmasıdır. Alveolar duvar harabiyeti ile birlikte epitel ve endotel hücrelerinde apoptozis izlenir. Parankimde makrofajlar, CD8 T lenfositlerden zengin bir inflamasyon gözlenir(57). Hastalığın asinüsteki lokalizasyonuna göre 4 morfolojik tipte amfizem tanımlanmıştır(61). Bunlar; proksimal asiner amfizem, panasiner amfizem, distal asiner amfizem ve irregüler amfizem. Pulmoner damarlardaki değişiklikler; erken dönemde intimal kalınlaşma ile başlar, bunu düz kas hipertrofisi, CD8+ T lenfositler ve makrofajlar ile inflamatuvar infiltrasyon oluşumu izler. Sigara dumanı ürünleri ve inflamatuvar infiltrasyon ile endotelial disfonksiyon oluşur(62). Hastalığın ileri dönemlerinde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Damarlardaki bu patolojik değişikliklere hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun da destek vermesiyle pulmoner hipertansiyon (PHT), sağ ventrikül dilatasyonu ve hipertrofi gelişerek kor pulmonaleye yol açar(58, 63).

**ç) Akciğerlerde Gaz Değişim Anormallikleri:** Sağlıklı erişkinlerde, bazen ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dağılımının uygunsuz olduğu bilinmektedir. Yaygın havayolu obstrüksiyonu ile karakterize KOAH'lılarda bu dengesizlik daha belirgin hale gelmektedir ve bu V/Q dengesizliği, solunum mekaniklerinde değişiklik, pulmoner hiperinflasyon, hızlı yüzeyel solunum ile gaz alış verişinde bozulma ve solunum yetmezliği gelişir(64). Gaz değişim anormallikleri hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır(65). Hafif KOAH olgularında perfüzyon dağılımındaki uygunsuzluğu göstermek için perfüzyon sintigrafisi yardımcı olabilir. KOAH olgularında zayıf ventile eden alanlarla eşleşen perfüzyon defektleri izlenir. Alveoler ventilasyondaki anormallik ve pulmoner damar yatağındaki azalma, V/Q dengesizliğini daha da arttırır. KOAH olgularında, hipoksemnin en önemli nedeninin V/Q dengesizliği olduğu bilinmektedir. Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>)'nı normal sınırlarda tutabilmek için dakika ventilasyonunun yüksek olması gerekir. Bu durum ise solunum iş yükünün artmasına neden olur(57).

**d) Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Ödem Mekanizması:** Ödemin gelişmesi için iki temel gereksinim vardır: Bunlar değişmiş kapiller dinamikler ve böbrek kaynaklı sodyum retansiyonudur. Bu konudaki ilk teoriler KOAH'taki ödemin sağ kalp yetmezliğine (kor pulmonale) sekonder olduğunu söyler(14). "Kardiyak teori" olarak adlandırılan bu teoride sağ ventrikülün pulmoner hipertansiyon sonucu yetmezliğe gittiğini söylemekte(66-69). Yine bu teori, sodyum retansiyonunun hem mevcut ileriye dönük yetmezliğe hem de artmış venöz basınç (geriye dönük yetmezlik) kaynaklı sıvı ekstravazasyonuna cevaben açığa çıktığını savunur. Bu mekanizmalar bazı hastalar için geçerli olsa bile, hastaların büyük çoğunluğunda bir kardiyak anormali bulunmaz ve hatta ödemli hastalarda kardiyak output genellikle normaldir(70). Bu nedenle KOAH'ta kor pulmonalenin gerçekten görülüp görülmediği konusu sorgulanmaya oldukça açıktır.

KOAH'taki bozulmuş sıvı homeostazı için ikinci bir açıklayıcı model ise "renal teori"dir. Bu teoriye göre, ödemin başlangıcından beri hiperkapni ile neredeyse değişmez bir ilişkisi vardır. Bu nedenle, sodyum retansiyonu ve karbondioksit retansiyonu arasında ortak, direkt bir bağlantı olmalıdır. Bu ortak bağlantı, proksimal tübüllerdeki, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiportu olabilir. Bu kanallar, volüm

artışında respiratuvar asidozu düzeltici yönde hareket eder(69). Hipoksi ve hiperkapninin volüm düzenleyici sistemler, renin-aracılıklı vazokonstrüksiyon üzerindeki etkileri dahil birçok gözlem bu teori ile uyusmaktadır. Fakat yine de bu paradigma ile ilgili temel sorunlar vardır. Öncelikle, fizyolojik kurallarda, asit baz dengesinin kontrolünü volüm kontrolüne göre daha öncelikli olduğu bilinir. Bu, volüm kontrolünün diğer düzenleyici sistemlerden üstün olduğunu söyleyen diğer gözlemler karşısında oldukça mantıksız olacaktır. Aynı zamanda bu teoriyle, hastalık ilerledikçe, artan ödemde renin ve arjinin vazopressin (AVP)'nin neden hala yükseldiğini açıklamak da zor olacaktır(14).

Kardiyak teori gibi renal teori de ödemi hormonal verilerle tutarlı olmayan aşırı yüklü dolaşım ile açıklar. Günümüz yazarlarının görüşüne göre tüm bu bulguları tam anlamıyla açıklayabilecek tek teori "vasküler teori"dir. Bu teori, ekstrasellüler volümün sürekli artmasının arkasındaki sebebi de açıklar (Şekil 2.1.). Gerçekten de karbondioksit etkili bir vazodilatatördür ve bu gazın seviyesindeki bir yükselme, periferal vasküler direnci düşürür ve kardiyak kapasiteyi artırır. Kapiller tonustaki azalma sebebiyle, filtrasyon denge noktası, distal yönde kayar ve bu durum, artmış ekstravazasyona ve plazma volüm kaybına yol açar(14).

Sonuç olarak efektif sirkülasyon volümü azalır ve bu durum, sırasıyla, sempatik sinir sistemini, renin ve AVP'yi uyarır. Böylece, böbrek intravasküler volümü yerine koymak ve doku perfüzyonunu sağlamak için vazokonstrüksiyon ve sodyum retansiyonu ile cevap verir. Tüm bu volüm vasküler sistemin içinde tutulamayacağından ödem gelişir. Hiperkapni sürdükçe ve arttıkça, vazodilatasyon, sodyum-su retansiyonu artışı sürece ve ödem kötüleşecektir. Bununla birlikte mevcut asidoz tarafından uyarılan, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>- antiportu, sodyum geri alımına katkıda bulunacaktır. Böylece AVP'nin başta ozmotik olmayan salınımı, sonunda hipoozmolaliteye öncülük edecektir. Hastalığın son evrelerindeki kardiyak output, süren sodyum retansiyonuna ve vasküler doluma göre yine de çok düşük olacaktır(14).

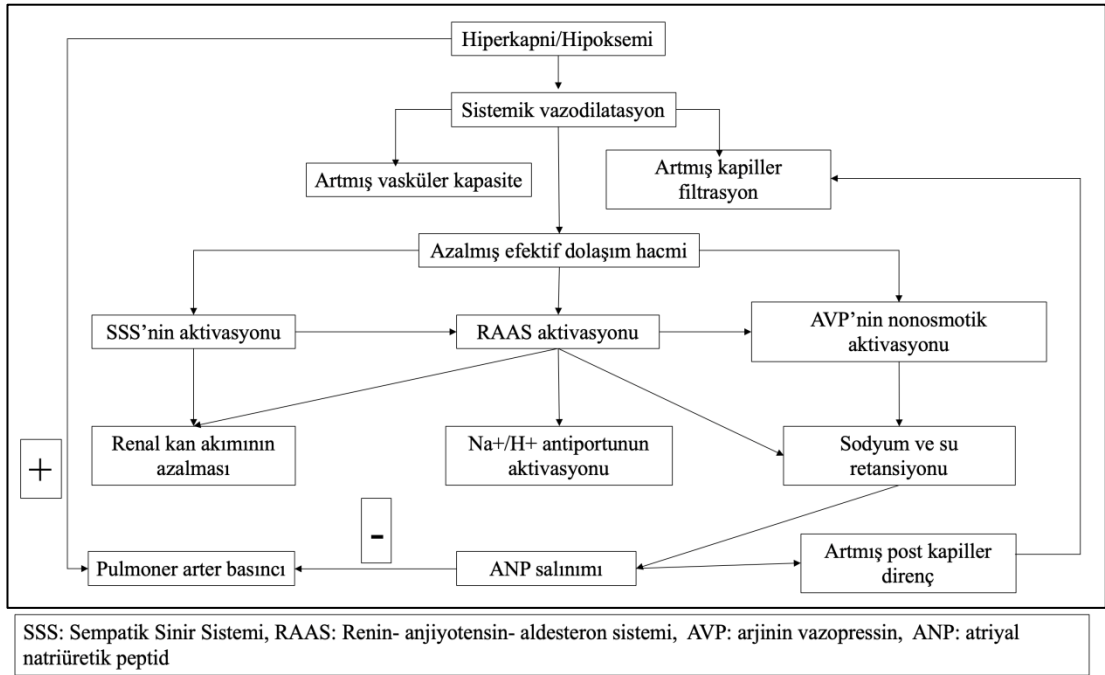
Diüretik kullanımı ise, bu sodyum kaybını ve kompensatuvar renin aktivasyonunu uyararak bu kısır döngüyü daha da kötüleştirecektir. Muhtemelen ANP, ekstrasellüler volüm artışının bir sonucu olarak uyarılmaktadır(14).



Mevcut yazarların görüşüne göre artmış atrial natriüretik peptid (ANP)'nin sebep olduğu bu kaskadın yararlı ve zararlı etkileri vardır(14). Yararlı etki olarak, ANP'nin pulmoner vasküleriteyi rahatlatma ve pulmoner arter basıncını düşürmesi söylenebilir(71, 72). Fakat diğer yanda ANP, sistemik postkapiller direnci artırır(73). Dolayısıyla, filtrasyon ve dokulara sıvı geçişi daha da artar. Deney sonuçlarıyla, ANP'nin hipoksemi sırasında plazma volümünü düzenlediği (vazokonstriksiyon) kanıtlanmıştır(74).

Sonuç olarak vasküler dolum yetersiz kalacak ve sodyum retansiyonu sürecektir. Son olarak, ödem geri döndürülemez bir dereceye kadar kötüleşecektir. Sıvıyı mobilize etmek amaçlı her bir diüretik kullanım girişimi, daha da fazla sıvı retansiyonuna sebep olacaktır, ta ki kalp tamamı ile yetmezliğe gidene kadar(14).

Tahmin edilebileceği üzere, sadece, karbondioksitin prekapiller sfinkterler seviyesindeki etkisinin blokajı ile bu durum değiştirilebilir. Bu hipotezin geçerliliğini incelemek yararlı olacaktır(14).



Şekil 2.1. Kronik obstruktif akciğer hastalığında ödem gelişimini açıklayan teorinin olaylar şeması

#### 2.1.4. Patogenez

KOAH'daki inflamasyon, akciğerlerin başta sigara dumanı olmak üzere çeşitli zararlı partikül ve gazlara maruziyeti sonucu ortaya çıkmaktadır ve akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yapıda makrofaj, nötrofil, B hücreleri, lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerin toplanmasıyla karakterizedir(64, 75).

Bronkoalveolar lavaj (BAL) ve balgam çalışmaları ile KOAH'ı olmayan sigara içicilerde de sigara dumanının oluşturduğu bir inflamasyon bulunduğu, ancak bu inflamasyonun KOAH'da daha belirgin olduğu görülmüştür(76).

Inflamasyonun normal sigara içicilerde sigarayı bıraktıktan sonra gerilediği, KOAH'lı olgularda ise sigara bırakıldıktan sonra da devam ettiği görülmüştür. Bu artmış ve süregen inflamasyonun mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemekle birlikte genetik faktörlerin, latent virüs enfeksiyonları ve histon deasetilaz aktivitesinde bozulma gibi faktörlerin bu süreçte belirleyici rol oynayabileceği düşünülmektedir. Histon asetilasyonu inflamasyona yol açan genlerin transkripsiyonu ile sonuçlanır. Bu sürecin histon deasetilaz ile engellenmesi, bu enzimin artmış oksidanlar nedeniyle inaktivasyonu yüzünden tam olarak yapılamaz. Bu da KOAH'da stereoide dirençli bir inflamasyona yol açmaktadır(77).

#### 2.1.5. Semptomlar ve Klinik

Öksürük, balgam çıkartma ve nefes darlığı (kronik ve ilerleyici) KOAH'ın en karakteristik semptomlarıdır. Bu semptomların hava akım kısıtlılığı oluşmadan önce ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Bu hastalarda anlamlı hava kısıtlılığı ile birlikte uzun süreli nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkartma olabileceği gibi bunun tam terside mümkündür(78, 79).

#### Nefes Darlığı

Kişinin nefes alıp verdiğinin farkında olması durumu olarak tanımlanmaktadır ve en sık hastaneye başvuru nedenidir. Kişinin günlük aktivitelerinde kısıtlanma, yaşam kalitesinde bozulma ve anksiyetenin en sık sebebidir(80). Nefes darlığının tanımı kişinin sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyine

göre değişmektedir. Bu sebeple, klinisyenler tarafından optimal değerlendirme yapılabilmesi ve yanlımsamaların en aza indirilebilmesi için mMRC (modified Medical Research Council) olmak üzere dispne skalaları kullanılmaktadır (Tablo 2.2.)(20).

Tablo 2.2. mMRC dispne skalası

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

### Öksürük

KOAH'ın başlangıç semptomu sıklıkla kronik öksürüktür. KOAH'lı hastalarda öksürük genellikle prodüktif tarzda olmakla beraber çok nadir de olsa nonprodüktif öksürük görülebilir. Hastalığın başlangıç dönemlerinde zararlı toz ve iritanların neden olduğu bir reaksiyon iken ilerleyen dönemlerde hava yollarında biriken mukus sekresyonlarında ki artış ve gece boyu biriken mukusun sabahları daha fazla olması prodüktif öksürüğün asıl nedenleri olarak görülmektedir(81).

### Balgam Çıkarma

KOAH hastalarının balgamları genellikle yapışkan, mukoid ve çıkarılması zor karakterlidir. İritan partiküllerin inhalasyonu sonucu meydana gelen mukus bezlerindeki uyarılma ve aktivite artışı balgam miktarındaki artışın ana sebebidir. Klinik olarak kronik bronşit; birbirini izleyen en az iki yıl, her yıl en az üç ay düzenli balgam çıkaran kişilerde yapılan spirometrik test sonuçlarında hava yolu obstrüksiyonu saptanmaması olarak tanımlanmaktadır(19). Kronik bronşit zemininde

KOAH gelişen hastalarda balgam çıkartma daha fazla olduğu görülmüş ve bu balgam genellikle beyaz veya gri renkte olmaktadır. Balgam pürülansında artış alevlenme göstergesi olup bakteriyel enfeksiyonu gösterebilir(82, 83).

### **Hışiltılı Solunum (Wheezing) ve Göğüste Sıkışma Hissi**

Göğüste sıkışma hissi ve hışiltılı solunum, KOAH'ta 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. Hışiltılı solunum üst solunum yollarından kaynaklanabilir ve oskültasyonda bir bulgu saptanmayabilir veya oskültasyonda yaygın olarak inspiratuvar ve ekspiratuvar ronküsler duyulabilir. Hışiltılı solunum veya göğüste sıkışma hissini olmaması KOAH tanısını dışlamadığı gibi varlığı da astım tanısını doğrulamaz(20).

#### **2.1.6. Tanı**

Nefes darlığı, kronik öksürük ve/veya balgam çıkarma yakınmasına sahip olan olgularda ve/veya hastalık için risk faktörlerine maruz kalan kişilerde KOAH araştırılmalıdır(20).

Tanı için tüm hastalıklarda olduğu gibi ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Özgeçmişinde sigara içimi, zararlı gaz ve iritanlara maruziyet, mesleki maruziyet ve mevcut kronik hastalıkları sorgulanmalı. Ailesinde KOAH veya herhangi bir akciğer hastalığı olup olmadığı, anamnezinde özellikle semptomların başlangıcı, tetikleyen faktörler, yakın zamanda geçirilmiş atak ve hastaneye yatış sorgulanmalı. Klinik bulgular varlığında post-bronkodilatör FEV1/FVC < %70 olması persistan hava akımı kısıtlılığını gösterir ve KOAH tanısı için gereklidir(20).

#### **Spirometri**

Spirometrik ölçüm KOAH'ın kesin tanısını koydurur. Spirometrik ölçümler KOAH tanısını kesinleştirmenin yanında hastalığın şiddetinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın

izlenmesinde önemlidir. Bronkodilatör kullanımı sonrası FEV1/FVC  $<70$  olması tanı koydurucudur(20).

Bronkodilatör kullanımı sonrası FEV1/FVC oranı %60-80 arasında saptanırsa, hava akımı kısıtlılığının varlığı veya yokluğu tek bir ölçümle değerlendirilmemeli; farklı bir zamanda ölçüm tekrarlanmalıdır. Çünkü biyolojik çeşitliliklere bağlı olarak daha sonraki bir dönemde bu oran değişebilirken(84, 85). Ancak başlangıçtaki FEV1/FVC oranı %60'ın altındaysa, kendiliğinden %70'in üstüne çıkması çok olası değildir(84).

### **Birleşik Değerlendirme**

GOLD 2017 Raporunda yayınlanan birleşik değerlendirme ile farmakolojik tedavinin düzenlenmesinde alevlenme sayısı ve semptom düzeyine dayandırılarak yapılmıştır. Bu değerlendirmede 2011 yılında yapılan birleşik indeks kriterleri içerisinde bulunan FEV 1 dışarıda bırakılmıştır. Türk Toraks Derneği çalışma grubu yayınladığı "Gold Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Raporuna Bakışı 2017" isimli kılavuzunda spirometrinin hem tanıda hem prognozda hem de hastalık aktivitesinin takibinde kullanılmaya devam edilmesini önermektedir(86). Birleşik değerlendirmede modifiye medical research council (mMRC) ya da KOA değerlendirme anketi (CAT)'in kullanılması önerilmektedir(87).

Tablo 2.3. KOAH değerlendirme anketi

KOAH değerlendirme anketi (CAT)		Skor	
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam olmaz	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu	+
Göğsümde hiç daralma/tıkanma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma hissi mevcut	+
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim hiç 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 evden çıkarken hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden çıkmaya çekiniyorum	+
Kendimi çok enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç enerjik hissetmiyorum	+
Toplam skor			↓

Gold 2019 kılavuzunda birleşik değerlendirmenin en önemli komponenti olan alevlenme 3 grupta kategorize edilmiştir (20).

- Hafif alevlenme (sadece kısa etkili beta agonistler ile tedavi gerektiren)
- Orta (kısa etkili beta agonistler yanı sıra antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi gerektiren)
- Ağır (acil servis başvurusu veya hospitalizasyon gerektiren) alevlenmeler olarak sınıflandırılmıştır.

Ağır alevlenmelere solunum yetmezliği eşlik edebilir. Yılda iki ve üzerinde orta alevlenme ya da bir ve üzerinde hastane yatışı gerektiren alevlenme geçirilmesi ‘sık alevlenme’ olarak tanımlanmaktadır.

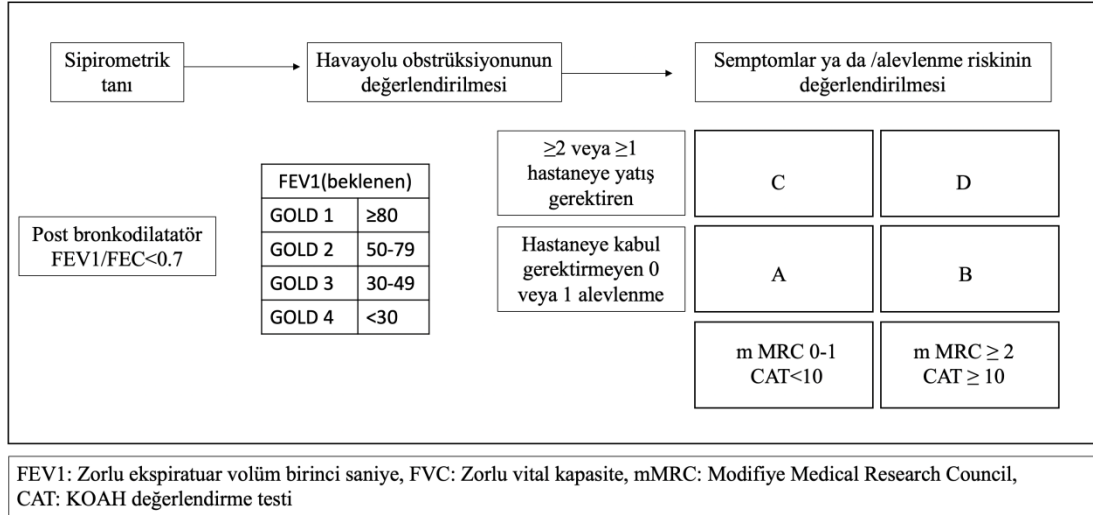
Sık alevlenmenin en önemli belirleyicisi; daha önce geçirilmiş alevlenmelerdir. Havayolu tıkanıklığının ağırlaşması; alevlenme sıklığında, hastaneye yatış ve ölüm riskinde artışına neden olur. Popülasyon düzeyinde; orta düzeyde havayolu obstrüksiyonu olan olguların yaklaşık %20’si antibiyotik ve/veya sistemik

kortikosteroid gerektiren alevlenme geçirmektedirler. Alevlenme riski ağır (GOLD 2010 Evre 3) ve çok ağır (GOLD 2010 Evre 4) olgularda daha fazladır. Ancak sadece FEV1, alevlenme ya da ölümü ön görmemektedir. Tüm bu nedenlerle alevlenme sayısı ve şiddetinin değerlendirilmesi ve tedavinin planlanması açısından, birleşik değerlendirmenin çok önemli bir parçasıdır(20, 86).

### KOAH Birleşik Değerlendirme

Bu yaklaşıma göre hastalar 4 grupta incelenmektedir (GOLD 2019 ABCD evrelemesi) (20).

- Grup A: Düşük risk, daha az semptom, yılda 0-1 alevlenme ve mMRC 0-1 derece ya da CAT skoru < 10
- Grup B: Düşük risk, daha fazla semptom, yılda 0-1 alevlenme ve mMRC  $\geq 2$  derece ya da CAT skoru  $\geq 10$
- Grup C: Yüksek risk, daha az semptom, yılda  $\geq 2$  alevlenme ve mMRC 0-1 ya da CAT skoru < 10
- Grup D: Yüksek risk, daha fazla semptom, yılda  $\geq 2$  alevlenme ve mMRC  $\geq 2$  ya da CAT skoru  $\geq 10$



Şekil 2.2. KOAH birleşik değerlendirme (GOLD 2019 ABCD evrelemesi)

### **Ek Tetkikler**

KOAH tanısı için akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmaz. Akciğer grafisi fibrozis, bronşektazi, plevral hastalıklar, kalp hastalıkları, kifoskolyoz gibi alternatif hastalıkları ve amfizemi göstermek için gerekebilir. Pulmoner emboli şüphesi, akciğer kanseri ve bronşektazi düşünülmesi durumunda bilgisayarlı tomografi (BT) endikasyonu doğmaktadır. Yine hacim azaltıcı girişimin düşünüldüğü durumlarda, amfizem türünün saptanması ve akciğer transplantasyonu için bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır(88, 89).

Vücut pletismografisi ve daha az doğrulukla helyum dilüsyon yöntemi, KOAH hastalarında hava hapsini (rezidüel volümdeki artışı) ve statik hiperinflasyonu (total akciğer kapasitesindeki artışı) göstermek için kullanılabilir. Fakat hasta yönetimi için gerekli değildir. Hastanın oksijen ihtiyacının belirlenmesi ve oksijen saturasyonunun değerlendirilmesi için oksimetre kullanılır.

Periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) <92 ise arteriyel kan gazı (AKG) bakılması önerilir(90, 91). KOAH'lı hastalarda alveolar ventilasyon azaldığı ve ventilasyon/perfüzyon oranının düştüğü durumlarda hiperkapni ve buna ikincil olarak respiratuvar asidoz gelişir(89). Bu sebeple arteriyel kan gazı çalışması gereklidir.

#### **2.1.7. Ayırıcı Tanı**

Astım, ayırıcı tanıda ilk sırada gelen hastalıktır. KOAH ve kronik astımın kesin olarak ayrımı mümkün değildir. KOAH ve astım birlikte bulunabilir ve bu durum son yıllarda literatürde astım KOAH Overlap (AKO) olarak tanımlanmaktadır. AKO hastalarının takiplerinde solunum fonksiyon testi (SFT)'deki değişikliklerin monitorize edilmesi gereklidir(20). KOAH ayırıcı tanı listesi Tablo 2.4.'te gösterilmiştir(20).



Tablo 2.4. KOAH ayırıcı tanısı

Tanı	Destekleyici özellikler
KOAH	Orta yaşlarda başlar. Semptomlar yavaş ilerler. Tütün kullanımı veya diğer dumanlara temas öyküsü vardır.
Astım	Genç yaşlarda başlar (genellikle çocukluk çağında). Semptomlar günden güne çok değişkenlik gösterebilir. Semptomlar gece/ sabahın erken saatlerinde daha ağırdır. Allerji, rinit ve/veya egzema eşlik edebilir. Ailesel astım öyküsü olabilir. Eşlik eden obezite olabilir.
Konjestif kalp yetmezliği	Akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme, pulmoner ödem görülebilir. Solunum fonksiyon testinde restriktif patern izlenir (hava akımı kısıtlılığı görülmez).
Bronşiektazi	Bol miktarda pürülan balgam öyküsü vardır. Genelde bakteriyel enfeksiyonla birlikte dir. Radyolojik olarak bronş duvarında kalınlaşma ve bronşiyal genişleme izlenir.
Tüberküloz	Her yaşta görülebilir. Akciğer grafisinde infiltrasyonlar mevcuttur. Mikrobiyolojik tanı gerekir. Tüberkülozun yüksek lokal prevalansı vardır.
Obliteratif bronşiolit	Genç yaşlarda ve sigara içmeyenlerde görülür. Romatoid artrit veya duman maruziyeti olanlarda düşünülebilir. Akciğer veya kemik iliği transplantasyonundan sonra görülür. Ekspiriumda çekilen bilgisayarlı tomografide hipodens alanlar izlenir.
Diffüz panbronşiolit	Baskın olarak Asya kökenli hastalarda görülür. Sıklıkla sigara içmeyen erkeklerde görülür. Neredeyse tüm hastalarda kronik sinüzit vardır. Radyolojik olarak diffüz küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflamasyon görülür.

### 2.1.8. Tedavi

KOAH'tan korunma ve tedavi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve temasın azaltılması önemlidir. Tütün kullanımı KOAH için en sık görülen ve tespiti en kolay risk faktörüdür. Bu sebeple tütün kullanımını bırakmayı teşvik etmek gereklidir. Sigarayı bıraktırmak için farmakolojik tedavi, nikotin destek tedavisi gibi yöntemler bulunmakta ve her başvuruda sigara içimine devam eden hastalar sigarayı bırakma konusunda teşvik edilmelidir. Buna ek olarak toz, duman ve gaz gibi mesleki maruziyet ve iç-dış ortam hava kirliliğine karşı kişisel önlemleri almak gerekmektedir(20).

Hastalara semptomlarda artışa neden olan kirli hava koşullarından uzaklaşmak, düzenli egzersiz yapmak için teşvik edilmeli ve uygun şartlar sağlanabiliyorsa pulmoner rehabilitasyon önerilmelidir. İnfluenza ve pnömokok aşısının düzenli yapılması tedavinin ana temellerini oluşturmaktadır(20).

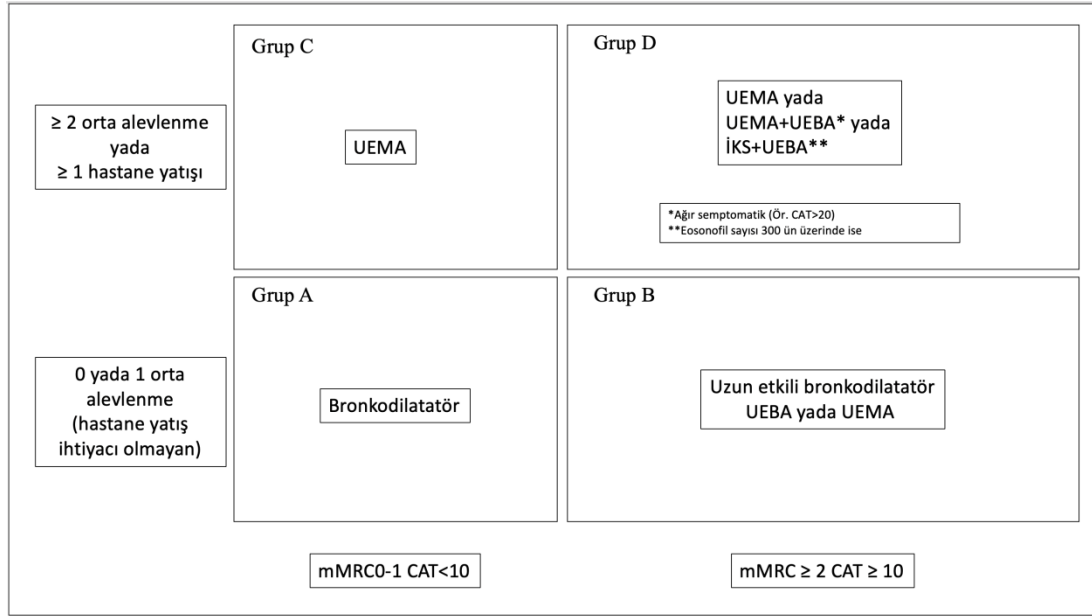
İnfluenza aşısının hastaneye yatışına neden olan alt solunum yolu enfeksiyonlarını ve ölümleri azalttığı görülmüştür(92-96). Pnömonokok aşıları (PCV13 ve PPSV23) 65 yaş ve üstü her hastaya önerilmektedir. PPSV23 aşısının, FEV1<%40 olan veya ek hastalığı olan (özellikle kardiyak) 65 yaş altı KOAH hastalarında toplum kökenli pnömöni insidansını azalttığı gösterilmiştir(97).

### Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin amacı semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmektir. KOAH'ta farmakolojik tedavinin ölüme etkisi gösterilememiştir (98-100). Tüm bu nedenlerle GOLD 2017 raporunda farmakolojik tedavide semptomların kontrolü ve alevlenme sıklığının azaltılmasının hedeflendiği vurgulanmaktadır. Tedavi sadece semptomatik hastalarda verilmelidir. Semptomu olmadan KOAH olduğu tespit edilmiş hastalarda farmakolojik tedavi verilmez. Bu kişilerde risk faktörlerine yönelik önlemler alınmalı ve fiziksel aktivite tavsiye edilmelidir.

### ABCD Evrelerine Göre Farmakolojik Tedavi

KOAH tedavisinde ana hedef semptomların kontrolü ve alevlenmenin önlenmesidir. Farmakolojik tedavisi Şekil 2.3.'te gösterilmiştir(20).



Şekil 2.3. GOLD 2019 ABCD evrelerine göre farmakolojik tedavi

Grup A: Bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Hasta tedaviden fayda görürse tedaviye devam edilmelidir(20).

Sürekli nefes darlığı olan hastalarda uzun etkili bronkodilatör önerilirken, aralıklı nefes darlığı tanımlayan hastalarda kısa etkili bronkodilatörlerin gereklilik halinde kullanımı önerilmiştir(20).

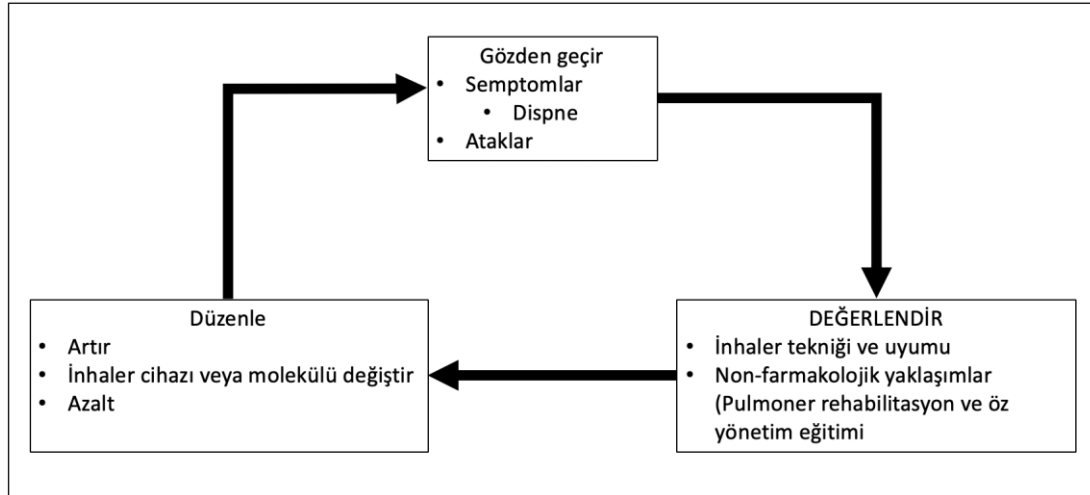
Grup B: Bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi [Uzun Etkili Beta Agonist (UEBA) yada Uzun Etkili Muskarinik Antagonist(UEMA)] başlanması önerilmiştir. Başlangıç tedavisinin uzun etkili bir bronkodilatör olması gerektiği önerilmiş, seçilecek bronkodilatör sınıfına yönelik herhangi bir tercih belirtilmemiş, ancak hastanın semptomlarındaki rahatlama göre seçim yapılabileceği belirtilmiştir. Ciddi nefes darlığı olan hastalarda iki bronkodilatör ile tedaviye başlanması önerilmektedir(101). Grup B hastaların semptomlarını ve prognozlarını etkileyebilecek komorbiditelere sahip olmaları olasıdır ve bu olasılıklar

araştırılmalıdır. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu; grup B hastaları için aynı tedavi önerisinde bulunmakta(102).

Grup C: Başlangıç tedavisinin uzun etkili bir bronkodilatatör içermesi önerilmektedir. Atakları önlemede UEMA'nın UEBA'dan üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olduğundan Grup C hastalarda başlangıç tedavisi olarak UEBA önerilmektedir(103,104).

Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu, bu grupta başlangıç tedavisini UEMA ya da UEBA+İKS seçeneklerinden herhangi bir tanesi ile başlaması, yetersiz yanıt durumunda grupların değiştirilebileceğini ve halen yeterince yanıt alınmadığı durumlarda ise UEBA +UEMA'ya geçilebileceğini önermektedir(102).

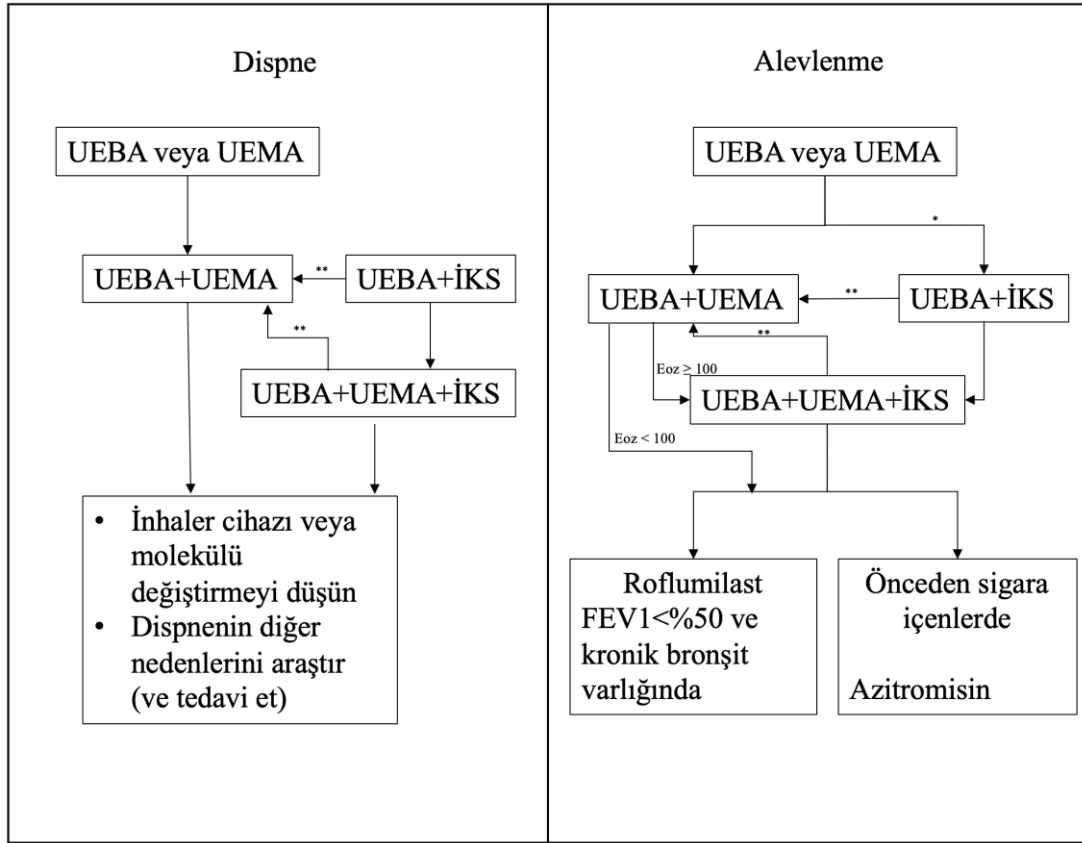
Grup D: Hem nefes darlığı hem de alevlemeler üzerine etkili olması nedeniyle, bu gruptaki hastalara tedavi başlangıcı UEMA ile yapılabilir. Daha ciddi semptomları olan (CAT skoru  $\geq 20$  olan), özellikle daha ağır dispnesi ve/veya egzersiz kısıtlılığı olan hastalarda UEMA+UEBA kombinasyonu başlangıç tedavisi olarak seçilebilir. UEMA+UEBA kombinasyonunun alevlenmenin önlenmesi için UEMA'ya göre avantajı kesin bir şekilde gösterilmemiştir, bu nedenle UEMA+UEBA kombinasyonunun ilk tedavi olarak kullanılmasına semptomların seviyesine göre karar verilmelidir. Kan eozinofil sayımı  $\geq 300$  hücre/ $\mu$ L olan hastalarda ilk tedavi seçeneği UEBA+İKS olabilir. Bu tedavi hastalarda alevlenme olasılığını belirgin şekilde azaltır. Ayrıca astım öyküsü olan KOAH hastalarında da UEBA+İKS kombinasyonu ilk tercih olabilir. İKS pnömoni gibi yan etkilere neden olabileceğinden başlangıç tedavisi olarak yalnızca risklere karşı klinik yararlar göz önüne alındığında kullanılmalıdır(103,105).



Şekil 2.4. KOAH tedavisinde yönetim döngüsü

Yönetimin halen semptomlara ve alevlenmelere dayandığı farmakolojik izlem tedavisi için ayrı bir algoritma oluşturulmuştur, ancak bu aşamadaki öneriler hastanın tanı anındaki GOLD grubuna bağlı değildir. Bu izlem önerileri, ilk tedaviden sonra erken dönemde veya yıllarca takip edildikten sonra, tedavi alan hastaların yönetimini kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. Bu öneriler, klinik çalışmalardan elde edilen son kanıtları içermektedir. Periferik kan eozinofilisinin alevlenmenin önlenmesi için İKS tedavisinin kullanımını yönlendiren bir biyolojik belirteç olarak kullanılması önerilmektedir(20).

KOAH hastalarında başlangıç tedavisini takiben planlanması gereken farmakolojik izlem tedavisi Şekil 2.5.'te gösterilmiştir. Hastada tedavi edilmesi gereken ana sorunun dispne ya da alevlenme olmasına göre izlenecek şema farklılık göstermektedir. Eğer hem dispne hem de alevlenme ön plandaysa, alevlenme ile ilgili şema takip edilmelidir. Tedavi modifikasyonu yapılan hastalar, özellikle de düşürülme olarak kabul edilen hastalar yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır. Tedavi artışına verilen yanıt her zaman gözden geçirilmeli ve klinik fayda eksikliği ve/veya yan etkiler meydana gelirse, azaltma seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca birtakım semptomlarında azalma görülen hastalarda da tedavi azaltma yoluna gidilebilir. GOLD 2019 raporunda tedavi artışının sistematik olarak test edilmediği; tedavi azaltma denemelerinin de sadece İKS ile sınırlı olduğu belirtilmiştir(20).



Eoz: Kan eozinofil sayısı (hücre/  $\mu\text{L}$  )

\* Eoz  $\geq 300$  veya Eoz  $\geq 100$  ve  $\geq 2$  orta atak/1 hastane yatışı

\*\* Pnömoni, uygun olmayan orijinal endikasyon veya İKS'ye yanıtızlık durumlarında İKS azaltmayı düşün veya değiştir.

Şekil 2.5. KOAH'ta farmakolojik izlem tedavisi

Uzun etkili tek bir bronkodilatör tedavi ile persistan dispnesi veya egzersiz kısıtlılığı devam eden hastalarda ikili bronkodilatör tedaviye geçilmesi önerilmekle beraber, eğer bronkodilatör eklenmesi semptomlarda düzelme sağlamıyor ise tek bronkodilatör tedaviye geri dönülebileceği önerilmiştir(20).

UEBA+İKS almakta iken persistan dispnesi veya egzersiz kısıtlılığı olan hastanın tedavisine UEMA eklenerek üçlü tedaviye geçilebilir. Buna alternatif olarak, İKS'nin orijinal endikasyonu uygun değilse (alevlenme öyküsü olmayan hastada İKS kullanıldıysa), İKS'ye anit yoksa veya İKS'ye bağlı yan etkiler nedeniyle devam edilemiyorsa UEBA+İKS tedavisi UEBA+UEMA tedavisi ile değiştirilebilir(20).

Uzun etkili tek bir bronkodilatör tedavi ile persistan alevlenmeleri olan hastalarda UEBA+UEMA veya UEBA+İKS tedavisine geçilmesi önerilmektedir.

Astım bulguları veya öyküsü olan hastalarda UEBA+İKS önerilmektedir. Kan eozinofil düzeyi, İKS'ye yanıtın belirlenmesinde yardımcıdır. Yılda bir atak geçiren, periferik kan eozinofil sayısı  $\geq 300/\mu\text{L}$  olan hastaların UEBA+İKS tedavisine yanıtı daha iyidir. Yılda  $\geq 2$  kez orta alevlenme veya en az 1 kez hastane yatışı gerektiren ağır alevlenme geçiren hastalarda eozinofil sayısı  $\geq 100/\mu\text{L}$  ise UEBA+İKS tedavisi düşünülebilir(20).

UEBA+UEMA tedavisi altındayken halen alevlenmeleri olan hastalar için iki alternatif bulunmaktadır. Bu aşamada kan eozinofil sayısı  $<100$  hücre/ $\mu\text{L}$  olması, İKS'ye yanıtın düşük olacağının bir göstergesi olarak kullanılabilir. Birinci alternatif, kan eozinofil sayısı  $\geq 100$  hücre/ $\mu\text{L}$  olan hastalarda LABA+LAMA+İKS tedavisine geçiştir. İkinci alternatif ise kan eozinofil sayısı  $<100$  hücre/ $\mu\text{L}$  olan hastalarda tedaviye roflumilast veya azitromisin eklenmesidir(20).

UEBA+İKS tedavisi altındayken halen alevlenmeleri olan hastalar için tedaviye UEMA eklenmesi önerilmektedir. Buna alternatif olarak, İKS'ye yanıt yoksa ya da İKS yan etkileri nedeniyle tedaviye devam edilemiyorsa tedavi UEBA+UEMA olarak değiştirilebilir(20).

UEBA+UEMA+İKS tedavisine rağmen halen alevlenmeler engellenemiyorsa;

- FEV1 değeri %50'nin altında ve kronik bronşit fenotipinde olan hastalarda özellikle yılda en az bir kez hastane yatışı gerektiren alevlenme oluyorsa tedaviye roflimulast eklenebilir(106,107).
- Hastada dirençli mikroorganizmalar mevcut ise tedaviye makrolid (tercihen azitromisin) eklenmesi önerilir(108,109).
- İKS tedavisinden yarar görmeyen ya da pnömoni gibi yan etkilerin görüldüğü olgularda, İKS kesilebilir. Bununla birlikte, kan eozinofil sayısı  $300$  hücre/ $\mu\text{L}$  olması, İKS kesilmesinden sonra daha fazla alevlenme olasılığını gösterir ve bu hasta grubu alevlenmelerin izlemi açısından yakından takip edilmelidir(110,111).

### **KOAH Atak Tanı ve Tedavisi**

KOAH Alevlenmesi tanım olarak ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanan solunum yetmezliği semptomlarının akut olarak kötüleşmesidir(20). Buna göre; Yalnızca kısa etkili beta 2 agonist (KEBA) ile tedavi edilenlere hafif, KEBA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilenlere orta, acil servise başvuran veya hastaneye yatırılanlar ise ağır alevlenme olarak tanımlanmıştır. Ağır alevlenmelere akut solunum yetmezliği de eş zamanlı olarak eşlik edebilir.

Alevlenmeler temel olarak viral solunum yolları enfeksiyonları tarafından tetiklenir ancak hava kirliliği, ortam sıcaklığı gibi çevresel faktörler ve bakteriyel enfeksiyonlar da tetikleyici olabilir(112). Alevlenme vakalarında en sık izole edilen virüs insan rhinovirüsü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(113, 114).

Alevlenmeler sırasında balgam miktar ve pürülansında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(113-115). KOAH alevlenme semptomları sıklıkla 7 ile 10 gün arasında sonlanır(116).

### **Alevlenme Tedavisi**

Tedavinin asıl amaçları mevcut alevlenmenin olumsuz etkilerini önlemek ve daha sonra oluşabilecek alevlenmelerin önüne geçmektir(117). Ayaktan veya yatarak tedavi kararı alevlenmenin veya altta yatan hastalığın şiddetine göre değerlendirilir. Bu bağlamda alevlenmelerin yaklaşık %80 ve daha fazlası ayaktan bronkodilatör, kortikosteroid ve antibiyotikleri içeren tedavi rejimleri ile ayaktan takip edilebilirler(118, 119).

Alevlenme ile acil servise başvuran hastaların; istirahat halinde nefes alışında ani kötüleşme, artmış solunum sayısı, azalmış oksijen saturasyonu, konfüzyon, uyku hali gibi ciddi semptomların varlığı, akut solunum yetmezliği, siyanoz, periferik ödem gibi yeni bulguların ortaya çıkması, ayakta yapılan tedaviye yetersiz semptomatik yanıt, ciddi ek hastalıkların varlığı (yeni gelişen kardiyak aritmi, konjestif kalp yetmezliği gibi) ve hastanın kendine bakmada yetersizlik (ev desteği yokluğu) gibi durumlar varlığında hastane yatışı gerekmektedir(20).



Hastalarda; acil tedaviye yanıt alınamayan ciddi nefes darlığı, konfüzyon, letarji, koma gibi bilinç durum değişiklikleri, sebat eden veya artan hipoksemi ( $PaO_2 < 5,3$  kPa veya 40 mmHg) ve/veya oksijen ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV)'a rağmen ciddi/artan respiratuvar asidoz ( $pH < 7,25$ ), invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hemodinamik instabilite – vazopresör ihtiyacı olması durumunda yoğun bakım ünitesine yatırılması önerilmektedir(20).

KOAH alevlenmelerinin klinik başvuru şekli değişkenlik göstermekte, hastane yatışı yapılan hastalarda alevlenme şiddeti 3 ana grupta tanımlanmış ve Tablo 2.5.'de gösterilmiştir(20).

Tablo 2.5. Hastaların alevlenme şiddeti sınıflandırması

Alevlenme şiddeti	Solunum sayısı (soluk/dakika)	Yardımcı solunum kası kullanımı	Mental durum değişikliği	Oksijen tedavisi ile düzelen hipoksemi	PaCO <sub>2</sub> düzeyi
Solunum yetmezliği yok	20-30	Yok	Yok	Var	Normal
Akut solunum yetmezliği (hayati tehdit edici değil)	>30	Var	Yok	Var	50-60 (bazal ile kıyaslandığında artış)
Akut solunum yetmezliği (hayati tehdit edici)	>30	Var	Var	Yok	>60 mm Hg*

\* Veya asidoz varlığı

İleri yaş, düşük vücut kitle indeksi, ek ek hastalıklar (kardiyovasküler hastalık, akciğer kanseri), alevlenme nedeniyle daha önce hastaneye yatış öyküsü, alevlenmenin klinik ciddiyeti ve taburculuktaki USOT ihtiyacının bulunması kötü prognostik göstergelerdir.

## **Farmakolojik Tedavi**

Bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler alevlenme tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik ajanlardır.

Bronkodilatörler: Tedaviye kısa etkili inhale beta-2 agonistlerin (kısa etkili antikolinergik ile birlikte veya değil) ilk tedavi seçeneği olması önerilmektedir(120, 121).

Hastalara sürekli nebulizasyon kullanması önerilmemekle birlikte saatte iki – üç doz ÖDİ (ölçülü doz inhaler) kullanmasından sonra hastanın tedaviye cevabına göre 2-4 saatte bir tekrar edilmesi önerilmektedir. Alevlenme esnasında UEMA / UEBA veya kombinasyonları (inhaler steroid ile birlikte veya değil) kullanılabilir(20). Teofilin veya aminofilin gibi intravenöz metilksantinlerin yan etkiler sebebiyle alevlenmelerde kullanılması önerilmez(122, 123).

Glukokortikoidler: Sistemik glukokortikoidlerin akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği (FEV1) ve iyileşme süresini kısalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda erken dönem nüks riskini, hastanede yatış süresini ve tedavi başarısızlığını azalttığı, oksijenizasyonu arttırdığı bildirilmiştir(124-129). Tedavide IV doz ile eş değer olması sebebiyle oral prednizon 40 mg / 5 gün şeklinde önerilmekte(130, 131). Yine tek başına inhaler budesonid kullanımının bazı hastalar için IV metilprednisolon ile benzer eşdeğerlik olması sebebiyle iyi bir alternatiftir(124, 132-134). Yapılan son çalışmalar da glukokortikoidlerin, kan eozinofil seviyesi düşük olan hastaların tedavisindeki yararının düşük olduğunu göstermiştir(135-137).

Antibiyotikler: KOAH alevlenmesi olan hastalarda antibiyotik endikasyonları hastanın ventilastayon (invaziv-noninvaziv) ihtiyacının olması, nefes darlığında artış, balgam miktarı ve pürülansın da artışın birlikte bulunması ya da balgam pürülansının artışının yanında nefes darlığında artış veya balgam miktarında artışın olmasıdır(112, 138). Tedavi süresi ortalama 5-7 gün önerilmektedir(139). Başlangıç antibiyotik seçimi ampirik olarak makrolid, aminopenisilin+klavülönik asit ve tetrasiklin önerilmiştir. Ciddi hava akım kısıtlılığı olan veya ciddi alevlenme geçiren hastalar ve

mekanik ventilasyon gerektiren alevlenmelerde veya mevcut antibiyotiklere dirençli olgularda balgam kültürü alınmalıdır. İlacın uygulanma yolu (oral/intravenöz) hastanın klinik durumuna ve antibiyotiğin farmakokinetiğine göre klinisyen tarafından karar verilmelidir. Oral yol ilk tercih edilen kullanım şeklidir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki alevlenmelerde antibiyotik kullanımını öngörecek biyobelirteçler arasında C-reaktif proteinini (CRP) hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlarda artması sebebiyle önerilmemekte(140, 141), bakteriyel enfeksiyonlar için daha spesifik olan prokalsitoninin antibiyotik kullanımı için karar verilmesinde daha değerli olduğu belirtilmiştir(142).

Ek tedaviler: Tütün kullanmaya devam eden hastaları bırakmaları yönünde teşvik etmeli. Klinisyen hastanın klinik durumuna göre uygun bir sıvı dengesini sağlamalı, gereklilik halinde diüretik kullanılmalıdır. Hastanın mevcut ek hastalıklarına yönelik tedavisini dikkate almalı, beslenmesine dikkat etmelidir. Hastanede yatışı yapılan hastaların derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskindeki artış nedeniyle tromboemboliye yönelik önleyici tedavi verilmelidir(143, 144).

### **Ek Tedaviler**

Oksijen tedavisi: Oksijen desteği hastanın oksijen saturasyon değerinin %88-92 olacak şekilde titre edilmelidir(145). Oksijen tedavisi sonrasında hastanın hipoksemisi ve olası hiperkarbi ve respüratuvar asidoz yönünden yakın kan gazı takibi yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda venturi maskelerin nazal kanüllere göre kontrollü oksijenizasyon sağladığı belirtilmiştir(121).

Nazal kanül ile yüksek akım oksijen tedavisi (HFNC): Yapılan çalışmalarda HFNC'nin ventilasyonu ve oksijenizasyonu iyileştirdiği ve hiperkarbiyi azalttığı görülmüştür(146). Bu bağlamda hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda nazal kanül ile yüksek akım oksijen tedavisinin standart oksijen tedavisine veya noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyona alternatif olacağı aşikardır. Yine bazı çalışmalarda HFNC'nin entübasyon ihtiyacı ve ölümi azalttığı görülmüştür(147).

Ventilasyon desteği: Alevlenme hastalarında ventilasyon desteği invaziv yada noninvaziv olarak uygulanabilir. Seçim hastanın kliniğine, laboratuvar tetkiklerine ve hastanın uyumuna göre düzenlenir(120).

Noninvaziv mekanik ventilasyon: Akut solunum yetmezliği olan KOAH alevlenmeli hastalarda ventilasyon desteği öncelikli olarak noninvaziv mekanik ventilasyon ile sağlanmalıdır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar da akut solunum yetmezliği olan KOAH alevlenme hastalarda NIMV'nin başarı oranı %80-85 olarak bulunmuştur(148-152). İnvaziv mekanik ventilasyona göre ventilasyon kaynaklı pnömoni gibi komplikasyonları ve hastanede kalış süresini kısalttığı, entübasyon oranlarında ve ölümdede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(150, 153-155).

En az 4 saat yardımsız nefes almaya uyum sağlayabilen hastalarda NIMV kesilebilir(156). KOAH alevlenmesinde NIMV endikasyonları; respiratuvar asidoz ( $\text{PaCO}_2 \geq 6.0$  kPa veya 45mmHg ve arteryel  $\text{pH} \leq 7.35$ ), ciddi nefes darlığı ve beraberinde artmış solunum eforu , yardımcı solunum kaslarının kullanımı gibi klinik durumlar ve oksijen tedavisine dirençli hipoksemidir(20).

İnvaziv mekanik ventilasyon: Noninvaziv mekanik ventilasyonu tolere edemeyen veya tedaviye yanıtızlık, respiratuvar ya da kardiyak arrest sonrası, bilinç kaybı ve psikomotor ajitasyon, devam eden şiddetli kusma veya aspirasyon riski, solunum yolu sekresyonlarının temizlenememesi, sıvı tedavisine veya vazoaaktif ajanlara cevap vermeyen hemodinamik instabilite, ventriküler/supraventriküler taşidisritimler ve ciddi hipoksemi gibi nedenlerden herhangi birisinin bulunması hastanın invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını doğurmaktadır(20).

### **2.1.9. Ölüm ve Sakatlık**

Tanım olarak mortalite hastalığa bağlı oluşan ölümler; morbidite ise Acil Servis ve poliklinik başvurusu ile hastane yatışlarını içerir(20). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KOAH 2011 yılında ABD'de gerçekteşen ölüm nedenleri arasında 3. sıradadır. KOAH için kullanılan tedavi yöntemleri her geçen gün daha etkili olsa da

artan sigara kullanıcılığı ve ortalama yaşam süresinin uzaması KOAH'ın halen ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer almasının ana sebepleri arasında sayılır(20).

2013'te yapılan bir meta-analizde KOAH atakları nedeniyle hastaneye yatan hastalarda uzun ve kısa dönem ölüm nedenleri saptanmıştır. Kalp yetmezliği ve yüksek troponin düzeyleri, diyabet, böbrek yetmezliği, erkek cinsiyet, ileri evre KOAH hastalarında evde sürekli oksijen kullanımı kısa dönem ölüm ile alakalı bulunmuş. Uzun dönem ölüm ise iskemik kalp hastalığı öyküsü, kanser varlığı, sürekli oksijen ihtiyacı olan düşük FEV 1 arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Yine artan yaş, azalmış vücut kitle indeksi hem kısa hem de uzun dönem ölüm ile olan ilişkisi gösterilmiş. Tüm bu veriler ölüm ve sakatlık için tahminde bulunmamıza yardımcı olsa da öncelikli olarak birincil koruma, tanı ve tedavi yaklaşımı olmalıdır(157).

Prognozu saptamaya yönelik puanlamaların temelinde ölüm ve sakatlığa etkili faktörler yer almaktadır. Günümüzde KOAH ve ataklarında prognostik puanlamalar kullanılmaktadır(20). Bu puanlamalar içerisinde vücut kitle indeksi, FEV 1, egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüyüş testi ile saptanan) ve nefes darlığını kullanarak 4 yıllık ölümü tahmin eden BODE indeksi en iyi bilinenler arasındadır(158). Uzun dönem ölümü gösteren BODE indeksi dışında özellikle KOAH ataklarla hastaneye başvuran hastaların yatış ve takip kararlarını verebilmek için hastane içi ve kısa dönem ölümü saptamada kullanılacak puanlama ihtiyaç duyulmuş, bunların ilki 2008 yılında yapılan yaş, günlük hayattaki nefes darlığı ve hastaneye başvuru esnasında ciddiyeti içerisine alan yalnızca 3 kategoriden oluşmuş ve hastane içi ve sonrasında ölümü saptamayı hedeflemiştir(159). Nefes darlığı, eozinopeni, akciğer grafisinde konsolidasyon, asidemi ve atrial fibrilasyon parametrelerini içeren DECAF(160), nefes darlığı, eozinopeni, akciğer grafisinde konsolidasyon, asidemi ve yıllık hastane yatışının 2 ve üzerinde olması parametrelerini içeren modifiye DECAF sınıflamaları çalışılmış(161). Her iki puanlama sistemi de 6 puan üzerinden değerlendirme yapar. DECAF ön planda hastane içi ölümü göstermektedir. Hali hazırda hangi puanlama sisteminin uygun olduğu tartışmalı ve kılavuzlarda yer almamaktadır(20).

2012' de yayınlanan bir meta-analizde KOAH atakta kullanılabilir ve ölümü tahmin etmede etkili olabilecek birçok sistemik biyomarkerları taramıştır. Bunların arasında albumin, troponin ve beyin natriüretik peptid (BNP) düzeylerindeki artış ile eozinopeninin hastane yatış süreleri ile pozitif korele olduğu, yine prokalsitonin düzeyinin hem 2 yıllık ölümden hem de yoğun bakıma yatıştaki artmış ölümden etkili olduğu. CRP ve BNP düzeylerinin ölümü saptamada yetersiz olduğu ancak troponinin hastane içi ölümü göstermedeki etkisi tartışmalı da olsa taburculuk sonrası ölümü gösterebileceği söylenmiştir.(162).

### **2.1.10. KOAH'da Komorbiditeler**

KOAH'da komorbiditeler; semptomları, yaşam kalitesini, komplikasyonları, hastalığın yönetimini, ekonomik yükünü ve mortalitesini etkilemektedir(86). Komorbiditelerin önemi, KOAH'ın sonuçları üzerine olan etkilerinden kaynaklanmaktadır. KOAH'da en sık saptanan komorbiditeler: kardiyovasküler, endokrinolojik, psikolojik olanlar ve akciğer kanseridir. KOAH olgularının en az %50'sinde üç veya daha fazla komorbidite bulunmaktadır. Ancak bu komorbiditelerin aktif tedavisinin, KOAH'ın sonuçlarını etkilediğine dair kesin bir kanıt yoktur. Diğer taraftan kardiyovasküler hastalıklar ve akciğer kanseri gibi komorbiditeler, KOAH mortalitesi üzerinde önemli etkiye sahiptir. Çeşitli çalışmalar, Charlson komorbidite indeksinin veya KOAH spesifik komorbidite indeksinin (COTE) KOAH mortalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 406 KOAH'lı hastadan oluşan bir kohortta hipertansiyon %22; koroner kalp hastalığı %8,9; diabetes mellitus %7,4; kanser %6,4; kalp yetmezliği %4,9 ve serebrovasküler hastalıklar %2 olarak bulunmuştur(163).

#### **a) Kardiyovasküler Hastalıklar**

KOAH'a eşlik eden komorbiditelerin başında gelir. En önemli ve en yaygın komorbiditedir denebilir(164).

#### **İskemik Kalp Hastalığı**

İskemik Kalp Hastalığı risk faktörlerinin çoğu KOAH hastasında da mevcuttur bu nedendir ki KOAH hastalarında iskemik kalp hastalığı oranı

yüksektir(165). KOAH hastalarında myokard hasarı gözden kaçabilir bu yüzden yeteri kadar tanısının doğru konulmadığını gösteren kanıtlar vardır(166) . 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(86). Aynı şekilde KOAH hastalarında iskemik kalp hastalığı tedavisi içinde farklı bir öneri yoktur. Kardioselektif  $\beta$  1 blokörler kullanımı daha güvenli olacağı söylenmektedir(167).

### **Kalp Yetmezliği**

Kalp yetmezliği yaygın bir komorbiditedir. Stabil KOAH hastaların da bile yaklaşık %32 civarı kalp yetmezliği vardır(168). Benzer bir şekilde Kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık olarak %35 civarında da KOAH saptanmıştır(169). Hatta çoğu zaman da akut kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyonun nedeni KOAH'dır(86). KOAH hastalarında kalp yetmezliği tedavisi için farklı bir öneri yoktur, kalp yetmezliği tedavisi kalp yetmezliği rehberleri önerilerine göre devam etmelidir.

Selektif  $\beta$  1 bloker tedavisi kalp yetmezliği hastalarında sağ kalıma önemli etkisi olmasına karşın ek olarak KOAH bulunması bu tedaviyi sekteye uğrattır, ve bu hastalarda optimal tedavi almanın önündeki önemli bir engeldir(86).

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon (HT) KOAH hastalarında muhtemelen en sık görülen komorbiditedir ve prognozu etkiler(170). 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. KOAH hastalarında ki HT tedavisinde  $\beta$  bloker kullanılacaksa selektif  $\beta$  1 bloker tercih edilmelidir(86).

### **b) 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(171). 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 BKİ 21 kg/m<sup>2</sup> altında tutulması önerilmektedir(86).

Bu bilgiler ışığında KOAH da oluşan hemodinamik değişiklere bağı olarak vücut sıvı dengesi bozulmakta ve ilerleyen evrelerde sıvı birikimi, elektrolit dengesizlikleri ortaya çıkabilmektedir. Bu durumun neticesinde KOAH'lı hastalarda verilecek olan sıvı miktarının önemi artmaktadır. Bu çalışmamızda Acil Servisimizden yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan hastaların yatışları boyunca klinik sonlanım ile ilişkili değişkenlerin incelenmesi yoğun bakım yatış sürecinde sıvı dengesinin klinik sonlanım ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

Retrospektif kohort çalışmasıdır.

#### 3.2. Araştırmanın Popülasyonu

Acil serviste KOAH ilişkili yakınmalar ile başvuran ve göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatırılan 18 yaş üstü hastalar.

#### 3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisinde, 01.01.2014-01.08.2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi 1010 yatak kapasitesi ile 110.000 m<sup>2</sup>'lik alanda hizmet sunan tek üniversite hastanesidir. Çalışmanın yapıldığı merkez çalışma süresi aralığında yaklaşık olarak 339 bin hasta başvurusu olmuş, başvuran hastalardan KOAH tanılı ve KOAH ile ilişkili olarak toplam 2294 hasta başvurdu. Eskişehir ilinde üçüncü basamak sağlık hizmeti sunan bölge referans hastanesi durumundadır.

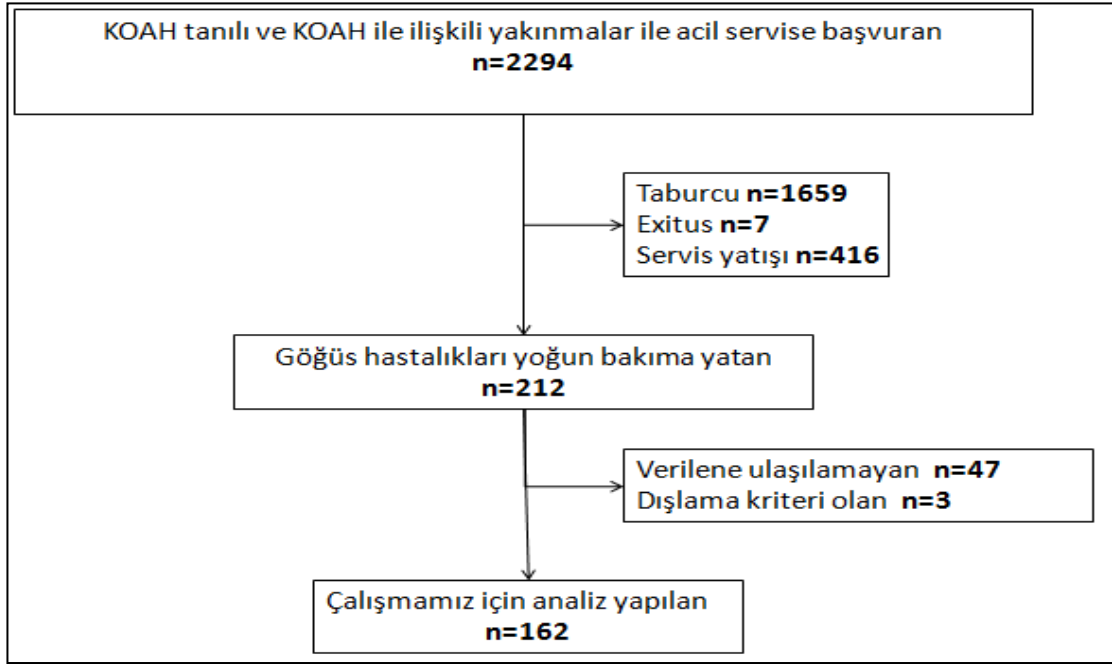
#### 3.4. Etik Kurul ve Fakülte Kurul Onayı

Çalışmanın yapılabilmesi için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13.08.2018 tarih ve 22 no'lu onayı alındı. Ardından Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'ndan 18.10.2018 tarih ve 45525468-39 sayılı onayı alındı. Bu çalışmada taburcu olan hastaların taburculuk sonrası verilerinin toplanabilmesi için Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğünden gerekli resmi izinler yazılı olarak alınmıştır.

#### 3.5. Çalışma Örnekleminin Seçimi

Çalışma örneklemini, Acil Servisine başvuran daha öncesinde KOAH tanısı almış ve KOAH ile ilişkili yakınmalar ile başvuran ve göğüs hastalıkları yoğun bakıma yatışı yapılan 212 hasta alındı. Hastalardan üç tanesi dışlama kriteri olması

sebebi ile (daha önceden tanıli KRY ve planli hemodiyaliz aldıkları için), 47 hastanın verilerine ulaşılabilmesi sebebi ile çalışma dışına bırakıldı. Çalışmamızda toplam 162 hastanın verileri üzerinden analiz yapıldı. Çalışma akış şeması Şekil 3.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma örnekleminin akış şeması

### 3.6. Çalışmaya Alım ve Dışlama Kriterleri

Daha öncesinde hekim tanıli KOAH hastalığı olan ve KOAH ile ilişkili semptomlar ile acil servise başvuran ve göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan ve anket formundaki verilerin en az %90'lık kısmına ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya alındı. Daha öncesinde hekim tarafından tanısı konmuş KOAH olmayan, bilinen ve programlanmış tedavi planı ile hemodiyaliz veya periton diyalizi alan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

### 3.7. Veri Toplama ve Anket Formu

Çalışmanın verileri araştırmacılar tarafından, önceden hazırlanmış olan 3 bölümden oluşan anket formu (Bkz. EK-1) ile toplandı.

Anket formun birinci bölümü;

- 1) Adı Soyadı
- 2) Dosya Numarası
- 3) Başvuru Numarası
- 4) Başvuru Tarihi
- 5) Yaş
- 6) Cinsiyet
- 7) Vital Bulgular
- 8) Başvuru şikayeti(Nefes Darlığı, Öksürük, Göğüs Ağrısı, Bilinç Bozukluğu, Diğer)
- 9) KOAH dışında hekim tanımlı kronik hastalık öyküsü (DM, HT, KAH, KBY, KY, vs)
- 10) Kullandığı ilaçlar (Bronkodilatör, USOT, NIMV, Diüretik, Metilksantin, vs)
- 11) Çevresel maruziyetler (Sigara.....paket/yıl; Asbest, Diğer)
- 12) Radyolojik görüntüleme (Başvuru anında ve yatış anında PAAC grafisi)
- 13) Hastaların başvuru anında, yatışının 36. saatinde ve klinik sonlanımları sırasında ki kan gazı incelemeleri, laboratuvar sonuçları ile ilgili bilgileri içermektedir.

Anket formun ikinci bölümü;

- 14) Hastaların yatış süreleri süresince aldıkları sıvı türü ve miktarı (Serum fizyolojik, Dextroz vs.)
- 15) Yoğun bakımda yatış süreleri boyunca aldıkları sıvının alım yolu (Iv, oral)

- 16) Yoğun bakımda yatış süreleri boyunca toplamda çıkardıkları sıvı miktarı
- 17) Yoğun bakımda uygulanan tedavi (Nazal oksijen, NIMV, MV, Steroid, vs)
- 18) Antimikrobiyal Tedavi: (Antibiyoterapi: Gün/Doz, Antiviral: Gün/Doz, Antifungal:Gün/Doz)
- 19) Diyaliz sayısı: .....
- 20) Yoğun bakımda kaldığı gün sayısı
- 21) Klinik Sonlanım (Exitus, Servise nakil, Sevk) ile ilgili bilgilerden oluşmaktadır.
- Anket formun üçüncü bölümü ise;
- 22) Taburcu olan hastaların sonraki 3 ve 6 aylık dönemlerde KOAH nedeniyle hastane başvuru olup olmadığı, yatış yapılıp yapılmadığı ve yatış yapıldı ise hangi birime (servis/yoğun bakım) yönelik bilgilerden oluşmaktadır.

### 3.8. Ölçümler

Çalışmamızda gereklilik halinde alınan kan ; glukoz, üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, pro-bnp değerlerini için alınan venöz kan örneklerinin analizinde biyokimya laboratuvarın da bulunan 2013 yapımı Roche Cobas 6000 C501 cihazı ile çalışılmıştır. Laktat, baz eksisi, pH, parsiyel karbondioksit basıncı, parsiyel oksijen basıncı ve bikarbonat değerleri için alınan venöz kan gazı, biyokimya laboratuvarında bulunan 2011 yapımı ABL800 BASIC isimli kan gazı cihazı ile analiz edilmiştir. Beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerleri için alınan venöz kan örnekleri analizinde acil biyokimya laboratuvarında bulunan 2012 yapımı Coulter LH 750 marka cihaz kullanılmıştır. Alınan sedimentasyon zamanı örnekleri 2011 yapımı vacuplus len-med cihazı ile, alınan C-reaktif protein(crp) örnekleri 2011 yapımı Roche Cobas 6000 E411 cihazı ile çalışılmıştır. Çalışılan kan tetkiklerinin normal referans aralıkları Tablo 3.1. de belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Laboratuvar tetkiklerinin referans aralıkları

Tetkik	Normal aralık
Glukoz	70-110 mg/dL
Sodyum	135-150 mEq/L
Potasyum	3.5-5.5 mEq/L
Klor	98-107 mEq/L
Üre azotu	5-20 mg/dL
Kreatinin	E:0.7-1.2 mg/dL K:0.5-0.9 mg/dL
Kalsiyum	8.6-10.2 mg/dL
Wbc	4.3-10.3 10 <sup>3</sup> /uL
Hgb	12-14 gr/dL
Htc	% 39.5-50.3
Plt	150-450 10 <sup>3</sup> /uL
Pro BNP	0-738 pg/ml
Sed	0-10 mm/saat
CRP	0-5 mg/dL
pH	7.35-7.45
PCO2	35-45 mmHg
PO2	80-100 mmHg
HCO3	22.2-29.7 mmol/L
Laktat	0.56 – 2 mmol/L
BE	-5 – 1.8 mmol/L

### 3.9. Çalışma Prosedürü

Çalışmada gerekli izinler alındıktan sonra, hastane otomasyon sisteminden 01.01.2014 - 01.08.2018 tarihleri arasında KOAH ilişkili yakınmalar ile acil servise başvurmuş, KOAH tanılı olan ve göğüs hastalıkları yoğun bakıma yatırılmış hastaların bilgilerine ulaşıldı. Daha sonra belirlenen hastaların ESOGÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinin dosya arşivinden dosyalarına ulaşılan hastalar için anket formda yer alan bilgiler tek tek kaydedildi.

Anket formun 1. ve 2. bölümü doldurulduktan sonra taburcu olan hastaların taburcu olduktan sonraki 3-6 aylık süreçlerde Eskişehir ilinde hizmet vermekte olan Eskişehir Devlet Hastanesi, Yunus Emre Devlet Hastanesi ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesine, KOAH ilişkili yakınmalar ile başvuru yapıp yapmadığı hastanelerin otomasyon sistemlerinden incelendi ve anket formun 3. bölümüne kaydedildi.

### **3.10. Tanımlamalar**

Hastaların yaş grupları erişkin (18-64), genç yaşlı (65-74) ve yaşlı yaşlı ( $\geq 75$ ) olarak 3'e ayrılmıştır. Çalışmamızda vital bulgular değerlendirilmiş olup sistolik kan basıncı 90-120 mmHg arasında olan, diastolik kan basıncı 60-90 mmHg arasında olan, nabız 60-100 atım/dakika arası olan, solunum sayısı 12-20 soluk/dakika olan ve vücut ısısı 36,5-37,5°C arası olan hastaların vital bulguları normal kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastaların yatışlarının ilk gününden itibaren en az bir en fazla beş günlük toplam aldığı sıvı (parantral ve oral) ile toplam çıkarttığı sıvı (idrara, gaita, dren kateterinden gelen sıvı) arasındaki fark, sıvı dengesi olarak kaydedildi. Hastaların yattıkları süre boyunca aldıkları diğer tüm tedaviler kaydedildi.

Hastalardan exitus olanlar ve son 3/6 ay içerisinde yoğun bakıma yatışı yapılan hastalar "kötü sonlanım" olarak değerlendirildi.

### **3.11. Verilerin Analizi**

Çalışmamızda elde edilen veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS (version 20.0) paket programında değerlendirildi. Çalışma verilerinin normal dağılım uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler parametrik testler ile değerlendirildi ve ortalama, standart sapma ve güven aralıkları ile rapor edildi. Normal dağılıma uymayan veriler ise parametrik olmayan testler ile analiz edildi ve ortanca ile çeyreklik aralığı değerleri rapor edildi. Çalışmada, Ki Kare, Mann Whitney U, Kruskal Wallis, tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA testleri ve lojistik regresyon analizi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışma grubunu 01.01.2014-01.08.2018 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Acil Servisine başvuran daha öncesinde KOAH tanısı almış ve KOAH ile ilişkili semptomlar ile başvuran ve göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan 212 hastadan oluşmaktadır. Hastaların üç tanesi kronik böbrek yetmezliği tanısı almış ve planlı hemodiyaliz planı olması sebebiyle ve 47 hastanın verilerine ulaşılamadığı için çalışma dışında bırakıldı. Çalışmanın analizleri 162 hasta üzerinden yapılmıştır.

### 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Vital Bulguları

Çalışma grubunu oluşturanların 37'si kadın (%22,8), 125'i (%77,2) erkekti. Yaşları ortancası 71,0 (ÇA: 63,0-78,0) idi. Hastaların geliş vital bulguları değerlendirildiğinde SKB ortancası 130,0 mmHg (ÇA: 110,0-150,0 mmHg), DKB ortancası 75,0 mmHg (ÇA: 60,0-85,0 mmHg) idi. Çalışma grubunu oluşturan hastaların demografik özelliklerine ve vital bulgularına göre dağılımı Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma grubunu oluşturan hastaların demografik özelliklerine ve vital bulgularına göre dağılımı

Değişkenler	Ortanca(ÇA)
Yaş	71,0 (63,0-78,0)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130,0 (110,0-150,0)
Diastolik kan basıncı (mmHg)	75,0 (60,0-85,0)
Nabız (atım/dk)	110,0 (95,0-126,0)
Solunum sayısı (soluk/dk)	32,0 (28,0-38,0)
Vücut ısısı(°C)	36,5 (36,1-37,2)
Saturasyon (SpO2)	80,0 (73,0-87,0)

### 4.2. Hastaların Başvuru Özellikleri

Çalışma grubundaki hastaların acil servise en sık başvuru şikayeti (n=146, %62,4) nefes darlığı idi. Hastaların KOAH dışındaki ek hastalıkları incelendiğinde en sık saptanan 3 hastalık sırasıyla, HT (n=77, %47,5), DM (n=40, %24,6) ve KY

(n=38,% 23,4) idi. Çalışma grubundakilerin acil servise başvuru şikayetleri Tablo 4.2'de, ek hastalıkları ise Tablo 4.3.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma grubundakilerin acil servise başvuru şikayetleri

Başvuru Şikayeti	n (%)
Nefes darlığı	146 (90,1)
Bilinç bulanıklığı	71 (43,8)
Öksürük	12 (7,4)
Arrest	3 (1,8)
Göğüs ağrısı	2 (1,2)

Tablo 4.3. Çalışma grubundakilerin ek hastalıkları

Hastalık	n (%)
Hipertansiyon	77 (47,5)
Diabetes Mellitus	40 (24,6)
Kalp Yetmezliği	38 (23,4)
Koroner Arter Hastalığı	33 (20,3)
Pulmoner Hipertansiyon	33 (20,3)
Kronik Böbrek Yetmezliği	18 (11,1)
Serebro Vasküler Olay	16 (9,8)
Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu	15 (9,2)
Akciğer Kanseri	14 (8,6)
Tüberküloz	7 (4,3)
Diğer**	33 (20,3)

\*\* :Kifoskolyoz, Bronşiektazi, Romatoid Artrit, Burger Hastalığı , Pulmoner Trombo Emboli , Mekanik Kapak Replasmanı, Epilepsi, Hipotroidi, Parkinson, Larenks Kanseri, BPH, HCV, Astım, Alzeimer.

### 4.3. Hastalardaki KOAH'a Ait Özellikleri

Hastaların KOAH tanıları 1-33 yıl arası değişmekte olup ortancası 7 yıl (ÇA:4.0-13.0) idi. Hastaların 144'ü (%88,9) hayatının herhangi bir döneminde sigara içmiş olup, 147'si (90,7) nebulizatör kullanımı, 93'ü (%57,4) metilksantinler kullanmakta idi. Sigara içenlerin sigara kullanma süreleri 5-135 paket/yıl arasında



değişmekte olup ortancası 40 paket/yıl (ÇA:30.0-45.0) idi. Hastaların KOAH risk faktörleri ve tedavileri Tablo 4.4.'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların KOAH risk faktörleri ve tedavileri

Değişkenler		n (%)
Sigara	Evet	144 (88.9)
	Hayır	18 (11.1)
Asbest	Evet	28 (17.3)
	Hayır	134 (82.7)
Nebül	Evet	147 (90.7)
	Hayır	15 (9.3)
İnhaler	Evet	160 (98.8)
	Hayır	2 (1.2)
USOT	Evet	114 (70.4)
	Hayır	48 (29.6)
Nimv	Evet	69 (42.6)
	Hayır	93 (57.4)
Diüretik	Evet	77 (47.5)
	Hayır	85 (52.5)
Metilsantin	Evet	93 (57.4)
	Hayır	69 (42.6)

#### 4.4. Hastaların Laboratuvar Sonuçlarının ve PAAC Görüntülemelerinin Sonuçları

Hastaların 152'sinin (%93.8) PAAC grafisinde patoloji saptanırken 10 hastanın (%6.2) akciğer grafisinde koah dışında bulgu yoktu. Hastaların acil servis başvuru anında çekilen PAAC grafisinde 61 (%37.6) hastada pulmoner konjesyon saptanırken, yatış yapılmaları sırasında çekilen PAAC grafisinde pulmoner konjesyon saptanan hasta sayısı 69 (%42.6) idi. Hastaların PAAC grafisinde saptanan patolojiler Tablo 4.5.'te, laboratuvar incelemelerinin sonuçları Tablo 4.6.'da verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların başvuru anında PAAC grafisinde saptanan patolojiler

PA AC	n (%)
Pnomoni	125 (77.1)
Pulmoner konjesyon	61 (37.6)
Plevral sıvı	56 (34.5)
Atelektazi	35 (21.6)

Tablo 4.6. Hastaların yapılan laboratuvar incelemelerinin sonuçları

Parametreler	Laboratuvar değerleri		
	Basvuru sırasında Ortanca (ÇA)	36.saat sonrasında Ortanca (ÇA)	Takip* sırasında Ortanca (ÇA)
BUN	32.1 (19.0-55.6)	26.1 (18.4-36.8)	22.5 (15.0-35.4)
Kreatinin	1.0 (0.8-1.5)	0.9 (0.7-1.2)	0.8 (0.6-1.2)
Cl	94.4 (89.6-97.9)	96.0 (91.9-100.0)	96.0 (93.0-100.0)
PCO2	64.1 (49.5-77.9)	48.4 (38.9-61.3)	50.7 (40.7-59.9)
HCO3	27.9 (23.4-33.9)	28.8 (24.7-34.1)	29.3 (22.9-34.8)
Laktat	2.1 (1.3-3.2)	1.7 (1.3-2.3)	1.8 (1.4-2.5)
BE	1.6 (-2.7-6.6)	3.9 (0.6-8.5)	4.2 (-1.1-9.5)
Ph	7.3 (7.2-7.4)	7.4 (7.3-7.4)	7.4 (7.3-7.4)

\*Yoğun bakımdan çıktığı gün, exitus olduğu gün.

Çalışma grubunu oluşturanların yoğun bakımda kalış süreleri 1-55 gün arasında değişmekte olup ortanca gün sayısı 6 (ÇA: 4.0-10.0) idi. Hastaların yatış gün sayıları Tablo 4.7.'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların yatış gün sayılarının analizi

Yoğun bakımda kalma süresi (gün)	6.0 (4.0-10.0)
----------------------------------	----------------

#### 4.5. Hastaların Yoğun Bakımda Yatış Süreleri Boyunca Aldıkları Tedavi

Hastalar yoğun bakımda tüm hastaların bronkodilatör (beta 2 agonist ve/veya muskarinik agonist) kullanmışlardır, ek olarak aldıkları en sık 3 tedavi

sırasıyla, iv steroid (n=161,%99,3), iv antimikrobiyal tedavi (n=154; %95,0) ve nazal oksijen (n=159; %98,1) idi. Kötü sonlanım gösteren hastaların nımv kullanım gün sayısı ortanca 6(ÇA:3.0-9.0) iken iyi sonlanım gösterenlerde ortanca 4(ÇA:3.0-6.0) her iki grup arasında p=0.582, kötü sonlanım gösteren hastaların mv kullanım gün sayısı ortanca 2(ÇA:3.0-7.0) iken iyi sonlanım gösterenlerde ortanca 2(ÇA:3.0-6.0) her iki grup arasında p=0.186. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı Tablo 4.8.'de, tedavi süreleri Tablo 4.9.'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı

Tedavi	n (%)
Nazal oksijen	159 (98.1)
NIMV	155 (95.6)
MV	82 (50.6)
İv Steroid	161 (99.3)
İv Antimikrobial	154 (95.0)
İv Diüretik	147 (90.7)
Parenteral beslenme	133 (82.1)
Aminofilin	120 (74.1)
Kan ürünü	16 (9.8)
Teofilin	6 (3.7)
Mannitol	2 (1.2)
Diyaliz	7 (4.3)

Tablo 4.9. Hastaların aldıkları tedavilerin süreleri

Tedavi yöntemi	Ortanca (ÇA)
MV gün sayısı	3.0 (2.0-6.0)
NİMV gün sayısı	4.0 (3.0-7.0)
Antibiyotik gün sayısı	8.0 (7.0-14.0)
Diyaliz sayısı	2.0 (1.0-3.0)

Çalışmada hastalardan sadece 8 kişi antibiyoterapi almazken (%4.9), 2 kişi antifungal (%1.2), sadece 1 (%0.6) hasta antiviral tedavi almakta idi. Antibiyoterapi

alan hastaların aldıkları antibiyotiklerin dağılımı Tablo 4.10. kullandıkları antibiyotik sayısı ise Tablo 4.11.'da verilmiştir.

Tablo 4.10. Hastaların aldıkları antibiyotiklerin dağılımı

Antibiyotik adı	n (%)
Moksifloksasin	110 (67,9)
Pipererasilin-tazobaktam	69 (42,5)
Siprofloksasin	57 (35,1)
Linezolid	23 (14,1)
İmipenem	22 (13,6)
Seftriakson	17 (10,4)
Kolistin	16 (9,8)
Meropenem	6 (3,7)
Tigesiklin	4 (2,4)
Levofloksasin	4 (2,4)
Teikoplanin	4 (2,4)
Diğer *	10 (6,1)

\* Diğer; Amikasin, Klaritromisin, Sefuroksim Aksetil, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Vankomisin.

Tablo 4.11. Hastaların kullandıkları antibiyotik sayıları

Antibiyotik	n (%)
Kullanmıyor	8 (4.9)
$\leq 2$	114 (70.4)
$\geq 3$	40 (24.7)
Toplam	162 (100.0)

Hastaların yatış gün sayıları ve sıvı dengeleri Tablo 4.12.'de verilmiştir.

Tablo 4.12. Hastaların yatış gün sayıları ve sıvı dengeleri

	Ortanca (ÇA)
Hastaların 1.gün sıvı dengesi (ml)	350.0 (-179.0-822.0)
Hastaların 2.gün sıvı dengesi (ml)	250.0 (-365.0-800.0)
Hastaların 3.gün sıvı dengesi (ml)	320.0 (-245.0-745.0)
Hastaların 4.gün sıvı dengesi (ml)	285.0 (-255.0-800.0)
Hastaların 5.gün sıvı dengesi (ml)	390.0 (-105.0-745.0)

#### 4.6. Hastaların Klinik Sonlanımı ve Taburculuk Sonrası 3-6 Aylık Süreçlerde Hastane Başvuruları

KOAH hastalarının 36'sı (%22.2) yoğun bakımda exitus olurken 126'sının (%77.8) takip ve tedavisi servise alınarak devam ettiği saptandı. Çalışma grubunda taburcu olan 126 hastanın 90'ı (%71.4) taburcululuk sonrası ilk 3 ay içerisinde, 68'i (%54.0) 6 ay içerisinde KOAH nedeni hastane başvurusu olduğu saptandı. Hastaların taburculuk sonrası başvuru özellikleri Tablo 4.13.'de verilmiştir.

Tablo 4.13. Hastaların taburculuk sonrası başvuru özellikleri

		n (%)
Taburculuk sonrası 3 ay içerisinde hastaneye başvuru	Evet	90 (71.4)
	Hayır	36 (28.6)
Taburculuk sonrası 3 ay içerisinde hastaneye başvuru yapanlardan tekrar yatış yapılan	Evet	37(41.1)
	Hayır	53(58.9)
Taburculuk sonrası 3 ay yatış yapılan bölüm	Servis	23(62.2)
	Yoğun bakım	14 (37.8)
Taburculuk sonrası 6 ay içerisinde hastaneye başvuru yapan	Evet	68 (54.0)
	Hayır	58 (46.0)
Taburculuk sonrası 6 ay içerisinde hastaneye başvuru yapanlardan tekrar yatış yapılan	Evet	26 (38.3)
	Hayır	42 (61.7)
Taburculuk sonrası 6 ay içerisinde yatış yapılan bölüm	Servis	15 (57.7)
	Yoğun bakım	11 (42.3)
Kötü sonlanım*	Evet	61 (37.7)
	Hayır	101(62.3)

\* Yoğun bakım yatışı esnasında exitus olanlar ve sonraki 3 ve 6 aylık dönemde yoğun bakıma yatışı yapılan hastalar.

#### 4.7. Çalışma Grubunda Hastaların Klinik Sonlanımları İle İlişkili Değişkenlerin İncelenmesi

Çalışma grubunda hastaların 61'inin (%37.7) klinik sonlanımı kötü olarak değerlendirildi. Kötü sonlanım gösteren hastaların solunum ve nabız sayıları daha yüksekti (her biri için  $p < 0.05$  ve hastanede kalış süreleri daha uzundu ( $p = 0.033$ ). Hasta kötü sonlanım durumlarının demografik özellikler, vital bulgular ve KOAH hastalık özelliklerine göre dağılımı Tablo 4.14.'de verilmiştir.

Tablo 4. 14. Hasta kötü sonlanım durumlarının demografik özellikler, vital bulgular ve KOAH özelliklerine göre dağılımı

Değişkenler	Kötü Sonlanım durumu		İstatistiksel Analiz Kw/z; p
	Evet Ortanca (ÇA)	Hayır Ortanca (ÇA)	
Yaş grubu	71.0 (64.0-79.0)	71.0 (63.0-76.0)	1.202; 0.229
SKB	120.0 (100.0-140.0)	130.0 (110.0-150.0)	2.986; 0.003
DKB	70.0 (60.0-80.0)	80.0 (64.0-90.0)	2.736; 0.006
Nabız	116 (105.0-130.0)	106.0 (94.0-122.0)	2.348; 0.019
Solunum sayısı	36.0 (32.0-40.0)	32.0 (28.0-36.0)	3.134; 0.002
Vücut ısı	36.7 (36.2-37.4)	36.4 (36.0-37.0)	1.982; 0.047
SPO2	80.0 (74.0-84.0)	82.0 (70.0-89.0)	1.325; 0.185
KOAH hastalık süresi	6.0 (4.0-13.0)	8.0 (3.0-12.0)	0.542; 0.588
Hastane yatış süresi	7.0 (4.0-16.0)	5.0 (4.0-9.0)	2.128; 0.033

KOAH'luların yatış anında akciğer grafisinde konjesyon saptanarlarda kötü sonlanım sıklığının daha fazla olduğu saptandı ( $p \leq 0.001$ ). Hastaların kullandıkları ilaçlar ile kötü sonlanım durumları incelendiğinde 3 ve daha fazla antibiyotik kullananlarda kötü sonlanım sıklığı daha fazlaydı ( $p = 0.31$ ). Çalışma grubundakilerin kötü sonlanım durumlarının özgeçmiş özellikleri ve akciğer grafilerine göre dağılımı Tablo 4.15.'de, kullandıkları ilaçlara göre dağılımı Tablo 4.16.'da verilmiştir.

Tablo 4. 15. Çalışma grubundakilerin kötü sonlanım durumlarının özgeçmiş özellikleri ve akciğer grafilerine göre dağılımı

Değişkenler		Kötü Sonlanım durumu		İstatistiksel Analiz Ki kare; p
		Evet n (%)	Hayır n (%)	
Cinsiyet	Kadın	11 (29.7)	26 (70.3)	0.883; 0.348
	Erkek	50 (40.0)	75 (60.0)	
Hekim tanımlı kronik hastalık**	Evet	53 (36.6)	92 (63.4)	0.338; 0.561
	Hayır	8 (47.1)	9 (52.9)	
Sigara kullanımı	Evet	56 (38.9)	88 (61.1)	0.435; 0.510
	Hayır	5 (27.8)	13 (72.2)	
Asbest maruziyeti	Evet	10 (35.7)	18 (64.3)	0.000; 0.985
	Hayır	51 (38.1)	83 (61.9)	
Akciğer Grafisi(PA Ac)	Normal	1 (10.0)	9 (90.0)	0.091*
	Normal değil	60 (39.5)	92 (60.5)	
Başvuru anında PA Ac konjeyon	Var	27 (44.3)	34 (55.7)	1.396; 0.237
	Yok	34 (33.7)	67 (66.3)	
Yatış anında PA Ac konjeyon	Var	37 (53.6)	32 (46.4)	13.056; ≤0.001
	Yok	24 (25.8)	69 (74.2)	
Toplam		61 (37.7)	101 (62.3)	

\*:Fisher's exact test \*\*: KOAH dışında hekim tanımlı kronik hastalık (DM, HT, KY vs.)

Tablo 4.16. Çalışma grubundakilerin kötü sonlanım durumlarının ilaç kullanım özelliklerine göre dağılımı

Değişkenler		Kötü Sonlanım durumu		İstatistiksel Analiz Ki kare; p
		Evet n (%)	Hayır n (%)	
Antibiyotik kullanımı	Kullanmıyor	3 (37.5)	5 (62.5)	6.919; 0.031
	1-2	36 (31.6)	78 (68.4)	
	≥3	22 (55.0)	18 (45.0)	
Nebül	Evet	56 (38.1)	91 (61.9)	0.007; 0.934
	Hayır	5 (33.3)	10 (66.7)	
USOT	Evet	43 (37.7)	71 (62.3)	0.000; 1.000
	Hayır	18 (37.5)	30 (62.5)	
NIMV	Evet	28 (40.6)	41 (59.4)	0.438; 0.508
	Hayır	33 (35.5)	60 (64.5)	
Diüretik	Evet	34 (44.2)	43 (55.8)	2.642; 0.104
	Hayır	27 (31.8)	58 (68.2)	
Metilksantin	Evet	37 (39.8)	56 (60.2)	0.422; 0.516
	Hayır	24 (34.8)	45 (65.2)	
Toplam		61 (37.7)	101 (62.3)	

Hastalardan kötü sonlanım ile sonuçlananların BUN, kreatinin değerleri sonlanım anında daha yüksekti. Hastaların başvurularının sonlanım durumlarının laboratuvar değerlerine göre dağılımı Tablo 4.17. ve Tablo 4.18.'de verilmiştir.



Tablo 4.17. Çalışma grubundakilerin kötü sonlanım durumlarının laboratuvar sonuçlarına göre dağılımı

Parametre	Kötü Sonlanım durumu		İstatistiksel Analiz Kw/z; p
	Evet Ortanca (ÇA)	Hayır Ortanca (ÇA)	
Başvuru anında BUN	45.1 (26.5-63.0)	26.2 (18.0 -49.4)	2.981;0.003
Kontrol BUN	27.6 (22.1-40.0)	25.6 (17.8-32.0)	1.737;0.082
Sonlanım anında BUN	28.2 (20.0-51.0)	20.0 (14.0-28.0)	3.749;<0.001
Başvuru anında Cr	1.0 (0.8-1.6)	1.1 (0.8-1.4)	-0.356;0.722
Kontrol Cr	0.9 (0.7-1.5)	0.9 (0.7-1.1)	0.716;0.474
Sonlanım anında Cr	1.1 (0.7-1.7)	0.8 (0.6-1.0)	3.170;0.002
Başvuru anında pH	7.29 (7.22-7.39)	7.28 (7.2-7.34)	-1.404;0.16
Kontrol pH	7.437(7.3-7.42)	7.4 (7.34-7.44)	-2.432;0.015
Sonlanım anında pH	7.33 (7.16-7.4)	7.4 (7.37-7.44)	-4.221; <0.001
Başvuru anında HCO <sub>3</sub>	25.6 (21.9-33.2)	29.0 (24.1-34.6)	-1.972;0.049
Kontrol HCO <sub>3</sub>	27.2 (21.5-30.6)	30.8 (26.5-35.1)	-3.163;0.002
Sonlanım anında HCO <sub>3</sub>	24.0 (19.2-30.2)	31.4 (26.7-35.6)	-4.748; <0.001
Başvuru anında CO <sub>2</sub>	56.2 (43.6-71.8)	69.2 (54.3-80.7)	-3.249;0.001
Kontrol CO <sub>2</sub>	47.7 (38.1 -60.2)	49.8 (41.0-63.5)	-1.103;0.270
Sonlanım anında CO <sub>2</sub>	52.0 (39.2-63.6)	49.5 (42.4-57.6)	0.430;0.667
Başvuru anında Laktat	2.2 (1.5-3.2)	2.0 (1.1-3.2)	1.053; 0.292
Kontrol Laktat	1.8 (1.2-2.7)	1.7 (1.3-2.3)	0.272;0.786
Sonlanım anında Laktat	1.9 (1.4-4.4)	1.7 (1.4.-2.1)	2.061;0.039

Tablo 4.18. Çalışma grubundakilerin kötü sonlanım durumlarının laboratuvar sonuçlarına göre dağılımı

Laboratuvar sonuçları (Başvuru anında, 36. Saat kontrol ve sonlanım anında)					
Klinik Sonlanım: Kötü			Klinik Sonlanım: İyi		
		p			p
Başvuru anında BUN	Kontrol BUN	≤0.001	Başvuru anında BUN	Kontrol BUN	≤0.001
	Sonlanım anında BUN	≤0.001		Sonlanım anında BUN	≤0.001
Kontrol BUN	Sonlanım anında BUN	0.058	Kontrol BUN	Sonlanım anında BUN	0.009
Klinik Sonlanım: Kötü			Klinik Sonlanım: İyi		
		p			p
Başvuru anında Cr	Kontrol Cr	0.930	Başvuru anında Cr	Kontrol Cr	≤0.001
	Sonlanım anında Cr	0.140		Sonlanım anında Cr	0.117
Kontrol Cr	Sonlanım anında Cr	0.076	Kontrol Cr	Sonlanım anında Cr	0.974
Klinik Sonlanım: Kötü			Klinik Sonlanım: İyi		
		p			p
Başvuru anında pH	Kontrol pH	0.029	Başvuru anında pH	Kontrol pH	≤0.001
	Sonlanım anında pH	0.484		Sonlanım anında pH	≤0.001
Kontrol pH	Sonlanım anında pH	0.014	Kontrol pH	Sonlanım anında pH	0.562
Klinik Sonlanım: Kötü			Klinik Sonlanım: İyi		
		p			p
Başvuru anında HCO <sub>3</sub>	Kontrol HCO <sub>3</sub>	0.737	Başvuru anında HCO <sub>3</sub>	Kontrol HCO <sub>3</sub>	0.056
	Sonlanım anında HCO <sub>3</sub>	0.018		Sonlanım anında HCO <sub>3</sub>	0.051
Kontrol HCO <sub>3</sub>	Sonlanım anında HCO <sub>3</sub>	0.008	Kontrol HCO <sub>3</sub>	Sonlanım anında HCO <sub>3</sub>	0.475
Klinik Sonlanım: Kötü			Klinik Sonlanım: İyi		
		p			p
Başvuru anında CO <sub>2</sub>	Kontrol CO <sub>2</sub>	0.003	Başvuru anında CO <sub>2</sub>	Kontrol CO <sub>2</sub>	≤0.001
	Sonlanım anında CO <sub>2</sub>	0.045		Sonlanım anında CO <sub>2</sub>	≤0.001
Kontrol CO <sub>2</sub>	Sonlanım anında CO <sub>2</sub>	0.158	Kontrol CO <sub>2</sub>	Sonlanım anında CO <sub>2</sub>	0.163
Klinik Sonlanım: Kötü			Klinik Sonlanım: İyi		
		p			p
Başvuru anında Laktat	Kontrol Laktat	0.263	Başvuru anında Laktat	Kontrol Laktat	0.006
	Sonlanım anında Laktat	0.009		Sonlanım anında Laktat	0.014
Kontrol Laktat	Sonlanım anında Laktat	≤0.001	Kontrol Laktat	Sonlanım anında Laktat	0.997

Çalışmada HCO<sub>3</sub> değerinde kötü yönde değişimi olan hastaların klinik sonlanımlarının kötü olma durumu daha fazla idi. Çalışma grubundakilerin klinik sonlanımlarının laboratuvar değerlerinin değişimlerine göre dağılımı Tablo 4.19.'de verilmiştir.

Tablo 4.19. Çalışma grubundakilerin klinik sonlanımlarının laboratuvar değerlerinin değişimlerine göre dağılımı

Parametre		Kötü Sonlanım durumu		İstatistiksel Analiz Ki kare; p
		Evet n (%)	Hayır n (%)	
BUN değeri değişim	İyi yönde	7 (36.8)	12 (63.2)	2.5010; 0.285
	Değişmedi	49 (40.5)	72 (59.5)	
	Kötü yönde	5 (22.7)	17 (77.3)	
Kreatinin değeri değişim	İyi yönde	7 (26.9)	19 (73.1)	4.438; 0.109
	Değişmedi	46 (37.4)	77 (62.6)	
	Kötü yönde	8 (61.5)	5 (38.5)	
HCO <sub>3</sub> değerinde değişim	İyi yönde	3 (20.0)	12 (80.0)	7.278; 0.026
	Değişmedi	39 (34.5)	74 (65.5)	
	Kötü yönde	19 (55.9)	15 (44.1)	
CO <sub>2</sub> değerinde değişim	İyi yönde	9 (25.0)	27 (75.0)	3.247; 0.197
	Değişmedi	44 (40.7)	64 (59.3)	
	Kötü yönde	8 (44.4)	10 (55.6)	
Laktat değerinde değişim	İyi yönde	11 (37.9)	18 (62.1)	1.208; 0.547
	Değişmedi	43 (39.8)	65 (60.2)	
	Kötü yönde	7 (28.0)	18 (72.0)	
Toplam		61 (37.7)	101 (62.3)	

Çalışma grubunda hastaların toplam aldıkları ve çıkardıkları sıvı farkları karşılaştırıldığında, kötü sonlanım gösteren hastaların ilk 4 günde sıvı farkları daha fazla iken (her biri için  $p < 0.005$ ), çalışmaya alınan hastaların ikinci günündeki sıvı farkının kötü sonlanımı göstermede daha öne çıktığı görülmekte. Çalışmada laboratuvar değerlerinde ki değişim ile klinik sonlanım arasında çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Bikarbonat değişmeyen kişilerin iyi yönde değişenlere göre kötü sonlanım olasılığı yaklaşık 5 kat daha fazla idi. Çalışma grubundakilerin klinik sonlanımlarının günlere göre sıvı dengeleri ile karşılaştırılması Tablo 4.20.'de, günlerin ikili karşılaştırılması ise Tablo 4.21.'de verilmiştir.

Tablo 4.20. Çalışma grubundakilerin klinik sonuçlarının günlere göre sıvı dengeleri ile karşılaştırılması

Sıvı dengesi	Kötü Sonlanım durumu (n=hasta)		İstatistiksel Analiz Kw/z; p (n=toplam)
	Evet Ortanca (ÇA)	Hayır Ortanca (ÇA)	
1.gün	550 (125.0-1040.0) (n=61)	200 (-300.0-670.0) (n=101)	2.919; 0.003 (n=162)
2.gün	560 (-70.0-1200.0) (n=59)	50 (-390.0-500.0) (n=101)	3.197; 0.001 (n=160)
3.gün	540 (50.0-1200.0) (n=57)	200 (-350.0-640.0) (n=95)	2.786; 0.005 (n=152)
4.gün	612 (50.0-1025.0) (n=52)	100 (-320.0-600.0) (n=78)	2.973; 0.003 (n=130)
5.gün	500 (-50.0-1000.0) (n=43)	305 (-200.0-720.0) (n=62)	1.525; 0.127 (n=105)

Tablo 4.21. Çalışma grubundakilerim klinik sonuçlarının günlere göre sıvı dengeleri ile karşılaştırılması

Klinik Sonlanım: Kötü		p	Klinik Sonlanım: İyi		p
1.gün sıvı dengesi	2.gün sıvı dengesi	0.220	1.gün sıvı dengesi	2.gün sıvı dengesi	0.485
	3.gün sıvı dengesi	0.924		3.gün sıvı dengesi	0.619
	4.gün sıvı dengesi	0.580		4.gün sıvı dengesi	0.637
	5.gün sıvı dengesi	0.310		5.gün sıvı dengesi	0.249
2.gün sıvı dengesi	3.gün sıvı dengesi	0.203	2.gün sıvı dengesi	3.gün sıvı dengesi	0.181
	4.gün sıvı dengesi	0.493		4.gün sıvı dengesi	0.244
	5.gün sıvı dengesi	0.662		5.gün sıvı dengesi	0.070
3.gün sıvı dengesi	4.gün sıvı dengesi	0.553	3.gün sıvı dengesi	4.gün sıvı dengesi	0.973
	5.gün sıvı dengesi	0.299		5.gün sıvı dengesi	0.520
4.gün sıvı dengesi	5.gün sıvı dengesi	0.698	4.gün sıvı dengesi	5.gün sıvı dengesi	0.517

Çalışmada KOAH hastaların 5 gün sıvı tedavileri ile mekanik ventilatör desteği alma gün sayısı arasındaki korelasyona bakılmış olup, hastaların sıvı dengeleri ile mekanik ventilatör desteği alma gün sayısı arasında ilişki bulunamamıştır (her biri için  $p>0.05$ ). Çalışma grubundakilerin sıvı dengeleri ile mekanik ventilatör desteği alma gün sayısı arasında korelasyon Tablo 4.22.'de verilmiştir.

Tablo 4.22. Çalışma grubundakilerin sıvı dengeleri ile mekanik ventilatör desteği alma gün sayısı arasında korelasyon

Sıvı dengesi	Mekanik ventilatör desteği alma gün sayısı	
	r	P
1. gün	-0.017	0.831
2. gün	0.027	0.735
3. gün	0.027	0.743
4. gün	0.072	0.416
5. gün	0.118	0.229

KOAH hastalarından komorbidite olarak KY eşlik etmeyenlerden kötü sonlanım gösterenlerde sıvı miktarı 2. gün daha fazlaydı. Çalışma grubundakilerin KY olup olmamasına sıvı dengelerinin klinik sonlanımlarına göre dağılımı Tablo 4.23.'de verilmiştir.

Tablo 4.23. Çalışma grubundaki hastaların ek hastalık olarak KY'nin varlığına göre sıvı dengelerinin klinik sonuçlarına göre dağılımı

Kalp yetmezliği		Kötü Sonlanım		p
		Evet Sıvı dengesi Ortalama (SH)	Hayır Sıvı dengesi Ortalama (SH)	
Var	1. gün	659.4 (326.0)	368.8 (282.3)	0.502
	2. gün	547.2 (425.5)	497.6 (368.5)	0.930
	3. gün	220.0 (358.0)	82.1 (310.0)	0.771
	4. gün	597.2 (349.2)	451.1 (302.4)	0.752
	5. gün	950.0 (314.2)	548.8 (272.1)	0.337
Yok	1. gün	231.3 (167.7)	-107.5 (138.3)	0.122
	2. gün	586.2 (218.9)	-289.3 (180.5)	0.003
	3. gün	372.7 (184.1)	67.6 (151.9)	0.204
	4. gün	392.2 (179.6)	-26.6 (148.1)	0.075
	5. gün	375.3 (161.7)	54.4 (133.3)	0.129

KOAH hastalarından komorbidite olarak KBY eşlik ettiği ve etmediği hastalarda kötü sonlanım gösterenlerde 2. gün sıvı miktarı daha fazla idi. Çalışma grubundakilerin KBY olup olmamasına sıvı dengelerinin klinik sonuçlarına göre dağılımı Tablo 4.24.'de verilmiştir.

Tablo 4.24. Çalışma grubundaki hastaların ek hastalık olarak KBY'nin varlığına göre sıvı dengelerinin klinik sonuçlarına göre dağılımı

Kronik Böbrek Yetmezliği		Kötü Sonlanım		P
		Evet Sıvı dengesi Ortalama (SH)	Hayır Sıvı dengesi Ortalama (SH)	
Var	1. gün	425.0 (993.7)	-230.0 (375.6)	0.539
	2. gün	2625.0 (1281.6)	372.1 (484.4)	0.031
	3. gün	185.0 (1066.4)	544.3 (403.0)	0.753
	4. gün	1795.0 (1050.2)	105.3 (397.0)	0.135
	5. gün	1000.0 (960.4)	-214.3 (363.0)	0.240
Yok	1. gün	318.5 (153.3)	12.1 (134.0)	0.136
	2. gün	529.3 (197.8)	-107.1 (172.8)	0.017
	3. gün	344.4(164.5)	10.1 (143.8)	0.129
	4. gün	402.7 (162.1)	60.8 (141.6)	0.115
	5. gün	483.6 (148.2)	196.5 (129.5)	0.148



## 5. TARTIŞMA

KOAH tüm dünyada en önemli kronik ölüm ve sakatlık nedenleri arasındadır. Birçok insan yıllarca hastalıkla mücadele etmekte, yaşam kalitesi önemli düzeyde azalmakta, KOAH ve/veya komplikasyonları nedeniyle erken ölmektedir(172).

KOAH' da tamamen iyileşme olmamakla beraber, tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalıktır(3). Hastaların stabil olup olmamasına göre tedavi rejimleri değişmekte, alevlenmelerle birlikte hastaneye yatış sıklıkları artmaktadır(19). KOAH'ın sağlık sistemi üzerinde oluşturduğu hem hastalık yükü hem de beraberinde getirdiği ekonomik yük açısından değerlendirildiğinde öncelikle ele alınması gereken sağlık problemlerindedir. Bu nedenle KOAH'lı hastaların klinik seyirleri ile ilişkili değişkenlerin belirlenmesi KOAH'ın önlenmesi-tedavi edilmesine yönelik yapılacak müdahalelere yol gösterici olacaktır. Buradan hareketle çalışmamızda acil servise başvurarak yoğun bakıma yatışı yapılmış hastaların klinik sonuçları ile ilişkili değişkenlerin incelenmesi ve yoğun bakım yatış sürecinde aldıkları tedavilerinin klinik sonuçları ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

KOAH geçmiş zamanlarda belirgin şekilde erkek popülasyonda daha sık görülmekle beraber KOAH'ın en önemli risk faktörü olan tütün kullanımının kadınlar arasında da yaygınlaşması ve iç-diş ortam hava kirliliği nedeniyle kadınlarda da sıklığı artarak, erkeklerle neredeyse eşit seviyeye gelmiştir(5). Çalışmamızda erkek-kadın oranı yaklaşık olarak 3:1 idi. Germini ve ark.'ın (173) İtalya'da yaptıkları çok merkezli kohort çalışmasında acil servise başvuran KOAH hastalarının %62'sinin erkek olduğunu, Sivapalan ve ark.'ın(174) Danimarka'da ulusal ölçekte yaptıkları çalışmada çalışma grubunun %50.2'sinin erkek olduğu, ABD'de 1999-2011 yıllarını kapsayan KOAH sürveyans çalışmasında hastaların %56'sının kadın olduğu ve hastaneye yatış oranlarının eşit olduğu bildirilmiştir(165). Ülkemizde Doğanay ve ark.'ın(176) yaptıkları derlemede sigara içme sıklığının kadınlar arasında %8.4-27.8, erkeklerde ise %27.5-63.8 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ülkemizde sigara içme sıklığı göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda elde edilen sonuç şaşırtıcı değildir. Ülkelerde sigara içme sıklıklarının farklı olması, KOAH'ın en önemli risk faktörünün sigara olmasının yanı sıra genetik faktörlerinde rol oynaması ve toplumlar arası genetik farklılıkların olması, ek olarak

çalışmaya dahil edilen KOAH hastalarının özellikleri çalışmalar arasında farklı sonuçların bildirilmesinin nedenlerinden olabilir. Bu çalışmada erkek sıklığı fazla olsa dahi klinik sonlanım açısından erkek-kadın arasında fark bulunamadı. Prudente ve ark.'ın(177) yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer sonuç bildirilirken, Vanasse ve ark.'ın(178) yaptıkları çalışmada ölüm riskini erkeklerde yaklaşık 1.5 kat daha fazla olduğu, Ford ve ark.'ın ABD'de iki farklı kohort üzerindeki ulusal istatistiklerden KOAH ölümü belirlemek için yaptıkları çalışmada da, her iki çalışmada KOAH ölümün erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir(179).

KOAH genellikle yavaş progresyon göstererek 40-50 yaşından sonra belirgin hale gelir(5). Çalışmamızda hastaların yaşları 44-90 arasında değişmekte olup, ortalaması 70 yıl idi. Germini ve ark.'ın(173) yaptıkları çalışmada hastaların yaş ortalaması 76 olarak, Connors ve ark.'ın(180) yaptıkları çalışmada yaş ortancasının 70 olduğu, Oshagbemi ve ark.'ın(181) yaptığı çalışmada KOAH hastalarının yaş ortalamasını 68 olarak, ABD'de yapılan çalışmada ise KOAH sıklığının yaşla birlikte arttığı, hastaların %36'sının 65 yaş ve üzerinde olduğu bildirilmiştir(175). İlerleyen yaşla birlikte risk faktörlerine daha fazla maruz kalınacağı dolayısıyla KOAH'ın ilerleyeceği düşünülürse, ileri yaştaki hastaların klinik sonlanımlarının daha kötü olacağı öngörülebilir. Ancak çalışmamızda hastaların yaşları ile klinik sonlanımları arasında ilişki bulunamadı. Concorn ve ark.'ın(180) yaptıkları çalışmada ise ileri yaşlarda ölüm oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ford ve ark.'ın(175) ABD'nin ulusal 1999-2011 ulusal istatistiklerini inceledikleri çalışmada, KOAH nedeni acil servis başvuru, hastane yatış ve ölüm oranlarının ileri yaşlarda daha fazla olduğu rapor edilmiştir(165). Prudente ve ark.'ın(177) yaptıkları çalışmada da, çalışma süresince hayatta kalanlar ile ölen hastalar karşılaştırıldığında, hayatta kalanların yaş ortalamalarının daha düşük olduğu ancak yapılan ileri analizlerde ise yaşın ölüm üzerinde belirleyici olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızın sadece yoğun bakıma yatışı yapılan hastalar üzerinde yapılmış olması hastaların klinik sonlanımları arasında benzerlik oluşturmuş bu nedenle yaş ile klinik sonlanım arasındaki ilişki gösterilememiş olabilir.

Çalışmamızda hastaların acil servise en sık başvuru şikayeti nefes darlığı idi. KOAH'ın en sık semptomları arasında nefes darlığı-hava açlığı olduğu göz önünde

bulundurulduğunda çalışmamız literatür ile uyumludur(5). Steer ve ark.'ın(160) yaptıkları çalışmada KOAH hastalarının acil servise en sık başvurunun pürülan balgam çıkarma nedeniyle olduğu bildirilmiştir. Roche ve ark.'ın(159) yaptıkları çalışmada ise KOAH hastalarının en sık semptomunun nefes darlığı ve ardından öksürük olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamıza sadece yoğun bakıma yatış yapılacak kadar ciddi olan hastaların dahil edilmiş olması hastalarda saptanan semptomlarının üzerinde etkili olmuş olabilmekle beraber elde edilen sonuçlar genel olarak literatür ile uyumludur.

KOAH'lı hastalara özellikle ilerleyen yaşlarda çoklu ek hastalıklar eşlik edebilir. Özellikle sigaranın ortak risk faktörü olduğu iskemik kalp hastalığı, akciğer kanseri, hastalığın şiddetlendirdiği pulmoner hipertansyon ve beraberinde kalp yetmezliği, patogenezleri tam olarak aynı olmasa dahi yaşlanmanın da etkisiyle DM gibi kronik durumlar en sık eşlik eden ek hastalıklardır(172). Çalışmamızda hastalara eşlik eden ek hastalıklar incelendiğinde en sık saptanan 3 hastalık HT, DM ve KY olup, KOAH dışında ek bir hastalık varlığı ile hastaların klinik sonlanımı arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Vanasse ve ark.'ın(178) Canada'da 2006-2013 yılları arasında KOAH nedeni hastaneye yatışı yapılan kohort üzerinde yaptıkları çalışmada en sık saptanan ek hastalıkların sırasıyla mental problemler, anksiyete ve renal hastalıklar olduğu, ek hastalık indeksi yüksek olan hastaların ölüm sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Flattet ve ark.'ın(182) Cenevre'de yaptıkları çalışmada KOAH hastalarına bir çok ek hastalık eşlik ettiğini, en sık eşlik eden 3 hastalığın HT, dislipidemi ve KAH olduğu, diyabet-iskemik kalp hastalığı-kanser öyküsü olanlarda ölümün/hastane tekrar başvurularının daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Ho ve ark.'ın(183) yaptıkları çalışmada KOAH hastalarında en sık saptanan ek hastalıkların HT, KAH ve inme olduğu, sadece inme olan hastalarda ölümün daha fazla olduğu, HT-KAH varlığı ile hastaların sonlanımları arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Yohannes ve ark.'ın(184) yaşlı KOAH hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer şekilde hastalarda herhangi bir ek hastalığının bulunmasının veya ek hastalık sayısının ölüm ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların sadece 3-6 aylık periyotlarda prognozlarının takip edilmesi, diğer çalışmalarda en az 1 yıllık takiplerin olması, ayrıca kötü klinik sonlanım için farklı parametrelerin baz alınması gibi faktörler çalışmalar arasında

farklı sonuçların ortaya çıkmasının nedenlerinden olabilir. Ek olarak çalışmamızın yapıldığı hastaneye başka şehirlerden hastaların gelmesi sonraki prognozlarının bilinmemesi hastaların klinik sonuçları ile değişkenlerin belirlenmesini etkilemiş olabilir. Diğer yandan KOAH hastalığının mı ek hastalıklara yatkınlık oluşturduğu yoksa diğer klinik durumların mı KOAH'a yatkınlık oluşturduğu net olarak bilinmemekte olup, KOAH ile diğer ek hastalıklar arasındaki ilişkinin gösterilebilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır(185).

KOAH hastalarının hastanede kalış süresi hastalığının ciddiyetini yansıtmakta dolayısıyla hastaların prognozu üzeri negatif etki etmektedir(183). Çalışmamızda hastaların yoğun bakımda kalış sürelerinin ortalaması (SD) 8.7 (8.7), ortancası 6 gün (1-55) olup, kötü klinik sonuç gösterenlerin hastanede kalış süresi daha uzundu. Ho ve ark.'ın(183) yaptıkları çalışmada hastaların yoğun bakımda kalış sürelerinin ortalamasının (SD) 8 (9) gün olduğu, mortal seyreden vakaların yoğun bakımda kalış sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Ai-Ping ve ark.'ın(186) yaptıkları çalışmada hastaların yoğun bakımda kalış sürelerini ortancasının 3 (1-21), toplam hastanede kalış sürelerinin ortancalarının ise 9 (2-44) olduğu bildirilmiş olup, yoğun bakımda uzun kalanlarda ölüm olasılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Vanasse ve ark.'ın(178) yaptıkları çalışmada hastanede ortalama kalış sürelerinin 6.5 (6.9) gün olduğu, 1 yıllık takipte ölümle sonuçlanan vakalarda yoğun bakımda kalış süreleri açısından fark bulunamazken, toplam hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu rapor edilmiştir. Ancak aynı çalışmada KOAH alevlenmeleri ve ek hastalık indeksinin dahil edildiği analizde toplam hastane de kalış süresinin de 1 yıllık yaşam süresi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir(178). Hastalığın ciddiyeti, ek hastalık varlığı hastanede kalış süresi üzerinde önemli etkenlerdir. Bu nedenle hastalığın ciddiyeti-ek hastalık varlığı gibi faktörlerin analize dahil edilmesi hastanede kalış süresinin ölüm üzerindeki etkisi azaltmış olabilir.

KOAH hastalarının stabil olup olmamasına göre tedavi rejimleri farklılık göstermektedir. Stabil dönemde semptomların azaltılması, alevlenmelerin sıklığındaki ciddiyetinin azaltılması, egzersiz kapasitesinin artırılması ve kişinin sağlık durumunun iyileştirilmesi için farklı tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Uygulanacak tedavi rejimleri hastalığın ciddiyeti, alevlenmelerin durumu, ilaç yan

etkileri gibi özelliklere bakılarak kişilere göre özelleştirilebilir. KOAH tedavisinde sıklıkla  $\beta 2$  agonistler, antikolinerjikler, kortikostreoid, metilksantin, fosfodiesteraz 4 inhibitörleri gibi ilaçlar tek başına/kombine şekilde farklı formlarda kullanılmaktadırlar(20). Çalışmamızda literatüre uygun şekilde hastaların en sık kullandığı ilaçlar tek başına ve/veya kombine inhaler-nebül formda  $\beta 2$  agonistler, steroidler, antikolinerjik ilaçlar olup, hastaların %70'i uzun dönem O2 tedavisi almakta idi. Çalışmamızda hastaların aldıkları tedavi ile klinik sonuçları arasında ilişki bulunamamıştır. Miniati ve ark.'ın(187) yaptıkları çalışmada KOAH hastalarının en sık aldığı ilaçların inhaler bronkodilatör-steroid olduğu, hastaların sadece %3.5'inin uzun dönem oksijen aldığı bildirilmiştir. Yohannes ve ark.'ın(184) 137 KOAH hastası üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların hepsinin inhaler ve/veya nebülize  $\beta 2$  agonist aldığı ve hastaların %22'sinin uzun dönem oksijen tedavisi aldığı, uzun dönem oksijen alanlarda ölüm olasılığının 3 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Ho ve ark.'ın(183) yaptıkları çalışmada hastaların en sık kullanılan ilaçların  $\beta 2$  agonistler, antikolinerjik ilaçlar ve teofilin olduğu, kişilerin aldıkları medikal tedavi ile klinik sonuçları arasında ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Vanesse ve ark.'ın(178) yaptıkları çalışmada en sık kullanılan ilaçlar çalışmamıza benzerlik gösterirken oksijen tedavisi dışında diğer tedavi rejimleri ile klinik sonuçları arasında ilişki olmadığı, hastaların yaklaşık %90'ının oksijen tedavisi aldığı, oksijen tedavisi alanlarda ise almayanlara göre ölüm oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Uzun dönem oksijen tedavisini almak KOAH hastalığının şiddetinin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilebilir(157). Kronik hipoksik hastaların -dolayısıyla uzun süreli oksijen tedavisi alanların -ilerlemiş hastalığa sahip olma olasılıkları daha fazla olduğu için klinik sonuçlarının daha kötü olması şaşırtıcı değildir. Bizim çalışmamızda uzun süre oksijen tedavisi kullanımı ile kötü sonuçları arasında bağlantı olmamasının ana sebebi olarak çalışmaya dahil edilen hastaların son dönem KOAH hastaları olması ve bu sebeple genel KOAH popülasyonunu kapsamaması sebebiyledir.

Steer ve ark.'ın(188) yaptıkları derlemede hipotansiyon ve taşikardinin KOAH hastalarında bağımsız birer kötü prognostik faktör olduğu raporlanmıştır. Çalışmamızda klinik olarak kötü sonuçları gösteren hastaların diğer hastalara göre nabızları ve solunum sayıları daha yüksek iken, kan basıncı değerlerinin daha düşük

olduğu saptandı. Steer ve ark.'ın(160) yaptıkları diğer bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde kötü prognoz gösteren KOAH hastaların solunum sayılarının daha yüksek, diastolik kan basınçlarının ise daha düşük olduğu bildirilmiştir. Flattet ve ark.'ın(182) çalışmamıza benzer şekilde ölüm ve/veya tekrar başvuru yapma durumu ile ilişkili faktörlerin incelendikleri çalışmada kötü sonlanım gösteren hastaların solunum sayılarının ve nabızlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Uçgun ve ark.'ın(189) yoğun bakıma yatışı yapılmış KOAH hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada mortal seyreden hastaların kan basıncı değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Chandra ve ark.'ın(190) yaptıkları çalışmada hipotansiyon varlığının KOAH hastaları için hem ölüm hem de mekanik ventilasyon riskini arttırdığı bildirilmiştir. Mohan ve ark.'ın(191) yaptıkları çalışmada ise hastaların vital bulguları ile ölüm arasında herhangi bir ilişki bulunamadığı gösterilmiştir. Çalışma yapılan hasta gruplarının hastalık özelliklerinin farklı olması vital bulgular üzerinde farklı etki etmiş dolayısıyla çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Biyokimyasal ve hematolojik anormallikler genellikle akut-şiddetli hastalık tablosu ile diğer organ fonksiyonlarının anormallikleri ile ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle hastaların sonlanımlarını öngörmeye faydalıdır(188). Çalışmamızda hastaların laboratuvar değerleri ile klinik sonlanımları incelenmiş olup, kötü sonlanım gösteren hastalarda kan üre azotu, kreatinin ve laktat değerlerinin daha yüksek, bikarbonat ve pH değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Steer ve ark.'ın(160) yaptıkları çalışmada benzer şekilde prognozu kötü olan hastaların asidemik olduğu, kan üre azotu ve kreatinin değerlerinin daha yüksek olduğu ancak bikarbonat düzeyleri ile hasta sonlanımları arasında ilişki bulunamadığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada pH değerinin 7.3'ten düşük olmasının ölüm olasılığını yaklaşık 2.5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Mohan ve ark.'ın(191) yaptıkları çalışmada prognozu kötü olan vakalarda kan üre azotu ve kreatinin değerlerinin daha yüksek, bikarbonat değerlerinin daha düşük olduğu, pH değeri ile klinik sonlanım arasında ise ilişki bulunamadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada klinik sonlanımı kötü olan ve olmayan hastalarda pH değerinin benzer şekilde 7.3'ten küçük olması bu sonucunun nedenlerinden olabilir(191). Hastaların biyokimyasal değerlerinin anormalliği solunumsal-metabolik kompensatuvar mekanizmalarının yetersiz kaldığını,

hastaların pH değerleri ve beraberinde bikarbonat değerlerinin düşük olması metabolik asidoz tablosunun, ikincil organ yetmezliklerinin eklendiğini ve hasta prognozlarının kötüye gittiğini düşündürmektedir(192). Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatür ile uyumludur.

KOAH hastalarında oluşan kapiller hemodinamik değişiklikler, akciğerdeki gaz değişiminin bozulmasıyla meydana gelen karbondioksit retansiyonu-hipoksinin etkileri, böbrek hemodinamisinde meydana gelen anormallikler ve hormonal dengesizlikler gibi nedenlerden dolayı su-sodyum retansiyonu meydana gelebilmektedir. KOAH hastalarında meydana gelen sıvı retansiyonunun nedenleri tam olarak aydınlatılamamakla beraber bu anormallikler genellikle ileri evre hastalarda görülmekte ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir(14-16). Çalışmamızda hastaların sıvı dengesiyle klinik sonlanımları arasında ki ilişki incelenmiş olup, günlük sıvı dengeleri kendi içinde değerlendirildiğinde klinik sonlanımı kötü olan hastaların ilk 4 gün sıvı dengelerinin daha fazla olduğu görülmüştür.özellikle ikinci gün kötü sonlanım gösteren hastaların sıvı dengelerinin önde gitmesinin kötü sonlanım göstergesi olarak değerli olduğunu bulunmuştur. Ancak günler arası değerlendirme yapıldığında klinik sonlanımlar arasında sıvı dengesi açısından fark bulunamamıştır. Diğer yandan yatış anında pulmoner konjesyonu olan hastalarda klinik kötü sonlanım sıklığı daha fazla idi. Stewart ve ark.'ın yaptıkları çalışmada ödematöz olan ve olmayan KOAH hastaları karşılaştırılmış, kötü prognoz kriterleri sayılabilecek olan, FEV1-FVC değerlerinin ve arteriyel oksijen basıncının ödematöz grupta daha düşük olduğu bildirilmiştir(193). Yoğun bakımda farklı nedenlerle yatışı yapılmış hastalar üzerinde yapılmış çalışmalarda da pozitif sıvı dengesi ile ölümün korele olduğu gösterilmiştir(194, 195). Yapılan farklı çalışmalarda ödemi olan KOAH'lı hastalarda ölüm sıklığının daha fazla olduğu rapor edilmiştir(18, 196). Özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda efektif kan volümünün sağlanması, organ perfüzyonunun korunması gibi amaçlarla intravenöz sıvılar rutin olarak kullanılmaktadır. Yoğun bakıma yatışı yapılmış KOAH hastalarının sıvı retansiyonu açısından riskli olduğu göz önünde bulundurularak verilecek sıvı tedavisi ona göre planlanmalıdır.

Çalışmada KOAH hastaların 5 gün sıvı tedavileri ile mekanik ventilatör desteği alma gün sayısı arasındaki korelasyona bakılmış olup, hastaların sıvı dengeleri ile mekanik ventilatör desteği alma gün sayısı arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak literatürde KOAH hastalarında yoğun bakım yatışı süresince sıvı dengesi ile mekanik ventilatör bağımlı kalma gün süresi arasındaki ilişki yaratabileceğine dair çalışma bulunamamıştır.

Çalışma gurubundaki hastalarda 2. Gündeki sıvı dengesinin kötü sonlanım için anlamlı bulunmuştur. Ancak kalp yetmezliği grubu için 2. gün sıvı dengesinin kalp yetmezliği olmayanlara göre farkı yoktur. Literatürde bu durumla alakalı çalışma bulunmamaktadır.

Çalışma gurubundaki hastalarda 2. Gündeki sıvı dengesinin kötü sonlanım için anlamlı bulunmuştur. Ancak kronik böbrek yetmezliği (KBY) grubu için 2. gün sıvı dengesinin KBY olmayanlara göre farkı yoktur. Literatürde bu durumla alakalı çalışma bulunmamaktadır.



### **Çalışmamızın Sınırlılıkları ve Güçlü Yönleri**

- 1- Çalışmanın retrospektif olması,
- 2- Tek merkezli yürütülmesi nedeniyle diğer merkezleri kapsayan genel kanı oluşturulamadı,
- 3- Hastanemizin çevre illere hizmet vermesi nedeniyle çalışmaya alınan il dışından gelen hastaların ve taburculuk sonrası süreçte özel sağlık kuruluşlarına başvuran hastaların verilerine ulaşamadığından seçim biası gerçekleşmiş olabilir.
- 4- Çalışmamızdaki hasta gruplarında ölçülemeyen sıvı kaybı çalışmamızın prospektif olmasından dolayı hesaplanamamış. Ancak hastaların sabit oda havasında olması, aynı hastalık sebebi ile yatışının yapılması ve köktü sonlanım olanlar ile olmayanların hem mekanik ventilatör hemde noninvaziv mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri benzer olması sebebi ile ölçülemeyen sıvı kaybı göz ardı edilmiştir.

Çalışmamızda erişkin popülasyonda görülen, önemli bir ölüm ve sakatlık riski oluşturan KOAH ele alınmıştır. Acil servise başvuran KOAH vakalarının büyük çoğunluğunu KOAH alevlenmeler oluşturmakta olup bu hastalarında çoğunluğu invaziv veya noninvaziv solunum desteği ihtiyacı duymaktadır. Bu süreçte oral alımı kısıtlanan hastaların sıvı dengelerinin çoğunlukla iv sıvılar ile sağlanmaktadır. Mevcut literatürde KOAH'lı hastaların sıvı tedavi rejimine ait yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu bağlamda çalışmamızın literatüre önemli katkılar sağlayacağını düşünüyoruz. Çalışmamızın tek merkezli yürütülmesi ve retrospektif olmasından dolayı evrensel genel kanı oluşturmaması ve geriye dönük verilere ulaşılmasında güçlük yaşanması nedeniyle çok merkezli, prospektif ve randomize yapılacak araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Çalışmamızdan elde edilen veriler ışığında yoğun bakımda kalış süresinin uzamış olması kötü sonlanım ile ilişkilidir.

2- Çalışmamızda hastaların başvuru anında ki vital bulgu kararsızlığının kötü sonlanım ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

3- Çalışmamızda yoğun bakım takibi sırasında pulmoner konjesyon gelişmesi kötü sonlanımın göstergesi olduğu saptanmıştır.

4- Çalışmamızda yoğun bakım yatışı süresince 3 ve daha fazla farklı antibiyotik alan hastalarda kötü sonlanım oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır.

5- Çalışmamıza alınan hastaların başvuru anında ve 36. saat kontrol kan gazı analizindeki bikarbonat değerlerinin düşüş eğiliminde olması kötü sonlanım göstergesi olduğu saptanmıştır.

KOAH tanılı hastalarda, hastalık patogenezi nedeni ile ödeme yatkınlık görülür. Buna istinaden hastalarda sıvı tedavisi düzenlenirken dikkatli olunması gereklidir. Hastalara verilen sıvı tedavisi esnasında ve sonrasında pulmoner ödem dahil yaygın vücut ödemi yakından takip edilmelidir. Çalışmamızda elde edilen verilere göre KOAH tanılı hastaların sıvı dengesi arttıkça kötü sonlanım oranlarının arttığı saptanmıştır. Özellikle ikinci günde ki sıvı denhgesinin pozitif yönde artış göstermemin kötü sonlanım için önemli bir belirteç olduğu ve hasta yönetiminde göz ardı edilmemesi gerektiği unutulmamalıdır. Hastaların sıvı dengesi hem ölüm hem de tekrar yoğun bakım yatışını öngörmede yol gösterici bir belirteçtir. Mevcut literatürde KOAH hastaları için sıvı tedavisi ile ilişkili kaynak olmaması sebebi ile çalışmamızın literatüre yol göstereceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Rabe, Klaus F., et al. "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary." *American journal of respiratory and critical care medicine* 176.6 (2007): 532-555.
2. What is chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? Available from: <https://www.who.int/features/qa/48/en>; Erişim tarihi: 21.06.2019
3. Kiley, James P., and Gary H. Gibbons. "COPD national action plan: addressing a public health need together." *Chest* 152.4 (2017): 698-699.
4. Naghavi, Mohsen, et al. "Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *The Lancet* 390.10100 (2017): 1151-1210.
5. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). ; Erişim tarihi: 21.06.2019
6. World Health Organization. "Noncommunicable diseases country profiles 2014." (2014).
7. Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması 2017; Available from: [http://www.tip.hacettepe.edu.tr/ekler/pdf/ulusal\\_program.pdf](http://www.tip.hacettepe.edu.tr/ekler/pdf/ulusal_program.pdf). ; Erişim tarihi: 21.06.2019
8. Üner, S., M. Balcılar, and T. Ergüder. "Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması: Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı 2017 (STEPS)." Dünya Sağlık Örgütü Türkiye Ofisi, Ankara (2018).
9. Loddenkemper, R., European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. 2003: European Respiratory Society.
10. Shurin, S. "Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. 2012. National Heart, Lung, and Blood Institute.
11. Feng, Enzhi, et al. "Expression levels of induced sputum IL-8 and IL-10 and drug intervention effects in patients with acute exacerbated COPD

- complicated with chronic cor pulmonale at high altitude." *Experimental and therapeutic medicine* 6.3 (2013): 747-752.
12. Miniati, Massimo, et al. "Soluble receptor for advanced glycation end products in COPD: relationship with emphysema and chronic cor pulmonale: a case-control study." *Respiratory research* 12.1 (2011): 37.
  13. Vanfleteren, Lowie EGW, et al. "Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs." *The Lancet Respiratory Medicine* 4.11 (2016): 911-924.
  14. De Leeuw, P. W., and A. Dees. "Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease." *European Respiratory Journal* 22.46 suppl (2003): 33s-40s.
  15. Campbell, EJ Moran, and D. S. Short. "The cause of oedema in" cor pulmonale"." *The Lancet* 275.7135 (1960): 1184-1186.
  16. Valli, G., et al. "Water and sodium imbalance in COPD patients." *Monaldi archives for chest disease* 61.2 (2004).
  17. Anthonisen, N. R., et al. "Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease." *American Review of Respiratory Disease* 133.1 (1986): 14-20.
  18. Traver, Gayle A., Martha G. Cline, and Benjamin Burrows. "Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a 15-year follow-up study." *American review of respiratory disease* 119.6 (1979): 895-902.
  19. Kocabaş, Ali, et al. "Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) koruma, tani ve tedavi raporu 2014." *Official journal of the Turkish Thoracic Society* 15 (2014).
  20. Singh, Dave, et al. "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019." *European Respiratory Journal* 53.5 (2019): 1900164.
  21. Lamprecht, Bernd, et al. "COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study." *Chest* 139.4 (2011): 752-763.
  22. Thomsen, Mette, et al. "Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study." *The Lancet Respiratory medicine* 1.7 (2013): 543-550.

23. Stoller, J.K. et al., Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, 2005. 365(9478): p. 2225-36.
24. Cho, Michael H., et al. "Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease." *Nature genetics* 42.3 (2010): 200.
25. Cho, Michael H., et al. "Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis." *The lancet Respiratory medicine* 2.3 (2014): 214-225.
26. Elkington, Paul T., and Graham S. Cooke. "MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations." *N Engl J Med* 362.13 (2010): 1241.
27. Pillai, Sreekumar G., et al. "A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci." *PLoS genetics* 5.3 (2009): e1000421.
28. Repapi, Emmanouela, et al. "Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function." *Nature genetics* 42.1 (2010): 36.
29. Soler Artigas, M., et al., Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 184(7): p. 786-95.
30. Mercado, Nicolas, Kazuhiro Ito, and Peter J. Barnes. "Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts." *Thorax* 70.5 (2015): 482-489.
31. Landis, Sarah H., et al. "Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013." *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 9 (2014): 597.
32. Foreman, Marilyn G., et al. "Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study." *American journal of respiratory and critical care medicine* 184.4 (2011): 414-420.
33. Silverman, Edwin K., et al. "Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease." *American journal of respiratory and critical care medicine* 162.6 (2000): 2152-2158.

34. Varela, MV Lopez, et al. "Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study." *European Respiratory Journal* 36.5 (2010): 1034-1041.
35. Martinez, Fernando J., et al. "Sex differences in severe pulmonary emphysema." *American journal of respiratory and critical care medicine* 176.3 (2007): 243-252.
36. Tam, Anthony, et al. "Sex differences in airway remodeling in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease." *American journal of respiratory and critical care medicine* 193.8 (2016): 825-834.
37. Regan, E., et al., Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (9): 1539-49. 2015, Epub 2015/06/23. doi: 10.1001/jamainternmed. 2015.2735 PMID: 26098755.
38. Stern, Debra A., et al. "Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study." *The Lancet* 370.9589 (2007): 758-764.
39. Barker, D.J., et al., Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *Bmj*, 1991. 303(6804): p. 671-5.
40. Todisco, T., et al., Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr*, 1993. 152(1): p. 55-8.
41. Lange, P., et al., Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 2015. 373(2): p. 111-22.
42. Raad, D., et al., Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2011. 139(4): p. 764-774.
43. Tan, W.C., et al., Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *Cmaj*, 2009. 180(8): p. 814-20.
44. Yin, P., et al., Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*, 2007. 370(9589): p. 751-7.

45. Eisner, M.D., et al., An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(5): p. 693-718.
46. Paulin, L.M., et al., Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. 191(5): p. 557-65.
47. Ezzati, M., Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet*, 2005. 366(9480): p. 104-6.
48. Gan, W.Q., et al., Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. 187(7): p. 721-7.
49. Zhou, Y., et al., Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med*, 2014. 11(3): p. e1001621.
50. Gauderman, W.J., et al., The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med*, 2004. 351(11): p. 1057-67.
51. Silva, G.E., et al., Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*, 2004. 126(1): p. 59-65.
52. Vonk, J.M., et al., Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*, 2003. 58(4): p. 322-7.
53. Hoppers, J.J., et al., Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet*, 2000. 356(9238): p. 1313-7.
54. Rijcken, B., et al., The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis*, 1987. 136(1): p. 62-8.

55. De Marco, R., et al., Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(7): p. 891-7.
56. Byrne, A.L., et al., Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*, 2015. 32: p. 138-46.
57. Özlü, T., Pnömoniler, M.M. Özlü T, Karadağ M, Kaya A, , Editor. 2010: Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevi. p. 813-7.
58. Hansel, T., Clinical aspects of COPD. Hansel TT, Barnes PJ (Eds). *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 1. Baskı. 2004, London: The Patrhonon Publishing Group.
59. Rodriguez-Roisin R, M.W., Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Monogr* 1998; 3: 107–26., 1998.
60. Gülmez, İ.J. et al., Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Patogenez, Patoloji ve Patofizyoloji. 2003. 1(1): p. 7-12.
61. Churg, A. and F. Green, Occupational lung disease In: *Pathology of the Lung*. (Thurlbeck WM, Churg AM, eds). 1995, New York: Thieme Medical Publishers.
62. Peinado, V.I., et al., Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. 1999. 159(5): p. 1605-1611.
63. Society, A.T., Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 2004: American Thoracic Society.
64. A., M., Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Tanımlama ve Ayırıcı Tanı Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı., ed. K.M.e. Bilgiç H. Vol. Toraks Kitapları (2008); 1-9. 2008.
65. Rodríguez-Roisin, R., et al., Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. 2009. 106(6): p. 1902-1908.



66. Baudouin, S.V., Oedema and cor pulmonale revisited. *Thorax*, 1997. 52(5): p. 401-2.
67. Richens, J.M. and P. Howard, Oedema in cor pulmonale. *Clin Sci (Lond)*, 1982. 62(3): p. 255-9.
68. MacNee, W., Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. 150(3): p. 833-52.
69. Palange, P., Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*, 1998. 53(11): p. 989-91.
70. MacNee, W., Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. 150(4): p. 1158-68.
71. Adnot, S., et al., Atrial natriuretic factor in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. Physiological correlates and response to peptide infusion. *J Clin Invest*, 1989. 83(3): p. 986-93.
72. Adnot, S., et al., Atrial natriuretic peptide concentrations and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary artery hypertension. *Am Rev Respir Dis*, 1987. 136(4): p. 951-6.
73. Houben, A.J., et al., Microvascular effects of atrial natriuretic peptide (ANP) in man: studies during high and low salt diet. *Cardiovasc Res*, 1998. 39(2): p. 442-50.
74. Albert, T.S., et al., Atrial natriuretic peptide levels and plasma volume contraction in acute alveolar hypoxia. *J Appl Physiol (1985)*, 1997. 82(1): p. 102-10.
75. Grover P, Z.R., Fiziopatoloji Kronik obstrüktif akciğer hastalığına klinik yaklaşım. 1. Baskı. 2007: 31-52 ed. Z.R. Mac Nee W, Keenan J (eds) (Nurhayat Y(çeviri editorü)). 2007.
76. M., Ç., KOAH Patogenezi. , Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği KOAH Bülteni. 2009; 1: 2-5. 2009.

77. Barnes, P.J., S.D. Shapiro, and R.J.E.R.J. Pauwels, Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. 2003. 22(4): p. 672-688.
78. Montes de Oca, M., et al., Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the Platino Study. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010. 23(1): p. 29-35.
79. Kessler, R., et al., Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*, 2011. 37(2): p. 264-72.
80. Mannino, D.M., E.S. Ford, and S.C. Redd, Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med*, 2003. 114(9): p. 758-62.
81. Ulubay G., et al., *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. 2013: Ankara: Rotatıp Kitabevi.
82. Hill, A.T., et al., The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(3): p. 893-8.
83. Stockley, R.A., et al., Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*, 2000. 117(6): p. 1638-45.
84. Aaron, S.D., et al., Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017. 196(3): p. 306-314.
85. Schermer, T.R., et al., Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? *NPJ Prim Care Respir Med*, 2016. 26: p. 16059.
86. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu KOAH'lı Olgunun Tanısı ve Değerlendirilmesi. 2017.

87. Buist, A.S., et al., International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 2007. 370(9589): p. 741-50.
88. Klooster, K., et al., Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med*, 2015. 373(24): p. 2325-35.
89. Fishman, A., et al., A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*, 2003. 348(21): p. 2059-73.
90. Kelly, A.M. et al., How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med*, 2001. 95(5): p. 336-40.
91. Amalakanti, S. and M.R. Pentakota, Pulse Oximetry Overestimates Oxygen Saturation in COPD. *Respir Care*, 2016. 61(4): p. 423-7.
92. Wongsurakiat, P., et al., Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*, 2004. 125(6): p. 2011-20.
93. Wongsurakiat, P., et al., Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai*, 2003. 86(6): p. 497-508.
94. Nichol, K.L., et al., The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*, 1994. 331(12): p. 778-84.
95. Poole, P.J., et al., Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. Cd002733.
96. Fiore, A.E., et al., Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep*, 2009. 58(Rr-8): p. 1-52.
97. Alfageme, I., et al., Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*, 2006. 61(3): p. 189-95.

98. Celli, B.R., et al., Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 178(4): p. 332-8.
99. Decramer, M., et al., Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. 374(9696): p. 1171-8.
100. Calverley, P.M., et al., Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007. 356(8): p. 775-89.
101. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017.
102. Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi. 2017.
103. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1093-103.
104. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel -group study. *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1(7): 52.
105. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12(1): 27-34
106. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(5):

107. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
108. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98
109. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(12): 1503-8.
110. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in COPD Patients (SUNSET): a Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018.
111. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(9): 1219-21.
112. Woodhead, M., et al., Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*, 2005. 26(6): p. 1138-80.
113. White, A.J., S. Gompertz, and R.A. Stockley, Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2003. 58(1): p. 73-80.
114. Papi, A., et al., Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 173(10): p. 1114-21.
115. Anthonisen, N.R., et al., Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 1987. 106(2): p. 196-204.
116. Hurst, J.R., et al., Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010. 363(12): p. 1128-38.

117. Martinez, F.J., et al., Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2006. 4(1): p. 101-24.
118. Kim, V., et al., The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest*, 2011. 140(3): p. 626-633.
119. Seemungal, T.A., et al., Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161(5): p. 1608-13.
120. Team, N.G.U., National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines, in Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018, National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) NICE 2018.: London.
121. Celli, B.R. and W. MacNee, Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 2004. 23(6): p. 932-46.
122. Duffy, N., et al., Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*, 2005. 60(9): p. 713-7.
123. Barr, R.G., B.H. Rowe, and C.A. Camargo, Jr., Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *Bmj*, 2003. 327(7416): p. 643.
124. Maltais, F., et al., Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 165(5): p. 698-703.
125. Thompson, W.H., et al., Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 154(2 Pt 1): p. 407-12.

126. Niewoehner, D.E., et al., Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 1999. 340(25): p. 1941-7.
127. Alia, I., et al., Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med*, 2011. 171(21): p. 1939-46.
128. Davies, L., R.M. Angus, and P.M. Calverley, Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 1999. 354(9177): p. 456-60.
129. Aaron, S.D., et al., Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2003. 348(26): p. 2618-25.
130. de Jong, Y.P., et al., Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*, 2007. 132(6): p. 1741-7.
131. Leuppi, J.D., et al., Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *Jama*, 2013. 309(21): p. 2223-31.
132. Stallberg, B., et al., Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res*, 2009. 10: p. 11.
133. Ding, Z., et al., A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2016. 121: p. 39-47.
134. Gunen, H., et al., The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, 2007. 29(4): p. 660-7.

135. Bafadhel, M., et al., Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 184(6): p. 662-71.
136. Bafadhel, M., et al., Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 186(1): p. 48-55.
137. Division, A.L.A.E. et al., Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. March 2013
138. Anthonisen, N.R., et al., Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *Jama*, 1994. 272(19): p. 1497-505.
139. Masterton, R.G. and C.J. Burley, Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*, 2001. 18(6): p. 503-12.
140. Clark, T.W., et al., C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*, 2015. 45(1): p. 76-86.
141. Peng, C., et al., C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*, 2013. 345(3): p. 190-4.
142. Christ-Crain, M., et al., Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 2004. 363(9409): p. 600-7.
143. Rizkallah, J., S.F.P. Man, and D.D. Sin, Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*, 2009. 135(3): p. 786-793.
144. Gunen, H., et al., Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, 2010. 35(6): p. 1243-8.



145. Austin, M.A., et al., Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *Bmj*, 2010. 341: p. c5462.
146. Fraser, J.F., et al., Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax*, 2016. 71(8): p. 759-61.
147. Frat, J.P., et al., High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med*, 2017. 5(14): p. 297.
148. Chandra, D., et al., Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 185(2): p. 152-9.
149. Osadnik, C.R., et al., Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 7: p. Cd004104.
150. Brochard, L., et al., Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 1995. 333(13): p. 817-22.
151. Meyer, T.J. and N.S. Hill, Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med*, 1994. 120(9): p. 760-70.
152. Goldberg, A., Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest*, 1999. 116(2): p. 521- 34.
153. Kramer, N., et al., Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 151(6): p. 1799-806.

154. Bott, J., et al., Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*, 1993. 341(8860): p. 1555-7.
155. Plant, P.K., J.L. Owen, and M.W. Elliott, Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2000. 355(9219): p. 1931-5.
156. Sellares, J., et al., Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*, 2017. 50(1).
157. Singanayagam, A., et al., Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*, 2013. 10(2): p. 81-9.
158. Celli, B.R., Predictors of mortality in COPD. *Respir Med*, 2010. 104(6): p. 773-9.
159. Roche, N., et al., Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J*, 2008. 32(4): p. 953-61.
160. Steer, J., J. Gibson, and S.C. Bourke, The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2012. 67(11): p. 970-6.
161. Zidan, M.H., et al., The usefulness of the DECAF score in predicting hospital mortality in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2015. 64(1): p. 75-80.
162. Koutsokera, A., et al., Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge. *Chest*, 2012. 141(2): p. 396-405.
163. Cilli, A., et al., The effect of comorbidity on prognosis in patients with COPD. 2004. 52(1): p. 52-55.

164. Soriano, J.B., et al., Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. 2005. 128(4): p. 2099-2107.
165. Lange, P., et al., Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. 2011. 7(1): p. 5-10.
166. Brekke, P.H., et al., Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD–Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. 2008. 102(9): p. 1243-1247.
167. Salpeter, S.R., et al., Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. 2005(4).
168. Rutten, F.H., et al., Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. 2005. 26(18): p. 1887-1894.
169. Iversen, K., et al., Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. 2008. 264(4): p. 361-369.
170. Buch, P., et al., Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. 2003. 21(6): p. 1012-1016.
171. Mannino, D.M., et al., Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. 2008. 32(4): p. 962-969.
172. Rabe, K.F., et al., 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): p. 532-55.
173. Germini, F., et al., COPD exacerbations in the emergency department: Epidemiology and related costs. A retrospective cohort multicentre study from the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). *Eur J Intern Med*, 2018. 51: p. 74-79.
174. Sivapalan, P., et al., COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res*, 2019. 6(1): p. e000407.

175. Ford, E.S., et al., COPD surveillance--United States, 1999-2011. *Chest*, 2013. 144(1): p. 284-305.
176. Sinem Doğanay, et al., Türkiye’de toplumda sigara içme sıklığı nasıl değişiyor? *10(2)*: p. 93-115.
177. Prudente, R., et al., Predictors of mortality in patients with COPD after 9 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018. 13: p. 3389-3398.
178. Vanasse, A., et al., Predicting One-year Mortality After a "First" Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Eight-Variable Assessment Score Tool. *Copd*, 2017. 14(5): p. 490-497.
179. Ford, E.S., et al., Changes in mortality among US adults with COPD in two national cohorts recruited from 1971-1975 and 1988-1994. *Chest*, 2012. 141(1): p. 101-110.
180. Connors, A.F., Jr., et al., Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 154(4 Pt 1): p. 959-67.
181. Oshagbemi, O.A., et al., Blood Eosinophil Counts, Withdrawal of Inhaled Corticosteroids and Risk of COPD Exacerbations and Mortality in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Copd*, 2019. 16(2): p. 152-159.
182. Flattet, Y., et al., Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017. 12: p. 467-475.
183. Ho, T.W., et al., In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study. *PLoS One*, 2014. 9(12): p. e114866.
184. Yohannes, A.M., et al., Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing*, 2002. 31(2): p. 137-40.
185. Sin, D.D., et al., Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*, 2006. 28(6): p. 1245-57.

186. Ai-Ping, C., et al., In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest*, 2005. 128(2): p. 518-24.
187. Miniati, M., et al., Soluble receptor for advanced glycation end products in COPD: relationship with emphysema and chronic cor pulmonale: a case-control study. *Respir Res*, 2011. 12: p. 37.
188. Steer, J., et al., Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *Qjm*, 2010. 103(11): p. 817-29.
189. Ucgun, I., et al., Predictors of hospital outcome and intubation in COPD patients admitted to the respiratory ICU for acute hypercapnic respiratory failure. *Respir Med*, 2006. 100(1): p. 66-74.
190. Chandra, D., et al., Hypotension is a predictor of mortality in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2007. 49(1): p. 13-8.
191. Mohan, A., et al., Derivation of a prognostic equation to predict in-hospital mortality and requirement of invasive mechanical ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2008. 50(4): p. 335-42.
192. Khilnani, G.C., et al., Predictors of mortality of patients with acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit: a one year study. *BMC Pulm Med*, 2004. 4: p. 12.
193. Stewart, A.G., et al., Hormonal, renal, and autonomic nerve factors involved in the excretion of sodium and water during dynamic salt and water loading in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1995. 50(8): p. 838-45.
194. Cordemans, C., et al., Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care*, 2012. 2(Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten): p. S1.

195. Samoni, S., et al., Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording. *Crit Care*, 2016. 20: p. 95.
196. Hodgkin, J.E., Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*, 1990. 11(3): p. 555-69.

