

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



ACİL SERVİSE KOAH ALEVLENME İLE BAŞVURAN HASTALARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Mustafa DOĞRU

KONYA 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE KOAH ALEVLENME İLE BAŞVURAN HASTALARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa DOĞRU

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimin başlangıcından tez sürecimin sonuna kadar bilgi, birikim ve tecrübeleriyle eğitimime büyük katkı sağlayan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Sedat KOÇAK'a, Prof. Dr. A. Sadık GİRİŐGİN'e, Prof. Dr. Z. Defne DÜNDAR'a ve Doç. Dr. Kadir KÜÇÜKCERAN'a,

Tüm asistanlık ve tez sürecinde birikim ve tecrübeleriyle desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım, kıymetli hocam Doç. Dr. M. Kürşat AYRANCI'ya,

Asistanlık süresince acil servisin tüm zorluklarını beraber yüklediğimiz kıymetli ağabeylerim Uzm. Dr. Derviő KURNAZ ve Arő. Gör. Dr. İbrahim TATAR başta olmak üzere, tüm asistan doktor, intern doktor, hemőire, sağlık memuru, tıbbi sekreter, personel ve güvenlik görevlisi arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, bana destek ve dualarını hiçbir zaman esirgemeyen canım annem ve babam Gülistan ve Hüseyin DOĞRU'ya, ağabeyim Mehmet DOĞRU'ya, kardeőlerim Bilal ve Hatice DOĞRU'ya,

Son olarak sonsuz sevgisini hep kalbimde hissettiğim, her durumda destekleriyle yanımda olan diğer yarım, göz aydınlığım, sevgili eőim Esmâ DOĞRU'ya sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa DOĞRU

KONYA, 2024

ÖZET

Giriş: KOAH giderek artan ekonomik ve sosyal yüküyle dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir. Hastalığın prognozunu kötü etkileyen KOAH alevlenmeleri; tekrarlayan acil servis başvuruları ve hastane yatışları nedeniyle ekonomik yükte önemli bir pay sahibi olmuştur. Çalışmanın amacı, acil servise KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda hızlı ulaşılabilen laboratuvar tetkiklerinden elde edilen NLR'nin prognostik önemini araştırmak, hastane içi mortalite, hastaneye yatış veya taburculuk kararlarını öngörebilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma retrospektif, tek merkezli bir çalışma olarak 30.10.2021-30.10.2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp kliniğine KOAH alevlenme ile başvuran, 18 yaş ve üzerinde, başvurusunda hemogram ve kan gazı tetkikleri çalışılmış olan hastalar üzerinden yapılmıştır. Hastaların acil servis sonlanımları (taburcu, servis yatışı, yoğun bakım ünitesine yatış, exitus) ve hastane sonlanımları (taburcu, exitus) kaydedilmiştir. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22 programı kullanılarak analiz edildi. NLR değerinin mortaliteyi tahmin etmede test olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için ROC analizi uygulandı. Tüm testler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya acil servise KOAH alevlenme ile başvuran 213 hasta dahil edildi. Yapılan ROC analizinde NLR düzeyinin, hastane içi mortaliteyi öngörmeye istatistiksel olarak kullanılabilirlik ($p=0,017$), AUC değeri 0,656 olan bir test olduğu bulundu. Hastaların hastane içi mortalite durumunu öngörmek amacıyla pH, laktat ve NLR değerleri kullanılarak yapılan lojistik regresyon analizinde, kurulan modelin hastane içi mortaliteyi %28 oranında açıklayabildiği görüldü.

Sonuç: KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastalarda WBC, nötrofil, eozinofil, pH, PCO₂, ELR ve NLR, hastaların hastane yatışı veya taburculuk kararını vermede kullanılabilirlik çok güçlü değerler olmasa da hekimlerin faydalanabileceği parametrelerdir. Hastane içi mortalite durumunu tahmin etmede nötrofil, laktat, NLR, eozinofil, pH ve ELR değerleri, kullanılabilirlik parametrelerdir.

Anahtar Kelimeler: KOAH alevlenme, Nötrofil lenfosit oranı, Laktat

ABSTRACT

Introduction: COPD has become one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, with its increasing economic and social burden. COPD exacerbations that negatively affect the prognosis of the disease; It has had a significant share in the economic burden due to recurrent emergency room visits and hospitalizations. The aim of the study is to investigate the prognostic importance of NLR obtained from rapidly accessible laboratory tests in patients presenting to the emergency department with COPD exacerbation and to evaluate its predictability in in-hospital mortality, hospitalization or discharge decisions.

Material and methods: This study was conducted as a retrospective, single-center study between 30.10.2021-30.10.2023 on patients who applied to Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital Emergency Medicine Clinic with COPD exacerbation, who were 18 years of age and over, and whose hemogram and blood gas tests were studied at their application. Emergency department outcomes (discharge, ward admission, intensive care unit admission, exitus) and hospital outcomes (discharge, exitus) of the patients were recorded. The data obtained was analyzed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22 program. ROC analysis was applied to determine whether the NLR value could be used as a test to predict mortality. For all tests, p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: 213 patients who presented to the emergency department with COPD exacerbation were included in the study. In the ROC analysis, it was found that the NLR level was a test that could be used statistically to predict in-hospital mortality ($p=0.017$), with an AUC value of 0.656. In the logistic regression analysis performed using pH, lactate and NLR values to predict the in-hospital mortality status of the patients, it was seen that the established model could explain the in-hospital mortality by 28%.

Conclusion: COPD can be reserved for the emergency department with exacerbation. WBC, neutrophil, eosinophil, pH, PCO₂, ELR and NLR are effects that physicians can benefit from, although they are not very strong values in cases where patients are not impaired during hospitalization or discharge. Neutrophil, lactate, NLR, eosinophil, pH and ELR values are the effect of plants in predicting in-hospital mortality.

Keywords: COPD exacerbation, Neutrophil lymphocyte ratio, Lactate

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	IX
KISALTMALAR.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Risk Faktörleri	4
2.1.4. Histopatoloji	8
2.1.5. Fizyopatoloji.....	8
2.1.6. Tanı.....	10
2.1.7. Değerlendirme	13
2.1.8. Ek Tetkikler	14
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	16
2.1.10. Tedavi	16
2.1.11. Stabil KOAH'ın Yönetimi.....	18
2.1.12. KOAH Alevlenmesi	20
2.2. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR)	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Etik Kurul Kararı	27

3.2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	27
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	27
3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	27
3.3. Çalışma Protokolü	27
3.4. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1: KOAH alevlenme Roma sınıflandırması	21
Tablo 2: Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumlarının dağılımı.....	30
Tablo 3: Hastaların acil sonlanım, hastane sonlanım durumlarının dağılımı	30
Tablo 4: Tetkiklerin ve ölçülen değerlerin değerlendirilmesi	31
Tablo 5: Acil servisten taburcu edilen ve hastane yatışı olan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	32
Tablo 6: Hastane içi mortalite olan ve olmayan grupta laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	33
Tablo 7: Hastane yatışını öngörmede laboratuvar bulgularının ROC analizi.....	34
Tablo 8: Hastane içi mortaliteyi öngörmede laboratuvar bulgularının ROC analizi	35
Tablo 9: Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinin ayrıntıları.....	36
Şekil 1: GOLD bütüncül KOAH değerlendirmesi	15
Şekil 2: Stabil KOAH'ın farmakolojik tedavisi	19
Şekil 3: Hastaların çalışmaya dahil edilmesi	29
Şekil 4: Hastane yatışını öngörmede laboratuvar bulgularının cut off değerlerinin ROC eğrisi	34
Şekil 5: Hastane içi mortaliteyi öngörmede laboratuvar bulgularının cut off değerlerinin ROC eğrisi	36

KISALTMALAR

AATD	: Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
BOLD	: Obstrüktif Akciğer Hastalıklarının Yükü
CAT	: KOAH Değerlendirme Testi
CRP	: C-reaktif Protein
DALY	: Sakatlığa Uyarlanmış Yaşam Yılları
ELR	: Eozinofil Lenfosit Oranı
FEV1	: Bir Saniyedeki Zorlu Ekspirasyon Hacmi
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GOLD	: Global İniative For Chronic Obstructive Lung Disease
IMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
İKS	: İnhale Kortikosteroid
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Uzun Etkili Beta-2 Agonist
LAMA	: Uzun Etkili Antimuskarinik
mMRC	: Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi
NIMV	: Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
ROC	: Receiver Operating Characteristics
SABA	: Kısa Etkili Beta-2 Agonist
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences for Windows
WBC	: Beyaz Küre Sayısı
VAS	: Visual Anolog Scala

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); hava yolu ve/veya alveol anormalliğinden kaynaklı, kronik solunum semptomları ile karakterize, ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir akciğer rahatsızlığıdır [1].

KOAH giderek artan ekonomik ve sosyal yüküyle dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir [2]. Sigara, zehirli gazlar ve çevre kirliliği gibi risk faktörlerine sürekli maruz kalma ve dünya nüfusunun giderek yaşlanmasıyla birlikte KOAH prevalansının ve sosyoekonomik yükünün önümüzdeki yıllarda giderek artacağı tahmin edilmektedir [3].

KOAH kronik bir hastalık olmakla birlikte, nefes darlığı ve/veya öksürük ve balgamda artış ile karakterize, genellikle enfeksiyon, hava kirliliği nedeniyle artan lokal ve sistemik inflamasyonla ilişkili bir olay olarak tanımlanan KOAH alevlenmeleri, hastalık seyri boyunca gelişebilmektedir [4]. KOAH alevlenmeleri hastaların genel sağlık durumunu, hastaneye yatış oranlarını ve hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen önemli olaylardır [5].

İnflamasyonun KOAH patogeneğinde önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Dolaşımdaki lökositlerin inflamatuvar strese karşı verdikleri yanıt nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında düşüşe neden olmaktadır. Bu nedenle nötrofil/lenfosit oranı (NLR), hem nötrofil hem de lenfosit sayılarını temsil eden, inflamasyondaki akut durumu yansıtan bir belirteç olarak kullanılmaktadır [6].

Çalışmamızın amacı; acil servise KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda hızlı ulaşılabilen laboratuvar tetkiklerinden elde edilen NLR'nin prognostik önemini araştırmak, hastane içi mortalite, hastaneye yatış veya taburculuk kararlarını öngörebilirliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

KOAH; hava yolu (bronşit/bronşiyolit) ya da alveol (amfizem) anormalliğinden kaynaklı, kronik solunum semptomları (dispne, öksürük, balgam) ile karakterize, persistan ve sıklıkla progresif hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden heterojen bir akciğer rahatsızlığıdır [1].

KOAH, kişinin yaşamı boyunca normal ya da yaşlanma sürecine girmiş veya hasar görmüş akciğeri ile gen-çevre etkileşiminden kaynaklanır [7].

KOAH' a yol açan başlıca çevresel maruziyetler, tütün içimi ve evdeki ya da dış ortamdaki hava kirliliğinden kaynaklanan zehirli parçacıkların ve gazların solunmasıdır; ancak diğer çevresel ve konakçı faktörler de (anormal akciğer gelişimi ve hızlandırılmış akciğer yaşlanması gibi) katkıda bulunabilir [8].

KOAH hastalarında görülen en sık semptomlar; nefes darlığı, hırıltılı solunum, göğüste sıkışma, öksürük, balgam, yorgunluk ve günlük aktivitelerde kısıtlılıktır. Hastalar alevlenme olarak adlandırılan, mevcut sağlık durumlarını ve prognozlarını etkileyen, genellikle kış aylarında oluşan kötü hava koşulları nedeniyle artan solunum semptomları ile karakterize akut olaylar yaşayabilirler [9].

KOAH yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır, ancak eksik ve yanlış teşhis, hastaların tedavi görmemesine veya yanlış tedavi görmesine neden olur. Kronik semptomları olan ve risk faktörlerini bulunduran kişilerde yerleşik hava yolu obstrüksiyonunun saptanması (post bronkodilatör FEV₁ / FVC <%70) KOAH tanısının koyulmasını sağlar [10].

2.1.2. Epidemiyoloji

➤ Prevalans

Bir dizi sistematik inceleme ve meta analiz KOAH prevalansının sigara içenlerde ve daha önce sigara içme öyküsü olanlarda sigara içmeyenlere, 40 yaşın üzerinde olanlarda 40

yaşın altında olanlara, erkeklerde kadınlara göre önemli derecede daha yüksek olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır [11].

Latin Amerika ülkelerinde yapılan bir çalışmada, KOAH prevalansının yaşla birlikte hızlı bir şekilde arttığı ve en yüksek prevalansın 60 yaşın üzerinde olanlar arasında olduğu gösterilmiştir. Prevalansın erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [12].

The Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD) adlı çalışma 40 yaşın üzerindeki kişilerde küresel olarak KOAH prevalansını ve risk faktörlerini değerlendirmiştir [13]. BOLD, erkeklerde %11,8 ve kadınlarda %8,5 genel KOAH prevalansını ve hiç sigara içmeyenler arasında %3-11 arasında önemli bir KOAH prevalansını bildirdi [14]. BOLD ve diğer büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalara dayanarak KOAH'ın küresel prevalansının %10,3 (%95 güven aralığı (CI) %8,2, %12,8) olduğu tahmin edilmektedir [11].

1976'da Ankara Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %13,6 (erkeklerde %20,1, kadınlarda %8,2) olarak bildirilmiştir [15]. BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19,1 olduğu saptanmıştır [16].

➤ **Morbidite**

Yapılan çalışmalar KOAH'a bağlı morbiditenin yaşla birlikte arttığını, KOAH'lı hastalarda komorbiditelerin gelişiminin daha erken yaşlarda görüldüğünü göstermektedir [17]. KOAH'taki morbidite ayrıca sigara içme, yaşlanma ve/veya KOAH ile ilişkili eşlik eden kronik durumlardan da (örn. kardiyovasküler hastalık, kas-iskelet sistemi bozukluğu, diyabet) etkilenebilir [18].

➤ **Mortalite**

KOAH'ın yeterince tanınmaması ve teşhis edilememesi mortalite verilerinin doğruluğunu azaltır [19]. Ayrıca sağlık veri tabanlarına kaydedilen KOAH tanı kodlarının doğruluğu da belirsizdir [20]. KOAH genellikle birincil ölüm nedeni olmasına rağmen, ölüme katkıda bulunan nedenler arasında yer alması veya ölüm belgesinde tanının hiç yer almaması olasıdır [21]. Ancak KOAH'ın çoğu ülkede en önemli ölüm nedenlerinden biri olduğu açıktır. Örneğin 2011 yılında KOAH, Amerika Birleşik Devletleri'nde üçüncü önde gelen ölüm nedeniydi [22]. KOAH'a bağlı ölüm oranlarındaki bu artış esas olarak sigara içmenin yaygınlaşması, diğer yaygın ölüm nedenlerinden (örn; iskemik kalp hastalığı,

enfeksiyöz hastalıklar) kaynaklanan ölüm oranlarının azalması, özellikle yüksek gelirli ülkelerde nüfusun yaşlanmasından kaynaklanmaktadır. 2017'de yapılan küresel mortalite araştırma çalışmalarından elde edilen veriler, KOAH'a atfedilen ölüm oranının 42/100.000 (tüm nedenlere bağlı ölümlerin %4,72'si) olduğunu tahmin etmektedir [3].

Dünya çapında KOAH'a bağlı olarak yılda yaklaşık üç milyon ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir [23]. Düşük ve orta gelirli ülkelerde artan sigara içme oranı ve yüksek gelirli ülkelerde yaşlanan nüfusla birlikte 2060 yılına kadar KOAH ve ilişkili hastalıklardan yılda 5.4 milyonun üzerinde ölüm olacağı tahmin edilmektedir [24].

Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Study) metodu kullanarak Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir [25].

➤ **Ekonomik Yüğü**

KOAH önemli bir ekonomik yüğü sebebidir. Avrupa Birliği'nde solunum yolu hastalıklarının toplam maliyetinin, yıllık sağlık hizmetleri bütçesinin yaklaşık %6'sı olduğu tahmin edilmektedir. KOAH'ın oluşturduğu maliyet ise tüm solunum yolu hastalığı maliyetinin %56'sını oluşturmaktadır. KOAH alevlenmeleri, sağlık sistemi üzerindeki toplam KOAH yükünün en büyük kısmını oluşturmaktadır [26].

➤ **Sosyal Yüğü**

Sakatlığa Uyarlanmış Yaşam Yılları (DALY) olarak isimlendiren değerlendirme, işlev kaybının şiddetine göre ayarlanmış, her farklı sağlık problemi için erken ölümler nedeniyle kaybedilen yıllar ve işlev kaybı ile yaşanan yılların toplamını göstermektedir. KOAH 2005 yılında en önemli 8. DALY nedeni iken, 2013 yılında 5. en önemli DALY nedeni olmuştur [27].

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH, yaşam boyunca akciğerlere zarar verebilecek ve/veya normal gelişim veya yaşlanma süreçlerini değiştirebilecek karmaşık, kümülatif ve dinamik gen çevre etkileşimlerinin nihai sonucudur [7].

➤ Çevresel Risk Faktörleri

• Sigara

Sigara içmek KOAH için önemli bir çevresel risk faktörüdür. Sigara içenlerde solunum semptomları ve akciğer fonksiyon anormallikleri daha sık görülür. FEV1'de yıllık düşüş oranı daha yüksektir ve KOAH mortalitesi sigara içmeyenlere göre daha yüksektir [28]. Bununla birlikte, sigara içenlerin %50'sinden daha azında KOAH gelişmektedir ve dünya çapındaki tüm KOAH vakalarının yarısının tütün dışındaki risk faktörlerinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir; dolayısıyla sigara içmenin ötesinde diğer patojenik faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir [8].

Diğer tütün türleri (örneğin pipo, puro, nargile) ve esrar da KOAH için risk faktörüdür [29]. Çevresel tütün dumanı olarak da bilinen sigara dumanına pasif maruz kalma da solunum semptomlarına ve KOAH'a katkıda bulunabilir [30]. Gebelik sırasında sigara içmek, fetüsün akciğer büyümesini ve gelişimini değiştirerek ve muhtemelen spesifik epigenetik değişiklikleri indükleyerek fetüs için risk oluşturur [31].

• Biyokütle Maruziyeti

Tütün içimi elli yılı aşkın bir süredir KOAH ile ilişkili önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni büyük ölçüde araştırmaların çoğunun yüksek gelirli ülkelerde gerçekleştirilmiş olmasıdır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde daha fazla çalışma yapıldıkça, dünyanın bu bölgelerinde sigara dışı risk faktörlerinin daha önemli olduğu ortaya çıkmaktadır [32]. Tütün içimi yüksek gelirli ülkelerde vakaların %70'inden fazlasını oluşturarak KOAH için önde gelen risk faktörü olmaya devam ederken, orta ve düşük gelirli ülkelerde tütün kullanımı toplam yükün yaklaşık %30 ila %40'ına katkıda bulunmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkeler dünya genelinde KOAH'ın toplam yükünün %85'inden fazlasına katkıda bulunduğundan, sigara dışı risk faktörleri artık küresel KOAH yükünün %50'sinden fazlasına katkıda bulunmaktadır [8].

Tipik olarak açık ateşlerde veya kötü çalışan sobalarda yakılan odun, kömür, hayvan gübresi ve ürün artıkları çok yüksek düzeyde ev içi hava kirliliğine yol açabilir. Evdeki hava kirliliğine maruz kalma, düşük ve orta gelirli ülkelerde KOAH gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir [33].

- **Mesleki Maruziyet**

Organik ve inorganik tozlar, kimyasal ajanlar ve dumanlar gibi mesleki maruziyetler, KOAH için çevresel risk faktörleridir [34].

- **Hava Kirliliği**

Hava kirliliği tipik olarak partikül madde, ozon, nitrojen veya kükürt oksitleri, ağır metaller ve diğer sera gazlarından oluşur ve dünya çapında KOAH'ın önemli bir nedenidir. Hava kirliliği düşük ve orta gelirli ülkelerde KOAH'a atfedilen riskin yaklaşık %50'sinden sorumludur. Sigara içmeyenlerde hava kirliliği KOAH için bilinen en önemli risk faktörüdür [35].

- **Genetik Faktörler**

KOAH için bildirilmiş en önemli genetik risk faktörü, dolaşımdaki başlıca serin proteaz inhibitörü olan α -1 antitripsinin (AAT) kalıtsal eksikliğine yol açan SERPINA1 genindeki mutasyonlardır [36].

- **Akciğer Büyüme ve Gelişmesi**

Normal akciğerin fonksiyonel gelişimi; gebelik, doğum, çocukluk, ergenlik sırasında meydana gelen ve akciğer büyümesini (dolayısıyla akciğer fonksiyonunu) etkileyen durumlar tarafından değiştirilebilir [37]. Nitekim doğum ağırlığı ve çocukluk çağında geçirilen akciğer enfeksiyonları ile yetişkinlikteki FEV1 arasında pozitif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir [38].

- **Yaş**

Akciğer fonksiyonlarında yaşla birlikte fizyolojik bir düşüş olduğu için yaş KOAH için bir risk faktörü olarak belirtilir. Prospektif bir çalışma, 10 yıl boyunca takip edilen KOAH hastalarında hızlanmış telomer (yaşlanmanın bir belirteci) kısalması ile alveoler gaz değişiminde kötüleşme, akciğer hiperinflasyonu ve ekstrapulmoner etkilenme arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [39].

- **Cinsiyet**

Geçmişte, çoğu çalışma KOAH prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğunu bildirmiştir ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar KOAH prevalansının erkeklerde ve kadınlarda neredeyse eşit olduğunu göstermiştir, bu da

muhtemelen tütün içimindeki değişen alışkanlıklardan kaynaklanmaktadır [40]. Net olarak bilinmese de bazı çalışmalar kadınların sigara içmenin zararlı etkilerine erkeklerden daha duyarlı olabileceğini öne sürmektedir [41].

➤ **Astım ve Hava Yolu Hiperreaktivitesi**

Astım, kronik hava yolu obstrüksiyonu ve KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir [42]. Tucson Havayolu Obstrüktif Hastalığı Epidemiyolojik Çalışması'ndan alınan bir raporda, sigara içen yetişkinlerin, astım tanısı olanların astım tanısı olmayanlara kıyasla zaman içinde KOAH'a yakalanma riskinin 12 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir [43].

➤ **Kronik Bronşit**

Kronik bronşit; ardışık iki sene, yılda en az üç ay süre ile öksürük ve balgam olması ve bu durumun başka bir nedenle açıklanamaması durumudur. Gözlemsel çalışmalarda KOAH'lılarda kronik bronşit prevalansı %27-35 arasındadır. KOAH' ta kronik bronşit prevalansının artmasıyla ilişkili faktörler arasında erkek cinsiyet, daha genç yaş, daha fazla paket-yıl sigara içimi, daha ciddi hava akımı obstrüksiyonu, kırsal yerleşim ve artan mesleki maruziyet yer almaktadır [44].

➤ **Enfeksiyonlar**

Çocukluk çağında geçirilen ciddi solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, akciğer fonksiyonunda azalma ve yetişkinlikte solunum semptomlarında artış ile ilişkilendirilmiştir [45]. Sigara içme ve bebeklikte geçirilen solunum yolu enfeksiyonları ile erken yaşta evlerin aşırı kalabalık olması ve akciğer fonksiyonları arasında sinerjistik bir ilişki vardır [46]. Özellikle Pseudomonas aeruginosa'nın neden olduğu kronik bronş enfeksiyonu, FEV1'deki hızlı düşüşle ilişkilidir [47]. Tüberküloz KOAH gelişimi için bir risk faktörüdür [48]. HIV hastaları, muhtemelen hava yolu epitelindeki metilasyon bozuklukları nedeniyle, HIV negatif kontrollere kıyasla daha yüksek KOAH riski altındadır [49].

➤ **Sosyoekonomik Statü**

Yoksulluk sürekli olarak hava yolu tıkanıklığı ile ilişkilidir ve düşük sosyoekonomik durum, KOAH gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir [50].

2.1.4. Histopatoloji

KOAH hastalarında hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda patolojik değişiklikler bulunabilir. Bunlar, hava yolu tıkanıklığının şiddetiyle artan ve sigarayı bıraktıktan sonra da devam edebilen inflamatuvar ve yapısal değişiklikleri içerir [51].

➤ Enflamatuvar Değişiklikler

KOAH, periferik hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda artan sayıda makrofajın yanı sıra aktive olmuş nötrofillerin ve lenfositlerin artmasıyla karakterizedir. Bu inflamatuvar hücreler, epitelyal hücreler ve diğer yapısal hücrelerle birlikte, inflamatuvar süreci güçlendiren (proinflamatuvar sitokinler yoluyla) ve yapısal değişiklikleri indükleyen (büyüme faktörleri aracılığıyla) çok sayıda inflamatuvar maddeyi dolaşıma kazandırır [52].

➤ Yapısal Değişiklikler

KOAH'lı hastalarda peribronşiyolar fibrozis ve interstisyel opasiteler rapor edilmiştir [52].

2.1.5. Fizyopatoloji

➤ Hava Akımı Obstrüksiyonu ve Gaz Hapsi

Hava akımı obstrüksiyonu genellikle spirometri ile ölçülür. Spirometri, akciğer fonksiyonunu gösteren yaygın olarak kullanılabilen ve tekrarlanabilen bir testtir.

KOAH'ta hava yolu obstrüksiyonu, küçük hava yolu hastalığı (hava yolu direncini artıran) ve parankimal yıkımın (akciğer parankiminin normal elastikiyetinin kaybolması) birleşiminden kaynaklanır. Kronik inflamasyon, yapısal değişikliklere, küçük hava yollarının daralmasına, küçük hava yollarında luminal eksüdalara ve akciğer parankiminin tahribatına neden olur, bu da küçük hava yollarının alveolar bağlantılarının kaybına yol açar ve akciğer elastikiyeti azaltır. Bu değişiklikler hava yollarının ekspiryum sırasında açık kalma yeteneğini azaltır. Tüm bu değişiklikler zorlu ekspirasyon sırasında akciğerlerin boşalmasını sınırlar, FEV1'i ve FEV1/FVC oranını azaltır ve gaz hapsine, akciğerde hiperinflasyona katkıda bulunur [53].

Hiperinflasyon, spontan ekspirasyon sonucunda akciğerlerdeki gaz volümünün normal değerlerin üzerinde bulunmasıdır. Hiperinflasyon KOAH hastalarında klinikle ilişkilidir ve dispneye, egzersiz intoleransına, artmış hastane yatışlarına, solunum yetmezliği gelişmesine ve mortaliteye katkıda bulunur. Bronkodilatörler periferik hava yollarına etki ederek hiperinflasyonu azaltır, nefes darlığını ve egzersiz kapasitesini artırır [54].

➤ **Pulmoner Gaz Değişimi Anormallikleri**

Gaz değişimindeki anormallikler hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır. KOAH'lı hastalarda hava yollarında, alveollerde ve pulmoner dolaşımdaki yapısal anormallikler nedeniyle ventilasyon-perfüzyon dağılımında değişiklikler olur. Bu, hiperkapni olmadan veya hiperkapni ile birlikte farklı derecelerde arteriyel hipoksemi ile sonuçlanan anormal pulmoner gaz değişiminin ana mekanizmasıdır [55].

➤ **Pulmoner Hipertansiyon**

KOAH'ta şiddetli pulmoner hipertansiyon nadirdir. KOAH'ın seyrinin sonlarında gelişebilir ve amfizem nedeniyle pulmoner kapiller yatağın kaybı ve/veya küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonunun kombinasyonuna bağlı olabilir [56].

➤ **Alevlenmeler**

KOAH'lı hastalarda solunum semptomlarının alevlenmesi; enfeksiyonlardan, çevresel kirlenmelere kadar bir dizi farklı faktör tarafından tetiklenebilir. Alevlenmeler sırasında hava yollarında ve sistemik dolaşımdaki inflamasyonda artış, gaz tuzağında artış ve ekspiratuvar akışta azalmayla birlikte hiperinflasyonda artış gözlenmektedir. Bu durum da dispnenin artmasına, hipoksemiye ve hiperkapniye yol açmaktadır [57].

➤ **Komorbiditeler**

KOAH'lı hastaların çoğu, sigara, yaş ve immobilité gibi aynı risk faktörleriyle bağlantılı olan eşzamanlı kronik komorbid hastalıklardan muzdariptir. Hava akımı obstrüksiyonu ve özellikle hiperinflasyon kalp fonksiyonunu etkiler. Dolaşımdaki inflamatuvar medyatörler iskelet kası kaybına ve kaşeksiye katkıda bulunabilir ve iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, normositik anemi, diyabet ve metabolik sendrom gibi komorbiditeleri başlatabilir veya kötüleştirebilir [58].

2.1.6. Tanı

Nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam çıkarma şikâyeti olan ve/veya hastalık için risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan her hastada KOAH tanısı düşünülmelidir, ancak bronkodilatör sonrası FEV1/FVC <0,7'nin varlığını gösteren spirometri KOAH tanısını koymak için zorunludur [59].

➤ Semptomlar

Kronik nefes darlığı KOAH'ın en karakteristik semptomudur. Hastaların %30 kadarında balgamlı öksürük mevcuttur. Bu semptomlar günden güne değişebilir ve hava akımı tıkanıklığının gelişmesinden yıllar önce de ortaya çıkabilir. Bu semptomları gösteren kişiler, özellikle de KOAH risk faktörleri taşıyanlar, altta yatan nedenlerin araştırılması için muayene edilmelidir [60].

Dispne

Dispne, KOAH'ın önemli bir semptomudur ve hastalıkla ilişkili kısıtlılık ve anksiyetenin önemli bir nedenidir [61]. Tipik olarak KOAH hastaları dispnelerini nefes alma çabasında artış, göğüste ağırlık, hava açlığı veya nefes nefese kalma hissi olarak tanımlarlar [62]. Dispne, hava akımı obstrüksiyonunun tüm evrelerinde oldukça yaygındır. Özellikle efor veya fiziksel aktivite sırasında ortaya çıkar [63].

Dispne patogenezinde, hava akımı obstrüksiyonu ve akciğer hiperinflasyonunun bir sonucu olarak bozulmuş solunum mekaniği, gaz değişimi anormallikleri, kondisyonsuzluğa bağlı periferik kas disfonksiyonu, psikolojik sıkıntı, disfonksiyonel solunum, kardiyovasküler veya diğer komorbid hastalıklar dahil olmak üzere birçok mekanizma rol oynayabilir [64].

Kronik Öksürük

Kronik öksürük genellikle KOAH'ın ilk semptomudur ve sigara içmenin ve/veya çevresel maruziyetin beklenen bir sonucu olarak hasta tarafından sıklıkla dikkate alınmaz. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, ancak daha sonra her gün, sıklıkla gün boyu mevcut olabilir. Bazı durumlarda öksürük olmadan da ciddi hava yolu tıkanıklığı gelişebilir [9].

Balgam Çıkarma

KOAH hastaları genellikle öksürükle birlikte az miktarda inatçı balgam çıkarır. Ardışık iki sene, yılda en az üç ay süre ile öksürük ve balgam olması ve bu durumun başka

bir nedenle açıklanamaması durumu kronik bronşitin klasik tanımıdır. Balgam pürülansının olması bakteriyel alevlenmenin başlangıcını gösterebilir [65].

Wheezing ve Göğüste Sıkışma Hissi

Göğüs sıkışması sıklıkla efordan kaynaklanır, hastalar sıklıkla rahatsızlıklarını lokalize edemezler. Bu sıkışma hissi interkostal kasların izometrik kasılmasından kaynaklanabilir. Wheezing veya göğüste sıkışma hissi olmaması KOAH teşhisini dışlamadığı gibi, bu semptomların varlığı da KOAH teşhisini doğrulamaz [9].

Yorgunluk

Yorgunluk, KOAH'lı kişilerin yaşadığı en yaygın ve en rahatsız edici semptomlardan biridir. KOAH'lı kişiler yorgunluklarını genel yorgunluk hissi veya enerji tükenmişliği hissi olarak tanımlarlar [66].

Ek Klinik Özellikler

Ağır ve çok şiddetli KOAH hastalarında kilo kaybı, kas kütlesi kaybı ve anoreksi prognostik öneme sahip, sık görülen sorunlardır [67]. Aynı zamanda tüberküloz veya akciğer kanseri gibi diğer hastalıkların belirtisi de olabildikleri için araştırılmalıdırlar.

Depresyon ve/veya anksiyete, KOAH'ta sık görüldüğü, daha kötü sağlık durumuyla, alevlenme riskinde artışla, daha fazla hastaneye yatışla ilişkili olduğu ve tedavi edilebilir olduğu için tıbbi öykü alınırken özel olarak araştırılmalıdır [68].

➤ Tıbbi Özgeçmiş

KOAH hastası olduğu bilinen veya bundan şüphelenilen yeni bir hastanın ayrıntılı tıbbi öyküsünde şunlar sorgulanmalıdır:

- Sigara içme, mesleki ve çevresel maruziyetler gibi risk faktörlerine maruz kalma.
- Prematürite, düşük doğum ağırlığı, hamilelik sırasında annenin sigara içmesi, bebeklik döneminde pasif sigara içimine maruz kalma, astım, alerji, sinüzit, çocukluk çağında geçirilen solunum yolu enfeksiyonları.
- Ailede KOAH veya diğer kronik solunum yolu hastalığı öyküsü.
- Semptom gelişim paterni: KOAH tipik olarak yetişkinlikte gelişen progresif bir hastalıktır.
- Alevlenme ve hastaneye yatış öyküsü.

- Kalp hastalığı, osteoporoz, kas-iskelet sistemi bozuklukları, maligniteler, anksiyete ve depresyon gibi eşlik eden hastalıkların varlığı.
- Aktivite kısıtlılığı, iş hayatındaki zorluklar, ekonomik etki, aile rutinleri, depresyon veya anksiyete duyguları, refah ve cinsel aktivite üzerindeki etki dahil olmak üzere hastalığın hastanın yaşamı üzerindeki etkisi.
- Hastaya sunulan sosyoekonomik destek, özellikle sigarayı bırakma olmak üzere risk faktörlerini azaltma olanakları [9].

➤ Fizik Muayene

Hava akımı obstrüksiyonunun fizik muayene bulguları genellikle akciğer fonksiyonunda belirgin bir bozulma oluşana kadar mevcut değildir ve fizik muayeneye dayalı tanının duyarlılığı ve özgüllüğü nispeten düşüktür [69]. İleri evre KOAH hastalarında görülebilen fizik muayene bulguları; inspeksiyonda; göğüs ön-arka çapında artma, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, büyük dudak solunumu, alt kostalarda paradoksik hareket, kaşeksi, siyanoz, oskültasyonda; solunum seslerinin şiddetinde azalma, ekspiryumda uzama, ciddi hava yolu obstrüksiyonunda sessiz akciğer, hışıltılı solunum (wheezing), ronküsler, raller duyulması şeklinde olabilir [70].

➤ Spirometri

Zorlu spirometri, hava akımı obstrüksiyonunun tekrarlanabilir ve objektif ölçümüdür. Noninvaziv, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir testtir. KOAH hastalarına bakım veren tüm sağlık çalışanlarının spirometriye erişimi olmalıdır. Sensitivitesinin yüksek olmasına rağmen, zayıf özgüllüğü nedeniyle tek başına tanısal test olarak güvenilir bir şekilde kullanılamaz [71].

Spirometri ile; maksimum inspirasyondan sonra zorla dışarı verilen hava hacmi (zorlu vital kapasite, FVC), bu manevranın ilk saniyesinde verilen havanın hacmi (bir saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, FEV1) ve bu iki ölçümün oranı (FEV1/FVC) elde edilir. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka göre referans değerler karşılaştırılarak değerlendirilir [71]. KOAH'lı hastalar tipik olarak hem FEV1'de (hava akımı tıkanıklığına bağlı olarak) hem de (daha az derecede) FVC'de (gaz hapsine bağlı olarak) bir azalma gösterir. KOAH tanısı için bronkodilatatör sonrası yapılan ölçümde FEV1/FVC oranı %70'den küçük olmalıdır [72].

2.1.7. Değerlendirme

KOAH tanısı spirometri ile doğrulandıktan sonra tedaviye rehberlik etmek amacıyla hastalarda; hava akışı sınırlamasının şiddeti, mevcut semptomların durumu, alevlenme öyküsü, eşlik eden komorbiditelerin varlığı değerlendirilmelidir [9].

➤ Hava Akışı Tıkanıklığının Değerlendirilmesi

GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) 2023 raporunda FEV1/FVC oranının $<0,7$ olması durumunda, KOAH'ta hava akışı kısıtlılığının şiddetinin değerlendirilmesi için bronkodilatör sonrası FEV1 değerine (% referans) dayanan aşağıdaki sınıflandırmayı önermiştir:

- GOLD 1: Hafif, $FEV1 >$ tahmin edilenin %80'i
- GOLD 2: Orta, $50 \leq FEV1 <$ tahmin edilenin %80'i
- GOLD 3: Şiddetli, $30 \leq FEV1 <$ tahmin edilenin %50'si
- GOLD 4: Çok Şiddetli, $FEV1 <$ tahmin edilenin %30'u

➤ Semptomların Değerlendirilmesi

Hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti ile hastanın yaşadığı semptomlar veya sağlık durumlarındaki bozulma arasında tam bir korelasyon olmadığından, semptomların doğrulanmış anketler kullanılarak değerlendirilmesi gereklidir [73].

Semptom değerlendirmesinde; Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi anketi (mMRC, modified Medical Research Council) ya da KOAH değerlendirme testi (CAT, COPD Assessment Test) kullanılmaktadır. Hastalar değerlendirilirken mMRC anketinin diğer sağlık durumu ölçütleri ile ilişkili olduğunu ve mortalite riskini öngördüğü dikkate alınmalıdır [74]. mMRC anketinde hastaların nefes darlığına bağlı kısıtlılıkları değerlendirilmektedir. mMRC dispne değerlendirmesinde hastalar 0- 4 arasında 5 dereceye ayrılır. KOAH değerlendirme testi (CAT), KOAH hastalarında sağlık durumunu değerlendiren 8 maddelik bir ankettir. Skor 0 ila 40 arasında değişir.

➤ Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi

KOAH alevlenmeleri, sıklıkla artan lokal ve sistemik inflamasyonla ilişkili, solunum semptomlarının akut kötüleştiği epizotlardır [75]. Alevlenmeler hastalığın doğal seyrinde

önemli olaylardır çünkü; hastanın sağlık durumunu önemli ölçüde etkiler, akciğer fonksiyonundaki düşüş hızını artırır, prognozu kötüleştirir ve KOAH'ın sağlık bakım masraflarının çoğu ile ilişkilidir [76].

➤ **Komorbiditelerin Değerlendirilmesi**

KOAH'lı hastalar sıklıkla eşlik eden diğer kronik hastalıklardan (multimorbidite) muzdariptir. Multimorbidite, hava yolu obstrüksiyonunun ciddiyetinden bağımsız olarak mortaliteyi ve hastaneye yatışları etkiler. Bu nedenle KOAH'lı her hastada komorbid durumlar rutin olarak araştırılmalı ve varsa uygun şekilde tedavi edilmelidir [77].

KOAH'ta sık görülen komorbid hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon ve anksiyete yer alır ve bu durum muhtemelen ortak risk faktörleriyle (örn. yaşlanma, sigara, alkol, diyet ve hareketsizlik) bağlantılıdır [76].

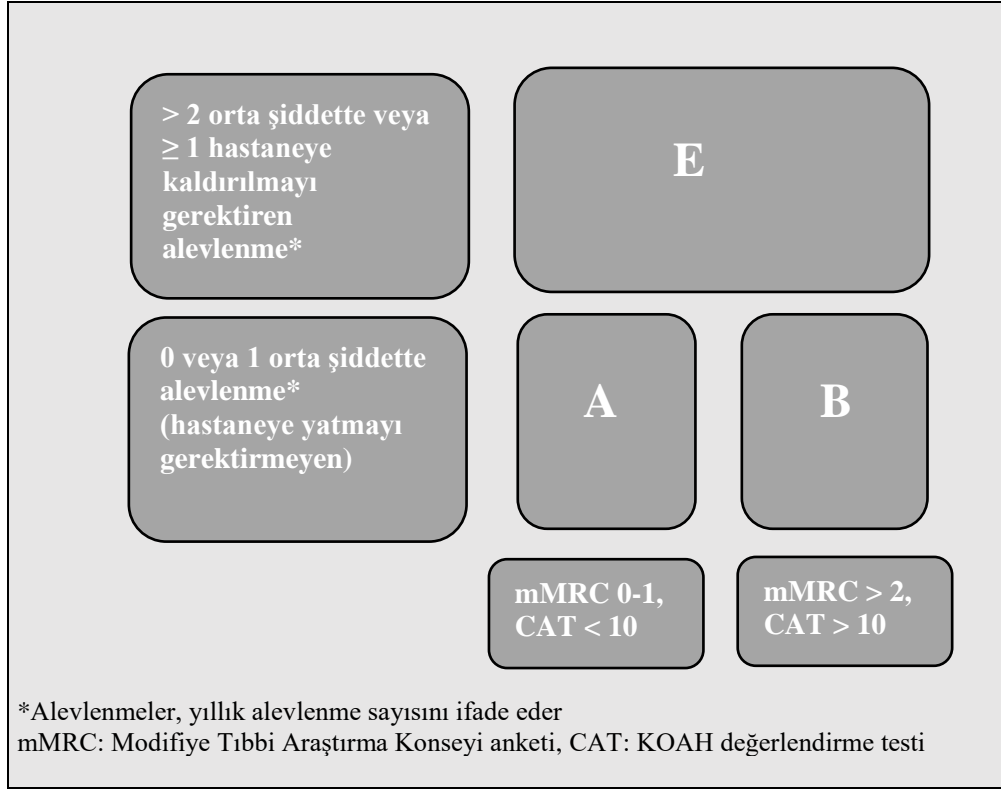
➤ **Bütüncül Değerlendirme**

2011 yılında GOLD, hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi ve esas olarak tedavi yönetimi için basit spirometrik derecelendirme sisteminden; semptomların düzeyine (mMRC veya CAT), hava akışı sınırlamasının ciddiyetine (GOLD dereceleri 1-4) ve önceki alevlenmelerin sıklığına dayalı Şekil 1'de gösterilen bütüncül bir değerlendirme stratejisine geçmeyi önermiştir. Daha önceki GOLD raporlarında A, B, C, D olarak sınıflandırılan bu değerlendirme 2023 GOLD raporunda revize edilmiştir. A ve B grupları değişmeyip, C ve D grupları alevlenmelerin klinik önemini vurgulamak için "E" olarak adlandırılan tek bir grupta birleştirilmiştir [9].

2.1.8. Ek Tetkikler

➤ **Oksimetre ve Arteriyel Kan Gazı Ölçümü**

Hastanın arteriyel oksijen saturasyonunu ve ek oksijen ihtiyacını değerlendirmek için kullanılır. Hastanın pulse oksimetre ile ölçülen periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) < %92 ise arteriyel kan gazı bakılması önerilir [78].



Şekil 1: GOLD bütüncül KOAH değerlendirmesi

➤ Görüntüleme

Postero-anterior akciğer grafisi, KOAH tanısı koymak için yararlı değildir. Daha çok alternatif tanıları dışlamak, eşlik eden solunumsal (pulmoner fibrozis, bronşektazi, plevra hastalıkları), iskelet sistemi (örn. kifoskolyoz), kalp hastalıkları (örn. kardiyomegali) gibi önemli komorbiditelerin varlığını belirlemek için değerlidir. KOAH ile ilişkili radyolojik değişiklikler, akciğerde hiperinflasyon belirtileri (diyaframın düzleşmesi ve retrosternal hava boşluğunun hacminde artış), akciğerlerde hiperlusensi ve vasküler gölgelenmenin azalmasıdır [9].

Bilgisayarlı tomografi, KOAH tanısı için gerekli değildir. İnatçı alevlenmeleri olan, akciğer fonksiyon testinde semptomları hastalığın ciddiyeti ile orantısız olan, anlamlı hiperinflasyon ve gaz hapsi ile beklenen FEV1'in %45'in altında olduğu veya akciğer kanseri taraması kriterlerini karşılayan KOAH hastaları için toraks tomografi görüntülemesi yapılabilmektedir [9].

➤ Alfa-1 Antitripsin Eksikliği (AATD)

Dünya Sağlık Örgütü, özellikle AATD prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, KOAH tanısı alan tüm hastaların bir kez AATD açısından taranmasını önermektedir [79].

➤ Biyobelirteçler

Periferik kan eozinofil sayımları (≥ 300 hücre/ μL), alevlenme riski daha yüksek olan ve inhale kortikosteroidlerle koruyucu tedaviden fayda görme olasılığı daha yüksek olan KOAH hastalarının belirlenmesinde rehberlik sağlamaktadır [80].

2.1.9. Ayırıcı Tanı

KOAH ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar şunlardır;

- Astım,
- Konjestif kalp yetmezliği,
- Bronşektazi,
- Tüberküloz,
- Obliteratif bronşiyolit
- Diffüz panbronşiyolit

2.1.10. Tedavi

KOAH'ta farmakolojik tedavi semptomları azaltmak, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, egzersiz intoleransını düzeltmek ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için kullanılır [9].

Yapılan klinik çalışmalar, hastalara verilen farmakolojik tedavinin FEV1 düşüş hızını azaltabileceğini net olarak gösterememiştir [81]. Ancak 9 çalışmadan elde edilen verileri birleştiren sistematik bir inceleme, plasebo alımına kıyasla aktif tedavi alanlarda FEV1 düşüş hızında 5,0 mL/yıllık bir azalma olduğunu göstermiştir. Uzun etkili bronkodilatör içeren tedavi ile plasebo alımı arasındaki fark 4,9 mL/yıl, inhale kortikosteroid içeren tedavi ile plasebo alımı arasındaki fark 7,3 mL/yıl olarak gösterilmiştir [82].

KOAH tedavisinde kullanılacak farmakolojik ve non- farmakolojik tedavi yöntemleri şunlardır;

➤ **Bronkodilatörler**

- Beta-2 Agonistler
- Antimuskarinikler
- Metilksantinler

➤ **Antiinflamatuvar Ajanlar**

- İn hale Kortikosteroidler
- Oral Glukokortikoidler
- Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri
- Antibiyotikler
- Mukolitik ve Antioksidan Ajanlar

➤ **Non-farmakolojik tedavi**

- Sigara bırakmak için profesyonel destek,
- Pulmoner rehabilitasyon,
- Eğitim programları ve öz yönetim,
- Nefes egzersizleri eğitimleri,
- Sağlıklı yaşam programları,
- Anksiyete ve depresyon yönetimi,
- Nutrisyonel destek,
- Aşılama,
- Uzun süreli oksijen tedavisi,
- Ventilasyon desteği

KOAH Mortalitesini Azaltmaya Yönelik Tedavi Yöntemleri

Farmakolojik Yöntemler

Üçlü inhaler kombinasyonlarının (Uzun etkili beta-2 agonist, uzun etkili antimuskarinik, inhale kortikostreoid), tekli veya ikili bronkolidatör tedaviler ile kıyaslandığında mortalite üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir [83].

Non-famakolojik Yöntemler

- **Sigara bırakma:** 10 haftalık sigarayı bırakma programıyla tedavi edilen ve sonrasında takip edilen KOAH hastalarını içeren bir klinik çalışma mortalite üzerine olumlu etki bildirmiştir [84].

- **Pulmoner rehabilitasyon:** Hastaneye yatış sırasında veya taburcu olduktan 4 hafta sonra pulmoner rehabilitasyon başlatılan hastalarda mortalitede azalma olduğu bildirilmiştir [85].
- **Uzun süreli oksijen tedavisi:** İstirahat PaO₂ ≤ 55 mmHg olan KOAH hastalarında uzun süreli oksijen tedavisinin ölüm oranlarını azalttığı bildirilmiştir [86].
- **Non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon:** Son meta-analizler belirgin hiperkapnisi olan stabil KOAH'lı hastalarda uzun süreli pozitif basınçlı ventilasyonun olumlu sonuçlarını göstermiştir [87].
- **Akciğer hacim küçültme ameliyatı:** Ağırlıklı olarak üst lob amfizemi ve düşük egzersiz kapasitesi olan şiddetli KOAH'lı hasta grubunda tıbbi tedaviye kıyasla sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir [88].

2.1.11. Stabil KOAH'ın Yönetimi

KOAH yönetiminin amacı semptomları tedavi ederek; şikayetleri azaltmak, egzersiz toleransını artırmak ve sağlık durumunu iyileştirmektir. Aynı zamanda hastalık için mevcut risk faktörlerini azaltarak; hastalığın ilerlemesini ve alevlenmeleri önlemek, ölüm oranını azaltmaktır. KOAH hastalarında, tedaviyi yönlendirmek amacıyla hava yolu obstrüksiyonunun ciddiyeti, semptomlar, alevlenme geçmişi, risk faktörlerine maruz kalma ve komorbiditeler değerlendirilmelidir.

Aynı zamanda hastaların tanı ve tedavi süresince izlemi yapılmalı; alevlenme sıklığı, sigara içme durumu, diğer risk faktörlerine maruz kalma, inhaler kullanım tekniği, fiziksel aktivite ve egzersiz, pulmoner rehabilitasyon ihtiyacı, bireysel yönetim becerileri, palyatif destek ihtiyacı, aşılama, komorbiditelerin yönetimi, en az yılda bir spirometri takibi gözlenmelidir.

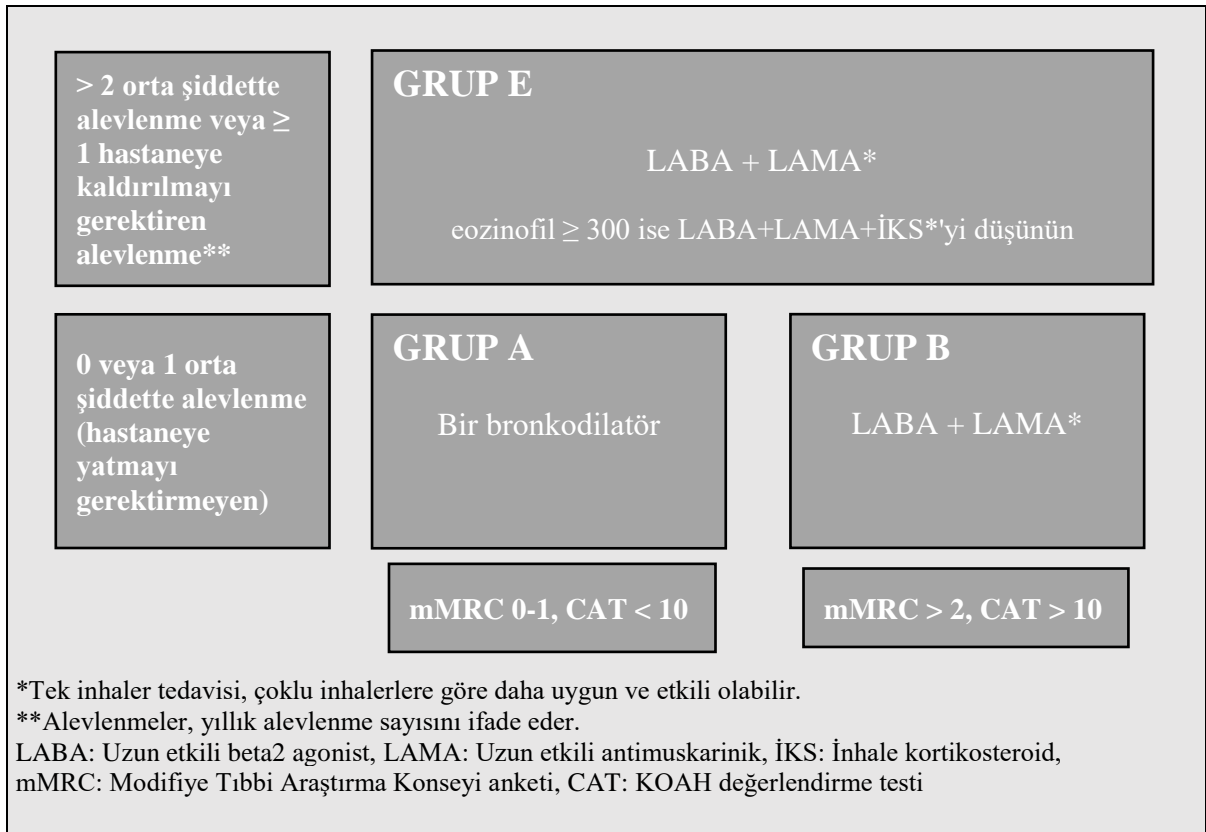
➤ Farmakolojik Tedavi

Uzun etkili bronkodilatörlerle tedaviye başlarken tercih edilen seçenek, uzun etkili bir muskarinik antagonist ile uzun etkili bir beta-2 agonistin kombinasyonudur. Tek bir uzun etkili bronkodilatör tedavisi gören inatçı dispnesi olan hastalarda tedavi ikiye çıkarılmalıdır.

KOAH'ta LABA (Uzun etkili beta2 agonist) +İKS kombinasyonunun kullanımı önerilmemektedir. İKS (İnhale kortikosteroid) endikasyonu varsa, LABA+LAMA (Uzun etkili antimuskarinik) +İKS kombinasyonunun LABA+İKS'ye üstün olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle tercih edilen seçimdir.

Ciddi hava akımı kısıtlılığı, kronik bronşit ve alevlenmeleri olan hastalarda, İKS'li /İKS'siz uzun etkili bronkodilatörlerle yapılan tedaviye bir Fosfodiesteraz-4 inhibitörünün eklenmesi düşünülebilir.

GOLD 2023 raporunda bildirilen semptomların ve alevlenme riskinin bütünleştirilmiş değerlendirmesini (GOLD A, B, E değerlendirmesi) takiben KOAH'ın farmakolojik tedavisinin başlatılmasına yönelik öneri Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2: Stabil KOAH'ın farmakolojik tedavisi

Grup A

► A grubu tüm hastalara bronkodilatatör tedavisi önerilmelidir. Kısa veya uzun etkili bir bronkodilatatör olabilir. Eğer mevcutsa ve uygun fiyatlıysa, çok nadir nefes darlığı çeken hastalar dışında, uzun etkili bir bronkodilatatör tercih edilir.

Grup B

► Tedaviye LABA+LAMA kombinasyonu ile başlanmalıdır. Bir randomize kontrollü çalışmada, son bir yıl içinde ≤ 1 orta şiddette alevlenme yaşayan ve CAT skoru ≥ 10 olan hastalarda LABA+LAMA kombinasyonunun tek başına LAMA'dan üstün olduğu gösterilmiştir [89].

Grup E

► E grubu hastalarda başlangıç tedavisi için LABA+LAMA tercih edilen seçimdir.

► KOAH'ta LABA+ICS kullanımı önerilmemektedir. İKS için endikasyon varsa (Eozinofil ≥ 300 hücre/ μL) LABA+LAMA+İKS'nin LABA+İKS'den üstün olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle tercih edilen seçimdir [83].

Başlangıç tedavinin uygulanmasının ardından hastalar, tedaviye uyum, tedavi hedeflerine ulaşılması, başarılı tedavinin önündeki engellerin belirlenmesi açısından yeniden değerlendirilmelidir.

2.1.12. KOAH Alevlenmesi

➤ Tanım ve Genel Bilgiler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi, nefes darlığı ve/veya öksürük ve balgamda artış ile karakterize, taşipne ve/veya taşikardinin eşlik edebildiği genellikle enfeksiyon, hava kirliliği nedeniyle artan lokal ve sistemik inflamasyonla ilişkili bir olay olarak tanımlanır [4]. Genel sağlık durumunu, hastaneye yatış oranlarını ve hastalığın ilerlemesini olumsuz etkileyen önemli olaylardır [5].

KOAH alevlenmeleri genellikle artan hava yolu inflamasyonu, artan mukus üretimi ve belirgin gaz hapsi ile ilişkilidir. Bu değişiklikler alevlenmenin ana semptomu olan dispnenin artmasına katkıda bulunur. Diğer semptomlar arasında artan öksürük ve hırıltı ile birlikte balgam pürülansı ve hacminin artması yer alır [90].

KOAH hastaları, KOAH alevlenmeyi taklit edebilen veya ağırlaştırabilen, dekompanse kalp yetmezliği, pnömoni, pulmoner emboli gibi diğer akut olaylar açısından yüksek risk altında olduğundan ve bu klinik durumlarla benzer semptomları gösterdiğinden ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır [91].

KOAH alevlenmeleri GOLD 2023 kılavuzunda hastaların tedaviye verdiği yanıtı göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- ▶ Hafif (yalnızca kısa etkili bronkodilatörlerle (SABA) tedavi edilir)
- ▶ Orta (SABA ve oral kortikosteroidler ve/veya antibiyotiklerle tedavi edilir)
- ▶ Şiddetli (Acil servis başvurusu veya hastaneye yatış gerekir, akut solunum yetmezliği ile ilişkili olabilir)

Birinci basamak sağlık kuruluşlarında dahil kolayca elde edilebilecek parametreler ile yapılan Roma sınıflandırmasının, KOAH alevlenmesinin şiddetini belirlemeye yardımcı olacağı bildirilmiştir. Bu sınıflandırmada hastalar nefes darlığına VAS (Visual Analog Scala) kullanılarak 0-10 arasında değer verirler [4]. Roma sınıflandırmasına göre KOAH alevlenmelerinin şiddetinin sınıflandırılması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: KOAH alevlenme Roma sınıflandırması

Hastalık Şiddeti	Şiddet Değerlendirmesi İçin Kriterler
Hafif	Dispne VAS <5 Soluk sayısı <24/dk Kalp hızı <95/dk İstirahat SaO ₂ ≥%92 ya da ≤%3'lük değişim CRP <10 mg/L
Orta (5 kriterin en az 3'ü karşılanmalı)	Dispne VAS ≥5. Soluk Sayısı ≥24/dk Kalp Hızı ≥95/dk İstirahat SO ₂ <92 ya da >%3 değişim CRP≥10 mg/L Arter Kan Gazına ulaşılabilir ise hipokseminin (PaO ₂ ≤60 mmHg) ve/veya hiperkapninin (PaCO ₂ >45 mmHg) olması ancak asidoz olmaması (pH>7.35)
Ciddi	Arter Kan Gazında Hiperkapni ve asidoz olması (PaCO ₂ >45 mmHg ve pH<7.35)

VAS: Visual Analog Scala, CRP: C-reaktif Protein

Alevlenmeler temel olarak solunum yolu viral enfeksiyonları tarafından tetiklenir, ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve ortam hava kirliliği gibi çevresel faktörler de bu olayları

başlatabilir ve/veya şiddetlendirebilir [92]. İzole edilen virüsler rinovirüs (en sık), influenza, para-influenza ve metapnömovirüstür ve alevlenmenin başlamasından sonra bir haftaya kadar tespit edilebilirler. Viral enfeksiyonlarla ilişkili olan alevlenmeler genellikle daha şiddetli olur, daha uzun sürer ve daha çok hastaneye yatış gerektirir [93].

Bazı hastalar sık alevlenmelere (yılda iki veya daha fazla alevlenme olarak tanımlanır) yatkındır ve bu hastaların sağlık durumu ve morbiditesi, daha az alevlenme sıklığı olan hastalara göre daha kötüdür. Bir hastanın gelecekteki alevlenme sıklığının en güçlü öngörücüsü, önceki yılda geçirdiği alevlenmelerin sayısıdır [94].

KOAH Alevlenme nedeni ile başvuran hastaların yönetiminde;

- Vital bulgular (kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu, vücut ısısı, solunum sayısı) ölçülmeli,
- Semptomlar fizik muayene ile beraber değerlendirilmeli,
- Arter kan gazı ile hiperkapni varlığı değerlendirilmeli,
- Gerekli solunum desteği sağlanmalı (maske ile oksijenizasyon, noninvaziv mekanik ventilasyon),
- Akciğer görüntülemesi için değerlendirme yapılmalı,
- Tedavi basamağında bronkodilatör, kortikosteroid, antibiyotik kullanımı değerlendirilmelidir.

➤ KOAH Alevlenme Tedavisi

Tedavinin temel hedefi, mevcut alevlenmenin olumsuz etkisini en aza indirmek ve sonraki alevlenmelerin gelişmesini önlemektir. Bir alevlenmenin ciddiyetine ve/veya altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak, ayaktan tedavi düzenleyerek veya hastane yatışı yapılarak tedavi düzenlenebilir. Alevlenmelerin %80'inden fazlası bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler gibi farmakolojik tedavilerle ayaktan tedavi düzenlenerek yönetilmektedir [95].

İstirahat halinde nefes darlığının belirgin olarak artması, artmış solunum sayısı, oksijen saturasyonunda azalma, konfüzyon, siyanoz, periferik ödem gibi fizik muayene bulgularının olması, alevlenmenin ilk tıbbi müdahaleye yanıt vermemesi, önemli komorbiditelerin varlığı (örn. kalp yetmezliği, yeni ortaya çıkan aritmiler vb.), evde uygun tedavinin alınamayacak olması gibi durumlarda hastane yatışı gerekebilmektedir [9].

KOAH alevlenme nedeniyle hastane yatışını takiben uzun vadeli prognoz kötüdür ve beş yıllık mortalite oranı yaklaşık %50'dir [96]. Mortalite ile ilişkili faktörler arasında ileri yaş, düşük vücut kitle indeksi, komorbiditeler (örn. kardiyovasküler hastalık veya akciğer kanseri), KOAH alevlenmeleri nedeniyle önceki hastaneye yatışlar ve taburculuk sırasında uzun süreli oksijen tedavisine duyulan ihtiyaç yer alır [97].

Farmakolojik tedavi

KOAH alevlenmelerinde en sık kullanılan üç ilaç sınıfı bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir.

- Bronkodilatörler

Kısa etkili antikolinergiklerle birlikte veya tek başlarına, kısa etkili inhale beta2-agonistlerin, KOAH alevlenmesinin akut tedavisinde ilk bronkodilatör olarak kullanılması önerilmektedir [98]. Kısa etkili bronkodilatörler ilk bir saat içerisinde iki veya üç kez tekrarlayan dozlar şeklinde verilebilir. Tedaviye verilen yanıtı göre doz 2-4 saatte bir tekrarlanabilir. Her ne kadar alevlenme sırasında İKS ile birlikte veya İKS olmadan inhale uzun etkili bronkodilatörlerin (Beta-2 agonistler, antikolinergikler veya bunların kombinasyonları) kullanımını değerlendiren herhangi bir klinik çalışma olmasa da bu tedavilere alevlenme sırasında devam edilmesi veya hastaneden taburcu olmadan önce mümkün olan en kısa sürede başlanması önerilmektedir. Önemli yan etkileri nedeniyle bu hastalarda intravenöz metilksantinlerin (teofilin veya aminofilin) kullanılması önerilmez [99].

- Glukokortikoidler

Çalışmalardan elde edilen veriler, KOAH alevlenmelerinde sistemik glukokortikoidlerin iyileşme süresini kısalttığını ve akciğer fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermektedir. Ayrıca oksijenlenmeyi, erken nüksetme riskini, tedavi başarısızlığını ve hastanede kalış süresini de iyileştirirler [100]. 5 gün boyunca günde 40 mg prednizona eşdeğer bir doz önerilir [101]. Gözlemsel bir çalışma, KOAH alevlenmeleri için daha uzun süreli oral kortikosteroid tedavisinin, pnömoni ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir [102]. Oral prednizolon tedavisi intravenöz uygulamaya eşit derecede etkilidir [103]. Son çalışmalar, kan eozinofil düzeyleri düşük olan hastalarda akut KOAH alevlenmelerini tedavi etmek için glukokortikoidlerin daha az etkili olabileceğini ve steroid

koruyucu tedavi rejimleriyle ilgili daha fazla denemenin gerekli olduğunu ileri sürmektedir [95].

- **Antibiyotikler**

KOAH alevlenmelerinde etyolojide viral veya bakteriyel enfeksiyöz ajanlar olabilsede antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Belirsizlikler, bronşit (akut veya kronik) ile KOAH alevlenmeleri arasında ayırım yapamayan çalışmalardan, plasebo kontrolü olmayan çalışmalardan ve/veya hastaların altta yatan pnömoniye sahip olabileceğini dışlayamayan çalışmalardan kaynaklanmaktadır [104]. Nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansında artış veya invaziv/noninvaziv mekanik ventilasyon gerekliliği olan durumlarda tedaviye antibiyotik eklenmelidir [90]. Önerilen antibiyotik tedavi süresi 5-7 gündür. Antibiyotiğin seçimi yerel direnç faktörleri göz önünde bulundurularak yapılır. Genellikle ilk ampirik tedavi, klavulanik asit, makrolid, tetrasiklin veya seçilmiş hastalarda kinolon ile birlikte bir aminopenisilindir [105].

Alevlenme şüphesiyle hastaneye yatırılan KOAH hastalarının %5,9'una varan oranlarda pulmoner emboli olduğu tespit edilmiştir. Hastanede yatan KOAH hastalarında derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski yüksektir dolayısıyla tromboemboli için profilaktik önlemler alınmalıdır [91].

Solunum Desteği

- **Oksijen Tedavisi**

KOAH alevlenmenin ilk basamak tedavisidir. Hastanın saturasyonunu %88-92 arasında tutmak hedeflenmelidir [106]. Oksijen tedavisine başlandıktan sonra, karbondioksit tutulumu ve/veya asidozu takip etmek için arter kan gazı takibi yapılmalıdır. Her ikisi de kullanılabilir olmasıyla birlikte venturi maskeler, nazal kanüllere göre daha doğru ve kontrollü oksijen iletimi sağlar [98]. Yeterli oksijenlenmenin sağlanamadığı durumlarda yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi de kullanılabilir [107].

- **Mekanik Ventilasyon**

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV); gaz değişimini iyileştirdiği, solunum çabasını ve entübasyon ihtiyacını azalttığı, hastanede kalış süresini kısalttığı ve sağ kalımı iyileştirdiği için mutlak kontrendikasyonu olmayan akut solunum yetmezliği mevcut KOAH hastalarında kullanılacak ilk ventilasyon modu olmalıdır [108]. NIMV, solunum hızını, solunum çabasını ve nefes darlığının şiddetini azaltmanın yanında, invaziv mekanik

ventilasyonda görülebilen ventilatör ilişkili pnömoni ve hastanede kalış süresinin artması gibi komplikasyonların az olması nedeniyle tercih edilir[109]. Daha da önemlisi NIMV'in mortalite ve entübasyon oranlarını azalttığı gösterilmiştir [110].

KOAH alevlenme hastalarında NIMV kullanım endikasyonları şunlardır;

- Solunumsal asidoz ($\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg, arteriyel pH $<7,35$),
- Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, karın paradoksal hareketi veya interkostal boşlukların geri çekilmesi gibi solunum kas yorgunluğunu ve solunum iş yükünün arttığını düşündüren klinik belirtilerle birlikte şiddetli nefes darlığı,
- Ek oksijen tedavisine rağmen düzelmeyen hipoksemi.

İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV); KOAH'ta NIMV'in kullanımının artması ve başarılı şekilde kullanılması nedeniyle, akut solunum yetmezliğinin ilk basamak tedavisinde ilk tercih değildir. Başlangıç tedavisi olarak NIMV'in başarısız olduğu ve ardından IMV uygulanan hastalarda morbidite, hastanede kalış süresi ve mortalite daha fazladır. IMV'in oluşturduğu başlıca riskler ventilatör kaynaklı pnömoni, barotravma, uzun süreli ventilasyondur.

KOAH alevlenme hastalarında IMV kullanım endikasyonları şunlardır;

- NIMV ile tedaviye rağmen yaşamı tehdit eden hipoksemi,
- NIMV'i tolere edememe,
- Solunumsal veya kardiyak arrest sonrası,
- Bilinç kaybı, sedasyonla yeterince kontrol edilemeyen psikomotor ajitasyon,
- Masif aspirasyon veya sürekli kusma olması,
- Sıvı tedavisi ve vazoaaktif ilaçlara yanıt vermeyen ciddi hemodinamik unstabilite,
- Şiddetli ventriküler veya supraventriküler aritmiler.

2.2. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLR)

KOAH alevlenmesi, genellikle enfeksiyon, hava kirliliği nedeniyle artan lokal ve sistemik inflamasyonla ilişkili bir olay olarak tanımlanır [4]. İnflamasyon, kalıcı doku hasarına yol açabilen, nötrofiller ve lenfositler de dahil olmak üzere bağışıklıkla ilgili çeşitli hücreleri içeren karmaşık bir durumdur [111]. Nötrofillerin KOAH alevlenmesinde önemli

bir rolü vardır. Alevlenmelerin en yaygın nedenleri, proinflamatuvar ve kemotaktik faktörlerin (IL-6, IL-8) üretimini uyaran viral ve bakteriyel enfeksiyonlardır ve bu da nötrofil toplanmasına ve akut inflamasyona neden olur. KOAH alevlenmeleri sırasında hava yolu sekresyonlarında ve bronş biyopsi örneklerinde nötrofillerde artış gözlenmiştir [112]. Alevlenmelerin önemli diğer bir nedeni olan hava kirliliği ile ilgili yapılan çalışmalar, sağlıklı gönüllülerin egzoz parçacıklarına maruz kalmasının, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi yoluyla nötrofil sayısının artmasına neden olduğunu göstermiştir [113].

Periferik kandaki bağışıklıkla ilgili temel hücre sayımlarının ve oranlarının, kronik inflamasyonu yansıtabileceği bilinmektedir. NLR, sistemik inflamatuvar bir belirteç olarak, rutin tam kan sayımı yoluyla belirlenebilen, hızlı, yaygın olarak kullanılan ve nispeten ucuz bir parametre olarak son zamanlarda kullanımı artmaktadır [6]. Kardiyovasküler hastalıklar, sepsis, maligniteler, iskemik serebrovasküler olay gibi birçok durumda NLR çalışılmış ve yüksek NLR'nin kötü klinik sonuç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [114, 115]. NLR değerlerinin, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında birçok malignitede arttığı, kanser evresi ve sağ kalım ile iyi bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Benzer şekilde, NLR değerlerinin artrit, hipertansiyon, diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi çeşitli kronik inflamatuvar durumlarda hastalık aktivitesi ve sonuçlarıyla ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [116-118].

KOAH'lı hastalarda NLR ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki; sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında stabil KOAH'lı hastaların, stabil KOAH'lı hastalar ile karşılaştırıldığında akut alevlenmesi olan hastaların NLR değerleri anlamlı derecede daha yüksektir [119].

NLR'nin KOAH hastalarında hava akımı kısıtlılığı, hastalık şiddeti, alevlenme, hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [120].

NLR'nin sabit bir değeri yoktur, hastanın cinsiyeti, yaşı, eşlik eden ek hastalıkları, genetik ve çevresel faktörler gibi etkenlerle farklılık göstermektedir [6].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Kararı

Çalışmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu 01.12.2023 tarihli 2023/4662 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmamız retrospektif, tek merkezli olarak 30.10.2021-30.10.2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp kliniğine KOAH alevlenme ile başvuran hastalar üzerinden yapılmıştır.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya 30.10.2021-30.10.2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne başvuran aşağıdaki kriterlere sahip hastalar dahil edilmiştir;

- 18 yaş ve üzeri,
- Nefes darlığı ve solunum sıkıntısı ile başvurup KOAH alevlenme tanısı (GOLD 2023 KOAH alevlenme tanımına göre) konulan.

3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı,
- Hematolojik hastalık tanısı olan,
- Sistemde veri eksikliği olan,
- Takibi sırasında tedaviyi reddeden, kendi isteği ile taburcu olan veya dış merkeze sevk edilen hastalar.

3.3. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastane ENLIL HBYS sistemi kullanılarak verileri incelendi. Hastaların acil servise başvurusundaki epikrizleri ve ilk alınan laboratuvar tetkikleri incelenerek yaş, cinsiyet, beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, hemoglobün değeri, kan gazı parametreleri (pH, PCO₂, PO₂, laktat),

özgeçmişte sigara kullanım öyküsünün olup/olmaması kaydedildi. NLR ve eozinofil/lenfosit oranı (ELR) değerleri tam kan sayımından elde edilen nötrofil, lenfosit ve eozinofil değerleri kullanılarak hesaplandı.

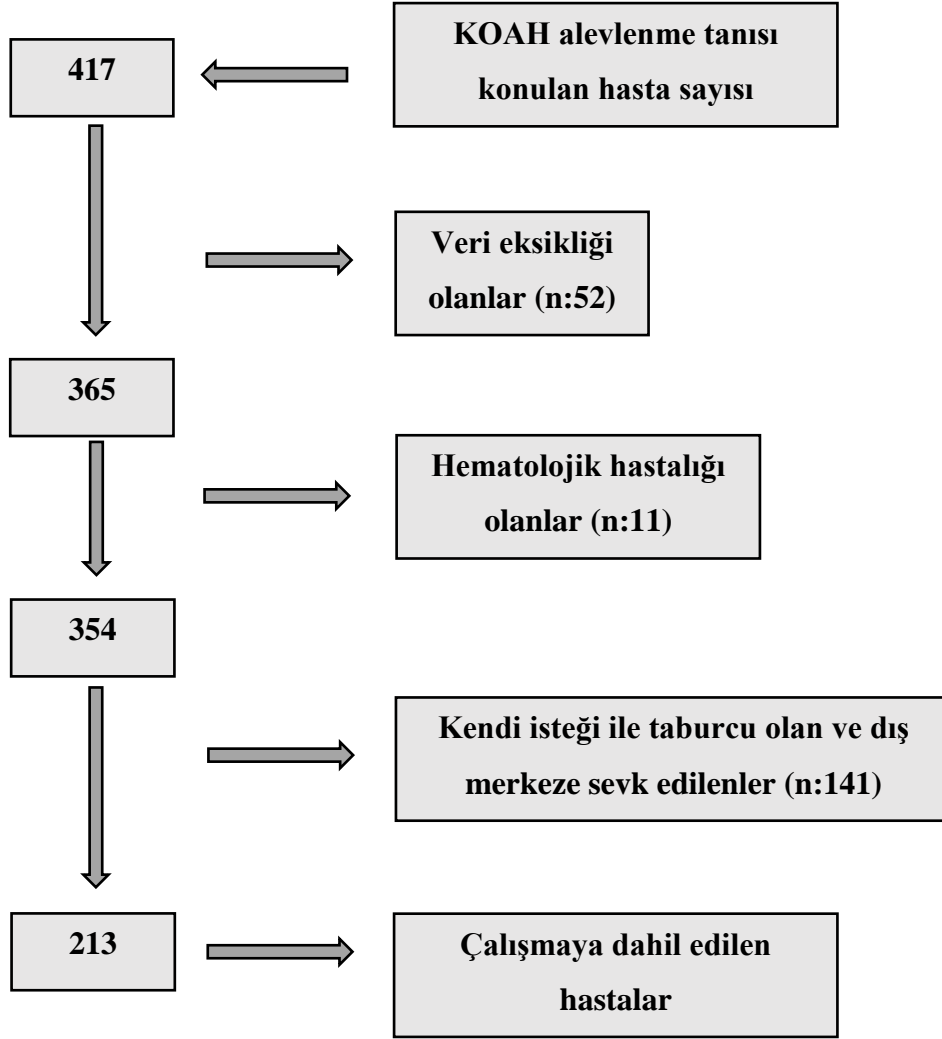
Hastaların acil servis sonlanımları; taburcu, servis yatışı, yoğun bakım ünitesine yatış, exitus, hastane sonlanımları; taburcu, exitus şeklinde değerlendirilip kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 22 programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırması için Ki-kare testi uygulanmıştır. Nümerik değişkenlerde normal dağılım gösteren veriler için ikili gruplarda Student-t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ikili gruplarda Mann-Whitney U testi uygulandı. NLR değerinin mortaliteyi tahmin etmede test olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için ROC analizi uygulanmıştır. Mortaliteyi ön görmek için lojistik regresyon analizi kullanılmış parametre seçiminde Forward yöntemi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

30.10.2021-30.10.2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne nefes darlığı ve solunum sıkıntısı ile başvurup KOAH alevlenme tanısı konulan 417 hasta değerlendirildi. 204 hasta dışlanma kriterlerini taşıdığı için çalışmadan çıkarılmıştır (Şekil 3).



Şekil 3: Hastaların çalışmaya dahil edilmesi

Çalışmamıza acil servise KOAH alevlenme ile başvuran 213 hasta dahil edildi. Hastaların %74,2'si erkek (n:158), %25,8'i kadın (n:55) idi. Hastaların yaş ortalamaları 70,41 idi. Sigara içen hastaların tüm hastalara oranı %75,6 (n:161) olarak bulundu (Tablo 2). Acil servise KOAH alevlenme ile başvuran hastaların %35,2'sinin (n:75) servis yatışı, %20,7'sinin (n:44) yoğun bakım ünitesine yatışı yapılmıştır. Hastaların %44,1'i (n:94) taburcu edilmiş, %0,46 (n:1) hasta acil serviste vefat etmiştir. Hastaların %9,8'inin (n:21) hastane sonlanımı exitus olmuştur (Tablo 3).

Tablo 2: Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumlarının dağılımı

	Ortalama± SS	Min- Max
Yaş (Yıl)	70,41±8,71	42-93
	n=213	%
Cinsiyet		
Erkek	158	74,2
Kadın	55	25,8
Sigara kullanımı		
Var	161	75,6
Yok	52	24,4

Tablo 3: Hastaların acil sonlanım, hastane sonlanım durumlarının dağılımı

	n=213	%
Acil Sonlanım		
Taburcu	94	44,1
Servis Yatışı	75	35,2
YBÜ yatışı	44	20,7
Hastane Sonlanım		
Taburcu	192	90,2
Exitus	21	9,8

Çalışmaya dahil edilen hastaların WBC, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin, pH, PCO₂, PO₂, laktat, NLR, ELR değerleri Tablo 4'te incelenmiştir. Hastaların WBC ortalaması 12,95±7,87 10³/uL, nötrofil ortalaması 10,36±7,52 10³/uL,

lenfosit ortalaması $1,52 \pm 0,93 \text{ } 10^3/\text{uL}$, eozinofil ortalaması $0,13 \pm 0,38 \text{ } 10^3/\text{uL}$, hemoglobin ortalaması $13,45 \pm 2,35 \text{ g/dL}$, pH ortalaması $7,37 \pm 0,11$, PCO2 ortalaması $46,72 \pm 18,79 \text{ mmHg}$, PO2 ortalaması $62,88 \pm 29,06 \text{ mmHg}$, laktat ortalaması $2,03 \pm 2,48 \text{ mmol/L}$, ELR ortalaması $0,11 \pm 0,54$, NLR ortalaması $10,74 \pm 13,49$ olarak bulunmuştur.

Tablo 4: Tetkiklerin ve ölçülen değerlerin değerlendirilmesi

(n=213)	Ortalama± SS	Min- Max
WBC ($10^3/\text{uL}$)	$12,95 \pm 7,87$	3,58-73,89
Nötrofil ($10^3/\text{uL}$)	$10,36 \pm 7,52$	2,35-67,86
Lenfosit ($10^3/\text{uL}$)	$1,52 \pm 0,93$	0,15-4,34
Eozinofil ($10^3/\text{uL}$)	$0,13 \pm 0,38$	0-5,08
Hemoglobin (g/dL)	$13,45 \pm 2,35$	3-20
pH	$7,37 \pm 0,11$	6,94-7,55
PCO2 (mmHg)	$46,72 \pm 18,79$	17,2-164
PO2 (mmHg)	$62,88 \pm 29,06$	16,1-249
Laktat (mmol/L)	$2,03 \pm 2,48$	0-20
ELR	$0,11 \pm 0,54$	0-7,7
NLR	$10,74 \pm 13,49$	1,12-148
WBC: Beyaz kan hücresi, ELR: Eozinofil lenfosit oranı, NLR: Nötrofil lenfosit oranı		

Çalışmaya dahil edilen hastalar acil servisten taburcu edilenler ve hastane yatışı yapılanlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grupta laboratuvar tetkiklerinin ve ölçülen değerlerin karşılaştırılması Tablo 5’te yapılmıştır.

WBC, nötrofil, eozinofil, pH, PCO2, ELR, NLR değerleri hastane yatışı açısından anlamlı farklılık oluşturmuştur. WBC ortalaması, hastane yatışı yapılanlarda ($14,12 \pm 8,96 \text{ } 10^3/\text{uL}$) taburcu olanlara göre ($11,44 \pm 5,91 \text{ } 10^3/\text{uL}$) anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,003$). Nötrofil ortalaması, hastane yatışı yapılanlarda ($11,62 \pm 8,53 \text{ } 10^3/\text{uL}$) taburcu olanlara göre ($8,73 \pm 5,6 \text{ } 10^3/\text{uL}$) anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Eozinofil ortalaması hastane yatışı yapılanlarda ($0,12 \pm 0,47 \text{ } 10^3/\text{uL}$) taburcu olanlara göre ($0,15 \pm 0,22 \text{ } 10^3/\text{uL}$) anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,002$). pH ortalaması hastane yatışı yapılanlarda ($7,34 \pm 0,13$) taburcu olanlara göre ($7,4 \pm 0,07$) anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,001$). PCO2 ortalaması hastane yatışı yapılanlarda ($50,7 \pm 22,63 \text{ mmHg}$)

taburcu olanlara göre (41,46±9,87 mmHg) anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,013). ELR ortalaması hastane yatışı yapılanlarda (0,1±0,15) taburcu olanlara göre (0,12±0,7) anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,004). NLR ortalaması hastane yatışı yapılanlarda (12,87±16,51) taburcu olanlara göre (7,99±7,29) anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,001). Hastane yatışı olan grupta WBC, nötrofil, PCO₂, NLR değerleri anlamlı derecede yüksek iken, eozinofil, pH, ELR değerleri anlamlı derecede düşük bulundu.

Tablo 5: Acil servisten taburcu edilen ve hastane yatışı olan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

(n=213)	Taburcu Ortalama± SS (n=94)	Hastane Yatışı Ortalama± SS (n=119)	P
WBC (10 ³ /uL)	11,44±5,91	14,12±8,96	0,003
Nötrofil (10 ³ /uL)	8,73±5,6	11,62±8,53	<0,001
Lenfosit (10 ³ /uL)	1,63±1	1,43±0,88	0,142
Eozinofil (10 ³ /uL)	0,15±0,22	0,12±0,47	0,002
Hemoglobin (g/dL)	13,32±2,18	13,55±2,48	0,466
pH	7,4±0,07	7,34±0,13	0,001
PCO ₂ (mmHg)	41,46±9,87	50,7±22,63	0,013
PO ₂ (mmHg)	61,09±23,02	64,23±32,94	0,966
Laktat (mmol/L)	1,72±1,64	2,26±2,94	0,568
ELR	0,12±0,7	0,1±0,15	0,004
NLR	7,99±7,29	12,87±16,51	0,001

WBC: Beyaz kan hücresi, ELR: Eozinofil lenfosit oranı, NLR: Nötrofil lenfosit oranı
Kategorik veride qi-square testi, parametrik verilerde T Testi, non-parametrik verilerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar hastane içi mortalite olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 6'da yapılmıştır. Nötrofil, mortalite olanlarda (14,3±13,26 10³/uL) mortalite olmayanlara göre (9,91±6,45 10³/uL) anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,034). Eozinofil, mortalite olanlarda (0,03±0,05 10³/uL) mortalite olmayanlara göre (0,14±0,4 10³/uL) anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,001). pH, mortalite olanlarda (7,27±0,18) mortalite olmayanlara göre (7,38±0,09) anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,004). Laktat, mortalite olanlarda (4,2±5,57 mmol/L) mortalite olmayanlara göre (1,77±1,66 mmol/L) anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,031). ELR, mortalite olanlarda (0,03±0,08)

mortalite olmayanlara göre (0,12±0,56) anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,001). NLR, mortalite olanlarda (20,5±30,49) mortalite olmayanlara göre (9,61±9,38) anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,017). Hastane içi mortalite olan grupta nötrofil, laktat ve NLR değerleri anlamlı derecede yüksek iken, eozinofil, pH ve ELR değerleri anlamlı derecede düşük bulundu.

Tablo 6: Hastane içi mortalite olan ve olmayan grupta laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

(n=213)	Mortalite var Ortalama± SS (n=21)	Mortalite yok Ortalama± SS (n=192)	P
WBC (10 ³ /uL)	16,53±14,15	12,54±6,74	0,100
Nötrofil (10 ³ /uL)	14,3±13,26	9,91±6,45	0,034
Lenfosit (10 ³ /uL)	1,25±0,97	1,55±0,93	0,069
Eozinofil (10 ³ /uL)	0,03±0,05	0,14±0,4	0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,42±2,49	13,45±2,34	0,962
pH	7,27±0,18	7,38±0,09	0,004
PCO2 (mmHg)	57,7±27,55	45,43±17,13	0,062
PO2 (mmHg)	59,29±17,95	63,3±30,11	0,954
Laktat (mmol/L)	4,2±5,57	1,77±1,66	0,031
ELR	0,03±0,08	0,12±0,56	0,001
NLR	20,5±30,49	9,61±9,38	0,017

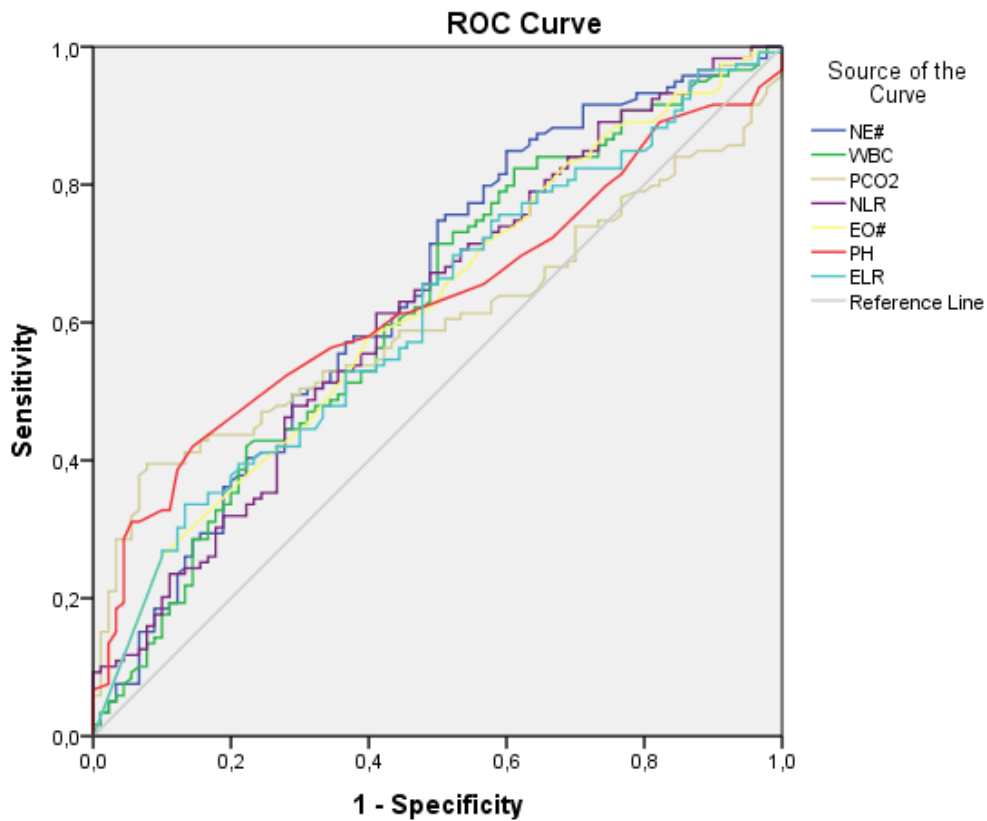
WBC: Beyaz kan hücresi, ELR: Eozinofil lenfosit oranı, NLR: Nötrofil lenfosit oranı
Kategorik veride qi-square testi, parametrik verilerde T Testi, non-parametrik verilerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Acil servisten taburcu edilen ve hastane yatışı yapılan hasta grupları arasında anlamlı derecede farklı tespit edilen laboratuvar bulguları ile yapılan ROC analizinin ayrıntıları Tablo 7’de verilmiştir. Hastaların NLR düzeyi, hastane yatışı ve taburculuğu öngörmek için yapılan ROC analizinde anlamlı tespit edildi. NLR düzeyi, hastane yatışını tahmin etmede istatistiki olarak kullanılabilir (p=0,001), ROC analizinde AUC değeri 0,627 olan bir testtir. (Şekil 4) İdeal sınır (cut off) değeri 6,16 olarak hesaplanmıştır. Bu değer üzerindeki değerlerde hastane yatışı artmaktadır. Diğer verilerin aksine eozinofil ve pH değerlerinin azalması hastane yatışını artırmaktadır. Bu verilerin tersleri kullanılarak ROC eğrisi oluşturulmuştur (Şekil 4).

Tablo 7: Hastane yatışını öngörmeye laboratuvar bulgularının ROC analizi

	AUC	P	Cut off	Duyarlılık	Özgüllük	+LR	-LR	Accuracy
NLR	0,627	0,001	>6,16	0,60	0,60	1,529	0,650	%60,6
ELR	0,614	0,004	<0,0462	0,54	0,65	0,651	1,406	%39,9
WBC	0,620	0,003	>9,58	0,71	0,49	1,402	0,590	%61,5
Nötrofil	0,642	0,000	>7,08	0,74	0,51	1,499	0,511	%63,8
Eozinofil	0,619	0,003	<0,045	0,61	0,58	0,693	1,485	%40,8
pH	0,631	0,001	<7,375	0,72	0,52	0,663	1,876	%39,2
PCO2	0,601	0,013	>44,0	0,53	0,67	1,588	0,706	%58,9

NLR: Nötrofil lenfosit oranı, ELR: Eozinofil lenfosit oranı, AUC: Eğri altında kalan alan, +LR: Pozitif olabilirlik oranı, -LR: Negatif olabilirlik oranı



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 4: Hastane yatışını öngörmeye laboratuvar bulgularının cut off değerlerinin ROC eğrisi

Hastane içi mortalite olan ve olmayan hasta grupları arasında anlamlı derecede farklı tespit edilen laboratuvar bulguları ile yapılan ROC analizinin ayrıntıları Tablo 8’de verilmiştir. Hastaların NLR düzeyi, hastane içi mortaliteyi öngörmek için yapılan ROC analizinde anlamlı tespit edildi. NLR düzeyi, hastane içi mortaliteyi tahmin etmede istatistiki olarak kullanılabilir (p=0,017), ROC analizinde AUC değeri 0,656 olan bir testtir (Şekil 5). İdeal sınır (cut off) değeri 8,32 olarak hesaplanmıştır. Bu değerin üzerindeki değerlerde hastane içi mortalite artmaktadır. Diğer verilerin aksine eozinofil ve pH değerlerinin azalması hastane içi mortaliteyi artırmaktadır. Bu verilerin tersleri kullanılarak ROC eğrisi oluşturulmuştur (Şekil 5).

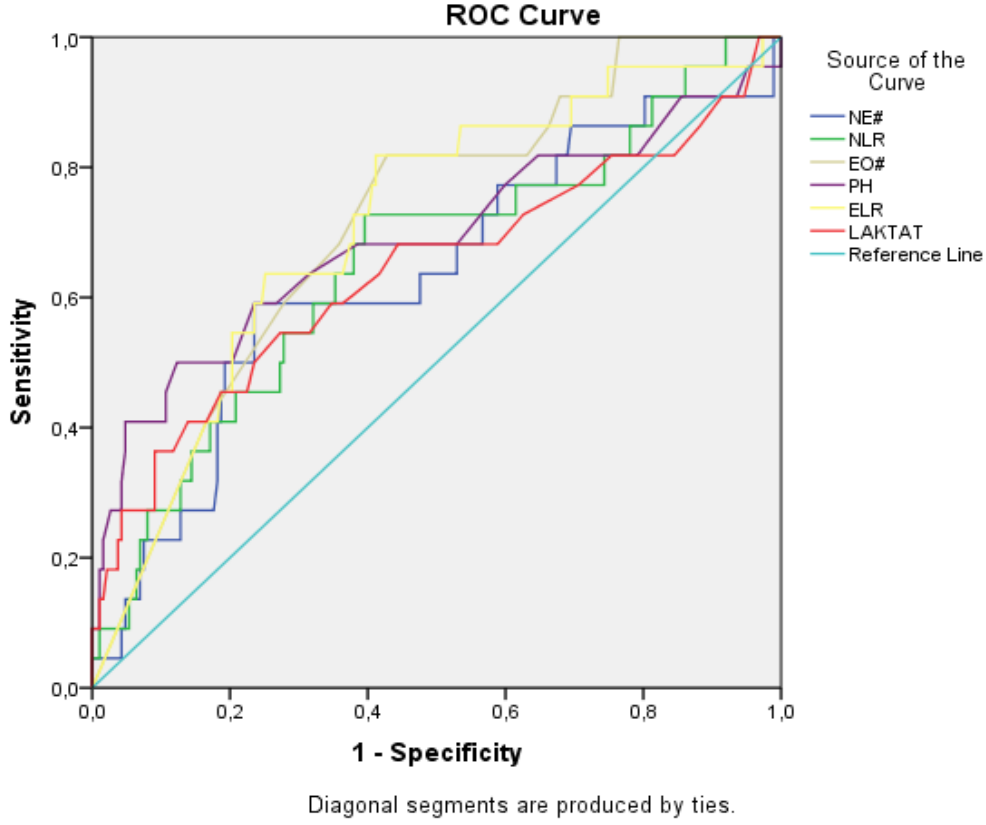
Tablo 8: Hastane içi mortaliteyi öngörmeye laboratuvar bulgularının ROC analizi

	AUC	P	Cut off	Duyarlılık	Özgüllük	+LR	-LR	Accuracy
NLR	0,656	0,017	>8,32	0,73	0,61	1,877	0,445	%62,4
ELR	0,716	0,001	<0,011 3	0,75	0,64	0,482	2,586	%25,8
Nötrofil	0,633	0,041	>12,13	0,59	0,77	0,535	2,511	%25,4
Eozinofil	0,714	0,001	<0,035	0,58	0,82	0,313	1,953	%39,4
pH	0,689	0,004	<7,345	0,77	0,59	0,535	2,511	%25,4
Laktat	0,640	0,031	>1,95	0,55	0,73	2,000	0,625	%70,8

NLR: Nötrofil lenfosit oranı, ELR: Eozinofil lenfosit oranı, AUC: Eğri altında kalan alan, +LR: Pozitif olabilirlik oranı, -LR: Negatif olabilirlik oranı

KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastaların hastane içi mortalite durumunu öngörmek amacıyla; çalışmamıza dahil edilen hastaların pH, laktat ve NLR değerleri kullanılarak bir model oluşturuldu. Forward yöntemi kullanılarak yapılan lojistik regresyon analizinde, kurduğumuz bu modelin hastane içi mortaliteyi %28 oranında açıklayabildiği görüldü (Nagelkerke R Square=0,284). pH, laktat ve NLR dışında çalışmaya dahil ettiğimiz diğer parametrelerin modele eklenmesi yapılan regresyon analizinde mortaliteyi tahmin için istatistiki olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Yapılan regresyon analizinin ayrıntıları Tablo 9’da verilmiştir.

Kurduğumuz bu modele göre; pH değerindeki bir birimlik azalma hastane içi mortalite görülme ihtimalini 0,002 kat artırmaktadır. Laktat değerindeki bir birimlik artış hastane içi mortalite görülme ihtimalini 1,187 kat artırmaktadır. NLR değerindeki bir birimlik artış hastane içi mortalite görülme ihtimalini 1,046 kat artırmaktadır (Tablo 9)



Şekil 5: Hastane içi mortaliteyi öngörmeye laboratuvar bulgularının cut off değerlerinin ROC eğrisi

Tablo 9: Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinin ayrıntıları

Tek Değişkenli Analiz				Çok Değişkenli Analiz			
Parametreler	Odds oranı	95% CI	P	Parametreler	Odds oranı	95% CI	P
pH	0,001	0-0,03	<0,001	pH	0,002	0-0,078	0,001
Laktat	1,251	1,087-1,439	0,002	Laktat	1,187	1,024-1,376	0,023
NLR	1,042	1,007-1,079	0,017	NLR	1,046	1,013-1,08	0,007
Nötrofil	1,052	1,007-1,1	0,024				
Eozinofil	0,000	0-0,127	0,017				
ELR	0,000	0-2,261	0,074				

Kurduğumuz modelin çok değişkenli lojistik regresyon analizinde Nagelkerke R Square değeri 0,284, Hosmer and Lemeshow Test değeri de 0,833'dir.
ELR: Eozinofil lenfosit oranı, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, CI: Güven aralığı

5. TARTIŞMA

KOAH giderek artan ekonomik ve sosyal yüküyle dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir [2]. Hastalığın prognozunu kötü etkilediği alevlenmelerle seyreden, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır [1]. KOAH tedavisinde temel hedef, stabil dönem hastaların yönetimini sağlayarak alevlenme gelişmesini önlemek ve mevcut alevlenmeleri tedavi etmektir [95].

Avrupa Birliği ülkelerinde yapılan çalışmada KOAH'ın, tüm solunum yolu hastalıklarının toplam maliyetinin %56'sını oluşturduğu ve bunun da önemli bir kısmının KOAH alevlenme ile başvuran hastaların tedavisine harcandığı tespit edilmiştir [26]. Artan bu ekonomik yük nedeniyle KOAH alevlenme hastaları üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır.

Çalışmamızda hastanemiz acil servisine KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda hızlı ulaşılabilen laboratuvar tetkiklerinden elde edilen NLR'nin prognostik önemini araştırdık, hastane içi mortalite, hastaneye yatış veya taburculuk kararlarını öngörebilirliğini değerlendirdik.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 213 hastanın yaş ortalaması $70,41 \pm 8,71$ bulundu. Kumar ve arkadaşlarının acil servise KOAH alevlenme ile başvuran 181 hastayı değerlendiren çalışmalarında yaş ortalaması 71 ± 10 olarak, Ergün ve arkadaşlarının 132 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında yaş ortalaması $69 \pm 9,2$ olarak hesaplanmıştır [121, 122]. Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Akciğer fonksiyonlarında yaşla birlikte fizyolojik bir düşüş olduğu için ileri yaşın KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir [39].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %74,2'si erkek (n:158), %25,8'i kadın (n:55) idi. Duman ve arkadaşlarının 10 aylık süre boyunca bir göğüs hastalıkları hastanesine KOAH alevlenme ile başvuran 1704 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında, hastaların %65,4'ü erkek, %34,6'sı kadın olarak bildirildi [123]. Çin'de KOAH hastalarının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, hastaların %68,4'ü erkek, %31,6'sı kadın idi [120]. Literatürdeki diğer çalışmalara ve bizim çalışmamıza bakıldığında KOAH'ın erkek nüfusta daha fazla görüldüğü anlaşılmaktadır. Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar KOAH prevalansının erkeklerde ve kadınlarda neredeyse eşit olduğunu göstermiştir, bu da muhtemelen tütün içimindeki değişen alışkanlıklardan kaynaklanmaktadır [40]. Rahimirad

ve arkadaşlarının KOAH alevlenmesi ile başvuran 315 hastada yaptıkları çalışmada hastaların %55'i erkek %45'i kadın idi [124]. Farklı toplumlardaki prevalansta cinsiyetler arasındaki bu değişimi açıklamak için daha fazla yapılacak çalışmaya ihtiyaç vardır.

KOAH giderek artan prevalansı ve yapılan yüksek miktarda harcamalar nedeniyle ülke ekonomilerine önemli bir yük oluşturmaktadır. Ekonomik yükte önemli bir payı, KOAH alevlenme nedeniyle yapılan hastane başvuruları ve servis veya yoğun bakıma yapılan yatışlar oluşturmaktadır [26]. Bizim çalışmamızda acil servise KOAH alevlenme ile başvuran hastaların %35,2'sinin (n:75) servis yatışı, %20,7'sinin (n:44) yoğun bakım ünitesine yatışı yapılmıştır. Hastaların %44,1'i (n:94) acil servisten taburcu edilmiştir (Tablo 3). Roche ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada KOAH alevlenmesi nedeniyle acil servise başvuran 732 hastanın %11,4'ü taburcu edilmiş, %72,8'i servise yatırılmış, %11,8'i yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır [125]. Quintana ve arkadaşlarının yaptığı 2487 hastayı içeren KOAH alevlenme ile ilgili çalışmada hastaların %61,8'i hastaneye yatırıldı, %38,2'si acil servisten evine taburcu edildi [126]. Bizim çalışmamızda acil servisten taburculuğun literatürdeki diğer çalışmalara göre daha fazla olmasının nedenini; servis veya yoğun bakım ünitesine yatırılması gereken fakat hastanemiz bölge hastanesi olması sebebiyle yaşanan yoğunluktan dolayı, yatırılmayan hastaların diğer hastanelere sevk edilmesi ve bu hasta grubunun çalışma dışında bırakılması olarak görmekteyiz.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların laboratuvar değerlerini incelediğimizde acil servisten taburcu olan ve hastane yatışı yapılanlar arasında anlamlı derecede farklılıklar gözlemlendi. Hastane yatışı yapılan hastalarda WBC, nötrofil, PCO₂ değerleri anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p değerleri; p=0,003, p<0,001, p=0,013). Eozinofil ve pH değerleri ise hastane yatışı yapılan hastalarda anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla p değerleri; p=0,002, p=0,001). pH ortalaması hastane yatışı yapılanlarda 7,34±0,13, taburcu olanlarda ise 7,4±0,07 idi (p=0,001). PCO₂ ortalaması hastane yatışı yapılanlarda (50,7±22,63 mmHg) taburcu olanlara göre (41,46±9,87 mmHg) anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,013). Durmuş ve arkadaşlarının KOAH alevlenmesi ile başvuran 98 hasta ile yaptıkları çalışmada, ortalama pH değeri; hastane yatışı yapılanlarda (7,39±0,04) taburcu olanlara göre (7,41±0,03) daha düşük, ortalama PCO₂ değeri hastane yatışı yapılanlarda (44,9±7,5 mmHg) taburcu olanlara göre (41±4,5 mmHg) daha yüksek bulunmuştur [127]. Çalışmamızdaki hastaların, hastane yatışı ile pH ve PCO₂ arasındaki ilişki literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastaların,

WBC, nötrofil, eozinofil, değerleriyle hastaneye yatış veya taburculuk arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların laboratuvar değerlerini incelediğimizde hastane içi mortalite ile nötrofil, eozinofil, pH, laktat arasında ilişki bulunmuştur. Nötrofil ve laktat değerleri mortalite olan grupta anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p değerleri; p=0,034, p=0,031). Eozinofil ve pH değerleri ise mortalite olan grupta anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla p değerleri; p=0,001, p=0,004).

Karkra ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda nötrofil sayısını mortalite olanlarda ($12,6 \pm 7,4 \cdot 10^3/uL$) mortalite olmayanlara göre ($9,5 \pm 4,68 \cdot 10^3/uL$) anlamlı derece daha yüksek buldular (p=0,004) [128]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nötrofil sayısı mortalite olanlarda ($14,3 \pm 13,26 \cdot 10^3/uL$) mortalite olmayanlara göre ($9,91 \pm 6,45 \cdot 10^3/uL$) anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,034). Çalışmamızdaki hastaların eozinofil sayısı, mortalite olanlarda ($0,03 \pm 0,05 \cdot 10^3/uL$) mortalite olmayanlara göre ($0,14 \pm 0,4 \cdot 10^3/uL$) anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,001). Mendy ve arkadaşları 431 KOAH hastasını inceledikleri çalışmada, eozinofil sayısını mortalite olan grupta daha düşük buldular [129]. Çalışmamızdaki hastaların, hastane içi mortalite olan ve olmayan gruplardaki nötrofil ve eozinofil dağılımları literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Kan laktat düzeyi, alınan kan gazı örneğinden ölçülebilen, hızlı ve az maliyet ile kolayca tespit edilebilen bir parametredir. Anaerobik solunumun son ürünü olan laktat, acil servise başvuran hastalarda riskin belirlenmesinde potansiyel olarak yararlı bir prognostik belirteç olarak kabul edilir [130]. Laktat düzeyinin, kritik hasta gruplarında önemli prognostik bir parametre olduğu, çeşitli hasta gruplarında yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir [131-133]. Literatür taraması yaptığımızda KOAH hastalarında laktat düzeyi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olduğu görüldü. Sagmen ve arkadaşlarının KOAH alevlenmesi olan hastalarda laktat düzeyi ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişkiyi inceledikleri 101 hastanın dahil edildiği çalışmada, NIMV gerektiren hastaların laktat düzeyleri diğer hastalara göre daha yüksek bulundu (p=0,001) [134]. Çalışmamızda hastane sonlanımında mortalite gözlenenlerde laktat düzeyi, taburcu olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,031). Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde, laktat yüksekliğinin kötü klinik sonuç ile ilişkili olduğu görülmüştür.

NLR, sistemik inflamasyonu gösteren, rutin tam kan sayımı yoluyla ölçülebilen, hızlı, yaygın olarak kullanılan ve nispeten ucuz bir parametre olarak son zamanlarda kullanımı artan bir belirteçtir [6]. Günay ve arkadaşlarının NLR'nin KOAH alevlenme ile ilişkisini araştırdıkları, 178 stabil dönem, 91 alevlenme döneminde olmak üzere toplam 269 KOAH hastasını dahil ettikleri çalışmada NLR ortalamaları; stabil dönemde $2,59 \pm 1,79$, alevlenme döneminde $4,28 \pm 4,12$ olarak tespit edilmiştir [135]. Lee ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada KOAH alevlenme ile başvuran hastaların ortalama NLR değerini $12,4 \pm 10,6$ olarak hesaplamış ve stabil dönemde olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildiğini göstermişlerdir [136]. Bizim çalışmamızda ise KOAH alevlenme ile başvuran hastaların ortalama NLR değeri $10,74 \pm 13,49$ olarak bulunmuştur.

Literatür incelendiğinde KOAH hastalarında NLR düzeyinin alevlenme riskini veya mortaliteyi tahmin etmede kullanılabilirliği incelenmiştir. Biz çalışmamızda ise KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda NLR düzeyinin hastane içi mortaliteyi öngörmesiyle birlikte, hastaların acil servisten taburculuğu veya hastane yatışını tahmin etmede tanısal değerinin olduğunu da gösterdik. Çalışmamıza dahil edilen hastaların NLR düzeyi, hastane yatışı ve taburculuğu öngörmek için yapılan ROC analizinde anlamlı tespit edildi ($p=0,001$). ROC analizinde AUC değeri 0,627, ideal sınır (cut off) değeri 6,16 olarak hesaplandı. Bu değerlerin üzerindeki değerlerde hastane yatışının arttığı görüldü.

Rahimirad ve arkadaşları İran'daki iki hastaneye başvuran 315 KOAH alevlenme hastasını retrospektif olarak inceledi. Hastalardan hastane içi mortalitesi olanların NLR değerleri, taburcu edilenlere göre daha yüksekti. Yine aynı çalışma; hastane içi mortaliteyi göstermede NLR'nin kullanılmasına yönelik yapılan ROC analizi ile, cut-off değeri 4 olan NLR'nin, hastane içi mortaliteyi %87 duyarlılık ve %40 özgüllük (AUC 0,717) ile öngördüğünü gösterdi [124]. Yao ve arkadaşlarının yaptığı çalışma; 6,24'lük optimal cut off değeri (AUC 0,803), %81,1 duyarlılık ve %69,2 özgüllük ile NLR'nin KOAH alevlenme ile başvuran hastaların hastane içi mortalite tahmininde tanısal değerinin olduğunu gösterdi [137]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NLR düzeyleri, hastane içi mortalite olan grupta diğer gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,017$). Hastane içi mortalitesi olan grupta NLR ortalaması $20,5 \pm 30,49$ iken, mortalite olmayan grupta ortalama değer $9,61 \pm 9,38$ olarak hesaplandı. Aynı zamanda çalışmamızda NLR düzeyinin, hastane içi mortaliteyi öngörmek için tanısal değerinin olduğunu da gösterdik. Yapılan ROC analizinde NLR'nin, hastane içi mortaliteyi tahmin etmede istatistiki olarak kullanılabilir (p=0,017),

AUC değeri 0,656 olan bir test olduğu görüldü. İdeal cut off değeri 8,32 olarak hesaplandı. Bu değerin üzerindeki değerlerde hastane içi mortalitenin arttığı görüldü.

NLR'nin yanı sıra yeni inflamatuvar bir belirteç olan ELR (Eozinofil Lensfosit Oranı) de çalışmamıza dahil edilen hastalarda hesaplandı. ELR son zamanlarda kullanımını artan, malignitelerde ve COVID-19'da prognozu göstermede, sigara içenlerde inflamasyonu göstermede çalışılmış bir parametredir [138-140]. Literatürde KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda yapılmış, ELR ile ilgili herhangi bir çalışma bulunamadı. Chin Lan ve arkadaşları KOAH hastalarının uzun dönem mortalitesini inceledikleri bir çalışmada ELR düzeyi ile mortalite arasında anlamlı düzeyde ilişki bulamamışlardır [141]. Bizim çalışmamızda ise ELR düzeyi hastane içi mortalite olan grupta ($0,03\pm 0,08$) mortalite olmayanlara göre ($0,12\pm 0,56$) anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,001$). ELR düzeyi ile KOAH alevlenme ile başvuran hastaların prognozu arasındaki ilişkiyi araştırarak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastaların hastane içi mortalite durumunu öngörmek amacıyla; Forward yöntemi kullanılarak yapılan lojistik regresyon analizinde, pH, laktat ve NLR değerlerini kullanarak kurduğumuz modelin hastane içi mortaliteyi %28 oranında açıklayabildiği görüldü. Bu modele göre pH, laktat ve NLR, KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastalarda hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için bağımsız prediktif değerlerdir. Bu modele göre NLR değerindeki bir birimlik artış mortalite görülme ihtimalini 1,046 kat artırmaktadır. (Odds oranı: 1,046). Saltürk ve arkadaşları NLR'yi dahil ettikleri çok değişikli regresyon analizinde, KOAH hastalarında hastane içi mortaliteyi tahmin etmede NLR'yi bağımsız değişken olarak tespit etmişler ve Odds oranını 1,960 olarak bulmuşlardır [142]. Duman ve arkadaşlarının kliniklerine başvuran KOAH hastalarını 6 ay boyunca takip ettikleri çalışmalarında, yaptıkları çok değişkenli regresyon analizinde NLR'nin Odds oranını 1,790 olarak bulmuşlardır [123]. Literatürdeki çalışmalar ve bizim çalışmamıza bakıldığında NLR'nin, KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda hastane içi mortaliteyi tahmin etmeye katkıda bulunabileceği anlaşılmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

KOAH; sık alevlenme nedeni ile tekrarlayan acil servis başvuruları, hastane yatışları ve tedavi maliyetleri nedeniyle önemli ekonomik bir yük haline gelmiştir. Acil servisler her geçen gün daha da artan başvuru sayıları nedeniyle daha kalabalık bir hal almıştır. Hastaların acil servis sonlanımları ve hastane sonlanımları hakkında bilgi verebilecek hızlıca belirlenebilecek, hesaplaması kolay ve ucuz parametrelere ihtiyaç giderek artmaktadır.

Çalışmamıza göre KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastalarda WBC, nötrofil, eozinofil, pH, PCO₂, ELR ve NLR, hastaların hastane yatışı veya taburculuk kararını vermede kullanılabilecek çok güçlü değerler olmasa da hekimlerin faydalanabileceği parametrelerdir. Yine benzer şekilde hastaların hastane içi mortalite durumunu tahmin etmede nötrofil, laktat, NLR, eozinofil, pH ve ELR değerleri, kullanılabilecek parametrelerdir.

KOAH alevlenme ile başvuran hastaların yatış ve taburculuğu, hastane içi mortalite ile NLR düzeyi arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha fazla hastanın dahil edildiği, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Celli, B., et al., *Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2022. **206**(11): p. 1317-1325.
2. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. The lancet, 2012. **380**(9859): p. 2095-2128.
3. Cd, M., *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS Med, 2006. **3**: p. 2011-2030.
4. Celli, B.R., et al., *An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the Rome proposal*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021. **204**(11): p. 1251-1258.
5. Wedzicha, J.A. and T.A. Seemungal, *COPD exacerbations: defining their cause and prevention*. The lancet, 2007. **370**(9589): p. 786-796.
6. Nathan, C., *Neutrophils and immunity: challenges and opportunities*. Nature reviews immunology, 2006. **6**(3): p. 173-182.
7. Agustí, A., et al., *Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan*. The Lancet Respiratory Medicine, 2022. **10**(5): p. 512-524.
8. Yang, I.A., C.R. Jenkins, and S.S. Salvi, *Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment*. The Lancet Respiratory Medicine, 2022. **10**(5): p. 497-511.
9. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2023 Report*.
10. Martinez, F.J., et al., *Treatment trials in young patients with chronic obstructive pulmonary disease and pre–chronic obstructive pulmonary disease patients: time to move forward*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2022. **205**(3): p. 275-287.
11. Adeloye, D., et al., *Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta–analysis*. Journal of global health, 2015. **5**(2).
12. Menezes, A.M.B., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study*. The Lancet, 2005. **366**(9500): p. 1875-1881.
13. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London, available here: <http://www.boldstudy.org/> [accessed Oct 2022].
14. Lamprecht, B., et al., *COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study*. Chest, 2011. **139**(4): p. 752-763.
15. Baykal, Y., *KOAH üzerinde epidemiyolojik bir araştırma*. Tüberküloz ve Toraks, 1976. **24**: p. 3-18.
16. Kocabas, A., et al. *Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study)*. in *Proc Am Thorac Soc*. 2006.
17. Agustí, A., G. Noell, J. Brugada, and R. Faner, *Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis*. The Lancet Respiratory Medicine, 2017. **5**(12): p. 935-945.

18. Mannino, D.M., et al., *Economic burden of COPD in the presence of comorbidities*. Chest, 2015. **148**(1): p. 138-150.
19. Buist, A.S., et al., *International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study*. The Lancet, 2007. **370**(9589): p. 741-750.
20. Schneider, A., et al., *Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study*. BMC health services research, 2005. **5**(1): p. 1-6.
21. Jensen, H.H., N.S. Godtfredsen, P. Lange, and J. Vestbo, *Potential misclassification of causes of death from COPD*. European Respiratory Journal, 2006. **28**(4): p. 781-785.
22. Hoyert, D.L. and J. Xu, *Deaths; preliminary data for 2011*. 2012.
23. Correction Naghavi, M., et al., *Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. The Lancet, 2015. **385**(9963): p. 117-171.
24. Lopez, A.D., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections*. European Respiratory Journal, 2006. **27**(2): p. 397-412.
25. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey, 2006.
26. *Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The global impact of respiratory disease. Third Edition. European Respiratory Society, 2021 available at: https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Diseases.pdf [accessed Oct 2022]*.
27. Soriano, J., et al., *GBD chronic respiratory disease collaborators. prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017*. The Lancet Respiratory Medicine, 2020. **8**: p. 585-96.
28. Kohansal, R., et al., *The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2009. **180**(1): p. 3-10.
29. 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.
30. Yin, P., et al., *Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study*. The Lancet, 2007. **370**(9589): p. 751-757.
31. Tager, I.B., L. Ngo, and J.P. Hanrahan, *Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life*. American Journal of respiratory and critical care medicine, 1995. **152**(3): p. 977-983.
32. Salvi, S.S. and P.J. Barnes, *Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers*. The lancet, 2009. **374**(9691): p. 733-743.
33. Orozco-Levi, M., et al., *Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease*. European Respiratory Journal, 2006. **27**(3): p. 542-546.
34. 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*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2010. **182**(5): p. 693-718.
35. Collaborators GBDRF. *Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. Lancet 2020; **396**(10258): 1223-49.

36. Stoller, J.K. and L.S. Aboussouan, *α 1-antitrypsin deficiency*. *The Lancet*, 2005. 365(9478): p. 2225-2236.
37. Agustí, A. and R. Faner, *Lung function trajectories in health and disease*. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2019. 7(4): p. 358-364.
38. Lawlor, D.A., S. Ebrahim, and G.D. Smith, *The association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis*. *Thorax*, 2005.
39. Córdoba-Lanús, E., et al., *Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD*. *Respiratory Research*, 2021. 22: p. 1-9.
40. Landis, S.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*, 2014: p. 597-611.
41. Ntritsos, G., et al., *Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis*. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2018: p. 1507-1514.
42. Turan, M., M.K. Gunduz, and M. Adam, *The Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness by Optical Coherence Tomography in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Selcuk University Medical Journal*, 2019. 35(4).
43. Silva, G.E., D.L. Sherrill, S. Guerra, and R.A. Barbee, *Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study*. *Chest*, 2004. 126(1): p. 59-65.
44. Kim, V., et al., *The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study*. *Chest*, 2011. 140(3): p. 626-633.
45. De Marco, R., et al., *Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2011. 183(7): p. 891-897.
46. Allinson, J.P., et al., *Combined impact of smoking and early-life exposures on adult lung function trajectories*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2017. 196(8): p. 1021-1030.
47. Martínez-García, M.Á., et al., *Chronic bronchial infection is associated with more rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease*. *Annals of the American Thoracic Society*, 2022. 19(11): p. 1842-1847.
48. Byrne, A.L., et al., *Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review*. *International Journal of Infectious Diseases*, 2015. 32: p. 138-146.
49. Cordero, A.I.H., et al., *DNA methylation is associated with airflow obstruction in patients living with HIV*. *Thorax*, 2021. 76(5): p. 448-455.
50. Townend, J., et al., *The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study*. *European Respiratory Journal*, 2017. 49(6).
51. Hogg, J.C. and W. Timens, *The pathology of chronic obstructive pulmonary disease*. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2009. 4: p. 435-459.
52. Lee, S.-H., et al., *Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema*. *Nature medicine*, 2007. 13(5): p. 567-569.
53. Hogg, J.C., et al., *The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease*. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(26): p. 2645-2653.
54. Casaburi, R., et al., *Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease*. *Annals of the American Thoracic Society*, 2014. 11(9): p. 1351-1361.
55. Rodriguez-Roisin, R., et al., *Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity*. *Journal of applied physiology*, 2009. 106(6): p. 1902-1908.

56. Kovacs, G., et al., *Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. Is there a pulmonary vascular phenotype?* American journal of respiratory and critical care medicine, 2018. 198(8): p. 1000-1011.
57. Barbera, J., et al., *Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* European Respiratory Journal, 1997. 10(6): p. 1285-1291.
58. Parker, C., et al., *Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD.* European Respiratory Journal, 2005. 26(3): p. 420-428.
59. YILDIRIM, G., *Akdeniz Diyeti Uyumunun KOAH Hastalarında Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi.* Selçuk Tıp Dergisi, 2023. 39(4): p. 151-156.
60. Kessler, R., et al., *Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study.* European Respiratory Journal, 2011. 37(2): p. 264-272.
61. Miravitlles, M., et al., *Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study.* Respiratory research, 2014. 15(1): p. 1-13.
62. Elliott, M.W., et al., *The language of breathlessness.* Am Rev Respir Dis, 1991. 144(23): p. 826-832.
63. Phillips, D.B., et al., *Impaired ventilatory efficiency, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease: results from the CanCOLD study.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2022. 205(12): p. 1391-1402.
64. Vidotto, L.S., C.R.F.d. Carvalho, A. Harvey, and M. Jones, *Dysfunctional breathing: what do we know?* Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2019. 45.
65. Stockley, R.A., C. O'Brien, A. Pye, and S.L. Hill, *Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD.* Chest, 2000. 117(6): p. 1638-1645.
66. Small, S.P. and M. Lamb, *Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma.* International journal of nursing studies, 2000. 37(2): p. 127-133.
67. Schols, A.M., R. Broekhuizen, C.A. Weling-Scheepers, and E.F. Wouters, *Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease.* The American journal of clinical nutrition, 2005. 82(1): p. 53-59.
68. Blakemore, A., et al., *Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care.* International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2019: p. 1343-1353.
69. Holleman, D.R. and D.L. Simel, *Does the clinical examination predict airflow limitation?* Jama, 1995. 273(4): p. 313-319.
70. Qaseem, A., et al., *Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society.* Annals of internal medicine, 2011. 155(3): p. 179-191.
71. Çolak, Y., et al., *Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry.* European Respiratory Journal, 2019. 54(3).
72. Pellegrino, R., et al., *Interpretative strategies for lung function tests.* European respiratory journal, 2005. 26(5): p. 948-968.
73. Han, M.K., et al., *GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study.* The lancet Respiratory medicine, 2013. 1(1): p. 43-50.

74. Sundh, J., et al., *The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD*. Primary Care Respiratory Journal, 2012. 21(3): p. 295-301.
75. Hurst, J. and J. Wedzicha, *What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines*. 2007, BMJ Publishing Group Ltd. p. 198-199.
76. Soler-Cataluna, J., et al., *Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Respiratory Medicine: COPD Update, 2006. 3(1): p. 104.
77. Mannino, D.M., D. Thorn, A. Swensen, and F. Holguin, *Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD*. European Respiratory Journal, 2008. 32(4): p. 962-969.
78. Lacasse, Y., et al., *Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia*. ERJ Open Research, 2021. 7(4).
79. Tsechkovski, M., V. Boulyjenkov, and C. Heuck, *A1-antitrypsin deficiency: Memorandum from a who meeting* l. Bull World Health Organ, 1997. 75(5): p. 397-415.
80. Stockley, R.A., D.M. Halpin, B.R. Celli, and D. Singh, *Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2019. 199(10): p. 1195-1204.
81. Burge, P.S., et al., *Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial*. Bmj, 2000. 320(7245): p. 1297-1303.
82. Celli, B.R., et al., *Pharmacotherapy and lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2021. 203(6): p. 689-698.
83. Lipson, D.A., et al., *Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD*. New England Journal of Medicine, 2018. 378(18): p. 1671-1680.
84. Anthonisen, N.R., et al., *The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial*. Annals of internal medicine, 2005. 142(4): p. 233-239.
85. Rysør, C.K., et al., *Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis*. BMC pulmonary medicine, 2018. 18: p. 1-18.
86. Lacasse, Y., et al., *Home oxygen for moderate hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Respiratory Medicine, 2022.
87. Wilson, M.E., et al., *Association of home noninvasive positive pressure ventilation with clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. Jama, 2020. 323(5): p. 455-465.
88. Group, N.E.T.T.R., *A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema*. New England Journal of Medicine, 2003. 348(21): p. 2059-2073.
89. Maltais, F., et al., *Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial*. Respiratory research, 2019. 20(1): p. 1-15.
90. Anthonisen, N., et al., *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Annals of internal medicine, 1987. 106(2): p. 196-204.

91. Couturaud, F., et al., *Prevalence of pulmonary embolism among patients with COPD hospitalized with acutely worsening respiratory symptoms*. *Jama*, 2021. 325(1): p. 59-68.
92. Li, N., J. Ma, K. Ji, and L. Wang, *Association of PM_{2.5} and PM₁₀ with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at lag₀ to lag₇: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2022. 19(1): p. 243-254.
93. White, A., S. Gompertz, and R. Stockley, *Chronic obstructive pulmonary disease• 6: the aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax*, 2003. 58(1): p. 73-80.
94. Seemungal, T.A., et al., *Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1998. 157(5): p. 1418-1422.
95. Hurst, J.R., A. Anzueto, and J. Vestbo, *Susceptibility to exacerbation in COPD*. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017. 5(9): p. e29.
96. Hoogendoorn, M., et al., *Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach*. *European respiratory journal*, 2011. 37(3): p. 508-515.
97. Piquet, J., et al., *High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD*. *European Respiratory Journal*, 2013. 42(4): p. 946-955.
98. Br, C., *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. *Eur Respir J*, 2004. 23: p. 932-946.
99. Barr, R.G., B.H. Rowe, and C.A. Camargo, *Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials*. *Bmj*, 2003. 327(7416): p. 643.
100. Niewoehner, D.E., et al., *Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *New England Journal of Medicine*, 1999. 340(25): p. 1941-1947.
101. 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. 2223-2231.
102. 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 respiratory research*, 2019. 6(1): p. e000407.
103. de Jong, Y.P., et al., *Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations*. *Chest*, 2007. 132(6): p. 1741-1747.
104. Woodhead, M., et al., *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections*. *European Respiratory Journal*, 2005. 26(6): p. 1138-1180.
105. Masterton, R., C. Burley, and T.S. Group, *Randomized, double-blind study comparing 5-and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis*. *International journal of antimicrobial agents*, 2001. 18(6): p. 503-512.
106. 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.
107. Roca, O., et al., *Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure*. *Critical care*, 2016. 20: p. 1-13.

108. 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 of Systematic Reviews, 2017(7).
109. Uzun, K., *The Effect Of Short Term NonInvasive Mechanical Ventilation In Copd Exacerbation Without Respiratory Failure*. Selcuk Medical Journal, 2011. 27(2): p. 53-58.
110. Brochard, L., et al., *Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. New England Journal of Medicine, 1995. 333(13): p. 817-822.
111. Nathan, C., *Points of control in inflammation*. Nature, 2002. 420(6917): p. 846-852.
112. Papi, A., F. Luppi, F. Franco, and L.M. Fabbri, *Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Proceedings of the American Thoracic Society, 2006. 3(3): p. 245-251.
113. Ohtoshi, T., et al., *Diesel exhaust particles stimulate human airway epithelial cells to produce cytokines relevant to airway inflammation in vitro*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1998. 101(6): p. 778-785.
114. Angkananard, T., et al., *Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis*. BioMed research international, 2018. 2018.
115. Liu, X., et al., *Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study*. Mediators of inflammation, 2016. 2016.
116. Paliogiannis, P., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of thyroid papillary carcinoma*. Acta Med Mediterr, 2015. 31: p. 371-375.
117. Bourdin, A., et al., *Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities*. European Respiratory Review, 2009. 18(114): p. 198-212.
118. Chen, N., et al., *Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma: a meta-analysis*. Oncotarget, 2017. 8(34): p. 57460.
119. Paliogiannis, P., et al., *The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations: A systematic review and meta-analysis*. European Journal of Clinical Investigation, 2018. 48(8): p. e12984.
120. Xiong, W., et al., *Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test?* International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2017: p. 615-625.
121. Kumar, P., S. Law, and K.B. Sriram, *Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. Journal of thoracic disease, 2017. 9(6): p. 1509.
122. Ergun, R. and B. Ergun, *Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as mortality predictors in critically ill COPD patients*. J. Ponte, 2018. 74.
123. Duman, D., et al., *The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia*. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2015: p. 2469-2478.
124. Rahimirad, S., M.R. Ghaffary, M.H. Rahimirad, and F. Rashidi, *Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Kronik obstruktif akci? er hastal??? alevlenme olgular? nda ba?uru n? trofil lenfosit oran? ile prognoz aras? ndaki ili? ki]*. Tuberkuloz ve toraks, 2017. 65(1): p. 25-31.

125. Roche, N., et al., *Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department*. *European Respiratory Journal*, 2008. 32(4): p. 953-961.
126. Quintana, J.M., et al., *Predictive score for mortality in patients with COPD exacerbations attending hospital emergency departments*. *BMC medicine*, 2014. 12: p. 1-11.
127. Durmuş, U., et al., *The value of lactate clearance in admission decisions of patients with acute exacerbation of COPD*. *The American journal of emergency medicine*, 2018. 36(6): p. 972-976.
128. Karkra, R., C.S. Krishnarao, J.B. Siddaiah, and M.P. Anand, *Hematological Parameters for Predicting Mortality in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Journal of Clinical Medicine*, 2023. 12(13): p. 4227.
129. Mendy, A., E. Forno, T. Niyonsenga, and J. Gasana, *Blood biomarkers as predictors of long-term mortality in COPD*. *The clinical respiratory journal*, 2018. 12(5): p. 1891-1899.
130. Seker, Y.C., et al., *The role of the serum lactate level at the first admission to the emergency department in predicting mortality*. *The American journal of emergency medicine*, 2021. 45: p. 495-500.
131. Kruse, O., N. Grunnet, and C. Barfod, *Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review*. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 2011. 19(1): p. 1-12.
132. Mikkelsen, M.E., et al., *Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock*. *Critical care medicine*, 2009. 37(5): p. 1670-1677.
133. Odom, S.R., et al., *Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patients*. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2013. 74(4): p. 999-1004.
134. Sagmen, S.B. and T. Naziroglu, *Relationship between lactate level and length of hospital stay in patients with a COPD exacerbation*. *J Clin Med Kaz*, 2020. 3(57): p. 19-23.
135. Günay, E., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study*. *Inflammation*, 2014. 37: p. 374-380.
136. Lee, S.J., et al., *Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study*. *The Korean journal of internal medicine*, 2016. 31(5): p. 891.
137. Yao, C., X. Liu, and Z. Tang, *Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD*. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2017: p. 2285-2290.
138. Georgakopoulou, V.E., et al., *The impact of peripheral eosinophil counts and eosinophil to lymphocyte ratio (ELR) in the clinical course of COVID-19 patients: A retrospective study. in vivo*, 2021. 35(1): p. 641-648.
139. Cekici, Y., M. Yılmaz, and Ö. Seçen, *New inflammatory indicators: association of high eosinophil-to-lymphocyte ratio and low lymphocyte-to-monocyte ratio with smoking*. *Journal of International Medical Research*, 2019. 47(9): p. 4292-4303.
140. Ohkuma, R., et al., *The prognostic impact of eosinophils and the eosinophil-to-lymphocyte ratio on survival outcomes in stage II resectable pancreatic cancer*. *Pancreas*, 2021. 50(2): p. 167-175.
141. Lan, C.C., et al., *Predictive role of neutrophil-percentage-to-albumin, neutrophil-to-lymphocyte and eosinophil-to-lymphocyte ratios for mortality in patients with COPD: Evidence from NHANES 2011–2018*. *Respirology*, 2023. 28(12): p. 1136-1146.

142. Saltürk, C., et al., *Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit?* International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2015: p. 1837-1846.