

TC.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KOAH ALEVLENME İLE GELEN HASTALARDA  
HİPONATREMİNİN PROGNOZA ETKİSİ

DR. SAMİ AVCIL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

**KONYA, 2024**

**TC.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**KOAH ALEVLENME İLE GELEN HASTALARDA HİPONATREMİNİN**  
**PROGNOZA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: DOÇ. DR. HÜLYA VATANSEV**

## TEŞEKKÜR

Tüm asistan hekimliğim süresince yanımda olduğunu her zaman hissettiren, kendisinden pekçok bilgi ve tecrübe edindiğim, çok değerli tez hocam Doç. Dr. Hülya Vatansev'e,

Bu günlere gelmemde emekleri olan Meram Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalıőtđım süre boyunca bazen yoğun, bazen keyifli, bazen de üzüntülü günleri beraber paylaőtđım sevgili asistan, hemőire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Benim pek çok zorlukla ve emekleriyle bu günlere gelmemi sağlayan babam Kemal Avcil'e, annem Ayőe Avcil'e, abim Hanifi Avcil ve ablam Ayla Bıyıklı'ya ,

Bana her zaman koőulsuz destek veren, en zor zamanlarımda en iyisini yapabilmem için elinden gelenin daha fazlasını esirgemeyen sevgili eőtım Semra Avcil'e ve biricik oğlum Hazer Ali Avcil'e sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

**AĞUSTOS 2024**

**Dr. Sami Avcil**

## ÖZET

### KOAH ALEVLENME İLE GELEN HASTALARDA HİPONATREMİNİN PROGNOZA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Sami AVCİL, Uzmanlık Tezi, Konya, 2024**

**Amaç:** KOAH alevlenme tanısı ile servisimizde takip edilen ve beraberinde hiponatremisi olan hastalarda, hiponatreminin hastalığın prognozuna etkisini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma retrospektif bir çalışma olarak yapılmıştır. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Servisinde Ocak 2009 – şubat 2024 tarihleri arasında yatan Koah Alevlenme Hastaları dahil edildi. Örneklem büyüklüğü G power programıyla Mann Whitney U Testi baz alınarak %5 hata payı %80 güç ve orta etki büyüklüğü (0,65), grupların oranı 1 olacak şekilde minimum 80 kişi olarak hesaplandı. Çalışmaya KOAH alevlenmesi olan beraberinde hiponatremisi olan 40 hasta ve hiponatremisi olmayan 46 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, ek hastalık) veriler, laboratuvar verileri, Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları kaydedilmiştir. Verilerin bilgisayar ortamına aktarılıp analiz edilmesinde SPSS paket programı kullanıldı. Analizler sırasında tanımlayıcı istatistikler olarak aritmetik ortalama±standart sapma, ortanca (Interquartile Range), sayı ve yüzdeler kullanılması planlanmıştır. Kategorik veriler arası ilişkilerin belirlenmesinde Ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız iki grupta sayısal veriler arası ilişkilerin belirlenmesinde verilerin dağılımına göre parametrik testlerden; Student T testi, non-parametrik testlerden; Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olan sayısal veriler arasında Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan sayısal veriler arası ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için p'nin 0,05'ten küçük olduğu durumlar kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Servisinde Ocak 2009 – şubat 2024 tarihleri arasında takip edilen Koah Alevlenme Hastaları incelendi. KOAH alevlenmesi olan beraberinde hiponatremisi olan 40 hasta ve hiponatremisi olmayan 46 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $67,71 \pm 10,01$  idi. Hiponatremisi olan hastaların 37'si erkek 3'ü kadın (%7,5), hiponatremisi

olmayan hastaların tamamı erkekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, ek hastalık) veriler, laboratuvar verileri, Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları kayıt edildi. Hastaların hiponatremi değerlerinin gerçek hiponatremi olup olmadığını göstermek için kan Glukoz düzeyi kayıt edilerek “Hillier, 1999” modeline göre düzeltilmiş sodyum değeri hesaplandı. Hiponatremi grubuna dahil edilen hastalarda sınır sodyum değeri 135 olarak belirlendi ve alt değere sahip olan hastalar hiponatremi grubuna alındı. Hastaların hiponatremi derecesini sınıflandırmak için düzeltilmiş sodyum değeri; 134-130 hafif dereceli, 129-120 orta dereceli, <120 ise ağır dereceli hiponatremi olarak kayıt edildi. Kötü prognoz kriteri ise uzun süreli yatış, yoğun bakımda takip ve ölüm olarak belirlendi. Hipertansiyon (HT) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) görülme oranının hiponatremi ile takip edilen hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; p=0,037; p=0,048). Diğer komorbidite oranlarının hasta gruplarında dağılımında istatistiki olarak fark belirlenmedi (p>0,05). Hiponatremi ile takip edilen hastaların yatış süresi medyan değeri 15 (5-62) gün ile hiponatremi olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek kaydedildi (p<0,001). Yatış süresi ile paralel olarak YBÜ yatış oranının da hiponatremi olan hastalarda diğer hastalara kıyasla yüksek oranda olduğu belirlendi. Yatış süresi ile düzeltilmiş sodyum düzeyi arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon bulundu (r=-0,446; p<0,001) . YBÜ yatışı olan hastalarda sodyum seviyesi anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (p=0,006).

**Sonuç:** Çalışmamızda hiponatremi hastalarında Hipertansiyon (HT) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY)’nin daha sık görüldüğünü gözlemledik. Hiponatremi hasta grubunun hiponatremi olmayan gruba göre daha uzun yatış süresine, daha fazla yoğun bakımda takip edildiğine ve daha fazla ölüm sayısına sahip olduğunu gözlemledik. Koah alevlenme hastalarında elektrolit bozukluğu görülüyorsa ve özellikle hiponatremi izleniyorsa hasta prognozunu iyileştirme açısından daha dikkatli olunmalı, hiponatreminin sebebi ve düzeltilmesi açısından gerekli önlemler, tetkik ve tedaviler öncelikli olarak değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** KOAH, hiponatremi, prognoz, alevlenme

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE EFFECT OF HYPONATREMIA ON PROGNOSIS IN PATIENTS PRESENTING WITH COPD EXACERBATION

Dr. Sami AVCİL , Specialist Thesis, KONYA, 2024

**Objective:** The aim is to investigate the impact of hyponatremia on the prognosis of patients with COPD exacerbation who were followed up in our department and had concurrent hyponatremia.

**Method:** This is a retrospective study conducted as a research. The study included patients with COPD exacerbation who were hospitalized in the Department of Chest Diseases at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine between January 2009 and February 2024. Sample size was calculated using G Power program based on Mann Whitney U Test with a 5% error rate, 80% power, and medium effect size (0.65), assuming a ratio of 1 for the groups, resulting in a minimum of 80 patients. The study included 40 patients with COPD exacerbation accompanied by hyponatremia and 46 patients without hyponatremia. The medical records of the included patients were retrospectively reviewed. Demographic data (age, gender, comorbidities), laboratory data, and Pulmonary Function Test results of the patients were recorded. SPSS package program was used for data entry and analysis. Descriptive statistics such as arithmetic mean  $\pm$  standard deviation, median (Interquartile Range), number, and percentages were planned to be used during analysis. Chi-square test and Fisher's exact chi-square test were used to determine relationships between categorical variables. Parametric tests such as Student's t-test and non-parametric tests such as Mann Whitney U test were used to determine relationships between numerical variables in independent two groups based on the distribution of the data. Pearson correlation analysis was conducted for numerical variables that were normally distributed, while Spearman correlation analysis was used for numerical variables that did not follow a normal distribution. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** Our study included patients with COPD exacerbation who were followed up in the Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University, between January 2009 and February 2024. The study included 40 patients with COPD

exacerbation with hyponatremia and 46 patients without hyponatremia. The average age of the included patients was  $67.71 \pm 10.01$  years. Of the patients with hyponatremia, 37 were male and 3 were female (7.5%), while all of the patients without hyponatremia were male. The demographic data (age, gender, comorbidities), laboratory data, and Pulmonary Function Test results of the included patients were recorded. To determine whether the hyponatremia values of the patients were true hyponatremia, the corrected sodium value was calculated using the blood glucose level according to the "Hillier, 1999" model. The threshold sodium value for the hyponatremia group was set at 135, and patients with values below this were included in the hyponatremia group. To classify the degree of hyponatremia, the corrected sodium value was recorded as follows: 134-130 for mild hyponatremia, 129-120 for moderate hyponatremia, and  $<120$  for severe hyponatremia. Poor prognosis criteria were defined as long-term hospitalization, intensive care follow-up, and death. It was observed that the incidence of hypertension (HT) and congestive heart failure (CHF) was significantly higher in patients followed up with hyponatremia (p values:  $p=0.037$ ;  $p=0.048$ , respectively). There was no statistically significant difference in the distribution of other comorbidity rates between the patient groups ( $p>0.05$ ). The median length of hospital stay for patients followed up with hyponatremia was significantly higher at 15 (5-62) days compared to those without hyponatremia ( $p<0.001$ ). In parallel with the length of stay, the rate of ICU admission was also found to be higher in patients with hyponatremia compared to other patients. There was a moderate negative correlation between the length of stay and the corrected sodium level ( $r=-0.446$ ;  $p<0.001$ ). Sodium levels were found to be significantly lower in patients admitted to the ICU ( $p=0.006$ ).

**Conclusion:** In our study, we observed that hypertension (HT) and congestive heart failure (CHF) were more frequently seen in patients with hyponatremia. We observed that the hyponatremia patient group had a longer hospital stay, more intensive care follow-up, and a higher number of deaths compared to the non-hyponatremia group. If an electrolyte imbalance, particularly hyponatremia, is observed in patients with COPD exacerbation, more attention should be paid to improving the patient's prognosis. Necessary precautions, investigations, and treatments should be prioritized to determine and correct the cause of hyponatremia.

**Keywords:** COPD, hyponatremia, prognosis, exacerbation

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. KOAH'ın tanımı .....	2
2.2. KOAH'ın Epidemiyolojisi.....	3
2.3. Morbidite ve Mortalite .....	4
2.4. Sosyoekonomik yük .....	5
2.5. Risk Faktörleri.....	5
2.5.1. Genler .....	6
2.5.2. Yaş ve Cinsiyet.....	6
2.5.3. Akciğerin Gelişimi .....	7
2.5.4. Partiküllere Maruziyet.....	8
2.5.5. Sosyoekonomik Durum ve Beslenme .....	9
2.5.6. Havayolu Aşırı Duyarlılığı ve Astım.....	9
2.5.7. Enfeksiyonlar .....	9
2.5.8. Kronik Bronşit .....	9
2.6. KOAH Patogenezi .....	10
2.6.1. Patofizyoloji.....	12
2.6.2. Aşırı Mukus Salgısı.....	12
2.6.3. Hava Yolu Obstruksiyonu .....	13
2.6.4. Gaz Değişimi Anormallikleri .....	13

2.6.5.	Pulmoner Hipertansiyon.....	13
2.7.	KOAH'ın Sistemik Etkileri.....	13
2.8.	Semptomlar .....	14
2.8.1.	Nefes darlığı .....	14
2.8.2.	Öksürük.....	15
2.8.3.	Balgam .....	15
2.9.	Tanı .....	15
2.9.1.	FEV1 .....	16
2.9.2.	Akciğer Hacimleri.....	16
2.9.3.	Difüzyon Kapasitesi.....	16
2.9.4.	Egzersiz testleri .....	16
2.9.5.	Arter Kan Gazı Değerlendirmesi .....	17
2.9.6.	Radyoloji .....	17
2.9.7.	Bulguların Değerlendirilmesi .....	17
2.9.8.	Semptomların Değerlendirilmesi .....	18
2.9.9.	Kombine Değerlendirme.....	19
2.10.	Alevlenmelerin değerlendirilmesi .....	20
2.11.	Tedavi .....	22
2.11.1.	Farmakolojik Tedavi.....	23
2.11.2.	Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri.....	24
2.11.3.	Metilksantinler.....	24
2.11.4.	Stabil KOAH Hastasının Takip ve Yönetimi .....	25
2.11.5.	Aşılama .....	25
2.11.6.	Oksijen tedavisi.....	25
2.11.7.	Ventilatör desteği.....	26
2.11.8.	Bronkoskopi ve cerrahi .....	26
2.11.9.	Pulmoner Rehabilitasyon.....	26
2.12.	KOAH Alevlenmeleri Tedavisi ve Yönetimi .....	26
2.12.1.	Farmakolojik tedaviler .....	27

2.12.2.	Non-Farmakolojik Tedaviler .....	27
2.13.	Hiponatremi .....	27
3.	GEREÇ VE YÖNTEM .....	31
3.1.	Araştırmanın türü ve Etik Yönü .....	31
3.2.	Araştırma Evreni Ve Örneklemi.....	31
3.3.	Verilerin Toplanması .....	31
3.4.	Çalışmadan Dışlama Kriterleri .....	32
3.5.	Verilerin Analizi .....	32
4.	BULGULAR .....	34
5.	TARTIŞMA.....	41
6.	SONUÇ .....	44
7.	KAYNAKLAR.....	45

## TABLÖLAR

Tablo 2. 1 Koah gelişimi ile ilgili risk faktörleri.....	6
Tablo 2. 2 KOAH'ta bulunan patolojik değişiklikler (47).....	11
Tablo 2. 3 KOAH'ın sistemik özellikleri.....	14
Tablo 2. 4 Spirometriye Göre Obstrüksiyon Derecesinin Sınıflandırılması (19).....	17
Tablo 2. 5 Modifiye İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi (mMRC).....	18
Tablo 2. 6 KOAH değerlendirme testi (CAT).....	19
Tablo 3. 1 Hastalarda Demografik ve Komorbidite Verilerinin DağılımıHastalarda Demografik ve Komorbidite Verilerinin Dağılımı.....	34
Tablo 3. 2 Hastalarda Sodyum, SFT ve Prognoz Verilerinin Dağılımı.....	35
Tablo 3. 3 Düzeltilmiş Sodyum Düzeyinin Verilere Göre Dağılımı.....	37
Tablo 3. 4 Düzeltilmiş Sodyum Düzeyinin Verilere Göre Dağılımı.....	39
Tablo 3. 5 Hiponatremi İçin Logistic Regresyon Analizi .....	40

## ŞEKİLLER

Şekil 2. 1 Yaşam boyunca akciğerin potansiyel fonksiyonunun grafiği (28).....	7
Şekil 2. 2 Koah Birleşik Evreleme .....	20
Şekil 2. 3 KOAH alevlenmesinde Roma Sınıflaması Önerisi .....	22
Şekil 2. 4 Başlangıç farmakolojik tedavi.....	24
Şekil 3. 1 Hasta Grupları Arasında Düzletilmiş Sodyum Düzeylerinin Dağılımı.....	36
Şekil 3. 2 Hasta Grupları Arasında Yatış Sürelerinin Dağılımı .....	36
Şekil 3. 3 Düzletilmiş Sodyum Düzeyi ile Yatış Süresi Korelasyon Grafiği.....	40

## KISALTMALAR

<b>6DYT</b>	6 Dakika Yürüme Testi
<b>A1AT</b>	Alfa-1 Antitripsinin
<b>AECOPD</b>	KOAH'ın Akut Alevlenmesi
<b>AF</b>	Atriyal Fibrilasyon
<b>AKOS</b>	Astım Koah Overlap Sendromu
<b>APACHE</b>	Akut Fizyoloji Ve Kronik Sağlık Hastalığı Sınıflandırma Sistemi
<b>BOLD</b>	Obstrüktif Akciğer Hastalıkları Yükü
<b>cAMP</b>	Siklik Adenosin Monofosfat
<b>CAT</b>	KOAH Değerlendirme Testi
<b>CCQ</b>	KOAH Kontrol Anketi
<b>CDC</b>	ABD Hastalık Kontrol Merkezleri
<b>CRP</b>	C reaktif protein
<b>CRQ</b>	Kronik Solunum Anketi
<b>DALY</b>	Engelliliğe Düzeltilmiş Yaşam Yılı
<b>DLCO</b>	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>FEV1</b>	Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesindeki Hacmi
<b>FVC</b>	Zorlu Vital Kapasiteye
<b>GOLD</b>	Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>HHIP</b>	Hedgehog İnteracting Protein
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>IKS</b>	İnhale Kortikosteroidler
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı

<b>KCO</b>	Difüzyon Kapasitesinin Alvelar Volüme Oranı
<b>KKY</b>	Konjestif Kalp Yetmezliği
<b>KOAH</b>	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>LABA</b>	Uzun Etkili Beta-Agonist
<b>LAMA</b>	Uzun Etkili Muskarinik Antagonist
<b>MMP12</b>	Matrix Metalloproteiaz 12
<b>mMRC</b>	Modifiye İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi Anket
<b>NIMV</b>	Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon
<b>PaO2</b>	Parsiyel arteryel Oksijen Basıncı
<b>PSI</b>	Pnömoni Şiddet İndeksi
<b>PY</b>	Kişi-Yıl
<b>RV</b>	Rezidüel Volüm
<b>SaO2</b>	Arteryel Oksijen Saturasyonu
<b>SGRQ</b>	St. George Solunum Anketi
<b>TAK</b>	Total Akciğer Kapasitesi
<b>TGF-β</b>	Transforming growth factor β
<b>USOT</b>	Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
<b>VA</b>	Alveolar Volümün
<b>VAS</b>	Vizüel Analog Scala
<b>YÇBT</b>	Yüksek Çözünürlüklü Toraks Bilgisayarlı Tomografi
<b>SFT</b>	Solunum Fonksiyon Testleri
<b>SAMA</b>	Kısa Etkili Muskarinik Antagonist
<b>SD</b>	Serbestlik Derecesi
<b>mEq/L</b>	Miliekivalan/Litre
<b>mg/dL</b>	Miligram/Desilitre
<b>SABA</b>	Kısa Etkili Beta-2 Agonist

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), yavaş ilerleyen ve obstrüktif bir solunum patterni ile karakterize kronik bir solunum hastalığıdır. Bu solunum bozukluğu genellikle geri dönüşümsüz olup, genellikle tütün içimi ile ilişkilidir ve kronik solunum yetmezliğine neden olabilir (1). KOAH'nin akut alevlenmeleri, hastanın solunum semptomlarından nefes darlığı, öksürük ve/veya balgamın, günlük değişimlerden daha fazla kötüleşmesiyle karakterizedir. Şiddetine bağlı olarak KOAH alevlenmesi, ayaktan tedavi edilebilir veya şiddetli ise hastaneye yatış gerektirebilir (2).

Hiponatremi, hastanede yatan hastalar arasında eşlik eden hastalıkların varlığında en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Hiponatremi, kalp yetmezliği, koroner sendrom, karaciğer sirozu, kronik böbrek hastalığı ve felç gibi çeşitli hastalıklarda kötü prognozun bir göstergesidir (3).

Çalışmamızdaki amacımız; KOAH alevlenme tanısı ile servisimizde takip edilen ve beraberinde hiponatremisi olan hastalarda, hiponatreminin hastalığın prognozuna etkisini incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KOAH'ın tanımı

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), yavaş ilerleyen ve obstrüktif bir solunum patterni ile karakterize kronik bir solunum hastalığıdır. Bu solunum bozukluğu genellikle geri dönüşümsüz olup, genellikle tütün içimi ile ilişkilidir ve kronik solunum yetmezliğine neden olabilir (1). Çoğu hastalıkta olduğu gibi, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) tanımı zamanla evrim geçirmiştir, son olarak Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) tarafından 2022 yılında yeniden şu şekilde düzenlenmiştir: "KOAH, kalıcı solunum semptomları ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize edilen, yaygın, önlenilebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır; bu kısıtlama, genellikle zararlı parçacıklara veya gazlara maruziyetten kaynaklanan hava yolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlıdır ve anormal akciğer gelişimi gibi ev sahibi faktörlerden etkilenir. Önemli eşlik eden hastalıklar morbidite ve mortalite üzerinde etkili olabilir." Ancak, KOAH'ın patogenezi ve tedavisi üzerine uzun yıllar süren araştırmalara ve birkaç yararlı farmakolojik ve terapötik müdahalenin geliştirilmesine rağmen, tıbbi toplum, KOAH'ın morbidite ve mortalitesini koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay ve belirli kanserler gibi diğer önemli bulaşıcı olmayan hastalıklarda olduğu gibi aynı derecede azaltma konusunda başarısız olmuştur. Bunun nedenleri arasında pek çok faktör sayılabilir, hava yolları, akciğer damarları ve akciğer parankiminde heterojen etkileri olan karmaşık doğası ve akut alevlenmelerin dinamik etkisi bulunabilir (4).

Dünyada genel olarak morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri olan KOAH'ın ilerleyen yıllarda daha sık görülmesi beklenmektedir. Sosyoekonomik açıdan getirdiği zorluk giderek artmaktadır. Şu ana kadar bilinen en önemli risk faktörü sigara kullanımı olsa da sigara içmeyen kişilerde de kronik hava akımı kısıtlanması gelişebiliyor olması bunun sigaranın tek risk faktörü olmadığını düşündürmektedir (5).

Yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde KOAH çoğu zaman sigara dumanı maruziyeti sebebiyle gelişse de dünyada iç ve dış hava kirliliği, sigara dumanı maruziyeti ile eşit hatta daha yüksek risk olarak kabul edilebilir. KOAH oldukça sık görülür ve birçok ülkede bulaştırıcılığı olmadığı halde sıklığı artan tek ölüm nedenidir. Uzun bir zaman içerisinde gelişir, tetikleyici faktörler tamamen kaldırılrsa bile ilerleyebilir (6).

Küçük havayolu hastalığı ve parankimal harabiyet nedeniyle oluşan amfizemin, seviyesi hastadan hastaya değişmekle birlikte, neden olduğu kronik hava akımı kısıtlanması KOAH'ta karakteristik bir bulgudur(7).

Kronik havayolu inflamasyonunun neden olduğu küçük hava yollarında obstruksiyon ve akciğer parankiminde harabiyete sebep olan yapısal bozukluklar sonucunda elastik recoil azalır. Küçük hava yolunda meydana gelen bu olay mukosilyer fonksiyonlarda kayba ve hava akışında kısıtlılığa sebep olur. Akımda oluşan kısıtlılık çoğunlukla spirometre ile değerlendirilir(8). Spirometrik testi normal olan bireylerde de solunumsal semptomlar olabilir ve aynı zamanda amfizem, hava hapsi, havayolu duvarında kalınlaşma spirometrik incelemede kısıtlılık olmasa dahi olabilir(9).

## **2.2. KOAH'ın Epidemiyolojisi**

Dünya'da mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden biri olan KOAH'ın ilerleyen zamanlarda daha sık görülmesi beklenmektedir. Sosyoekonomik açıdan getirdiği maliyet giderek artmaktadır. KOAH zararlı partikül ve gazlara uzun süreli maruziyet, genetik, hava yolunun aşırı duyarlılığı ile çocukluk çağında yetersiz akciğer gelişimi gibi birçok durumun etkilediği bir hastalık olarak değerlendirilmektedir(8).

KOAH prevalansı ile alakalı veriler kullanılmış olan anket yöntemleri ve tanı kriterlerindeki değişkenlikler sebebiyle büyük ölçüde farklılık gösterir. Pek çok prevalans çalışmasında KOAH'ın semptomlar ve spirometrik testlerin kombinasyonu ile beraber değil, sadece spirometri ile yapılmıştır. Tek başına hastanın anemnezine dayanan "doktor tarafından tanı konulmuş KOAH prevalansı" çok düşüktür ve pek çok ulusal veride %6'dan daha azdır(10). Hasta anemnezine dayanan bu oranın diğer prevalans çalışmalarına kıyasla düşük olması büyük olasılıkla henüz tanı konulmamış hastaların olması ya da KOAH olduğunu bilmeyen hastaların olması sebebiyledir.

Obstrüktif Akciğer Hastalıkları Yüğü (BOLD) programı, 40 yaş ve 40 yaşın üzerindeki popülasyonda KOAH prevalansını ve risk faktörlerini gözlemlemek için 29 ülkede tamamlanmış olan 9 ülkede ise halen devam eden çalışmalar yapılmaktadır. BOLD çalışmasında anketler ve bununla birlikte bronkodilatör tedavi öncesi ve sonrası spirometrik testler içeren standart bir çalışma metodu kullanılmaktadır. BOLD çalışmasına göre KOAH evre 2 ve daha yüksek evrede olanların sıklığı, erkekler için %11.8, kadınlar için %8.5 ve genelde %10.1 olarak bulunmuştur. Ayrıca, hiç sigara içmemiş olanlar

arasındaki KOAH prevalansının % 3 ila 11 olarak bildirilmesi sigara dışında olan sebeplerin de büyük bir dikkatle araştırılması gerektiğini göstermektedir(11).

2017 yılında dünya çapında 544 milyon kronik respiratuar hastalığı olan hasta olduğu düşünülmektedir. KOAH yükü erkeklerde vakaların %55,1'ini ve kadınlarda %54,8'ini oluşturuyordu. KOAH insidansı 2015 yılında 174 milyonu ve dünya çapında KOAH nedeniyle yaklaşık 3,2 milyon ölüm meydana geldi. KOAH prevalansı, Avrupa'da 40 yaş üstü yetişkin nüfusun %15 ila %20'si arasında değişmektedir. 1990 ve 2004 yılları arasındaki 14 yıllık bir dönemde neredeyse 30 ülkede gerçekleştirilen çalışmalara dayanan karmaşık ve kapsamlı bir analizde, KOAH'ın gelişme ihtimali sigara içme geçmişi olan kişilerde daha yaygın olduğunu bulundu. Erkeklerle kadınlar arasında KOAH görülme sıklığında farklılık vardır. Rotterdam çalışmasında KOAH'ın genel insidans oranı (IR) 8,9/1000 kişi-yıl (PY) idi; IR erkeklerde (13,3/1000 PY) kadınlara göre (6,1/1000 PY) daha yüksekti. KOAH görülme sıklığı her iki cinsiyette de 45 yaşından itibaren artmaktadır. IR, halen sigara içenlerde ve daha önce sigara içmiş olanlarda hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksekti ve halen sigara içenlerde 19,7/1000 PY, eskiden sigara içmiş olanlarda 8,3/1000 PY ve hiç sigara içmeyenlerde 4,1/1000 PY(kişi-yıl)dı. Sigara içen erkeklerde KOAH'ın IR'si 15,0/1000 PY iken, sigara içen kadınlarda 8,6/1000 PY idi. IR hiç sigara içmeyen erkeklerde 6,0/1000 PY ve hiç sigara içmeyen kadınlarda 3,7/1000 PY idi. Sigara içme öyküsü olmayan KOAH hastalarının oranı kadınlarda %27,2 iken erkeklerde bu oran %7,3 oldu. Birlikte ele alındığında, erkeklerde ve sigara içenlerde KOAH insidansı daha yüksekti. Bununla birlikte, ölüm oranları ülkeden ülkeye değişmektedir: İsveç, İzlanda ve Norveç'te 100.000 nüfus başına 20'den az, Ukrayna ve Romanya'da ise 100.000 nüfus başına 80'den fazla olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere sigara içimindeki artışa bağlı olarak ölüm oranları da artmaktadır. Çin'de ölümlerin %12'sinden tütün sorumludur ve tahminler bu oranın 2030'da %33'e ulaşabileceğini göstermektedir. KOAH'ın sadece görülme sıklığı değil, aynı zamanda mortalitesi de erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ve 45 yaş üstü kişilerde yaşla birlikte artmaktadır. Çeşitli aşamalarda KOAH'ın varlığı, tehlike oranıyla tanımlanan aşağıdaki ölüm riskiyle ilişkilidir (12).

### **2.3. Morbidite ve Mortalite**

Son zamanlarda KOAH hastalarında uzun sürelerdeki mortalite oranı hakkında çeşitli çalışmalar rapolanmıştır. KOAH'ın akut alevlenmesi (AECOPD) nedeniyle hastaneye

yatırılan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, nispeten yüksek uzun vadeli mortalite rapor etmektedir. Bir çalışma, AECOPD nedeniyle başvuran hastalarda 1 yıllık mortalitenin %26,2 olduğunu, 5 yıllık mortalitenin ise %64,3 olduğunu bildirmiştir (13). AECOPD'lı hastaları da analiz eden benzer bir çalışmada, KOAH'ta uzun vadeli (yaklaşık 9 yıl) mortalitenin %79 olduğu gözlemlenmiştir (14). Nüfusa dayalı veya ayakta tedavi bazı çalışmalar, uzun vadeli KOAH mortalitesinin, yatan hasta bazı çalışmalara göre daha düşük olduğunu bildirmiştir. 65 yaş ve üzeri hastalarda yapılan bir çalışmada, 12 yıllık takip sonrasında KOAH mortalite oranının %56,9 olduğu bulunmuştur (15). Başka bir çalışma, KOAH'ın 7 yıllık kümülatif mortalitesinin, KOAH olmayan popülasyondaki %12,0'a kıyasla %34,0 olduğunu belirlemiştir (16). 65 ila 100 yaşları arasındaki bireylerde 5, 10 ve 15 yıllık KOAH mortalitesi sırasıyla %32, %62 ve %75 idi (17).

#### **2.4. Sosyoekonomik yük**

Global Burden of Disease çalışma ekibi, hastalıkla veya erken gelişen mortalite ile azalan yaşam süresinin, engel durumunun ciddiyetine göre Disability Adjusted Life Years (DALY- Engelliliğe Düzeltilmiş Yaşam Yılı) verileri oluşturmuştur. Bu verilere göre her yaş grubunda KOAH DALY nedenleri arasında 1990'da 11. Sırada yer alırken 2019 yılında 6. sıraya gelmiştir (18).

#### **2.5. Risk Faktörleri**

KOAH genel olarak sigara dumanı ve diğer risk faktörlerine olan duyarlılıkta büyük farklılığa neden olan genetik faktörlerle beraber çevresel faktörlerin etkileşimi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Nitekim benzer sürelerde sigara içme öyküsüne sahip iki kişiden sadece bir tanesinde KOAH gelişebilmesi, hastalığa genetik yatkınlıktaki farklılıklara veya onların yaşam sürelerine bağlıdır. KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri komplike olarak birbirleriyle ilişkilidir ve bu ilişkilerin anlaşılabilmesi için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (19). KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri tablo 1'de gösterilmiştir.

*Tablo 2. 1 Koah gelişimi ile ilgili risk faktörleri*

- Genler
- Partiküllere maruziyet
  - Tütün dumanı
  - Mesleki tozlar, organik ve inorganik
  - İç ortam hava kirliliği
  - Dış ortam hava kirliliği
- Akciğerin büyümesi ve gelişmesi
- Oksidatif stres
- Cinsiyet
- Yaş
- Solunumsal enfeksiyonlar
- Sosyoekonomik durum
- Beslenme
- Ek hastalıklar

### **2.5.1. Genler**

Tanımlanmış en fazla bilinen genetik faktör alfa-1 antitripsinin (A1AT) ağır kalıtsal yetmezliğidir. Alfa-1 antitripsin serin proteaz inhibisyonu yapan bir proteindir. Ana olarak karaciğerde üretilen bu proteinin asıl amacı akciğerlerde nötrofil elastazın proteolitik etkisini engellemektir. Yapılan araştırmalarda alfa-1 antitripsin eksikliğine neden olan mutasyonun en fazla SERPINA1 geninde olduğu anlaşılmıştır (20). Bununla birlikte matrix metalloproteaz 12 (MMP12) ve glutatyon S-transferazın da KOAH oluşumunda etkisi olduğu bilinmektedir (21). Bununla beraber birkaç genom ilişkilendirme çalışmasında alfa nikotinic asetilkolin reseptör, “hedhegod interacting protein (HHIP)” benzeri belirteçler KOAH ile ilişkilendirilse de bunların KOAH ile gerçekten ilişkili olup olmadıkları tam olarak bilinmemektedir (22-24).

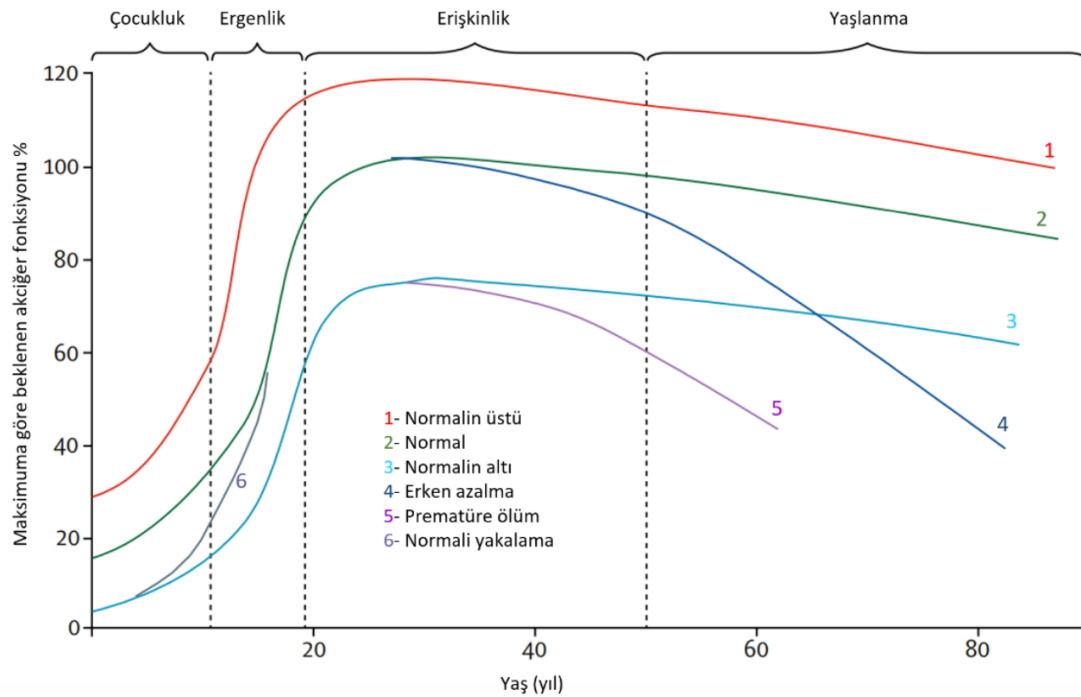
### **2.5.2. Yaş ve Cinsiyet**

Yaş KOAH için uzun zamandır bilinen bir risk faktörüdür lakin bu durumun ilerleyen yaşa bağlı mı yoksa yaşam boyunca artan çevresel maruziyet sebebiyle mi geliştiği net olarak bilinmemektedir (25). Cinsiyet ile alakalı bilgiler geçmişten bugüne değişim göstermekte olup daha önceden erkeklerde daha sık ve daha ölümcül seyrettiği bilinen KOAH'ın

günümüzde kadın ve erkeklerde eşit duruma geldiği görülmektedir. Bu durum sigara kullanımının kadınlarda da artmasından kaynaklanabilir (26).

### 2.5.3. Akciğerin Gelişimi

Gebelik ve doğum olayı ile çocukluk ve ergenlik çağındaki çevresel maruziyetler akciğer gelişmesi üzerine olumlu ya da olumsuz etkilerde bulunur (27). Gebelik ve doğumda akciğer büyüme ve gelişmesini etkileyebilecek herhangi bir olay, sonraki yıllarda KOAH gelişmesine neden olabilir. Örneğin, doğum ağırlığı ile spirometride zorlu ekspiryumun 1. saniyesindeki hacmi (FEV1) arasında ilişki saptanan bir metaanaliz bulunmaktadır (27). Birkaç çalışmada erken çocukluk dönemindeki akciğer enfeksiyonlarının akciğer gelişimi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu durumların en az yüksek miktarda sigara kullanımı kadar KOAH gelişiminde etkisi olduğu belirtilmektedir (27). Bir araştırmada KOAH'ın erken dönemde düşük akciğer fonksiyonu olanlarda daha kolay geliştiği gösterilmiştir (şekil 1-2) (28). Bununla beraber bazı yeni terimlerin tanımlanması ihtiyacı doğmuştur.



Şekil 2.1 Yaşam boyunca akciğerin potansiyel fonksiyonunun grafiği (28).

- Erken KOAH: KOAH hayatın erken dönemlerinde gelişmeye başlayabilir, fakat klinik belirtilerin oturması zaman alacaktır. Bu nedenle “erken” KOAH’ın tanımını yapmak zordur (19).
- Hafif KOAH: Bazı çalışmalar, erken hastalık tanımından farklı olarak “Hafif” KOAH terimini kullanmaktadır. Ancak hastaların hepsi erken erişkinlik döneminde aynı pik akciğer fonksiyonuna erişemeyebildiği için bu tabirin kullanılmaması önerilmektedir. Çünkü bazı hastalar hava kısıtlanmasının şiddeti açısından bakılacak olursa hiçbir zaman “hafif” hastalığa yakalanmayabilir (19).
- Gençlerde KOAH: Akciğer fonksiyonları 20-50 yaş arasında pik yaptığından bu yaş grubunda gelişen KOAH, gençlerde KOAH olarak tanımlanabilir. Bu gruba girmiş olan hastaların arasında genç dönemde pik akciğer fonksiyonuna erişmemiş olanlar ve/veya hızlı solunum fonksiyon kaybı olanlar da bulunabilmektedir (19).
- Pre-KOAH: Zaman içerisinde KOAH geliştirse ya da geliştirmese de hava akımı kısıtlılığı olmadan, ölçülebilir yapısal ve/veya fonksiyonel anormallikleri olan veya olmayan, solunumsal şikayetleri bulunan bireyleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Pre-KOAH tüm yaş gruplarında saptanabilir ve KOAH’a ilerleyebilir (19).

#### **2.5.4. Partiküllere Maruziyet**

Dünya genelinde, sigara kullanımının KOAH gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Sigara ile diğer tütün ürünlerinin kullanımı ve pasif içicilik de KOAH gelişimi için risk faktörüdür. Gebelikte sigara kullanımı, intrauterin dönemde fetüsün akciğer gelişimini ve büyümesini etkiler (29). Mesleki maruziyet sebebiyle organik ve organik olmayan tozlar, duman ve kimyasal maruziyeti bulunan kişilerin solunumsal semptomlarının oluşmasının, havayolu obstrüksiyonunun ve KOAH gelişme riskinin daha fazla olduğu kanıtlanmıştır (30). Bu maruziyetleri yaşadığını söyleyen kişilerin hastalık gelişme riski haricinde toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde daha fazla amfizem ve hava hapsi alanları bulunduğu saptanmıştır (31). Açık alanda bulunan veya iyi fonksiyon göstermeyen soba, tandır, ocak ve fırınlarda odun, tezek, tarım ürünü artıkları ve kömür yakımı, yüksek seviyede kapalı alanda hava kirliliğine neden olur (32).

Yemek yapmakta kullanılan yeni ve eski tip yakıtların gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda KOAH gelişmesine sebebiyet verdiğiyle alakalı birçok kanıt mevcuttur ve biyomas yerine biyogaz yakıtlarının kullanılması ve iç ortamdaki hava kirliliğinin düzeltilmesinin FEV1'deki düşüşü ve KOAH gelişme riskini azalttığı bulunmuştur (33).

### **2.5.5. Sosyoekonomik Durum ve Beslenme**

Sosyoekonomik seviyenin düşük olması, hava yolu obstrüksiyonu ve KOAH gelişimi ile bağlantılıdır (34). Beslenmenin yetersiz olması, çoğunlukla düşük ve orta gelirli ülkelerde hastalık yükünü arttırmaktadır. KOAH hastaları arasında kötü beslenme durumu kötü morbidite ile ilişkilendirilmiştir (35). Çoklu doymamış yağ asitleri inflamasyonu belirleyen diyet ürünleri olarak belirlenmiş; omega-3 ve omega-6 yağ asitlerine yönelik yapılan bir çalışmada omega-3 alımının artması KOAH morbiditesine daha olumlu sonuçlar verdiği fakat omega-6'da tamamen tersi olup daha düşük FEV1 değeri, nefes darlığı skorlamalarında düşme ve alevlenme sayısında artış geliştiği görülmüştür (36).

### **2.5.6. Havayolu Aşırı Duyarlılığı ve Astım**

Astım, değişken ve geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu ile giden kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır. Genellikle sık alevlenmeler ve ağır seyirli hastalık neticesinde dirençli hava akım kısıtlaması ve hızlı pulmoner fonksiyon kaybı meydana gelebilir. Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Çalışması verilerine göre çocukluk çağı astımı olan hastalarda normal hastalara göre KOAH gelişme riskinin 10 kat fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (31). Hava yolu duyarlılığı da ileri dönemde akciğer fonksiyon kaybında artış ve KOAH gelişmesi için önemli bir risk faktörü olup hava yolu duyarlılığı olanların KOAH nedeniyle ölüm riski daha fazla saptanmıştır (37).

### **2.5.7. Enfeksiyonlar**

Çocukluk çağında solunum sisteminde ağır enfeksiyon öyküsünün olması, erişkin çağda solunumsal semptomlarda artma ve azalmış akciğer fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (38). Tüberküloz enfeksiyonu ve insan immün yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonlarında da KOAH riski artmıştır (38, 39).

### **2.5.8. Kronik Bronşit**

Kronik bronşit, son 2 yıl içerisinde, her yılda 3 aydan fazla süre devam eden öksürük ve balgam ile seyreden, KOAH'ın bir fenotipi olarak kabul edilse de hava yolu kısıtlaması

olmadan da gelişebilen bir hastalıktır. Fletcher ve ark. tarafından yapılan çalışmada kronik bronşitin solunum fonksiyonlarında hızlı kayıp ile ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (40). Ancak zaman içerisinde devam eden araştırmalarda ise mukus sekresyonundaki artışın FEV1 değerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiş olup özellikle genç ve sigara tüketen erişkin bireylerde kronik bronşitin KOAH gelişme ihtimalini artırdığı, bununla beraber alevlenme sayısı ve şiddetinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (41).

## **2.6. KOAH Patogenezi**

Zararlı partikül ve gazların ihalasyon yoluyla akciğere alınması, akciğerlerde inflamasyona sebep olur. İnflamasyonun kronik hale gelmesi, akciğer parankiminde hasarlanmaya ve amfizem oluşumuna, ayrıca normal onarım ve savunma mekanizmalarında bozulmaya neden olur. Bu bozulma da küçük hava yollarında fibrozise neden olur. Bu değişiklikler sonucunda hava hapsi ve progresif hava akımı kısıtlılığı meydana gelir.

KOAH'ta bulunan patolojik değişiklikler, hava yollarında, akciğer parankimi ve vasküler yapılarda gözlenir (42). Kronik inflamasyon nedeniyle tekrarlayan hasar ve tamir mekanizmaları sonucu gelişen yapısal bozukluklar, artmış spesifik inflamatuar hücreler bu değişikliklere dahildir. Bu değişiklikler sigara tüketimi kesilse dahi devam etmekte olup hastalığın ağırlığı ile şiddetlenebilir.

Reaktif oksijen radikallerinin hasarlanması ve oksidatif strese maruziyet nedeniyle, küçük hava yolu harabiyeti, mukus salgısındaki değişiklikler, amfizem ve pulmoner mikrovasküler yatakta değişiklikler oluşur (43). Reaktif oksijen türevlerinin bazıları: süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve aralarında en tehlikelisi olan hidroksil radikalidir. Reaktif oksijen türevleri sigara, çevre kirliliği gibi dış nedenlerle ya da doğrudan endojen olarak oluşur ve aktifleşmiş inflamatuar hücrelerden (makrofaj, nötrofil gibi) salınır. Bağ dokusu komponentlerini yıkan proteazlar ve bunu önleyen antiproteazların denge bozukluğunun KOAH hastalarında saptandığı kanıtlanmıştır (43). Akciğer parankiminde elastinin bağ dokusu elemanları arasında önemli bir yere sahiptir. Elastinin proteazlar tarafından yıkılması, amfizem gelişmesinde çok büyük bir öneme sahiptir (44).

Akciğer makrofajları, inflamasyonu baskılayarak önemli bir immünregülatör göreve sahiptir (45), fakat aynı anda amfizem gelişme hızını artıran proteolitik enzimlerin asıl kaynağıdır (46). Pulmoner makrofajların sayısı sigara içmeye başladığında artış gösterir ve KOAH progresyonu ile artmaya devam eder (43). Sigara tüketimi ve KOAH'ın kendisi nedeniyle bu makrofajların bakterileri ve apoptotik yok etme yetenekleri azalır, bu duruma

efferositoz denir. Bu durum inflamasyonun ilerlemesinde büyük role sahiptir (44). Aynı zamanda sigara tüketimi, alveoler makrofajların immünregülatör etkisini de zedeleyerek, anti-inflamatuar mediatörleri salgılama özelliğini de azaltır (47) (Tablo 2.2).

*Tablo 2. 2 KOAH'ta bulunan patolojik değişiklikler (47).*

<p><b>Proksimal kıkırdak hava yolları (&gt;2 mm çapında)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Makrofaj ve CD8 T lenfositlerinin sayısında artış</li><li>• Az sayıda nötrofil ve eozinofil (nötrofiller hastalık ilerledikçe artar)</li><li>• Submukozal bronşiyal bez büyümesi ve goblet hücresi metaplazisi (aşırı mukus üretimi veya kronik bronşit ile sonuçlanır)</li><li>• Bronş bezlerine hücrel infiltrasyon (nötrofiller ve lenfositler)</li><li>• Hava yolu epitelyal skuamöz metaplazisi, siliyer fonksiyon bozukluğu, düz kas ve bağ dokusu hipertrofisi</li></ul> <p><b>Periferik hava yolları (kıkırdaklı olmayan hava yolları &lt;2 mm çap)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Makrofaj ve T lenfosit sayısında artış (CD8 &gt; CD4)</li><li>• B lenfositleri, lenfoid folikülleri ve fibroblast sayısında artış</li><li>• Az sayıda nötrofil veya eozinofil</li><li>• Erken evrede bronşiyolit</li><li>• Luminal ve inflamatuvar eksüdalar</li><li>• Goblet hücrelerinin ve skuamöz metaplazinin periferik hava yollarına patolojik yayılması</li><li>• İlerleyen hastalıkla birlikte peribronşiyal fibroz ve hava yolu daralması</li></ul> <p><b>Akciğer parankimi (respiratuvar bronşiyoller ve alveoller)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artan sayıda makrofaj ve CD8 T lenfositleri</li><li>• Epitel ve endotel hücrelerinin kaybindan dolayı alveolar duvar hasarı</li><li>• Amfizem gelişimi (terminal bronşiyollerin distalindeki hava boşluklarının anormal genişlemesi)</li><li>• Mikroskopik amfizematöz değişiklikler: Santrilobüler—respiratuvar bronşiyollerin dilatasyonu ve tahribatı (genellikle sigara içenlerde ve ağırlıklı olarak üst bölgelerde bulunur) Panasiner tahribat (genellikle <math>\alpha_1</math> antitripsin eksikliğinde bulunur ve alt bölgelerde daha sık görülür)</li><li>• Makroskopik amfizematöz değişiklikler: Mikroskopik değişiklikler bül oluşumuna doğru ilerler (çapı &gt; 1 cm olan amfizematöz hava sahası olarak tanımlanır)</li></ul> <p><b>Pulmoner damar sistemi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Makrofaj ve T lenfosit sayısında artış</li><li>• Erken değişiklikler—İntimal kalınlaşma, endotel disfonksiyonu</li><li>• Geç değişiklikler—Vasküler düz kas hipertrofisi, kollajen birikimi, kılcal yatağın tahribatı, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimi</li></ul>
---

KOAH patogenezinde birçok inflamatuvar mediyatör bulunmaktadır bunlar arasında; Makrofajlar, nötrofiller ve epitelyal hücreler tarafından salınan, nötrofil ve T hücre uyarıcı olan Lökotrien B4, Makrofajlar ve epitelyal hücreler tarafından üretilen CXC kemokinleri olan interlökin 8 ve büyüme ile ilişkili onkogen  $\alpha$  gibi kemotaktik faktörler (Bu faktörler dolaşımdan hücreleri dokuya yönlendirir ve proinflamatuvar yanıtlarını artırır),

Tümör nekroz faktörü  $\alpha$  ve interlökinler  $1\beta$  ve  $6$  gibi proinflamatuvar sitokinler, Transforming growth factor  $\beta$ (TGF- $\beta$ ) gibi büyüme faktörleri (doğrudan veya başka bir sitokin olan bağ dokusu büyüme faktörünün salınımı aracılığıyla hava yollarında fibrozise neden olabilir) bulunmaktadır (47).

Sigara dumanı, nötrofilleri ve CD8 hücrelerini dolaşımdan toplayan kemotaktik faktörleri serbest bırakmak için makrofajları ve epitel hücrelerini aktive eder. Bu hücreler fibroblastları aktive eden faktörleri serbest bırakır, bu da anormal onarım süreçlerine ve bronşiyol fibrozisine neden olur (47).

KOAH hastalarının akciğerlerinde oksidatif stres artar ve inflamatuvar hücrelerin reaktif oksijen türlerini üretmesine bağlı olarak sigara bırakıldığında da devam eder. KOAH'taki inflamatuvar mekanizmaların çoğunu harekete geçirir ve hava yolu epitel hücrelerinden C gibi profibrotik araçların salınması için bir uyarıcıdır. Hava yolu epitel hücreleri birçok profibrotik medyatör salgılayabilir. Küçük hava yollarında TGF- $\beta$  ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir ve KOAH hastalarında peribronşial fibrozisin temel mekanizmasının bu şekilde olduğu tahmin edilmektedir (48).

KOAH'ta telomer kısalması olduğunu gösteren geniş ölçekli çalışmalar mevcuttur. Bir prospektif çalışma, KOAH hastalarında hızlanmış telomer kısalması ile pulmoner gaz değişiminin ilerleyici kötüleşmesi, akciğer hiperinflasyonu ve ekstrapulmoner etkilenme arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Üstelik bu gözlem süresi boyunca telomerlerin sürekli olarak kısalması tüm nedenlere bağlı ölüm riskini artırmaktadır (49).

### **2.6.1. Patofizyoloji**

KOAH'ta bulunan patolojik değişiklikler fizyolojik anormalliklere neden olur. Bunlar; aşırı mukus salgısı ve siliyer fonksiyon bozukluğu, hava yolu obstrüksiyonu ve hiperinflasyon, gaz değişimi anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkilerdir.

### **2.6.2. Aşırı Mukus Salgısı**

Aşırı mukus salgısı kronik produktif öksürüğe neden olur. Bu, kronik bronşitin karakteristiğidir ancak mutlaka hava akımı obstrüksiyonuyla ilişkili değildir ve KOAH'lı hastaların hepsinde semptomatik aşırı mukus salgısı görülmez. Aşırı sekresyon, skuamöz metaplaziye, goblet hücrelerinin sayısının artmasına ve zararlı partiküller ve gazların neden olduğu kronik irritasyona yanıt olarak bronşiyal submukozal bezlerin boyutunun artmasına

bağlıdır. Siliyer disfonksiyon, epitel hücrelerinin skuamöz metaplazisinden kaynaklanır ve anormal mukosiliyer yürüyen merdiven ve balgam çıkarmada zorlukla sonuçlanır (47).

### **2.6.3. Hava Yolu Obstruksiyonu**

Hava yolu obstruksiyonunun ana bölgesi çapı < 2 mm olan küçük iletken hava yollarında meydana gelir. Bunun nedeni inflamasyon, daralma (hava yolunun yeniden şekillenmesi) ve küçük hava yollarındaki iltihabi eksüdalardır. Hava akımı obstrüksiyonuna katkıda bulunan diğer faktörler arasında akciğer elastik geri recolin kaybı (alveol duvarlarının tahrip olması nedeniyle) ve alveol desteğinin (alveol bağlantılarından) tahrip edilmesi yer alır. Hava yolu obstruksiyonu, ekspirasyon sırasında giderek havayı hapsederek istirahatte hiperinflasyona ve egzersiz sırasında dinamik hiperinflasyona neden olur. Hiperinflasyon, egzersiz sırasında inspiratuar kapasiteyi ve dolayısıyla fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Bu özellikler KOAH'a özgü nefes darlığı ve sınırlı egzersiz kapasitesiyle sonuçlanır. KOAH'ta hava akımı tıkanıklığı en iyi spirometri ile ölçülür ve tanısı için bir ön koşuldur (47).

### **2.6.4. Gaz Değişimi Anormallikleri**

Gaz değişimi anormallikleri ilerlemiş hastalıkta ortaya çıkar ve hiperkapni ile birlikte veya hiperkapni olmaksızın arteriyel hipoksemi ile karakterizedir. KOAH'ta bulunan anatomik değişikliklere bağlı olarak ventilasyonun anormal dağılımı: perfüzyon oranları, anormal gaz değişiminin ana mekanizmasıdır. Alveol hacminin litresi başına karbon monoksit difüzyon kapasitesindeki bozulmanın boyutu, amfizemin ciddiyeti ile ilişkilidir (47).

### **2.6.5. Pulmoner Hipertansiyon**

KOAH'ın son evrelerinde, şiddetli gaz değişimi anormallikleri sırasında gelişir. Katkıda bulunan faktörler arasında pulmoner arter daralması (hipoksinin bir sonucu olarak), endotel disfonksiyonu, pulmoner arterlerin yeniden şekillenmesi (düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi) ve pulmoner kapiller yatağın tahribatı yer alır. Pulmoner arteriyollerdeki yapısal değişiklikler, kalıcı pulmoner hipertansiyon ve sağ ventriküler hipertrofiye veya genişleme ve fonksiyon bozukluğuna (kor pulmonale) neden olur (47).

## **2.7. KOAH'ın Sistemik Etkileri**

Sistemik inflamasyon ve iskelet kası kaybı, hastaların egzersiz kapasitesinin sınırlanmasına katkıda bulunur ve hava akımı obstrüksiyonunun derecesine bakılmaksızın prognozu

kötüleştirir. Hastalarda ayrıca C reaktif protein(CRP)'deki artışla ilişkili olan kardiyovasküler hastalık riskinde artış vardır (47)(Tablo 2.3).

*Tablo 2. 3 KOAH'ın sistemik özellikleri*

- İskelet kası kaybı ve kullanılmama atrofisi
- Artan kardiyovasküler hastalık riski (artmış C reaktif protein konsantrasyonu ile ilişkili)
- Normokromik normositik anemi
- İkincil polisitemi
- Osteoporoz
- Depresyon ve anksiyete
- Kaşeksi

## **2.8. Semptomlar**

KOAH'ın erken dönemindeki hastalar asemptomatik seyredebilir (50). Hastalığın ilerlemesi ile semptomların ortaya çıkışı görülür. En sık görülen semptomlar arasında nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma bulunmaktadır.

### **2.8.1. Nefes darlığı**

KOAH'ın en belirgin semptomu kronik ve progresif nefes darlığıdır. Hastaşığın erken evrelerinde, nefes darlığı sadece eforla hissedilebilir ve hastalar bu şikayetlerini diğer nedenlere bağlayabilir. Ayrıca dispneyi önlemek amacıyla günlük rutin işlerini değiştirebilir. Bu sebeple hastalık sessiz şekilde ilerleyebilmektedir (51). Sonuç olarak hastalık ilerlemesi ile dispne günlük aktivitelerde bile görülmeye başlar. KOAH hastaları, nefes darlığı hissini tipik olarak nefes alma eforunda artış, hava açlığı, göğüste ağırlık hissi olarak anlatmaktadır. KOAH'taki nefes darlığı mekanizması çok etkenli olsa da eforla ilişkili hava hapsi, yani dinamik hiperinflasyon, pekçok önemli mekanizmadan birtanesidir (52).

### **2.8.2. Öksürük**

Kronik öksürük, en sık görülen KOAH semptomudur. Ancak pekçok nedene bağlanabildiğinden ilk başta önemsenmemektedir. KOAH'taki öksürük ilk başlarda tek tük olsa da hastalığın progresyon göstermesi ile neredeyse her gün görülmeye başlar. Bu öksürük balgamlı ya da balgamsız olabilir. Sigara içicilerinde ve sigaranın bırakıldığı zamanlarda öksürü ile beraber balgam görülmektedir (53). Bazı hastalarda, belirgin hava yolu obstruksiyonu olmasına rağmen öksürük bulunmayabilir (19). Kronik öksürüğün ayırıcı tanısında astım, akciğer kanseri, akciğer tüberkülozu, bronşektazi, sol kalp yetmezliği, intersitisyel akciğer hastalıkları, kistik fibrozis, kronik alerjik rinit, post nazal akıntı sendromu, üst hava yolu öksürük sendromu, gastroözofageal reflü hastalığı, ilaçlar ve idiopatik durumlar mutlaka düşünülmelidir.

### **2.8.3. Balgam**

Hastalar balgam çıkardığında, çoğunlukla mukoid, açık beyaz görüntüde ve alevlenmelerle beraber daha pürülan olma meyilindedir.. Pürülan balgam, inflamatuvar mediatör miktarında artış veya bakteriyel enfeksiyon bulgusu olabilir (54).

### **2.9. Tanı**

Doğru bir teşhis, hekime en uygun tedavi stratejisini belirleme konusunda yol gösterir. Özellikle KOAH ve AKOS'ta semptomların değerlendirilmesi doğru tanıya ulaşmak için çok önemlidir.

Nefes darlığı yaşlanmaya bağlanabileceğinden ve öksürük ve balgam üretimi sigara içmenin bir sonucu olarak değerlendirilebileceğinden, birçok KOAH hastası tanı öncesinde semptomlarının bir hastalığa bağlı olduğunu fark edemeyebilir. Doğru bir teşhis, hastaların KOAH'lı olduklarını kabul etmelerine, yaşam tarzlarını değiştirmek ve semptomlarını yönetmeye yardımcı olmak için harekete geçmelerine yardımcı olabilir (55).

KOAH tanısı ve tedavisine yönelik en son Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) stratejisine göre, nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam çıkarma semptomları ve risk faktörleri öyküsü olan her hastada KOAH tanısı düşünülmelidir. KOAH için (özellikle tütün içimi). KOAH'ın tanımlayıcı ancak patognomonik bir özelliği olmayan, kalıcı hava akışı sınırlamasının varlığını doğrulamak için spirometri zorunludur (19).

### **2.9.1. FEV1**

Kalıcı hava akışı sınırlamasının standart tanısı olarak tanımı, bronkodilatatör sonrası 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin zorlu vital kapasiteye (FEV1/FVC) oranının  $< 0,7$  olmasıdır (19). Ancak bu tanım, genç hastalarda KOAH'ın varlığını olduğundan az tahmin edecek ve hava akımı kısıtlılığının sadece ilerleyen yaşın bir sonucu olabileceği için yaşlı hastalardaki varlığını olduğundan fazla tahmin edecektir (56, 57). Bu özellikle hafif hastalık için geçerlidir; örneğin yaşları  $>65$  olan ve airflow kısıtlaması için GOLD 1 kriterlerini karşılayan hastaların %75'inin FEV1/FVC değerleri, sağlıklı yaşa ve ırka göre normal aralıkta bulunmuştur (57). "Normal" in alt sınırının belirlenmesi büyük ölçüde referans popülasyonuna bağlıdır ve boylamsal çalışmalarda doğrulanmamıştır. Bu nedenle, basitliği ve birçok çalışmada geçerliliği nedeniyle, sabit FEV1/FVC oranı klinik durum için tanı kriteri olarak kalırken, epidemiyolojik çalışmalarda normalin alt sınırının kullanılması savunulmaktadır.

### **2.9.2. Akciğer Hacimleri**

Vücut Pletismografisi Total akciğer kapasitesi (TAK) ve rezidüel volüm(RV) ölçümleri yaparak KOAH tanısında yardımcı olarak kullanılabilir. KOAH hastalarında amfizem varlığında, elastik recoil kaybı ile hiperinflasyon var ise Total akciğer kapasitesinde artış izlenir. Rezidüel volüm, TAK'ye kıyasla daha fazla artış göstermektedir. Bu sebeple hastaların vital kapasitesinde azalma izlenebilir (58).

### **2.9.3. Difüzyon Kapasitesi**

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), alveol boşluklarından kapiller alana karbonmonoksitin difüzyonunu ölçmek için kullanılan bir testtir. Alveolo-kapiller yataktaki bozukluklarda azalacağı bilinmektedir. Amfizem, anemi, pulmoner fibrozis, pulmoner vasküler hastalıklar, pulmoner embolide azalması beklenir. Amfizemli hastalarda ölü boşluk artacağından alveolar volümün (VA) artması beklenir ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinin alveolar volüme oranının(KCO) azalması beklenir (59).

### **2.9.4. Egzersiz testleri**

KOAH hastalarında 6 dakika yürüme testi (6DYT) hastanın oksijenizasyonunu ve egzersiz kapasitesini gösteren ucuz ve basit bir testtir. KOAH hastalarının takibinde daha çok kullanılan bir testtir. Mortaliteyi gösterebilen BODE indeksinin bir parçasıdır (60).

### 2.9.5. Arter Kan Gazı Değerlendirmesi

Hafif ve orta dereceli hastalarda pulse oksimetre ile saturasyon ölçümü yeterli gelmektedir. Ağır KOAH ve alevlenmelerde arter kan gazı olası hipoksemi ve hiperkapniyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Periferik arteriyel saturasyonu %92'nin altında olan hastalardan arter kan gazı incelemesi yapılması önerilmektedir (19). Hastalığın erken evrelerinde hiperkapni olmadan hipoksemi sık gözlenen bulgudur. Özellikle FEV1'in 1 litrenin altına düşmesi halinde ve ağır KOAH'ta hiperkapni görülme ihtimali artar (5).

### 2.9.6. Radyoloji

Obstrüktif akciğer hastalıkları, amfizem, büyük hava yolu anormallikleri ve küçük hava yolu anormallikleri gibi çeşitli patolojik bulgularla ilişkili olabilir. Bu bulguları göstermede düz radyograflerin faydası sınırlıdır, ancak obstrüktif akciğer hastalığının varlığı sıklıkla artan akciğer hacimleri, büyük akciğer tahribatı (amfizem) veya büyük hava yolu anormallikleri varlığında çıkarılabilir. Ayrıca, bilinen bir hastalığı olan ve semptomlarının alevlendiği birçok hastada radyografler yararlı bilgi sağlayamayabilir. Bununla birlikte, hastalık komplikasyonlarının varlığını veya yokluğunu değerlendirmek için bu ortamda sıklıkla göğüs radyografleri alınır. YÇBT (Yüksek Çözünürlüklü Toraks BT), obstrüktif akciğer hastalığına bağlı morfolojik anormallikleri düz radyograflerden daha yüksek bir doğrulukla ortaya çıkarabilir. YÇBT, amfizemi, bronşektazi gibi büyük hava yolu anormalliklerini ve bronşiolektazi ve tomurcuk halindeki ağaç görünümü gibi küçük hava yolu anormalliklerini göstermede radyograflerden daha duyarlıdır (61).

### 2.9.7. Bulguların Değerlendirilmesi

Hastalığın tanısı koyulurken, bir yandan da alevlenme riski, hastalık derecesi, hastaneye yatış gibi durumları değerlendirebilmek için ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. FEV1 değeri obstrüksiyonun şiddetini sınıflamada kullanılır (tablo 2.4) (19).

Tablo 2. 4 Spirometriye Göre Obstrüksiyon Derecesinin Sınıflandırılması (19).

FEV1/FVC < 0,7 olan hastalarda		
FEV1 ≥ %80	Hafif	GOLD 1
%50 ≤ FEV1 < %80	Orta	GOLD 2
%30 ≤ FEV1 < %50	Ağır	GOLD 3
FEV1 < %30	Çok Ağır	GOLD 4

Tablo değerlendirilmesi aslında hastanın sağlık durumunu göstermede çok etkin bir rol alamamaktadır. Semptomların da değerlendirildiği daha geniş bir değerlendirme yapılması gerekmektedir (62).

### 2.9.8. Semptomların Değerlendirilmesi

Modifiye İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi (mMRC) Anketi, nefes darlığının günlük hayattaki rutin yapılan aktivitelere etkisini ölçen basit ve etkili bir testtir (Tablo 2.5). Nefes darlığı dışında da hastanın semptomlarını değerlendiren başka testler de kullanılmaktadır. Kronik Solunum Anketi (CRQ) ve St. George Solunum Anketi (SGRQ) daha detaylı bilgi verse de günlük hayatta kullanımı sınırlıdır. Bunun yerine daha kolay olarak KOAH değerlendirme testi (CAT) ve KOAH kontrol anketi (CCQ) bulunmaktadır (Tablo 2.6). CAT skorundaki yükseklik, alevlenme sayısı ve hastane yatış süresinde artma ile bağlantılı olup KOAH'ın şiddeti ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (63).

Tablo 2. 5 Modifiye İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi (mMRC)

Dispne şiddeti	Açıklama
0-Dispne yok	Yalnızca yorucu aktivitelere nefes darlığı yaşarım
1-Hafif dispne	Yalnızca düz bir yerde hızlı hareket ederken veya hafif yokuş çıkarken sıkıntı yaşarım
2-Orta şiddetli dispne	Nefes darlığı nedeniyle yaşlılarımdan daha yavaş yürürüm ya da düz bir zeminde normal yürüme hızında yürürken nefes almak için durmam gerekir
3-Şiddetli dispne	100 metre kadar veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefes almak için dururum
4- Çok şiddetli dispne	Evden dışarı çıktığımda nefes nefese kalırım veya giyinip soyunurken nefessiz kalırım

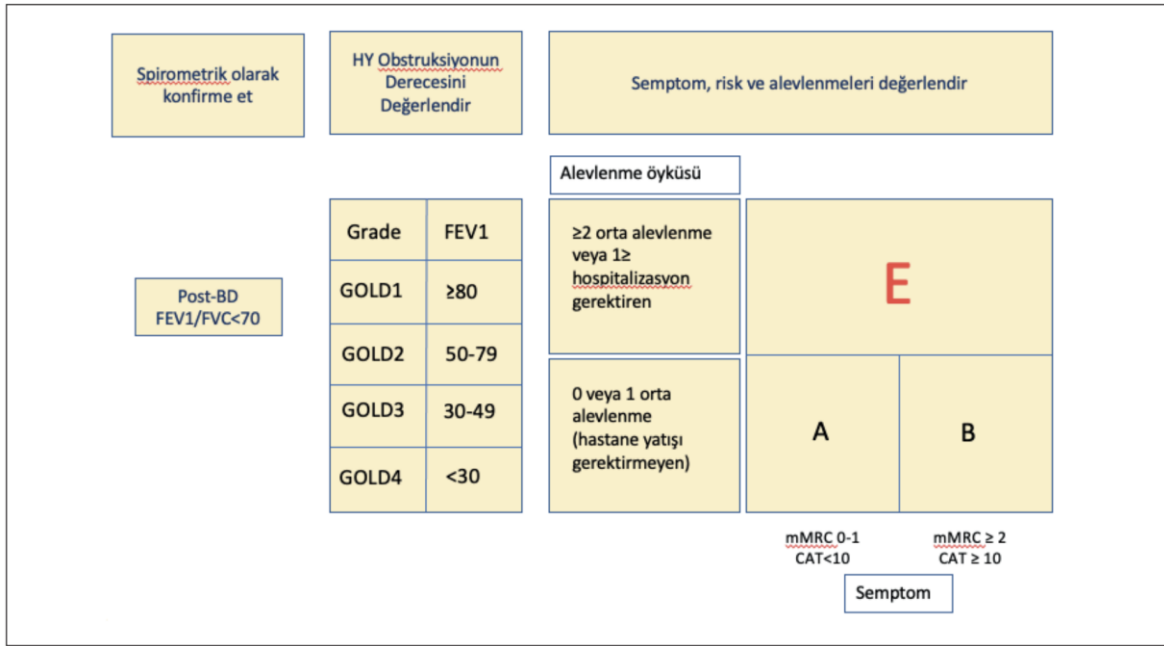
Tablo 2. 6 KOAH değerlendirme testi (CAT)

KOAH Değerlendirme Testi (CAT)			Skor
Hiç öksürmüyorum	① ① ② ③ ④ ⑤	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam yok	① ① ② ③ ④ ⑤	Akciğerlerim tamamen balgam dolu	
Göğüste sıkışma hissim hiç olmaz	① ① ② ③ ④ ⑤	Göğsümde sürekli sıkışma hissi var	
Yokuş veya 1 kat merdiven çıktığımda nefes darlığı olmaz	① ① ② ③ ④ ⑤	Yokuş veya 1 kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	① ① ② ③ ④ ⑤	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğer durumuma rağmen evden çıkmakta tereddüt etmiyorum	① ① ② ③ ④ ⑤	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden çıkmaya çekiniyorum	
Rahat uyuyorum	① ① ② ③ ④ ⑤	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok enerjik hissediyorum	① ① ② ③ ④ ⑤	Kendimi hiç enerjik hissetmiyorum	
Toplam Skor			

### 2.9.9. Kombine Değerlendirme

GOLD 2022’de yer alan ABCD değerlendirme şeması; GOLD 2023’te semptomların derecesinden bağımsız olarak alevlenmelerin klinik önemini vurgulamış ve semptom ve alevlenme riskinin kişiselleştirilmiş değerlendirmesine göre KOAH’da farmakolojik tedavi başlama önerisi ABE şemasına revize edilmiştir (Şekil 2.2) (19).

GOLD rehberinde hastanın havayolu kısıtlamasını FEV1 değerine göre, semptomların değerlendirilmesini ise mMRC veya CAT skorlamasına göre yapılmaktadır. Bu değerlendirmeler ışığında hastanın alevlenme riski, tedavi planı ve takip aralıkları planlanmaktadır (19).



Şekil 2. 2 Koah Birleşik Evreleme

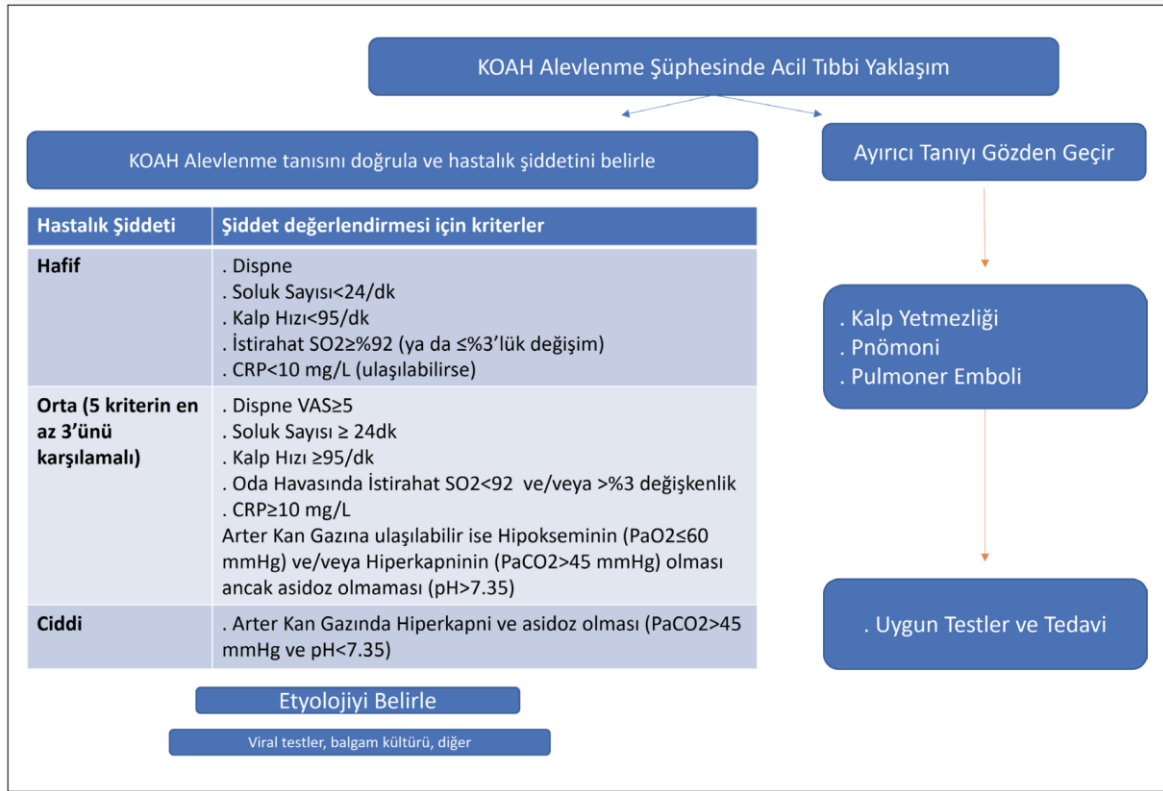
## 2.10. Alevlenmelerin değerlendirilmesi

2022 yılı GOLD raporunda KOAH Alevlenmesi ek tedavi gerektiren solunum semptomlarının akut kötüleşmesi olarak tanımlanmakta idi. GOLD 2023 raporunda alevlenme; enfeksiyon, hava kirliliği ya da başka bir maruziyetle lokal ve sistemik enflamasyon artışı sonucu takipne ve/veya taşikardinin de eşlik edebildiği öksürük, balgam ve/veya nefes darlığı semptomlarının son 14 gün içinde kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır.

Alevlenme semptomları KOAH'a spesifik olmadığı için ayırıcı tanıda pnömoni, kalp yetmezliği ve pulmoner emboli unutulmamalıdır. Alevlenme tanı ve klinik değerlendirmesinde nefes darlığı düzeyindeki artış için Vizüel Analog Scala (VAS) kullanımı, diğer semptomlardaki değişimin (balgam volüm ve rengi) not edilmesi önerilmiştir. Hastanın klinik bulgularının (takipne, taşikardi olması, solunum distressi, yardımcı kas kullanımı) kayıt altına alınması önerilmiştir. Ayrıca alevlenme şiddeti uygun ek tetkikler ile (pulse oksimetri, arterial kan gazı ve CRP gibi) değerlendirilmeli, alevlenme etiyojisi de takip edilmelidir (viral, bakteriyel, çevresel etmenler) (19).

Bu sınıflamaya göre, alevlenme üç kategori altında tekrar değerlendirilmiştir, ancak beklenenin aksine, hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalar orta alevlenme kategorisine alınmıştır. Ağır alevlenme ise sadece hiperkapni ve asidozu olan hastaları kapsamaktadır. Bu tanım, birçok merkezin bugüne kadar benimsediği ve GOLD'un uzun

süredir referans aldığı sınıflamadan farklıdır. Bu nedenle, ROMA sınıflamasının (64) (Şekil 2.3) kabulünden önce validasyon çalışmasının yapılmasının önemi vurgulanmaktadır. Önceki çalışmalarda görülen ve yatış gerektiren alevlenmelerin çoğunlukla hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda mortalite artışı ile sonuçlanması, bu grubun (yatış gerektiren hipoksemik hastaların) orta alevlenme olarak tanımlanmasının sakıncalı olduğunu göstermektedir. Hafif, orta ve ağır alevlenme terimlerinin hangi sonuç parametresine göre tanımlandığı önemlidir. Örneğin, hafif alevlenme, yatış gerektirmeyen hafif klinik belirtileri olan (yeni alevlenme kriterlerinde daha iyi tanımlanmış) bir grubu tanımlamalıdır. Orta alevlenme ise, yatış gerektirse de gerektirmese de hastanın kliniğinin daha ağır olduğu (yeni kriterlerde daha iyi tanımlanmış) bir durumu ifade eder ve bu hastalar genellikle antibiyotik veya steroid tedavisi gerektirir. Orta alevlenmeyi ağır alevlenmeden ayıran en önemli faktör hipokseminin eklenmesidir. Bu durumda hasta ağır alevlenmiş kabul edilir ve hastaneye yatış endikasyonu doğar. Bu bağlamda, alevlenme şiddeti tablosunun revize edilmesi önerilmektedir. GOLD 2023 alevlenme tedavisi başlığı altında da solunum yetmezliği değerlendirilirken önceki versiyonlarda kullanılan “solunum yetmezliği yok, solunum yetmezliği var (hayatı tehdit etmiyor), solunum yetmezliği var (hayatı tehdit ediyor)” tanımlamaları kullanılmıştır. Bu sınıflama, hastaneye kabul edilen olguların ağırlık derecesi olarak önerilmiştir ve eski bir derlemeye dayanarak solunum yetmezliği kaynaklarına göre revize edilmelidir. “Solunum yetmezliği yok” denilen grup, oksijen tedavisi önerilen ancak oksijene yanıt vermiş ve hiperkapni gelişmemiş hastaları tanımlar. Bu sınıflama, klinik pratikle çelişir. Yatan hastaların sınıflaması ise, hastanın hiperkapni geliştirmesi ve Tip 2 solunum yetmezliği kriterlerine göre belirlenmiştir (66).



Şekil 2. 3 KOAH alevlenmesinde Roma Sınıflaması Önerisi

## 2.11. Tedavi

KOAH'lı birçok hasta kötü klinik kontrole sahiptir ve alevlenme ve ölüm riski altındadır. Bu hastaları tedavi etmenin temel amacı akciğer fonksiyonundaki azalmayı ve gelecekte alevlenmeleri önlemektir (64). Bronkodilatör ilaçlarla inhaler tedavisi en yaygın kullanılan tedavi olup semptom kontrolüne ve alevlenme ve ölüm riskinin azaltılmasına imkan verir, fakat bazı KOAH hastalarının inhale kortikosteroidlerle desteklenmesi gerkebilir (65). Hastaların çoğu inhaler ilaçları düzenli kullanmamakta, ve doğru teknikle inhalasyon yapmadığı için efektif fayda sağlayamamaktadır (66).

Pekçok inhaler cihaz çeşidi bulunmaktadır ve hastanın uyumuna göre tedavi planı oluşturulabilmektedir (27). IMPACT ve ETHOS çalışmaları KOAH'ın şiddetini belirlemede kullanılan destekleyici çalışmalardandır. (67, 68). Bu çalışmalar, ikili tedavilerin (uzun etkili beta-agonist (LABA) artı uzun etkili muskarinik antagonist (LAMA) birleşimi veya LABA artı inhale kortikosteroidler (IKS) kombinasyonu) tedavilerine yönelik yeni tedavi şemalarının düşülmesine neden oldu ve LABA/LAMA/IKS şeklinde üçlü tedavi planlanmasının önemini açığa çıkarttı.

### 2.11.1. Farmakolojik Tedavi

KOAH'ta inhaler tedavi tüm tedavi prensiplerinin temelini oluşturur. Uzun etkili beta agonistleri (LABA), uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA) ve kombinasyon bronkodilatörler (LABA/LAMA) dahil olmak üzere bronkodilatörler, birinci saniye zorlu ekspiryum hacminde (FEV1) artışa yol açar ve obstruktif hiperinflasyonda bir miktar azalmaya yol açarak alevlenme riskinin de azalmasına yol açar (69). Alevlenme sırasında anti-inflamatuvar mekanizma ve anti-viral mekanizmalar tedavi için uygun olduğu düşünülse de yeterli kanıt bulunamamıştır (70).

LABA veya LAMA Monoterapi olarak kullanımı, plaseboyla kıyaslandığında alevlenme sıklığında azalmaya neden olur (71, 72). LAMA'ların LABA'lara göre alevlenme sıklığını daha fazla azalttığı gösterilmiştir (73, 74). LAMA/LABA kombinasyonları, SPARK çalışmasında belirtildiği gibi LAMA'lara göre alevlenme sıklığını azaltmaktadır (75).

İKS kullanımının temel amacı alevlenmeleri azaltmaktır (76). Ayrıca eozinofil yüksekliği olan hastalarda daha fazla etkili olabileceğini gösteren pek çok çalışmalar mevcuttur. Bu yüzden KOAH'ın alt gruplarına göre kişiye özel tedavi planı oluşturmak daha etkili olacaktır (77).

İKS/LABA kombine preparatları, monoterapi LABA ile kıyaslandığında alevlenme sıklığını azaltır (78).LAMA monoterapisinde ise azaltır diyebilmek pek mümkün değildir. INSPIRE çalışmasında arada bir fark gözlemlenmemiştir (78). Bir çalışmada LABA/LAMA'nın, İKS/LABA'ya kıyasla alevlenme riskini %11 azalttığı gösterilmiştir (75).

Tek inhaler cihazda üçlü kombinasyonların olduğu preparatlar da artık günümüzde kullanılabilen olup, İKS/LAMA/LABA kombinasyonlarının diğer ikili preparatlara rağmen alevlenme sıklığı azalmayan hastalarda kullanılabilir. İKS duyarlılığı olan hastaları dikkatle ayırd edip endike olanlarda tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Eozinofil sayısı yüksek olan hastalarda İKS kullanımı ile alevlenmelerin sıklığının azaltıldığı ve kesildiği takdirde önemli bir artış gösterdiği bilinmektedir. Eozinofil kan düzeyi 300 ün altında olan hastalarda İKS kesilmesinin alevlenme sıklığı artışına etkisi yoktur (69).

GOLD rehberinde eozinofil sayısı 100'ün altında olanlara İKS önerilmemektedir. 100 ile 300 arasında olanlara ise yakından takip önerilmekte olup 300 üzerinde olduğu takdirde İKS başlanması önerilmiştir. Kan eozionfil sayısı 100'ün altında olan hastalarda

İKS yerine tedaviye ek olarak fosfodiesteraz inhibitörleri ya da makrolidler önerilmektedir (19).

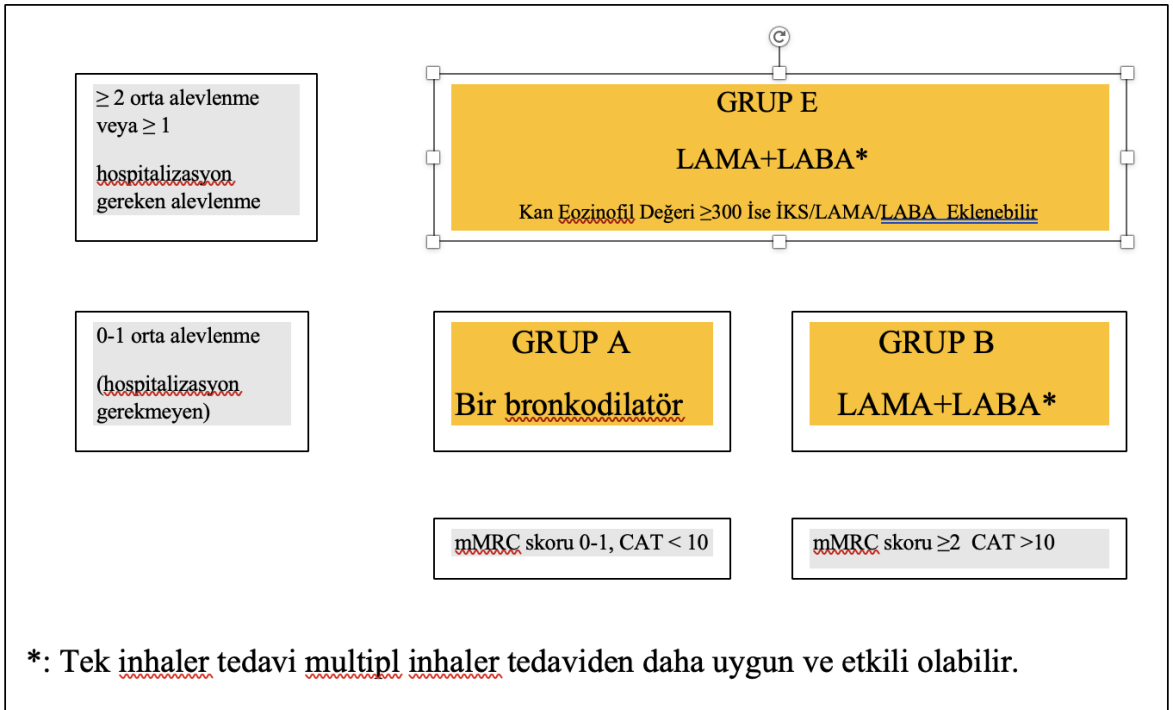
### 2.11.2. Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri pulmoner ve sistemik inflamasyonu baskılamaya yönelik KOAH'ta kullanılabilir. GOLD, potansiyel ek tedavi olarak roflumilast'ı önermektedir. Sık alevlenme geçiren hastalarda ve daha önce hastaneye yatışı olan hastalarda etkisi gösterilmiştir (79). Yan etki sıklığı nedeniyle pratikte kullanımı kısıtlı olup bu yan etkileri arasında gastrointestinal etkileri, kilo kaybı ve psikiyatrik bulgular yer almaktadır.

### 2.11.3. Metilksantinler

Metilksantinler, fosfodiesterazın non-selektif inhibitörüdür. Eser miktarda bronkodilatasyona sebep olur. Bronkodilatasyon ile birlikte inspirasyon kaslarında kontraktiliyeti artırır ve anti-inflamatuar etki sağlar. Yan etkileri arasında uykusuzluk, bulantı, kardiyak aritmiler, nöbet eşiğinde azalma bulunmakta olup rutin kullanımı çok tavsiye edilmemektedir. Hücre içi cAMP(siklik adenosin monofosfat)'yı artırıp etki göstermektedir ve en çok kullanılan preparatı Teofilin'dir (80).

GOLD rehberine göre 2023 yılından sonra evreleme değişmiş olup başlangıç KOAH tedavisi de yeni plana göre değişmiştir (Şekil 2.4)(19).



Şekil 2. 4 Başlangıç farmakolojik tedavi

#### **2.11.4. Stabil KOAH Hastasının Takip ve Yönetimi**

Hastalığın evresi belirlendikten sonra tedavi planı ile birlikte hastanın tedaviye uyumu, doğru teknikle inhaler kullanımı değerlendirilmelidir. Hastanın eğer tedavi ile ilgi uyumsuzluk ve yanıt görülememe durumu var ise cihaz değişimi, yeni kombinasyonlar, inhaler dışı tedaviler gündeme getirilmelidir .

Grup A hastalarının tamamında ilaçlar, nefes darlığına etkisine göre seçilmelidir. Tedavi başlangıcı olarak kısa veya uzun etkili bronkodilatör seçilebilir. Eğer hastalar neredeyse hiç nefes darlığı çekmiyorsa inhaler tedavi başlanmayabilir (19).

Eğer hastalar B Grubunda ise LAMA+LABA tedavisi önerilmektedir. Randomize kontrollü yürütülen bir çalışmada, B grubu hastalarda LAMA+LABA kombinasyonu tek başına LAMA kullanımına göre bazı progresyon göstergeleri açısından üstün bulunmuştur. Yan etkiler ve maliyet açısından da değerlendirilerek hastalara bu kombinasyon başlanabilir. LAMA+LABA seçiniminde sakınca görülüyorsa ise hastanın semptomlarına ve ilaç yan etkilerine bakılarak LAMA ya da LABA tercihi yapılabilir (19).

E grubunda olan hastalara ise LAMA+LABA başlangıç tedavisi önerilmektedir. GOLD 2023'ten itibaren eozinofil sayısının  $\geq 300$  hücre/ mL olması halinde 2022 önerilerindeki LABA+İKS'nin yerine LAMA+LABA+İKS tercih edilmesi önerilmiştir (19).

#### **2.11.5. Aşılama**

KOAH hastalarında alevlenme sıklığını azalttığı için influenza ve pnömokok aşuları önerilmektedir. Adolesan dönemde aşılanmamışsa ABD Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC) boğmaca, difteri, tetanoz aşılarını önermektedir. Eğer 50 yaş üstü KOAH hastası ise zona aşılması da GOLD raporunda önerilmektedir (19).

#### **2.11.6. Oksijen tedavisi**

KOAH hastalarının uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) kullanım endikasyonları arasında şunlar vardır:

1. Üç haftalık bir süreçte en az iki kere tespit edilen ; hiperkapni dışında, PaO<sub>2</sub>(Parsiyel arteryel Oksijen Basıncı) 'nin  $\leq 55$  mmHg veya SaO<sub>2</sub>(Arteryel Oksijen Saturasyonu)'nin  $\leq 88$  olması

2. PaO<sub>2</sub> 55-60 mmHg arasında olduğu durumlarda; pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği bulgularını gösteren periferik ödem veya polisitemi (hematokrit >%55) saptanması

USOT tedavisi SpO<sub>2</sub> %90'ın üzerinde olacak Şekilde L/dk miktarı belirlenmelidir. Hasta 3'er ay aralıklarla takip edilerek hipoksinin devam edip etmediğinin gözlemlenmesi, USOT ihtiyacının tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir (81).

### **2.11.7. Ventilatör desteği**

Çok ağır dereceli KOAH hastalarında non-invaziv mekanik ventilasyon kullanılması önerilmektedir. Özellikle gündüz hiperkapnisi olan aynı zamanda hastaneye yatış öyküsü olanlarda endikedir. Non-invaziv mekanik ventilasyonun Yoğun bakım yatış sürelerini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (82).

### **2.11.8. Bronkoskopi ve cerrahi**

Uygun medikal tedaviye rağmen hiperinflasyonu bulunan, yaygın amfizemi bulunan hastalarda volüm azaltıcı giriŐimsel iŐlemler (EndobronŐiyal tek yönlü valfler, akciğer coilleri veya termal ablasyon gibi) uygulanabilir. Bllectomi de büyük blleri olan hastada alternatif olarak düŐünülebilir. Akciğer nakli de çok Şiddetli KOAH hastalarında unutulmaması gereken cerrahi tedavi seçeneğidir (83).

### **2.11.9. Pulmoner Rehabilitasyon**

Semptomatik KOAH hastalarında hayat kalitesini artırabilmek için egzersiz, beslenme, sigaranın bırakılmasını içeren geniş bir pulmoner rehabilitasyon programına alınabilir (83).

## **2.12. KOAH Alevlenmeleri Tedavisi ve Yönetimi**

GOLD 2024 raporunda alevlenme; ‘enfeksiyon, hava kirliliği ya da başka bir maruziyetle lokal ve sistemik enflamasyon artışı sonucu takipne ve/veya taşikardinin de eşlik edebildiği öksürük, balgam ve/veya nefes darlığı semptomlarının son 14 gün içinde kötüleşmesi’ olarak tanımlanmaktadır (19).

Alevlenme tedavisindeki temel amaç, alevlenmenin etkisini en aza indirmek, solunum fonksiyonlarının kabını azaltmak, muhtemel komplikasyonların önüne geçmektir. Hastalığın Şiddeti değerlendirilerek ayaktan veya yatarak tedavi değerlendirilir (2).

Alevlenmeler genellikle 7 gün sürmektedir ancak kötü seyreden alevlenmelerde 8 haftalık tedavi sonrasında bile alevlenme öncesi duruma gelemeyen hastalar da gözlemlenmektedir. Alevlenmelerin kötü yönetimi solunum fonksiyon kaybına, kötü yaşam kalitesine, ve artmış küresel mali yüke neden olmaktadır (84).

### **2.12.1. Farmakolojik tedaviler**

Alevlenme yönetimine başlangıç tedavisinde kısa etkili inhale beta2-agonistler (SABA) ve kısa etkili inhale antikolinergiklerle (SAMA) birlikte veya tek başına kullanılmaları tavsiye edilmektedir (85). Kortikosteroidlerin alevlenme esnasında yaşanan akciğer fonksiyon kaybında azalmaya ve hastaya yatış süresinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Uygun doz olarak 40 mg prednisolon 5 gün boyunca verilmesi önerilmektedir (85). ERS rehberinde ise sistemik steroid tedavisinin 14 güne kadar verilebileceği belirtilmiştir. Oral tedavinin parenteral tedaviye göre belirgin üstünlük ya da farkının olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (86). Antibiyotik kullanımı alevlenmelerde tartışmalıdır. Pek çok çalışmada antibiyotik kullanımının alevlenmede mortaliteyi azalttığı yönünde görüş bildirilmiştir (84). Antibiyotik başlanması kararı verilirken alevlenme etkeni viral ya da bakteriyel olabileceğinden yanıt alınamama durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Başlangıç olarak aminopenisilin, makrolid ya da kinolon tercih edilebilir. Hastane kökenli enfeksiyon düşünülüyorsa tedaviye antipseudomonal ilaçlar eklenebilir (84).

### **2.12.2. Non-Farmakolojik Tedaviler**

Hastalara kan oksijen saturasyonunun %88-92 olacak şekilde oksijen tedavisi verilmesi öncelikli hedeftir. Ancak burada hastanın ihtiyacından fazla oksijen tedavisi verilmesi de solunum merkezini negatif yönde stimüle edebileceğinden ihtiyaçtan fazla oksijen tedavisi verilmesinden kaçınmak gerekir. İleri solunum yetmezliği olan hastalarda ventilatuar destek verilmesi esastır. NIMV(Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon) tercih edilebilir. Hava açlığını azaltmada ve hastanın hiperkarbisini düzeltmede etkilidir (85). İnvaziv mekanik ventilasyon ise NIMV tolere edemeyen ya da NIMV'e rağmen klinik yanıtı alınamayan hastalarda tercih edilir (85).

### **2.13. Hiponatremi**

Hiponatremi sıklıkla 135 mEq/L'nin altındaki değerler olarak tanımlanır (87). Hastane yatışı olan hastalarda, özellikle yaşlılar ve kadınlar arasında ve eşlik eden hastalıkların

bulunduğu durumlarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Hastaların hiponatremi derecesini sınıflandırılırken genelde düzeltilmiş sodyum değeri; 134-130 hafif dereceli, 129-120 orta dereceli, <120 ise ağır dereceli hiponatremi olarak kabul edilir (88). Prevalansı %8 ila %51 arasında değişmektedir ve çoğunlukla akut gelişen hastalığın komplikasyonu, kronik sistemik patolojilerin dekompanseasyonu veya hasta tedavi edilirken yapılan tedavilerin bir neticesi olarak görülür (89). Hiponatremi, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalıkları, karaciğer sirozu, kronik böbrek hastalığı ve serebrovasküler hastalıklarda aslında kötü prognozun bir belirtecidir (89). Hiponatremi, APACHE (Akut Fizyoloji Ve Kronik Sağlık Hastalığı Sınıflandırma Sistemi) ve PSI (Pnömoni Şiddet İndeksi) gibi değerlendirme parametrelerinde de yer alan bir laboratuvar bulgusudur. Fakat hiponatreminin mortalite üzerinde direkt etkisinin var olup olmaması veya bazı hastalarda şiddet belirteci olup olmadığı bilinmemektedir (90).

Hiponatremi belirtileri ve işaretleri hafif ve özgül olmayan (zayıflık veya mide bulantısı gibi) ile şiddetli ve yaşamı tehdit eden (nöbetler veya koma gibi) arasında değişir. Belirtilerin şiddeti, hiponatreminin gelişme hızına, süresine ve şiddetine bağlıdır. Hafif kronik hiponatremi, bilişsel bozulma, yürüyüş bozuklukları ve düşme ile kırık oranlarının artmasıyla ilişkilidir. Hiponatremi, osteoporozun ikincil bir nedenidir. Hastaları değerlendirirken, klinisyenler onları sıvı hacmi durumlarına göre kategorize etmelidir (hipovolemik hiponatremi, euvolemik hiponatremi veya hipervolemik hiponatremi). Çoğu hasta için hiponatremi yönetim yaklaşımı altta yatan nedeni tedavi etmeyi içermelidir. Urea ve vaptanlar, uygunsuz antidiürez sendromu ve kalp yetmezliği olan hastalarda hiponatreminin etkili tedavileri olabilir, ancak yan etkileri vardır (örneğin, ureanın kötü tadı ve mide intoleransı; vaptanlar ile hiponatremi düzeltilmesinin aşırı hızlı olması ve artan susuzluk). Ciddi semptomatik hiponatremi (somnolans, obtundasyon, koma, nöbetler veya kardiyorespiratuvar sıkıntı belirtileriyle) tıbbi bir acildir. ABD ve Avrupa kılavuzları, ciddi semptomatik hiponatreminin hiponatremik ensefalopatiyi tersine çevirmek için serum sodyum seviyesini 1-2 saat içinde 4 mEq/L ile 6 mEq/L arasında artırarak ama ilk 24 saat içinde 10 mEq/L'yi geçmeyecek şekilde artırarak bolus hipertonic salin ile tedavi edilmesini önermektedir. Bu tedavi yaklaşımı, kişilerin yaklaşık %4.5 ila %28'inde düzeltme sınırını aşmaktadır. Kronik hiponatreminin aşırı hızlı düzeltilmesi, nadir ancak ciddi bir nörolojik durum olan osmotik demiyelinizasyona neden olabilir ve bu durum parkinsonizm, kuadriparezi veya hatta ölüme yol açabilir (87).

Kanda düşük sodyum seviyesi, kalp veya böbrek yetmezliği, ilaç tedavileri, kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra ortaya çıkan adrenal yetmezlik veya uygunsuz ADH(Antidiüretik Hormon) salgılanması sendromu gibi diğer eşlik eden hastalıklara bağlı su tutulumunun bir işareti olabilir. Uygunsuz ADH sendromu ile birlikte görülebilen hastalıklar arasında akciğer enfeksiyonları (pnömoni, pulmoner apse, tüberküloz, aspergilloz), astım, KOAH, akciğer tümörleri, kistik fibroz ve akut solunum yetmezliği bulunur (91).

Psödohiponatremi, serum ozmolalitesinin normal olduğu ve genellikle ciddi hiperlipidemi veya hiperproteinemi durumlarında ortaya çıkan bir durumdur. Plazmanın büyük kısmı sudan oluşur; geri kalanı proteinler ve lipitler gibi makromoleküllerdir. Bu makromoleküllerin aşırı miktarda olduğu durumlarda, serumdaki su oranı azalır ve geleneksel ölçüm yöntemleriyle sodyum konsantrasyonu yanlış olarak düşük bulunur. Bu durumda, serum suyundaki sodyum konsantrasyonunu ölçen iyon seçici elektrot yöntemi kullanılmalıdır. Modern laboratuvarlarda bu yöntemle ölçüm yapılmaktadır ve psödohiponatremide klinik bulgu beklenmez (92).

Translokasyona bağlı hiponatremi, artmış serum ozmolalitesi ile birlikte görülür ve serumda bazı solütlerin konsantrasyonunun artması nedeniyle su hücre dışına geçer. Bu, serum sodyum konsantrasyonunu düşürür ve genellikle hiperglisemiye bağlıdır. Serum glukoz düzeyindeki her 100 mg/dL'lik artış, serum sodyum konsantrasyonunu 2.4 mmol/L düşürür. Bu durum, mannitol veya glisin infüzyonları sonrasında da görülebilir ve serum sodyum konsantrasyonunu normal değerlere getirme gereksinimi yoktur (93).

Hipoozmolar hiponatremi, azalmış serum ozmolalitesi ile birlikte gerçek hiponatremidir. Bu durumda serum ozmolalitesi azalır ve bu da tedavi gerektirir. Hiponatremiler, hastanın hacim durumuna göre hipovolemik, normovolemik ve hipervolemik olarak sınıflandırılır.

Hipovolemik hiponatremide hem toplam vücut sodyum hem de su miktarı azalır, ancak sodyum kaybı daha fazladır. Hipovolemi nedeniyle antidiüretik hormon (ADH) salınımı artar ve hiponatremi gelişimine katkıda bulunur. Renal ve ekstrarenal kayıplar bu duruma yol açabilir ve idrar sodyum konsantrasyonu renal kayıplarda 20 mmol/L'nin üzerindedir, ekstrarenal kayıplarda ise daha düşüktür.

Normovolemik hiponatremide, ADH salınımını uyaran faktörler olmadan ADH salınımı artar. Bu durum hipotiroidi, glukokortikoid yetersizliği, primer polidipsi, stres, ilaçlar ve uygunsuz ADH sendromu gibi durumlarla ilişkilidir. Uygunsuz ADH sendromu, normovolemik hiponatreminin en yaygın nedenidir ve idrar osmolalitesi 100 mOsm/kg'ın üzerindedir.

Hipervolemik hiponatremide hücre dışı sıvı hacmi artar, ancak su fazlalığı sodyum fazlalığından daha belirgindir. Bu durum kalp yetersizliği, siroz, nefrotik sendrom ve böbrek yetersizliği gibi durumlarda görülür. İleri evre kalp yetersizliği ve sirozda, ADH salınımı artar ve hiponatremi gelişir. Ayrıca, akut veya kronik böbrek yetersizliğinde de hipervolemik hiponatremi olabilir (92).

Belirli ilaçlar, sodyum ve su dengesini bozarak veya antidiüretik hormonun uygunsuz salgılanması sendromu nedeniyle su dengesini değiştirerek hiponatremiye neden olabilir. Buna karşın, proton pompa inhibitörleri, antibiyotikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, hipoglisemik ajanlar ve amiodaron gibi yaygın olarak reçete edilen ilaçlar nadiren hiponatremi ile ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden, düşük serum sodyum düzeyine sahip hastaların tanısında, ilaç kullanım geçmişi dikkatlice incelemek ve kayıt altına almak önemlidir. Hafif hiponatreminin bile bilişsel bozukluk, düşmeler, kırıklar ve ölüm gibi olumsuz sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, ilaç kaynaklı hiponatremiyi tanımak büyük önem taşır (94).

Hiponatremi tedavisinde, serum sodyum konsantrasyonunu düzeltmek için sodyum verilmesi veya su kısıtlaması uygulanır. Tedavi, semptomların varlığı ve hiponatreminin gelişme süresine göre belirlenir. Akut hiponatremi, 48-72 saat içinde gelişen ve genellikle semptomatik olan bir durumdur. Bu hastalarda hipotonik sıvı tedavisi uygulanırken, serum sodyum konsantrasyonu saatte en fazla 2 mmol/L artırılmalıdır. Hedef sodyum seviyesi genellikle 120 mmol/L'dir ve tedavi sırasında furosemid de kullanılabilir. Kronik hiponatremi ise 48-72 saatten uzun sürede gelişir ve hızlı düzeltme ozmotik demiyelinizasyon sendromuna neden olabilir. Bu durumda, serum sodyum konsantrasyonu saatte 1-1.5 mmol/L, günlük ise 12 mmol/L'yi geçmeyecek şekilde düzeltilmelidir. Ciddi semptomlar (kusma, solunum/dolaşım bozukluğu, konvülsiyonlar, koma) görüldüğünde, 150 mL %3 hipertonic sodyum klorür 20 dakika içinde intravenöz infüzyonla verilir ve gerektiğinde tekrarlanır. Orta derecede ciddi semptomlar (kusma olmadan bulantı, konfüzyon, baş ağrısı) görüldüğünde ise yavaş bir düzeltme yapılır ve semptomlar takip

edilir. Hipovolemik hiponatremi durumunda, izotonik sodyum klorür ile hücre dışı sıvı hacmi yerine konur. Hipervolemik hiponatremi durumunda ise hem sodyum hem de su kısıtlaması yapılır ve vazopressin reseptör antagonistleri (tolvaptan, satavaptan, liksivaptan) kullanılabilir. Asemptomatik hiponatremi durumunda, altta yatan neden tedavi edilmelidir (örneğin, hipotiroidi, sürrenal yetersizliği) ve sıvı kısıtlaması uygulanır. Tedavi boyunca hastalar semptomlar ve bulgular açısından izlenmeli ve serum elektrolitleri sık kontrol edilmelidir (92).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın türü ve Etik Yönü**

Çalışma retrospektif bir çalışma olarak yapılmıştır. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Servisinde Koah Alevlenme Hastalarının dahil edildiği bir çalışmadır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 05.04.2024 tarihli 2024/4890 karar sayılı onayı alındı. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2. Araştırma Evreni Ve Örneklemi**

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Servisinde Ocak 2009 – şubat 2024 tarihleri arasında yatan Koah Alevlenme Hastaları dahil edildi.

#### **3.3. Verilerin Toplanması**

Örneklem büyüklüğü G power programıyla Mann Whitney U Testi baz alınarak %5 hata payı %80 güç ve orta etki büyüklüğü (0,65), grupların oranı 1 olacak şekilde minimum 80 kişi olarak hesaplandı. Verilerin toplanmasında ENLIL-HIS versiyon 3.23 hastane bilgi yönetim sisteminden yararlanıldı. Çalışmaya KOAH alevlenmesi olan beraberinde hiponatremisi olan 40 hasta ve hiponatremisi olmayan 46 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, ek hastalık) veriler, laboratuvar verileri, Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları kaydedilmiştir.

Hastaların hiponatremi değerlerinin gerçek hiponatremi olup olmadığını göstermek için kan Glukoz düzeyi kayıt edilerek “Hillier, 1999” modeline göre düzeltilmiş sodyum değeri hesaplandı. Hiponatremi grubuna dahil edilen hastalarda sınır sodyum değeri 135 olarak belirlendi ve alt değere sahip olan hastalar hiponatremi grubuna alındı. Hastaların hiponatremi derecesini sınıflandırmak için düzeltilmiş sodyum değeri; 134-130 hafif dereceli, 129-120 orta dereceli, <120 ise ağır dereceli hiponatremi olarak kayıt edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların geçmişinde doğrulanmış en az bir adet Solunum Fonksiyon Testi kayıt edildi. Doğru teknikle yapılmış solunum fonksiyon testinde GOLD kılavuzunda belirtilen şekilde Koah tanısını destekler nitelikte FEV1/FVC değeri %70 in altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Aynı zamanda hastaların FEV1/FVC ve FEV1 değerleri kayıt altına alındı.

#### **3.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

- 18 yaş altındaki ve 95 yaş üstündeki hastalar
- Solunum Fonksiyon Testi bulunmayan hastalar
- Solunum Fonksiyon Testinde GOLD kılavuzuna göre FEV1/FVC değeri 70 ve üstü olan hastalar
- Uygun Teknikle Solunum Fonksiyon Testi Yapamamış olan hastalar

#### **3.5. Verilerin Analizi**

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama  $\pm$  standart sapma, median (minimum-maximum) ile verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ve Fisher Exact testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile analiz edildi. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Student's T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile incelendi.

Normal dağılıma uymayan iki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkilerinin değerlendirilmesinde;  $r=0,05-0,30$  ise düşük korelasyon,  $r=0,30-0,40$  ise düşük-orta derecede korelasyon,  $r=0,40-0,60$  ise orta

derecede korelasyon  $r=0,60-0,70$  ise İyi derecede korelasyon,  $r=0,70-0,75$  ise çok iyi derecede korelasyon,  $r= 0,75-1,00$  ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi (Hayran 2011) (Hayran M, Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik. Birinci baskı. Ankara: Art Ofset; 2011.s. 313).

Değişkenlerin hiponatremi riskini tahmin etmesi için Binary Lojistik Regresyon analizi kullanıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 86 hasta dahil edildi. Hastalarda demografik ve komorbidite verilerinin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Tüm hastaların yaş ortalaması  $67,71 \pm 10,01$  yıl iken hiponatremi olan ve olmayan hasta gruplarında yaş dağılımında fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Hiponatremi saptanan hastaların %7,5'i ( $n=3$ ) kadın iken hiponatremi olmayan hastaların tamamı erkek olarak belirlenmiştir. Hiponatremi belirlenen hastaların %85,0'ında ( $n=34$ ); hiponatremi olmayan hastaların ise %65,2'sinde ( $n=30$ ) komorbidite olduğu ve hiponatremi olan hastalarda komorbidite oranının istatistiki olarak daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir ( $p=0,037$ ). Komorbiditelerden hipertansiyon (HT) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) görülme oranının hiponatremi ile takip edilen hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu kaydedilmiştir ( $p$  değerleri sırasıyla;  $p=0,037$ ;  $p=0,048$ ). Diğer komorbidite oranlarının hasta gruplarında dağılımında istatistiki olarak fark belirlenmemiştir ( $p > 0,05$ ).

Tablo 3. 1 Hastalarda Demografik ve Komorbidite Verilerinin Dağılımı Hastalarda Demografik ve Komorbidite Verilerinin Dağılımı

	Tüm Hastalar (n=86)	Hiponatremi var (n=40)	Hiponatremi yok (n=46)	p
Yaş (yıl)	67,71±10,01	67,78±11,24	67,65±8,94	0,955*
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	3 (3,5)	3 (7,5)	0 (0,0)	0,097**
Erkek	83 (96,5)	37 (92,5)	46 (100,0)	
<b>Komorbidite; n(%)</b>	64 (74,4)	34 (85,0)	30 (65,2)	<b>0,036***</b>
<b>HT n(%)</b>	25 (29,1)	16 (40,0)	9 (19,6)	<b>0,037***</b>
<b>DM n(%)</b>	20 (23,3)	10 (25,0)	10 (21,7)	0,721***
<b>KKY n(%)</b>	16 (18,6)	11 (27,5)	5 (10,9)	<b>0,048***</b>
<b>KAH n(%)</b>	13 (15,1)	7 (17,5)	6 (13,0)	0,565***
<b>Akciğer Hastalığı; n(%)</b>	8 (9,3)	4 (10,0)	4 (8,7)	1,000**
<b>AF n(%)</b>	6 (7,0)	4 (10,0)	2 (4,3)	0,410**

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, AF: Atrial Fibrilasyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı

Mean±Standart Sapma, n(%)

\*: Bağımsız Gruplarda T Testi

\*\* : Fisher's Exact testi

\*\*\*: Pearson Ki-kare testi

Göğüs hastalıkları kliniğinde takip edilen ve bu çalışmaya alınan tüm hastalarda düzeltilmiş sodyum düzeyi 137 (122-145) olarak belirlenmiştir. Hasta gruplarında düzeltilmiş sodyum düzeylerinin dağılımı Şekil 1’de sunulmuştur. Hiponatremi ile takip edilen 40 hastanın %60,0’ında (n=24) hiponatreminin derecesi hafif iken %40,0’ında (n=16) hiponatremi derecesi orta olarak gözlemlenmiştir. SFT parametrelerinin hasta gruplarında dağılımı benzer olarak belirlenmiştir (p>0,05). Hiponatremi ile takip edilen hastaların yatış süresi medyan değeri 15 (5-62) gün ile hiponatremi olmayan (medyan değeri 8 (3-21)) hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek kaydedilmiştir (p<0,001). Hasta gruplarında yatış süresinin dağılımı Şekil 2’de sunulmuştur. Yatış süresi ile paralel olarak YBÜ yatış oranının da hiponatremi olan hastalarda diğer hastalara kıyasla yüksek oranda olduğu belirlenmiştir (p=0,003) (Tablo 2).

Tablo 3. 2 Hastalarda Sodyum, SFT ve Prognoz Verilerinin Dağılımı

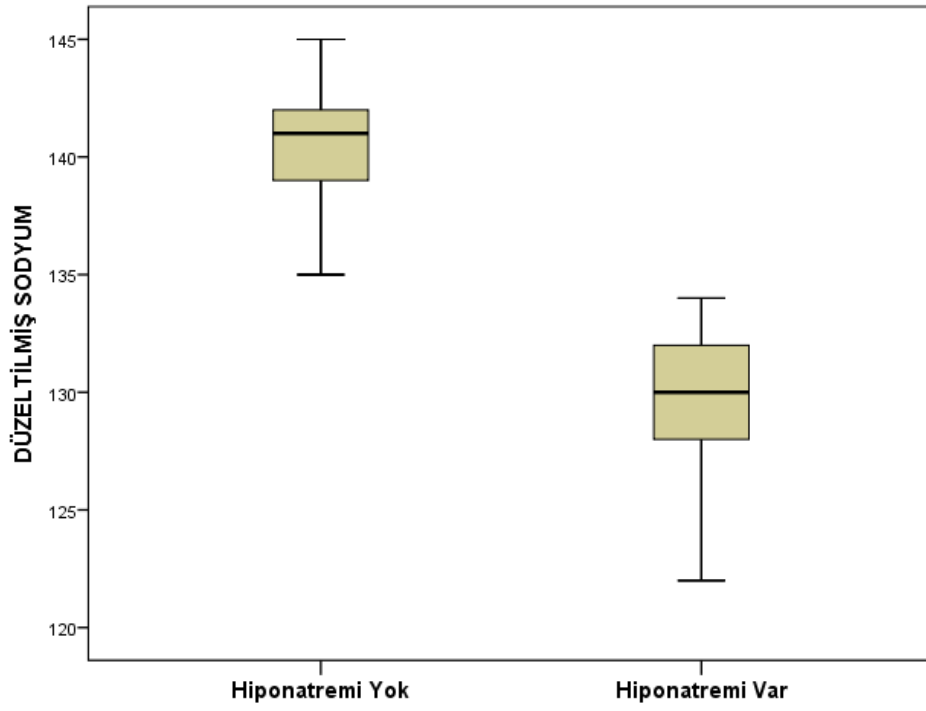
	<b>Tüm Hastalar (n=86)</b>	<b>Hiponatremi var (n=40)</b>	<b>Hiponatremi yok (n=46)</b>	<b>p</b>
<b>Düzeltilmiş Sodyum (mEq/L)</b>	137 (122-145)	130 (122-134)	141 (135-145)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Hiponatremi Derecesi; n(%)</b>				
Yok	46 (53,5)	0 (0,0)	46 (100,0)	
Hafif	24 (27,9)	24 (60,0)	0 (0,0)	-
Orta	16 (18,6)	16 (40,0)	0 (0,0)	
<b>FEV1 (mL)</b>	32 (15-78)	30 (15-78)	34 (16-71)	0,435*
<b>FEV1/FVC (%)</b>	54 (31-68)	56 (31-68)	51,5 (37-67)	0,352*
<b>Yatış Süresi (gün)</b>	12 (3-62)	15 (5-62)	8 (3-21)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Yoğun Bakım Ünitesine Yatış; n(%)</b>	7 (8,1)	7 (17,5)	0 (0,0)	<b>0,003**</b>
<b>Exitus; n(%)</b>	3 (3,5)	3 (7,5)	0 (0,0)	0,097**

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, AF: Atriyal Fibrilasyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı.

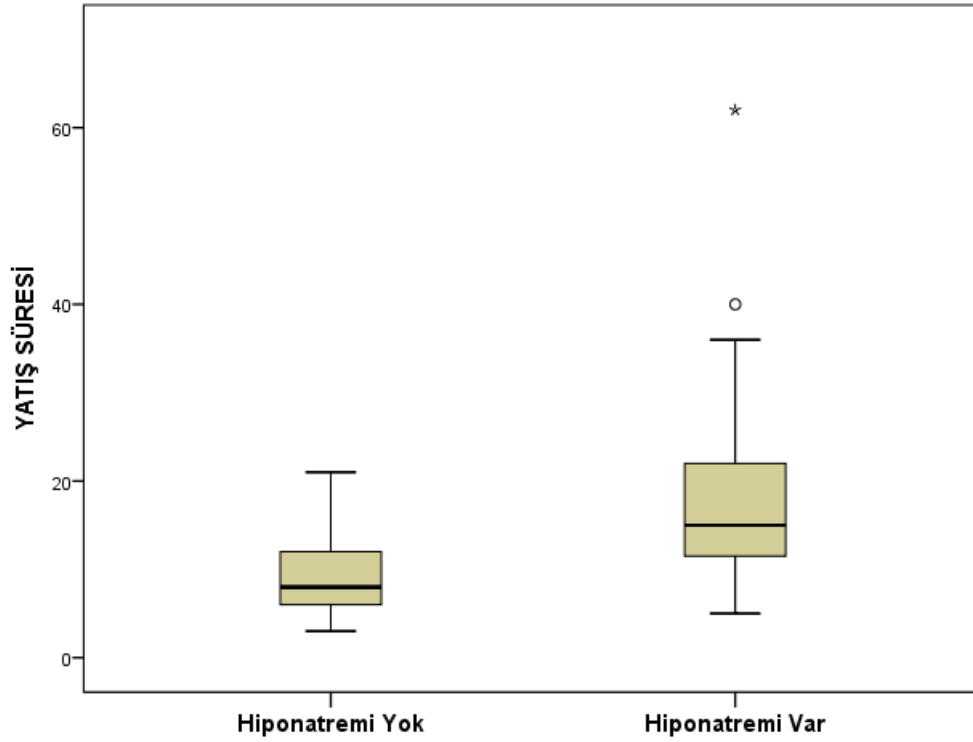
Median (minimum-maximum), n(%)

\*: Mann Whitney U Testi

\*\* : Fisher’s Exact testi



Şekil 3. 1 Hasta Grupları Arasında Düzeltilmiş Sodyum Düzeylerinin Dağılımı



Şekil 3. 2 Hasta Grupları Arasında Yatış Sürelerinin Dağılımı

Hiponatremi olan hastalarda (n=40) hiponatreminin derecesine göre demografik, komorbidite, SFT ve diğer prognostik verilerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. 3 Düzeltilmiş Sodyum Düzeyinin Verilere Göre Dağılımı

Hiponatremi Hastaları (n=40)	Hafif Derecede Hiponatremi (n=24)	Orta Derecede Hiponatremi (n=16)	p
<b>Yaş (yıl)</b>	69,42±11,63	65,31±10,49	0,263*
<b>Cinsiyet; n(%)</b>			
Kadın	3 (12,5)	0 (0,0)	0,262**
Erkek	21 (87,5)	16 (100,0)	
<b>Komorbidite; n(%)</b>			
Yok	3 (12,5)	3 (18,8)	0,668**
Var	21 (87,5)	13 (81,2)	
<b>HT; n(%)</b>			
Yok	17 (70,8)	7 (43,8)	0,087***
Var	7 (29,2)	9 (56,2)	
<b>DM; n(%)</b>			
Yok	18 (75,0)	12 (75,0)	1,000**
Var	6 (25,0)	4 (25,0)	
<b>KKY; n(%)</b>			
Yok	16 (66,7)	13 (81,2)	0,473**
Var	8 (33,3)	3 (18,8)	
<b>KAH; n(%)</b>			
Yok	21 (87,5)	12 (75,0)	0,407**
Var	3 (12,5)	4 (25,0)	
<b>Akciğer Hastalığı; n(%)</b>			
Yok	20 (83,3)	16 (100,0)	0,136**
Var	4 (16,7)	0 (0,0)	
<b>AF; n(%)</b>			
Yok	22 (91,7)	14 (87,5)	1,000**
Var	2 (8,3)	2 (12,5)	
<b>FEV1 (mL)</b>	29 (17-58)	31 (15-78)	0,754****
<b>FEV1/FVC (%)</b>	56 (35-68)	55 (31-67)	0,902****
<b>Yatış Süresi (gün)</b>	14,5 (5-40)	16 (5-62)	0,594****
<b>Yoğun Bakım Ünitesine Yatış; n(%)</b>			
Yok	3 (12,5)	4 (25,0)	0,407**
Var	21 (87,5)	12 (75,0)	
<b>Exitus; n(%)</b>			
Yok	23 (95,8)	14 (87,5)	0,553**
Var	1 (4,2)	2 (12,5)	

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, AF: Atriyal Fibrilasyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı.

\*: Bağımsız Gruplarda T Testi

\*\* : Fisher's Exact testi

\*\*\*: Pearson Ki-kare testi

\*\*\*\*: Mann Whitney U Testi

Düzeltilmiş sodyum düzeylerinin demografik, komorbidite verilerine göre dağılımı, SFT parametreleri ile ilişkisi Tablo 4 ile özetlenmiştir.

Yaş ile sodyum düzeyi arasında korelasyon belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Cinsiyete göre sodyum düzeyinin dağılımında istatistiki fark belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Komorbidite varlığı ve komorbiditelerden hipertansiyon varlığında düzeltilmiş sodyum düzeyinin düşük olduğu belirlenmemiştir (p değerleri sırasıyla;  $p=0,021$ ;  $p=0,002$ ). SFT parametreleri ile sodyum düzeyi arasında anlamlı korelasyon belirlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Yatış süresi ile düzeltilmiş sodyum düzeyi arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon bulunmuştur ( $r=-0,446$ ;  $p<0,001$ ) (Şekil 3). YBÜ yatışı olan hastalarda sodyum seviyesi anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir ( $p=0,006$ ).

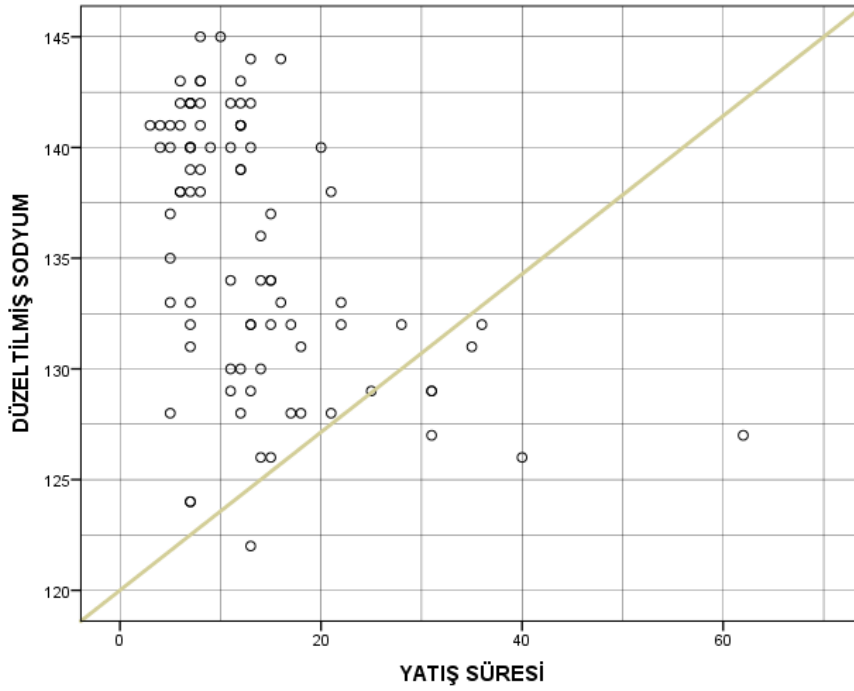
Tablo 3. 4 Düzeltilmiş Sodyum Düzeyinin Verilere Göre Dağılımı

Tüm Hastalar (n=86)	Düzeltilmiş Sodyum	p
<b>Yaş (yıl)</b>	r=0,004	0,974*
<b>Cinsiyet; n(%)</b>		
Kadın	132 (130-134)	0,327**
Erkek	138 (122-145)	
<b>Komorbidite; n(%)</b>		
Yok	140 (128-145)	<b>0,021**</b>
Var	134 (122-145)	
<b>HT; n(%)</b>		
Yok	139 (127-145)	<b>0,002**</b>
Var	132 (122-143)	
<b>DM; n(%)</b>		
Yok	138 (122-145)	0,542**
Var	135 (124-142)	
<b>KKY; n(%)</b>		
Yok	138 (122-145)	0,278**
Var	133 (129-141)	
<b>KAH; n(%)</b>		
Yok	138 (122-145)	0,296**
Var	132 (126-143)	
<b>Akciğer Hastalığı; n(%)</b>		
Yok	137 (122-145)	0,911**
Var	137 (128-141)	
<b>AF; n(%)</b>		
Yok	137,5 (122-145)	0,324**
Var	131,5 (124-141)	
<b>FEV1 (mL)</b>	r=0,081	0,457*
<b>FEV1/FVC (%)</b>	r= -0,101	0,355*
<b>Yatış Süresi (gün)</b>	r= -0,446	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Yoğun Bakım Ünitesine</b>		
<b>Yatış; n(%)</b>		
Yok	138 (122-145)	<b>0,006**</b>
Var	129 (127-132)	
<b>Exitus; n(%)</b>		
Yok	138 (122-145)	0,066**
Var	129 (127-132)	

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, AF: Atriyal Fibrilasyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı.

\*: Sperman Korelasyon Testi

\*\* : Mann Whitney U Testi



Şekil 3. 3 Düzletilmiş Sodyum Düzeyi ile Yatış Süresi Korelasyon Grafiği

Hiponatremi olan ve olmayan hastalarda verilerin ikili karşılaştırmalarında istatistiki fark tespit edilen komorbidite, HT, KKY ve yatış süresi verileri ile hiponatremi hastalarını öngörmesi için logistic regresyon analizi yapıldı. Tek yönlü ve çok yönlü regresyon analiz sonuçları Tablo 5’te sunulmuştur. Bu verilerle oluşturulan model uyumlu. Multivariate analiz sonuçlarına göre yatış süresinin 1 birim artması hiponatremi riskini 1,259 kat ( $p < 0,001$ ) arttırmaktadır.

Tablo 3. 5 Hiponatremi İçin Logistic Regresyon Analizi

	Univariate		Multivariate	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
<b>Komorbidite</b>	3,022 (1,048-8,714)	<b>0,041</b>	1,017 (0,255-4,062)	0,981
<b>HT</b>	2,741 (1,044-7,192)	<b>0,041</b>	3,409 (0,926-12,554)	0,065
<b>KKY</b>	3,110 (0,976-9,914)	0,055	3,817 (0,891-16,360)	0,071
<b>Yatış süresi</b>	1,242 (1,11-1,388)	<b>&lt;0,001</b>	1,259 (1,121-1,415)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Constant</b>			0,102	<b>0,003</b>

Cox&Snell R Square: 0,355; Nagelkerke R Square: 0,474; Accuracy: %77,9w

## 5. TARTIŞMA

KOAH, heterojen bir akciğer hastalığı olup, genellikle zararlı partiküllere veya gazlara maruziyet nedeniyle hava yolları ve/veya alveollerdeki anormalliklerden kaynaklanan, kalıcı solunum semptomları (nefes darlığı, öksürük, balgam üretimi ve/veya alevlenmeler) ve hava akımı kısıtlaması ile karakterizedir. Bu tanım, hastalığın çok çeşitli klinik sunumlarını ve ilerleme biçimlerini içermektedir. Hastalık, spirometri gibi solunum fonksiyon testleri kullanılarak doğrulanır ve tedavi, hastalığın şiddetine ve hastanın bireysel özelliklerine göre optimize edilir (19).

Hiponatremi, hastaneye yatırılan hastalar arasında en yaygın elektrolit bozukluğudur ve kalp yetmezliği, koroner sendrom, karaciğer sirozu, kronik böbrek hastalığı, felç hastalıklarında kötü prognozun bir göstergesidir (89).

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Servisinde Ocak 2009 – şubat 2024 tarihleri arasında takip edilen Koah Alevlenme Hastaları incelendi. KOAH alevlenmesi olan beraberinde hiponatremisi olan 40 hasta ve hiponatremisi olmayan 46 hasta dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $67,71 \pm 10,01$  idi. Hiponatremisi olan hastaların 37'si erkek 3'ü kadın (%7,5), hiponatremisi olmayan hastaların tamamı erkekti.

María-Teresa García-Sanz ve ark. 2020 yılında yaptığı “hiponatreminin koah alevlenmesi prognozu üzerindeki etkisi” adlı çalışmasına toplam 602 hasta dahil edildi; hastaların ortalama yaşı 73.8 yıl (SD 10.6) ve %86'sı erkek olarak saptandı. 65 hiponatremi vakası (% 10.8) kaydedildi; bunların 53'ü hafif nitelikteydi (ortalama 132.6; SD 1.12) ve 12'si orta şiddetteydi (ortalama 126; SD 2.28). Tüm hastaların 362'si (yüzde 60) kötü ilerleme gösterdi: 18'i (% 3) kabul sırasında öldü; 327'si (% 54.3) uzamış yatış süresine sahipti; ve 91'i (% 15.1) taburcu olduktan sonraki bir ay içinde tekrar kabul edildi. En sık ölüm nedeni solunum sorunlarıydı (%53). Hastaların Acil Servise başvurusunda vital bulgular tarandı, arteriyel kan gazı ve akciğer röntgeni çekildi. Hem acil ser hem de hastane yatış servisinde alınan tam kan sayımı ve serum biyokimyası verileri kaydedildi. Hastaların, Acil Servise varışlarından hastaneden taburcu olmalarına kadar yapılan testlerden en az birinde serum sodyum seviyeleri  $135 \text{ mEq/L}$ 'nin altındaysa kabul sırasında hiponatremi olduğu kabul edildi. Kan şekeri  $>200 \text{ mg/dL}$  olan hastalarda serum sodyumuna, glikoz konsantrasyonundaki her  $100 \text{ mg/dL}$  artış için 2,4'lük bir düzeltme faktörü uygulandı.

Hiponatremi şiddeti 3 gruba ayrıldı: hafif (130-134 mmol/L), orta (120-129 mmol/L) ve şiddetli (<120 mmol/L). Serum sodyum seviyelerinin 145'in üzerinde olması olarak tanımlanan hipernatremi hastaları, yüksek serum sodyumu ile kötü prognoz arasındaki karıştırıcı faktörlerden kaçınmak için analizden çıkarıldı. Kötü prognoz şu şekilde tanımlandı: hastanede kalış süresinin uzaması, hastanede kalış sırasında ölüm veya indeks epizoddan taburcu olduktan sonraki bir ay içinde tekrar yatış. Kötü prognoz ilişkili faktörler hiponatremi, pnömoni ve evde oksijen kullanmamaktı. Ayrıca, hiponatremisi olan hastalar ile normal sodyum seviyeleri olan hastalar arasında bazı farklı özellikler gözlemlendi. Daha yüksek AF prevalansı, plevral efüzyon ve uzun süreli yatış gösteriyordu ve bu ilişkiler bağımsızdı. Sonuç olarak, Koah alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda hiponatreminin nispeten sık olduğu ve prognostik çıkarımları olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda ise dahil edilen hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, ek hastalık) verileri, laboratuvar verileri, Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları kayıt edildi. Hastaların hiponatremi değerlerinin gerçek hiponatremi olup olmadığını göstermek için kan Glukoz düzeyi kayıt edilerek "Hillier, 1999" modeline göre düzeltilmiş sodyum değeri hesaplandı. Hiponatremi grubuna dahil edilen hastalarda sınır sodyum değeri 135 olarak belirlendi ve alt değere sahip olan hastalar hiponatremi grubuna alındı. Hastaların hiponatremi derecesini sınıflandırmak için düzeltilmiş sodyum değeri; 134-130 hafif dereceli, 129-120 orta dereceli, <120 ise ağır dereceli hiponatremi olarak kayıt edildi. Kötü prognoz kriteri ise uzun süreli yatış, yoğun bakımda takip ve ölüm olarak belirlendi. Hipertansiyon (HT) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) görülme oranının hiponatremi ile takip edilen hastalarda anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p değerleri sırasıyla; p=0,037; p=0,048). Diğer komorbidite oranlarının hasta gruplarında dağılımında istatistiki olarak fark belirlenmedi (p>0,05). Hiponatremi ile takip edilen hastaların yatış süresi medyan değeri 15 (5-62) gün ile hiponatremi olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek kaydedildi (p<0,001).

Çalışmamızda yatış süresi ile paralel olarak YBÜ yatış oranının da hiponatremi olan hastalarda diğer hastalara kıyasla yüksek oranda olduğu belirlendi. Yatış süresi ile düzeltilmiş sodyum düzeyi arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon bulundu (r=-0,446; p<0,001). YBÜ yatışı olan hastalarda sodyum seviyesi anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (p=0,006).

Çalışmamızın eksik yanları ; hiponatreminin nedeninin belirlenememesi, sadece hafif ve orta dereceli hiponatremi vakalarının bulunması, hiponatremiye sebep olabilecek Koah tedavisi ilaçlarının belirlenmemiş olması ve yeterli sayıda çalışmaya uygun hiponatremi hastası bulunamamış olmasıdır. Daha büyük merkezlerde ve daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Kronik obstruktif akciğer hastalığı progresif seyreden tüm dünyada yaygın komorbiditelerle birlikte prognozu kötü seyredebilen bir solunum yolu patolojisidir. Koah alevlenmeleri sırasında elektrolit bozuklukları hastalık seyrini etkilemektedir.

Hiponatremi pek çok kronik hastalıkta görülebilmektedir ve kötü prognoz göstergesidir.

Çalışmamızda hiponatreminin Koah alevlenme hastalarında hastalık seyrine olan etkisini incelemek istedik. Hastaların yatış süresinceki en düşük serum sodyum değerini kayıt altına aldık. Hiponatremisi olan ve olmayan olacak şekilde 2 gruba ayırdık. Hastaların ek hastalıklarını, yatış süresini, yoğun bakımda takip edilip edilmediğini, yaşlarını, yatış süresinde ölüm olup olmadığını ve herhangi bir zamanda ölçülen solunum fonksiyon testlerini kayıt altına aldık.

Çalışmamızda hiponatremi hastalarında Hipertansiyon (HT) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY)'nin daha sık görüldüğünü gözlemledik.

Çalışmamızda hiponatremi hasta grubunun hiponatremi olmayan gruba göre daha uzun yatış süresine, daha fazla yoğun bakımda takip edildiğine ve daha fazla ölüm sayısına sahip olduğunu gözlemledik.

Koah alevlenme hastalarında elektrolit bozukluğu görülüyorsa ve özellikle hiponatremi izleniyorsa hasta prognozunu iyileştirme açısından daha dikkatli olunmalı, hiponatreminin sebebi ve düzeltilmesi açısından gerekli önlemler, tetkik ve tedaviler öncelikli olarak değerlendirilmelidir.

Elektrolit bozukluklarını erken bir şekilde ortaya koymak hastalığın mortalitesini azaltabilecek ve dünyada Koah'ın olumsuz seyrini bir miktar da olsa tersine çevirebilecek pek çok etkenden biridir.

## 7. KAYNAKLAR

### Uncategorized References

1. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):213-21.
2. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, et al. Acute exacerbation of COPD. *Respirology.* 2016;21(7):1152-65.
3. García-Sanz MT, Martínez-Gestoso S, Calvo-Álvarez U, Doval-Oubiña L, Camba-Matos S, Rábade-Castedo C, et al. Impact of Hyponatremia on COPD Exacerbation Prognosis. *J Clin Med.* 2020;9(2).
4. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(11):1317-25.
5. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl.* 2003;41:46s-53s.
6. Stoller JK. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. *Annals of the American Thoracic Society.* 2015;12(8):1257-8.
7. Venkatesan P. GOLD report: 2022 update. *Lancet Respir Med.* 2022;10(2):e20.
8. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2013;187(4):347-65.
9. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA internal medicine.* 2015;175(9):1539-49.
10. Halbert R, Natoli J, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino D. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal.* 2006;28(3):523-32.
11. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011;139(4):752-63.
12. Szalontai K, Gémes N, Furák J, Varga T, Neuperger P, Balog J, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Biomarkers, and Paving the Way to Lung Cancer. *J Clin Med.* 2021;10(13).
13. García-Sanz M-T, Cánive-Gómez J-C, Senín-Rial L, Aboal-Viñas J, Barreiro-García A, López-Val E, et al. One-year and long-term mortality in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of thoracic disease.* 2017;9(3):636.
14. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, Lindberg E, Brøndum E, Bakke P, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease.* 2012:571-6.
15. Testa G, Cacciatore F, Bianco A, Della-Morte D, Mazzella F, Galizia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Aging clinical and experimental research.* 2017;29:1157-64.
16. Laforest L, Roche N, Devouassoux G, Belhassen M, Chouaid C, Ginoux M, et al. Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality: a population-based cohort study. *Respiratory medicine.* 2016;117:33-9.
17. Sorino C, Pedone C, Scichilone N. Fifteen-year mortality of patients with asthma-COPD overlap syndrome. *European Journal of Internal Medicine.* 2016;34:72-7.
18. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet.* 2020;396(10258):1204-22.
19. 2024 GOLD Report [Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>]

files/14/2024-gold-report.html.

20. Stoller JK, Aboussouan LS.  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *The Lancet*. 2005;365(9478):2225-36.
21. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta-analysis. *Clinical genetics*. 2019;95(1):53-62.
22. Cho MH, McDonald M-LN, Zhou X, Mattheisen M, Castaldi PJ, Hersh CP, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *The lancet Respiratory medicine*. 2014;2(3):214-25.
23. Repapi E, Sayers I, Wain LV, Burton PR, Johnson T, Obeidat Me, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nature genetics*. 2010;42(1):36-44.
24. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, Obeidat Me, Sayers I, Burton PR, et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(7):786-95.
25. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. 2015;70(5):482-9.
26. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, 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*. 2014:597-611.
27. Barker DJ, Godfrey K, Fall C, Osmond C, Winter P, Shaheen S. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *British Medical Journal*. 1991;303(6804):671-5.
28. Backman H, Blomberg A, Lundquist A, Strandkvist V, Sawalha S, Nilsson U, et al. Lung Function Trajectories and Associated Mortality among Adults with and without Airway Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(10):1063-74.
29. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):977-83.
30. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, Carsin AE, Antó JM, Bentouhami H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2018;73(11):1008-15.
31. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, McKenzie A, Stinson D, Lutz SM, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(7):756-62.
32. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27(3):542-6.
33. Zhou Y, Zou Y, Li X, Chen S, Zhao Z, He F, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(3):e1001621.
34. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet*. 2011;378(9795):991-6.
35. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1504-20.
36. Lemoine C, Brigham E, Woo H, Koch A, Hanson C, Romero K, et al. Relationship between Omega-3 and Omega-6 Fatty Acid Intake and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Morbidity. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(3):378-81.
37. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(1):14-20.

38. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(7):891-7.
39. Fan H, Wu F, Liu J, Zeng W, Zheng S, Tian H, et al. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2021;9(5):390.
40. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977;1(6077):1645-8.
41. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(6):662-72.
42. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:435-59.
43. Domej W, Oetl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1207-24.
44. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax.* 2016;71(2):105-6.
45. Hussell T, Bell TJ. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(2):81-93.
46. Gharib SA, Manicone AM, Parks WC. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix Biol.* 2018;73:34-51.
47. MacNee W. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *Bmj.* 2006;332(7551):1202-4.
48. Barnes PJ. Small airway fibrosis in COPD. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019;116:105598.
49. Córdoba-Lanús E, Cazorla-Rivero S, García-Bello MA, Mayato D, Gonzalvo F, Ayra-Plasencia J, et al. Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. *Respiratory Research.* 2021;22(1):56.
50. Choi JY, Rhee CK. Diagnosis and Treatment of Early Chronic Obstructive Lung Disease (COPD). *J Clin Med.* 2020;9(11).
51. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(4):826-32.
52. Dolmage TE, Evans RA, Goldstein RS. Defining hyperinflation as 'dynamic': moving toward the slope. *Respir Med.* 2013;107(7):953-8.
53. Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, Ross BB. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *American Review of Respiratory Disease.* 1976;114(1):115-22.
54. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *Journal of applied physiology.* 2009;106(6):1902-8.
55. Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV1. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2016;11(sup1):3-12.
56. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax.* 2007;62(3):237-41.
57. Price DB, Yawn BP, Jones RC. Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(12):1122-9.
58. Gupta YS, Shah SS, Ahire CK, Kamble P, Khare AS, More SS. Body plethysmography in chronic obstructive pulmonary disease patients: A cross-sectional study. *Lung India.* 2018;35(2):127-31.
59. Ni Y, Yu Y, Dai R, Shi G. Diffusing capacity in chronic obstructive pulmonary disease assessment: A meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2021;18:14799731211056340.

60. Li CL, Lin MH, Chen PS, Tsai YC, Shen LS, Kuo HC, et al. Using the BODE Index and Comorbidities to Predict Health Utilization Resources in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:389-95.
61. Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. *American Journal of Roentgenology*. 1997;169(3):637-47.
62. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):43-50.
63. Choi JY, Yoon HK, Shin KC, Park SY, Lee CY, Ra SW, et al. CAT Score and SGRQ Definitions of Chronic Bronchitis as an Alternative to the Classical Definition. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:3043-52.
64. Roque A, Taborda-Barata L, Cruz Á A, Viegi G, Maricoto T. COPD treatment - a conceptual review based on critical endpoints. *Pulmonology*. 2023;29(5):410-20.
65. Roque A, Taborda-Barata L, Cruz Á, Viegi G, Maricoto T. COPD treatment—a conceptual review based on critical endpoints. *Pulmonology*. 2023.
66. Khan A, Dickens AP, Adab P, Jordan RE. Self-management behaviour and support among primary care COPD patients: cross-sectional analysis of data from the Birmingham Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort. *npj Primary Care Respiratory Medicine*. 2017;27(1).
67. Lipson David A, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner Gerard J, Day Nicola C, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(18):1671-80.
68. Rabe Klaus F, Martinez Fernando J, Ferguson Gary T, Wang C, Singh D, Wedzicha Jadwiga A, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(1):35-48.
69. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532-51.
70. Powrie D, Wilkinson T, Donaldson G, Jones P, Scrine K, Viel K, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *European Respiratory Journal*. 2007;30(3):472-8.
71. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta 2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(10).
72. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014(7).
73. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(7):524-33.
74. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(12):1093-103.
75. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23):2222-34.
76. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(3).
77. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011;66(8):699-708.
78. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or

- tiotropium bromide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(1):19-26.
79. Rabe KF, Calverley PM, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *European Respiratory Journal*. 2017;50(1).
80. Boylan PM, Abdalla M, Bissell B, Malesker MA, Santibañez M, Smith Z. Theophylline for the management of respiratory disorders in adults in the 21st century: a scoping review from the American College of Clinical Pharmacy Pulmonary Practice and Research Network. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;43(9):963-90.
81. Mulhall P, Criner G. Non-pharmacological treatments for COPD. *Respirology*. 2016;21(5):791-809.
82. Vitacca M, Nava S, Confalonieri M, Bianchi L, Porta R, Clini E, et al. The appropriate setting of noninvasive pressure support ventilation in stable COPD patients. *Chest*. 2000;118(5):1286-93.
83. Mulhall P, Criner G. Non-pharmacological treatments for COPD. *Respirology*. 2016;21(5):791-809.
84. TANI DVTÖ. KOAH ALEVLENMELERİ.
85. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;49(3).
86. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007;132(6):1741-7.
87. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *JAMA*. 2022;328(3):280-91.
88. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after Hospitalization with Mild, Moderate, and Severe Hyponatremia. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(9):857-65.
89. García-Sanz M-T, Martínez-Gestoso S, Calvo-Álvarez U, Doval-Oubiña L, Camba-Matos S, Rábade-Castedo C, et al. Impact of Hyponatremia on COPD Exacerbation Prognosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):503.
90. Bae MH, Kim JH, Jang SY, Park SH, Lee JH, Yang DH, et al. Hyponatremia at discharge as a predictor of 12-month clinical outcomes in hospital survivors after acute myocardial infarction. *Heart and vessels*. 2017;32:126-33.
91. Vargatu I. Williams textbook of endocrinology. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2016;12(1):113.
92. Uslu N, Sinangil A, Çelik A, Ecder T. Hiponatremiye güncel yaklaşım. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*. 2016;2(1):63-8.
93. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *American journal of kidney diseases*. 2008;52(1):144-53.
94. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. Hyponatremia-Inducing Drugs. *Front Horm Res*. 2019;52:167-77.