



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN**

**SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIMDA YATAN KOAH TANILI HASTALARIN TAKİP VE**

**TEDAVİSİNDE PROKALSİTONİN VE BİYOMARKERLAR**

**Dr. Onur SARBAN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ziya SALİHOĞLU**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2019**



**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN**

**SAğLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON KLİNİğİ**

**YOğUN BAKIMDA YATAN KOAH TANILI HASTALARIN TAKİP VE  
TEDAVİSİNDE PROKALSİTONİN VE BİYOMARKERLAR**

**Dr. Onur SARBAN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ziya SALİHOğLU**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2019**

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ziya SALİHOĞLU'na, uzmanlık eğitimine katkılarından dolayı Prof. Dr. Abdürrahim DERBENT'e, deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli hocamız Uzm. Dr. Tayfun ALDEMİR'e, uzmanlık eğitiminin her alanında üzerimizde emeği olan başasistanımız Uzm. Dr. Ayça SULTAN ŞAHİN'e,

İsmi yazmadan geçemeyeceğim Uzm. Dr. Gökâl GÜNDOĞDU, Uzm Dr. Yasemin ALTAN, Uzm Dr. Ali DOĞAN, Uzm. Dr. Güney BİÇER, Uzm Dr. Özal ADIYEKE ve Uzm. Dr. Hüseyin KILIÇ'a, ismini belirlemediğim ve hepsinin tek tek üzerimde emeği olan tüm değerli uzmanlarımıza,

Tez çalışmalarının istatistikleri ile ilgili her konuda yardımızı olan, İstanbul Üniversitesi(Cerrahpaşa) Mühendislik Fakültesi Makine Mühendisliği bölümü öğretim üyesi Dr. Barış Sandal'a,

Bütün sorunların üstesinden kolayca gelmemi sağlayan sevgili asistan arkadaşlarıma, çalışma fırsatı bulduğum tüm anestezi teknisyeni, ameliyat hemşiresi ve personeli arkadaşlarıma,

Son olarak, üzerimde sonsuz emekleri olan, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim canım ailem annem Zülfiye SARBAN ve babam Yalçın SARBAN'a, attığım her adımda yanımda olan, her sıkıntımı ilk dinleyen canım eşim Ezgi SARBAN'a sonsuz ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Yoğun bakıma kabul edilen hastalar yüksek bir mortalite oranına sahiptir. Alttaki neden başta olmak üzere, yaş, mekanik ventilasyon süresi ve hastalığın şiddeti gibi birçok etkene bağlı olarak mortalite oranlarının % 14 ile % 41,1 arasında değiştiği gösterilmiştir (1). Kronik obstruktif akciğer hastalığı ( KOAH) progressif ve tam olarak geri dönmeyen havayolu darlığı gelişmesi ile karakterize kronik bir hastalıktır. KOAH alevlenmesi şeklinde klinik veren fonksiyonel durumun kötüleşmesi sonucu, artmış solunum eforu ve solunum yetmezliği oluşmakta ve yoğun bakıma yatış endikasyonu oluşmaktadır. Prokalsitonin 116 aminoasitten oluşan kalsitoninin prekürsörü olan bir polipeptittir. Endotoksin injeksiyonundan 3-4 saat sonra prokalsitonin düzeylerinde artış başlamakta ve 24 saate en üst değere ulaşmaktadır. C-reaktif protein (CRP) infeksiyon, inflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen, polimerik yapıda, plazma yarılanma ömrü 19 saat kadar olan bir akut faz proteindir.

Bu çalışmada, son 5 yılda yoğun bakım kliniğinde tedavi alan KOAH hastalarının, demografik verileri, yatış süreleri, ventilasyon uygulamaları, laboratuvar analizleri, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) skorları, takiplerinde ölçülen prokalsitonin ve C-reaktif protein (CRP) ve beyaz küre değerleri karşılaştırılarak mortalite ve morbidite açısından retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

**BULGULAR:** Bu çalışmada yaşları 45 ve 87 arasında değişmekte olan (medyan değer:73), 15'i (%44,1) kadın, 19 tanesi erkek cinsiyette (%55,9) olan toplam 34 hasta incelendi. Bu hastalardan 8'i exitus olurken 26 hasta servislere taburcu edilmiştir. Prokalsitonin birinci gün değeri referans değerinin (0,5 ng/ml) altında olan hastaların hepsi taburcu olurken, üstünde olan hastaların 8'i (%38,09) exitus olmuş, 13'ü (%61,91) taburcu olmuştur. CRP değeri referans değerinin altında olan hastaların hepsi taburcu olurken, referans değerinin üstünde olan hastaların 8'i (%42,85) exitus olmuş 22 hasta (%73,34) taburcu olmuştur. Eksitus hasta grubunun ve taburcu hasta grubunun "prokalsitonin 1.gün" değerleri kıyaslandığında aradaki ilişki istatistik olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (  $p < 0,01$ ). Exitus hasta grubunun ve Taburcu hasta grubunun "crp son gün" değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (  $p < 0,05$ ). Prokalsitonin birinci gün değerleri ile GOLD kriterlerine göre KOAH evreleri karşılaştırıldığında aradaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (  $p < 0,05$ ).

**SONUÇ:** Bütün veriler incelendiğinde, bu çalışmada ölçülen prokalsitonin, CRP , beyaz küre ve laktat değerleri arasından mortalite ve morbiditeyi öngörmeye en değerli biyomarkerın prokalsitonin olduğu bulundu. Beyaz küre ve laktat değerlerinin kötü prognozu göstermek açısından anlamlı olduğu; Fakat tek başına mortalite ya da morbidite öngörmeye kullanılamayacağı bulundu. Hastaların ölçülen prokalsitonin, CRP, beyaz küre ve laktat değerleri arasından ,sadece yatış günü ölçülen prokalsitonin değeri GOLD kriterlerine göre KOAH evrelemesi ile ilişkili bulundu.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION AND PURPOSE:** Patients admitted to intensive care unit have a high mortality rate. Mortality rates have been shown to range from % 14 to % 41. due to several factors, such as underlying cause, age, duration of mechanical ventilation, and severity of the disease. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic disease characterized by progressive and incomplete airway stenosis.

Procalcitonin is a polypeptide which consists of 116 amino acids is the precursor of calcitonin. An increase in procalcitonin levels begins 3-4 hours after endotoxin injection and reaches the maximum level in 24 hours. C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein with a plasma half-life of up to 19 hours in a polymeric structure with elevated serum levels in many cases such as infection, inflammation, malignancy and autoimmune diseases.

In this study, COPD patients who were treated in the intensive care unit in the last 5 years were examined. We aimed to compare the demographic data, hospitalization times, ventilation applications, laboratory analyzes and the results of acute physiology and chronic health assessment II (APACHE II) scores of COPD patients with the serum levels of procalcitonin, C-reactive protein (CRP) and white blood cells for mortality and morbidity.

**FINDINGS:** In this study, 34 patients, aged between 45 and 87 (median: 73), 15 (44.1%) females and 19 males (55.9%) were examined. Among these patients eight of them died and 26 patients were discharged. While all patients whose procalcitonin value was below the reference value (0.5 ng / ml) were discharged, among the patients whose procalcitonin levels are above the reference value 8 (38.09%) patients died and 13 (61.91%) patients were discharged. While all patients with CRP levels below the reference value were discharged, among the patients whose CRP levels are above the reference value , 8 (42.85%) patientes died and 22 (73.34%) patients were discharged. When the “ procalcitonin 1st day ” levels of the exitus patient group and the discharged patient group were compared, the relationship between them had been found statistically significant ( $p < 0.01$ ). When the “ CRP last day” levels of Exitus patient group and Discharged patient group were compared, the difference between them had been found statistically significant ( $p < 0.05$ ). When the first day levels of procalcitonin were compared with COPD stages according to GOLD criteria, the relationship between them had been found statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**RESULT:** When all the data were analyzed, among procalcitonin, CRP, white cell and lactate biomarkers; procalcitonin had been found the most valuable biomarker in predicting mortality and morbidity. Although white cell and lactate values were important for predicting bad prognosis; it was found that they can not be used alone to predict mortality or morbidity for COPD patients being treated in intensive care units. Among the measured procalcitonin, CRP, white blood cell and lactate levels of the patients, only procalcitonin levels measured on the day of hospitalization was found to be statistically associated with COPD staging according to GOLD criterias.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR .....	ix
TABLolar LİSTESİ .....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 TARİHİ BAKIŞ.....	3
2.2 TANIM. ....	3
2.3 EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.4 RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
2.4.1 Genetik Faktörler.....	7
2.4.2 Yaş ve Cinsiyet.....	8
2.4.3 Akciğerin Büyüme ve Gelişmesi.....	8
2.4.4 Partiküllere Maruziyet .....	8
2.4.5 Solunum Yolu İnfeksiyonları .....	9
2.4.6 Sosyoekonomik Durum.....	9
2.4.7 Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı.....	10
2.4.8 Beslenme.....	10

2.5 PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ.....	10
2.5.1 Patogenez.....	10
2.5.2 Patofizyoloji.....	14
2.6 KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI.....	16
2.6.1 Öykü.....	16
2.6.2 Fizik Muayene.....	17
2.6.3 Tanı.....	18
2.7 EVRELENDİRME.....	24
2.8 PROGNOZ.....	24
2.9 KOAH AKUT ATAĞ.....	25
2.9.1 Akut Atak Etyolojisi.....	26
2.9.2 Akut Atak Patogenezi.....	26
2.9.3 Akut Atak Belirteçleri.....	27
2.10 KOAH TEDAVİ.....	28
2.10.1 KOAH Farmakolojik Tedavisi.....	28
2.10.2 KOAH Non-farmakolojik Tedavisi.....	30
2.10.3 KOAH Alevlenme Yönetimi.....	34
2.11 PROKALSİTONİN.....	38
2.11.1 Solunum Sistemi ve Prokalsitonin.....	40
2.11.2 Akciğer Patolojilerinde Prokalsitonin.....	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	42
3.1 Araştırma Tipi.....	42
3.2 Kullanılan Araç Gereç.....	42

3.3 Yöntem.....	42
3.4 İstatistiksel Analiz.....	43
4.BULGULAR .....	44
5.TARTIŞMA .....	54
6.SONUÇ .....	61
7. KAYNAKLAR.....	62

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	:	Amerika Birleşik Devletleri
<b>FEV1</b>	:	Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye
<b>FVC</b>	:	Zorlu vital kapasite
<b>RV</b>	:	Rezidüel volüm
<b>GOLD</b>	:	“Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease”
<b>AKG</b>	:	Arter kan gazı
<b>BODE</b>	:	“Body, obstruction, dyspnea, exercise” indeksi
<b>DLCO</b>	:	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
<b>FDA</b>	:	Amerikan gıda ve ilaç kurumu
<b>PaO<sub>2</sub></b>	:	Parsiyel arter oksijen basıncı
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	:	Parsiyel arter karbondioksit basıncı
<b>mMRC</b>	:	“Modifiye Medical Research Council Dispne” Skalası
<b>NİMV</b>	:	Noninvaziv mekanik ventilasyon
<b>CAT</b>	:	KOAH değerlendirme testi
<b>TLC</b>	:	Total akciğer kapasitesi
<b>AYBÜ</b>	:	Anesteziyoloji yoğun bakım ünitesi
<b>ARDS</b>	:	Erişkin solunum sıkıntısı sendromu
<b>ABY</b>	:	Akut böbrek yetmezliği
<b>GCS</b>	:	Glasgow koma skoru
<b>APACHE II</b>	:	“Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II” skoru
<b>LABA</b>	:	Uzun Etkili B-Agonist İlaç
<b>LAMA</b>	:	Uzun Etkili Antikolinergik İlaç

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo I</b>	: Bronkodilatör Sonrası Fev1 Ölçümlerine Göre Spirometrik Sınıflama.....	5
<b>Tablo II</b>	: Koah Patogenezinde Etkili Hücrelerin Özellikleri ve İnflamasyondaki Rollerini.....	11
<b>Tablo III</b>	: Koah Evrelendirme.....	24
<b>Tablo IV</b>	: Koah Alevlenmelerini Azaltan Girişimler.....	38
<b>Tablo V</b>	: Tanımlayıcı Özellikler (Hasta Sayısı (n), Yüzde (%)).....	44
<b>Tablo VI</b>	: Tanımlayıcı Diğer Özellikler.....	45
<b>Tablo VII</b>	: Belirlenen Komplikeasyonlar (Hasta Sayısı (n), Yüzde (%)).....	45
<b>Tablo VIII</b>	: Hastaların Sağkalımları (Hasta Sayısı (n), Yüzde (%)).....	46
<b>Tablo IX</b>	: Tüm Grubun Prokalsitonin, Crp, Beyaz Küre ve . Laktat Sayısal Değerleri (Hasta Sayısı (n)).....	46
<b>Tablo X</b>	: Taburcu Olan Hastalarda Prokalsitonin 1. Gün ve Taburculuk Değerlerinin Karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo XI</b>	: Taburcu Olan Hastalarda Beyaz Küre 1. Gün ve Beyaz Küre Taburculuk Değerlerinin Karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo XII</b>	: Prokalsitonin 1. Gün Değerleri İle Gold Kriterlerine Göre Koah Evrelerinin Karşılaştırılması.....	48
<b>Tablo XIII</b>	: Eksitus ve Taburcu Hasta Gruplarında Prokalsitonin 1. Gün Değerlerinin Karşılaştırılması.....	49

<b>Tablo XIV</b>	: Eksitus ve Taburcu Hasta Gruplarında Prokalsitonin Son Gün Değerlerinin Karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo XV</b>	: Exitus ve Taburcu Gruplar Arasında Crp Son Gün Değerinin Karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo XVI</b>	: Exitus ve Taburcu Grupların İnvaziv Mekanik Ventilasyon Günleri Karşılaştırılması..	50
<b>Tablo XVII</b>	: Exitus ve Taburcu Hasta Grubunun Yoğun Bakım Endikasyonuna Göre Sınıflandırılması.....	51
<b>Tablo XVIII</b>	: Exitus ve Taburcu Hasta Gruplarının Gks İle Karşılaştırılması.....	52
<b>Tablo XIX</b>	: Exitus Ve Taburcu Hasta Gruplarının Apache-II Skoru Değerleri Arasındaki İlişki.....	53

## ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 1	:KOAH PATOGENEZİNDE ROL ALAN HÜCRELER VE MEDYATÖRLER.....	12
ŞEKİL 2	:KOAH PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	15
ŞEKİL 3	:SEMPTOMLAR, SPİROMETRİK SINIFLAMA VE ATAK RİSKİNİ KAPSAYAN DEĞERLENDİRME.....	19
ŞEKİL 4	:AKIM-VOLÜM EĞRİLERİ.....	20
ŞEKİL 5	:GOLD 2017 RAPORU ABCD EVRELENDİRMESİNE GÖRE TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	29



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakıma kabul edilen hastalar yüksek bir mortalite oranına sahiptir. Alttaki neden başta olmak üzere, yaş, mekanik ventilasyon süresi ve hastalığın şiddeti gibi birçok etkene bağlı olarak mortalite oranlarının % 14 ile % 41,1 arasında değiştiği gösterilmiştir (1). Hastalığın şiddetinin ve kritik hastalardaki sonucun değerlendirilmesi, mortaliteye etkili risk faktörlerinin tanınmasının büyük bir prognostik değeri vardır. Ayrıca yönetim stratejilerin belirlenmesi ve kaynakların kullanımını üzerinde de etkilidir.Yoğun bakım hastalarının klinik sonuçlarının öngörülmesi ile ilgili çalışmalara ilginin doğması yoğun bakımların kurulmaları ile aynı zamana denk gelmektedir (2).

Kronik obstruktif akciğer hastalığı ( KOAH) progressif ve tam olarak geri dönmeyen havayolu darlığı gelişmesi ile karakterize kronik bir hastalıktır. KOAH terimi kronik obstruktif bronşit (küçük havayollarının kapanması) ve amfizemi (havayollarının genişlemesi,akciğer parankiminin yıkılması, akciğer elastisitesinin kaybı ve küçük havayollarının kapanması) içermektedir (3). Hastalık hakkında yeterli bilgi bulunmamakta, yeterince tanı almamakta ve yeterince tedavi edilmemektedir. Dünyada KOAH'lı hastaların ancak yüzde 25-40'ı, ülkemizde ise yüzde 8.4'üne KOAH tanısı konulabilmektedir. KOAH en önemli ölüm nedenleri arasında, dünyada 4. ve Türkiye'de ise 3. sıradadır. Diğer önde gelen ölüm nedenlerinde yıllar içinde ciddi bir düşüş görülmesine rağmen KOAH mortalitesinde yüzde 163'lük bir artış görülmektedir. 2002 yılı verilerine göre KOAH dünyada en sık sakat bırakan hastalıklar arasında 11. sırada yer alırken, 2030'da 5. sıraya yükseleceği düşünülmektedir. Türkiye'de en sık sakat bırakan hastalıklar arasında KOAH 8. sıradadır. BOLD ("Burden Of Lung Disease") çalışmasına göre dünyada 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı % 20, Türkiye BOLD Adana pilot çalışması sonucuna göre %19.1'dir (4). Sigara tüketimine bağlı olarak KOAH tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde giderek artan bir salgın hastalık halini almaktadır (5).

KOAH hastalığının doğal gidişatı akciğer fonksiyonlarının kötüleşmesi, semptomların sıklığının artması ve sonuç olarak hastaların hayat kalitesinin kötü yönde etkilenmesi şeklindedir. Hastalığın kademeli olarak kötüleşmesinin yanında aralıklı olarak KOAH alevlenmesi şeklinde klinik ve

fonksiyonel durumun kötüleşmesi sonucu artmış solunum eforu ve solunum yetmezliği oluşmakta ve yoğun bakıma yatış endikasyonu oluşmaktadır (6) .

Prokalsitonin 116 aminoasitten oluşan kalsitoninin prekürsörü olan bir polipeptittir. Endotoksin injeksiyonundan 3-4 saat sonra prokalsitonin düzeylerinde artış başlamakta ve 24 saate en üst değere ulaşmaktadır. Sağlıklı insanların plazmasında saptanamayacak kadar düşük düzeylerde bulunurken, otoimmün hastalık ve pankreatit gibi enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklarda, ağır viral, bakteri, paraziter ve fungal enfeksiyonlarda ve sepsiste prokalsitonin düzeylerinde artış görülmektedir (7-9).

C-reaktif protein (CRP) enfeksiyon, inflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselen, polimerik yapıda, plazma yarılanma ömrü 19 saat kadar olan bir akut faz proteindir. Karaciğerde TNF ve IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir ve normal serum seviyesi çok düşüktür. İnflamasyon veya enfeksiyon sonrası saatler içerisinde artış gösterir. Yoğun bakıma yatış sırasında CRP düzeyleri 10 mg/dL'nin üzerinde olan hastaların, 1 mg/dL'nin altında olanlara göre daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip oldukları bildirilmiştir (10,11).

Bu çalışmada, son 5 yılda yoğun bakım kliniğinde tedavi alan KOAH hastalarının, demografik verileri, yatış süreleri, ventilasyon uygulamaları, laboratuvar analizleri, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) skorları, takiplerinde ölçülen prokalsitonin ve C-reaktif protein(CRP) ve beyaz küre değerleri karşılaştırılarak mortalite ve morbidite açısından retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 KOAH TARİHİ BAKIŞ

Akciğerin obstrüktif hastalıkları uzun yıllardan beri bilinen hastalıklardır. Sanayileşme döneminden itibaren Avrupa’da en önemli ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir.. Fletcher ve ark (93) kronik bronşitin detaylı anlatımında; KOAH teriminin ilk olarak 1808’de Badham tarafından kullanıldığını belirtmişlerdir. Kronik bronşitle ilgili klinik ve patolojik çalışmalar 19.yüzyıl boyunca sürdürülmüş, ancak hastalığı ilginin artması 1952 sonrasında Londrada oluşan dumanlı sis sonrası mortalitede akut artış görülmesi ile olmuştur.

Reid ve ark (94) tarafından yürütülen patolojik çalışmalarda mukus bezlerinin büyümesinin gösterilmesi REİD indeksinin tanımlanmasını sağlamıştır. Amfizemle ilgili bilgiler uzun yıllar öncesine dayanmaktadır.18. yüzyılda Matthew Baillie kısaca amfizemle ilgili tanımlamalar yapmıştır (95). KOAH’a olan ilgi hava akımı obstruksiyonunun oluşumuna yönelik birçok hipotezin oluşmasına neden olmuştur. Ori ve ark (96) astım ve bronşiyel hiperaktivitenin sonucu olarak sabit hava akımı kısıtlaması oluştuğunu göstermişlerdir. Buna karşın İngiliz araştırmacılar ise mukus hipersekresyonunun havayolunun yeniden yapılandırılmasına ve akım kısıtlanmasına neden olduğunu belirtmişler. Laurell ve Eriksson (97) amfizemin alfa-1 proteaz inhibitörü ile ilişkisini bildirmişlerdir. Averill Liebow ve ark (98) bozulan onarım fonksiyonunun amfizeme neden olduğunu bildirmiştir.

Güncel kanıtlara göre yukarıda belirtilen tüm hipotezlerin KOAH oluşumunda etkisi vardır. Mekanizmaların çeşitli olması KOAH’ın klinik sınıflandırmasında zorluk yaratmaktadır. Patolojik çalışmalar havayolu inflamasyonu ve zarar görmesini (bronşit) alveol duvarı bozukluğundan (amfizem) ayırmıştır (12).

### 2.2 KOAH TANIM

GOLD 2017 raporuna göre; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı

kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunum semptomları ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (13).

KOAH'ın karakteristik özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanması, her birinin göreceli katkısı kişiden kişiye değişen küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim yıkımının (amfizem) birlikteliği sonucu gelişir. Bu patolojiler her zaman birlikte olmaz, fakat zaman içinde değişik oranlarda gelişir. Kronik inflamasyon küçük hava yollarını daraltan ve akciğer parankimini harap eden yapı değişikliklerine neden olur. Küçük hava yollarının kaybı da hava akımı kısıtlanması ve mukosilyer fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. Hava akımı kısıtlanması, akciğer fonksiyonunun tekrarlanabilir ve en yaygın bulunan testi olduğu için genellikle spirometri ile ölçülür (13).

Kronik solunum semptomları hava akımı kısıtlanması gelişmeden önce de var olabilir. Kronik solunum semptomları normal spirometrik değerlere sahip hastalarda da bulunabilir. Hava akımı kısıtlanmasına sahip olmayan önemli sayıda sigara içicisinde amfizem, havayolu duvar kalınlaşması ve gaz hapsi gibi akciğer hastalığına özgü yapı değişiklikleri bulunmaktadır (13).

Hava akımı kısıtlanması basit, ucuz ve tekrarlanabilir bir tetkik olan spirometri ile hızlı bir şekilde ölçülebilmektedir. KOAH'ta bu sınıflama tanı kadar önemlidir. Çünkü hastaları standart bir şekilde sınıflandıracak bir sistemin kullanılması, hastalığın izlenmesini ve tedavisini daha kolay hale getirir. Hava akımı kısıtlanmasının spirometriye göre sınıflandırılması Tablo I'de gösterilmiştir. Bu sınıflandırma bronkodilatör uygulaması sonrası FEV1 değerleri ölçümlerine göre yapılır. Değişkenliği en aza indirmek için, spirometri uygun dozda bir kısa etkili inhale bronkodilatör (400µg salbutamol) uygulamasını takiben yapılır. KOAH şiddetinin spirometrik sınıflandırması, hastanın semptom düzeyi ve alevlenme riski ile birlikte değerlendirilerek tedavi seçiminde yardımcı olmaktadır (14). Son-dönem KOAH ise, çok şiddetli hava akımı kısıtlılığına, şiddetli bir şekilde kısıtlanmış performans durumuna, ileri yaştaki çok sayıda komorbiditeye ve KOAH'ın şiddetli sistemik bulguları ile birlikte (15).

**Tablo I. Bronkodilatör sonrası FEV1 ölçümüne göre KOAH spirometrik sınıflandırması (3).**

<b>EVRE</b>	<b>ÖZELLİKLER</b>
<b>1. Hafif</b>	FEV1/FVC < % 70, FEV1 beklenenin $\geq 80$
<b>2. Orta</b>	FEV1/FVC < % 70, FEV1 beklenenin % 80-50'si FEV1/FVC < % 70,
<b>3. Ağır</b>	FEV1 beklenenin % 50-30'u
<b>4. Çok ağır</b>	FEV1/FVC < % 70, FEV1 beklenenin < % 30'u

## **2.3 EPİDEMİYOLOJİ**

Hastalığın prevalansı ve morbiditesi hakkındaki bilgilerimiz, hastalığın toplam yükünün ancak küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Bunun sebebi KOAH'ın klinik olarak belirgin hale gelinceye kadar tanı alamamasıdır. KOAH'ın yeterince tanınmaması ve eksik tanılar, epidemiyolojik verilerin doğruluk derecesini etkilemektedir (14).

Hastalık yükünün sosyal boyutunun en iyi göstergesi, erken ölüm nedeniyle kaybedilen yaşam yıllarının özürle yaşamış yıllarla toplamı ile elde edilen DALY ("Disability Adjusted Life Years")(yeti yitimine ayarlanmış yaş yılı) değeridir. Bir adet 'DALY', kayıp sağlıklı bir yıldır. DALY değerine göre yapılan bir değerlendirmede KOAH'ın dünya sıralamasındaki yerinin 2002 yılında 11 iken, 2030 yılında 7. sıraya çıkması öngörülmektedir (16). Sonuç olarak, Dünya Sağlık Örgütü tarafından da KOAH dünya genelinde kronik morbiditenin en büyük nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Prevalansa yönelik tahminler, araştırma bölgesi, araştırma yöntemi, tanı yöntemlerindeki farklılıklar gibi birçok ölçüte bağlı çeşitliliklere sahiptir. KOAH tanısı için spirometrik ölçümler, GOLD klavuzları ile birlikte özellikle epidemiyoloji için altın standart haline gelmiştir. Bununla birlikte, spirometri sonuçları arasındaki farkların prevalans değerlerini etkilediği

de anlaşılmıştır. Hava akımı kısıtlılığını gösterecek ölçütün çeşitliliği ve zaman içinde farklılık gösterebilmesi KOAH ile ilgili prevelans çalışmalarında

arşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır. GOLD klavuzunda 2001 yılında önerilen sabit oranının (FEV1/FVC < %70), FEV1/FVC oranının yaş ile azalması nedeni ile yaşlı nüfusta KOAH prevelansının olduğundan daha çok, genç nüfusta iste prevelansın olduğundan az gibi görünmesine neden olduğu anlaşılmıştır (17). Bunun üzerine, hava akımı kısıtlılığı için eşik değer olarak sabit oran yerine beklenen değer %5 persentil altında bulunan değer (Lower Limit of Normal, LLN) kullanımı ATS(Amerikan Toraks derneği)/ERS(Avrupa Toraks Derneği) tarafından 2005 yılında önerilmiş ve birçok çalışma tarafından destek görmüştür. Hava akımı kısıtlılığı için eşik değer olarak sabit değer yerine LLN'ın kullanılmasının kötü tarafları da vardır. Bunlar;

1. Günümüzde her ülkenin kendisi için belirlenmiş referans aralıkları olmadığından uygun LLN değerleri üzerinden konuşmak mümkün olmamaktadır.
2. Günümüzde kullanılan referans cetvelleri az sayıdaki gruplar üzerindeki çalışmalar ile yapılmış ve tüm yaş gruplarını içermeyen cetvellerdir.
3. Kullandığımız cetveller hazırlanırken ölçüm yapılan cihazlar ile günümüzde kullanılanlar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır.
4. Günümüzde kullandığımız cihazlara saptanmış olsalar bile beklenen LLN değerlerinin aktarılması zor bir uğraştır.

Sonuçta, KOAH tanısında bu ölçümlerden doğru olanı belirlemek zordur ve bu iki yaklaşım temelindeki klinik tanıları karşılaştıran bir çalışma henüz mevcut değildir (14). Bu nedenlerle günümüzde havayolu obstrüksiyonu sabit FEV1/FVC değeri üzerinden tanımlanmaktadır. Morbidite verileri de tanı farklılıkları ve bildirim eksiklikleri gibi sebeplerle güvenilir değildir. Elimizdeki veriler KOAH ile ilgili morbiditenin yaşla arttığını göstermektedir. KOAH ile ilişkili ek hastalıklar da morbiditeyi arttırabilir ve KOAH tedavisini zorlaştırabilir (15).

## **2.4 KOAH Risk Faktörleri**

KOAH çevre faktörleri ile, genetik özelliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sigara ile KOAH arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir; Fakat benzer sigara kullanımı öyküsüne sahip

kişilerden hepsinde KOAH görülmemesi hastaların genetik özellikleri ve yaşam süreleri ile ilgilidir. KOAH gelişiminde alfa 1 antitripsin (AAT) eksikliği ve kesin olarak belirlenmemiş birçok genetik faktör rol oynamaktadır ve bu konuda devam etmekte olan araştırmalar vardır. KOAH'ta risk faktörlerinin belirlemek, hastalığın görülme sıklığını azaltmak ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için önemlidir (17).

#### **2.4.1 Genetik Faktörler:**

Aynı çevre faktörlerine maruz kalan ya da sigara kullanan kişilerin sadece bir kısmında KOAH tanısı olması, KOAH'ın bazı ailelerde sık görülmesi, genetik faktörlerin bu hastalığın gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir. AAT eksikliği bugüne kadar kesin olarak KOAH gelişimine neden olduğu gösterilen tek genetik faktördür. Glikopeptid yapıda tek polipeptid zincirli bir enzim olan AAT, karaciğerde sentezlenir ve serin proteazların (tripsin, kemotripsin, nötrofil elastaz) dolaşımdaki inhibitörüdür. AAT inflamatuvar hücrelerin saldıdığı bu enzimleri inhibe eder. AAT tarafından inaktive edilmediği takdirde, nötrofil elastaz, akciğer dokusunda hasar oluşturur, özellikle elastin yıkımı amfizem oluşumuna katkı sağlar. Genetik AAT eksikliği, daha çok alt loblarda, panlobüler amfizem gelişimine neden olur. AAT eksikliği KOAH dışında siroz, cilt hastalıkları ve bronşiektazi gelişimine de neden olur. AAT eksikliği sık rastlanan bir durum değildir. Amerika'da KOAH'lı hastaların yaklaşık %1'inde AAT eksikliği bulunmaktadır (18). Normalde, insanların % 90'dan fazlası PiMM (Pi: proteaz inhibitörü) fenotipine sahiptir. PiZZ ve PiSS tipleri düşük AAT serum seviyelerine sahiptir. Bu kişilerde, amfiem gelişme riski normal PiMM fenotipine göre 15 kat daha artmıştır. Bu tiplerde Özellikle erken yaşlarda (25-40) amfizem görülmektedir. PiZZ oluşumuna neden olan bir gen mutasyonudur. Bu kişilerin 2/3'ü normal FEV1 değerine sahiptir. Bu kişiler, sigara içmez ya da çevre etkenlerinden korunmazlarsa amfizem oluşmayabilir. AAT 80'den fazla fenotipe sahiptir. AAT eksikliğinin tanısı, AAT düzeyinin ölçülmesi ve ardından fenotip tayini yapılması ile konur (19,20).

KOAH oluşumu üzerinde etkisi olduğu düşünülen birçok genetik faktör henüz net olarak aydınlatılamamıştır. AAT dışında tümör nekroz faktör- alfa (TNF- $\alpha$ ), vitamin D bağlayan protein, matriks metalloproteinazlar (MMP), antioksidan enzimler, transforming growth faktör-  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), interökin salınımını düzenleyici genler, mukosilyer klirensi düzenleyici genler ve histon deasetilaz aktivitesini baskılayan gen bozukluklarının da KOAH gelişimi üzerinde henüz açıklanamamış etkileri

vardır. Bu genetik bozukluklar diğer risk faktörlerinin varlığında hastalığın oluşumunu kolaylaştırmaktadır (21).

#### 2.4.2 Yaş ve Cinsiyet

Yaşam süresinin uzaması ile maruz kalınan risk faktörleri arttığı için yaş KOAH gelişiminde risk faktörü görülmektedir. Ancak, risk faktörlerinden bağımsız olarak sağlıklı bir yaşlanmanın KOAH'a neden olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Günümüzde KOAH görülme sıklığı ve ölüm oranı gelişmiş ülkelerde kadın ve erkekler arasında eşittir. Gelişmiş ülkelerde kadınların sigara içme oranlarında artış olması, gelişmekte olan ülkelerde ise kadınların erkeklere oranla daha fazla partiküle maruz kalması nedeniyle hastalıktan kadın ve erkek cinsiyetin benzer oranda etkilendiğini düşündürmektedir (21).

#### 2.4.3 Akciğerin Büyüme ve Gelişmesi

Akciğerlerin gelişimi, gebelik ve doğum sırasındaki etkilere, genetik faktörlerle ve çocukluk çağında karşılaşılan çevre faktörleri ile ilgilidir. Gebelikte annenin sigara içmesi, doğum sonrasında pasif sigara içiciliği, düşük doğum ağırlığı, hava yolu aşırı duyarlılığı, geçirilen solunum yolu enfeksiyonları akciğer gelişimini kötü yönde etkilemektedir. Doğum ağırlığı ile erişkin yaştaki FEV1 değerleri arasında ilişki olduğu bulunmuştur (22). Beklenen akciğer fonksiyonlarına ulaşamayan bireylerde ise KOAH gelişme riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Gestasyon ve çocukluk çağında akciğer gelişimini kötü yönde etkileyen faktörler KOAH gelişimine katkıda bulunmaktadır (23).

#### 2.4.4 Partiküllere Maruziyet

**Tütün Dumanı:** KOAH için en önemli çevre risk faktörleri aktif sigara içimi ve tütün dumanına maruz kalınmasıdır. KOAH tanısı konulan hastaların % 80'i sigara içicisidir (24). Sigara içen veya sigara dumanına maruz kalan bireylerde FEV1 değerindeki düşüş içmeyenlere göre daha hızlı ve KOAH gelişimi riski ile mortalitesi de artmıştır. KOAH gelişiminde kullanılan sigara miktarı önemlidir, genellikle 20 paket/yıl'dan daha fazla sigara öyküsü artmış risk ile ilişkilidir (25). Aynı zamanda sigara dumanına maruz kalınma yaşı düştükçe, akciğer gelişimi olumsuz etkilenerek KOAH bulgularının ortaya çıkma yaşı daha da azalmaktadır (26). Sigara dışındaki tütün tipleri (pipo, puro,

nargile) ve esrar/marihuana da KOAH için risk faktörüdür, ancak sigara kullanımına kıyasla bu risk daha düşük olarak bildirilmiştir.

**Mesleki ve Çevre Kaynaklı Partiküller:** Çalışma ortamlarında akciğere zarar verebilecek partiküllerin solunması ve bu maruziyetin uzun sürmesi KOAH'a sebep olabilmektedir. Sigara içmeyen KOAH'lı bireylerde mesleki maruziyet önemli olsa da; dikkate alınmayan bir etyolojik etkidir.

**İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği:** Organik atıkların yakılması ile oluşan partikül ve gazların solunması "biomas" maruziyeti olarak adlandırılır. Organik atıkların ısınma ya da yemek pişirme amacıyla havalandırması yeterli olmayan yerlerde yakılması iç ortam kirliliğine sebep olmaktadır. Bu durum gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde KOAH gelişimi için önemli bir risk oluşturmaktadır. Odun, odun kömürü, tezek veya kurutulmuş bitki atığı gibi organik malzemelerin yanma ürünleri olarak amonyum, siyanid, aldehid, akrolein, nitrojen oksid gibi gazlar ve partiküllerdir. Biomas maruziyeti gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde, sigara içmeyen kadınlarda KOAH gelişiminde sorumlu bir etkidir (25). Dış ortam hava kirliliğinin ise tek başına KOAH'a neden olduğuna dair yeterli veri olmasa da araba egzozlarından salınan gazların solunum fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı bilinmektedir. Hava kirliliği özellikle çocuklarda akciğer gelişimini kötü yönde etkilemektedir (27).

#### **2.4.5 Solunum Yolu İnfeksiyonları**

Akciğer gelişimini kötü yönde etkileyen önemli faktörlerden biri de çocukluk çağında geçirilen ve sık tekrarlayan ağır solunum yolu infeksiyonlarıdır. Ancak bu durum KOAH gelişimi ile kesin olarak ilişkilendirilememiştir (29). Solunum yollarındaki bakterilerin neden olduğu inflamasyonun KOAH için uygun bir zemin hazırladığı öngörülmektedir.

#### **2.4.6 Sosyoekonomik Durum**

Sosyoekonomik durum ve KOAH gelişimi ilişkisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, düşük sosyoekonomik durumda daha sık rastlanan sigara kullanımı, kalabalık ev ortamı, iç ortam hava kirliliği, beslenme yetersizliği, sık infeksiyon maruziyeti gibi faktörlerin KOAH için risk faktörü

olduğu bilinmektedir. Diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra değerlendirildiğinde düşük sosyoekonomik durum KOAH gelişimi için tek başına bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (30).

#### **2.4.7 Hava Yolu Aşırı Duyarlılığı**

Hava yolu aşırı duyarlılığı sigaradan sonra KOAH için ikinci büyük risk faktörüdür. Genel toplumda sigara için belirtilen risk %39 iken hava yolu aşırı duyarlılığını için %15 olarak gösterilmiştir. Atopi ve yüksek immünglobulin (IgE) varlığının KOAH gelişimi için ana sebep olduğu ileri sürülse de, yeterli kanıt ortaya atılamamıştır (31).

#### **2.4.8 Beslenme**

KOAH gelişiminde beslenmenin rolünün araştırıldığı çalışma sayısı yeterli değildir. C vitaminin yetersiz alınması, FEV1 düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur. Sistemik inflamasyon ile seyreden KOAH patogenezinde antioksidan C vitamininin oksidan/antioksidan dengesi açısından önemli olduğu bilinen bir gerçektir. Çalışmalarda aynı zamanda oral magnezyum alımının solunum fonksiyonları üzerinde olumlu etkisi bildirilmiştir (31).

### **2.5 KOAH Patogenez ve Patofizyoloji**

#### **2.5.1 Patogenez**

KOAH'ın akciğer ve akciğer dışı etkilerinde sistemik inflamasyon yükü önemli rol oynamaktadır. Sigara KOAH ile ilgili bilinen en önemli risk faktörüdür, sigara kullanmayı bırakan KOAH hastalarında sistemik inflamasyonun devam etmesi, inflamasyonda otoantijenler ve mikroorganizmaların rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir. Sigara kullanmayan kişilerde KOAH gelişimi henüz açıklanamamıştır (32).

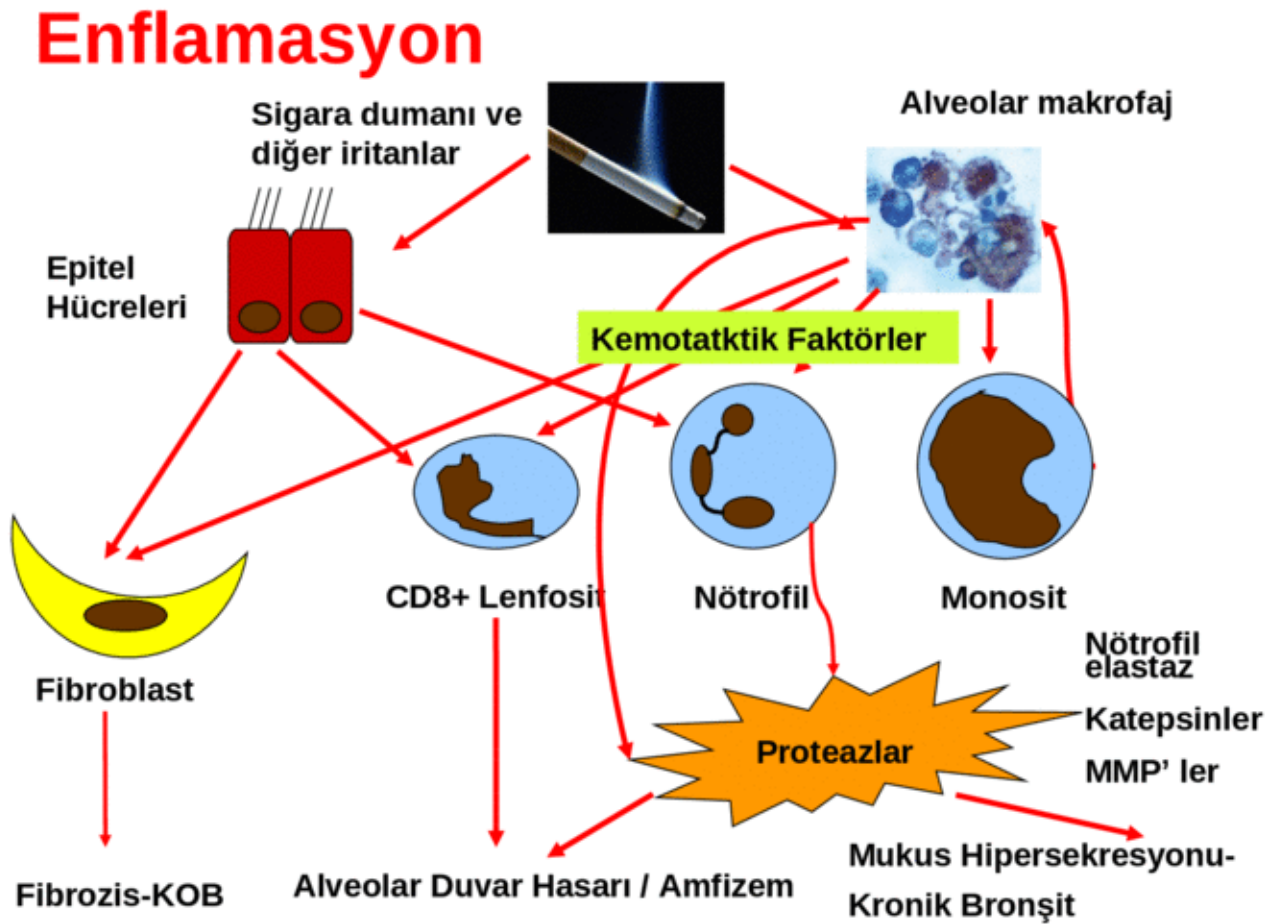
#### **KOAH Patogenezinde Rol Alan Hücreler**

İnflamasyonda rol alan hücreler; Nötrofiller, makrofajlar, T lenfositler, B lenfositler, eozinofiller ve epitel hücreleridir. KOAH patogenezinde rol alan bu hücrelerin rolleri Tablo II'de özetlenmiştir.

**Tablo II: KOAH patogenezinde etkili hücrelerin özellikleri ve inflamasyondaki rolleri (33)**

<b>Nötrofiller</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hava yollarında ve akciğer parenkiminde sayıları artmıştır.</li><li>• Aktive nötrofillerden salınan elastaz, oksijen radikalleri doku hasarına neden olur. Nötrofiller mukus hipersekresyonunu uyarır.</li><li>• Sigara dumanı, kaspaz-3'ün süpresyonu ile nötrofillerin fagositik aktivitesini engeller Nötrofil sayısı hava yolu obstrüksiyonunun derecesi ile ilişkilidir .</li></ul>
<b>Makrofajlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hava yollarında (BAL'da, balgamda ), akciğer parenkiminde sayıları artmıştır.</li><li>• Sigara dumanı makrofajları aktive eder.</li><li>• TNF-<math>\alpha</math>, LTB4 ve IL-8 başta olmak üzere bazı kemokinler salınır.</li><li>• Matriks Metalloproteinazların (MMP-1 VE-9) da salınımına neden olurlar.</li><li>• Makrofaj sayısı KOAH ciddiyeti ile artış gösterir.</li><li>• Akciğer parenkiminde ve hava yollarında sayıları artmıştır.</li></ul>
<b>T lenfositler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Büyük ölçüde CD8 T lenfosit artışı görülür.</li><li>• T hücre sayısı ile alveolar yıkım ve hava yolu kısıtlılığı ciddiyeti ilişkilidir.</li><li>• CD8 T lenfositler perforinler ve TNF-<math>\alpha</math>'yı oluşturarak patofizyolojiye katkıda bulunur.</li></ul>
<b>B lenfositler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bronş duvarındaki lenfoid foliküllerde sayıları artmıştır</li><li>• Enfeksiyona karşı oluşan adaptif bir immün yanıt olabilir</li></ul>
<b>Eozinofiller</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hava yollarında (BAL'da, balgamda) sayıları özellikle akut atakta artmış bulunabilir</li></ul>
<b>Epitel hücreleri</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hava yolu epitel hücreleri TGF<math>\beta</math>'nın önemli bir kaynağıdır</li><li>• Sigara dumanı ile IL-1, IL-8, TNF<math>\alpha</math> ve G-CSF üretmek üzere aktive edilir</li></ul>

**KOAH Patogenezinde Rol Alan Sitokin ve Kemokinler :** KOAH'ta inflamasyon sürecinde çeşitli sitokin ve kemokinler rol oynamaktadır. Balgamda nötrofil ve IL-8 düzeyleri ile dolaşımdaki TNF- $\alpha$  ve CRP düzeyleri hastalık şiddeti ile ilişkilidir. IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , ve CRP'nin kanda artmış olması akciğerdeki inflamasyonun ek olarak sistemik bir inflamasyonun da varlığına da dikkat çekmektedir (34). Sitokin ve kemokinler KOAH'ta nötrofil, makrofaj, T hücreleri ve B hücrelerinin toplanmasında, goblet hücrelerinin metaplazisi ve epitelium hücrelerinin hiperplazisi sonucu hava yolu duvarı yeniden yapılandırılmasında ve amfizem oluşumunda etkilidirler (Şekil 2.2). Sistemik inflamatuvar süreçte kanda düzeyi yükselen sitokinlerin kaynağı akciğerdeki fazla üretim sonucu 'sistemik dolaşıma taşma' olabileceği gibi, kanda dolaşan monositlerin, KOAH'la eş zamanlı olarak bulunabilen aterosklerotik plakların da bu sitokinlerin kaynağı olabileceği öne sürülmektedir (35).



Şekil 1. KOAH patogenezinde yer alan hücreler ve mediatörler (34)

**KOAH Patogenezinde İnterlökin 8 (IL-8) :** Makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitelinden salınan IL-8 güçlü bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Nötrofillerin aktivasyonunda da görevlidir. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yüksek ve akciğerlerdeki nötrofil sayısı yüksek olarak ölçülür. Özellikle ataklar sırasında IL-8 düzeylerindeki artış daha da fazla olur (35).

**KOAH Patogenezinde İnterlökin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) :** Fibroblastlar, T lenfositler ve epitel hücrelerinden de salınabilmekle birlikte temel olarak makroajlardan salınır. Kemik iliğinden nötrofillerin salınımını uyararak lökositoya katkı sağlar. Endotel hücreleri üzerindeki ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin uyarılmasını artırarak nötrofil ve eozinofillerin damar endoteli ve solunum epiteline adezyonunda etkilidir. Çeşitli hücrelerden IL-6, IL-8, GM-CSF ve TNF- $\alpha$  gibi sitokin ve büyüme faktörlerinin salınmasına katkı sağlar (36).

**KOAH Patogenezinde Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-  $\alpha$ ) :** Proinflamatuvar bir sitokindir. Farklı genlerin eksprese edilmesini sTNF-R55 ve sTNF-R75 reseptörleri üzerinden uyarır. NF- $\kappa$ B gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. TNF-  $\alpha$ , inflamasyonu lökositlerin ve endotelial hücrelerin üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak organize eder. Bunun sonucunda IL-1 ve IL-6 artışı görülür. KOAH'lılarda kanda TNF-  $\alpha$  ve çözünür reseptörlerinin düzeyinde artış vardır. TNF-  $\alpha$ 'nın KOAH'ta hastalık evresi, hipoksemi, kas güçsüzlüğü ve kaşeksi gibi sistemik etkilerle ilişkili vardır (38,39).

**KOAH Patogenezinde İnterlökin 6 (IL-6) :** IL-6, glikoprotein yapıda bir sitokindir. Makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller, B lenfositler, bazı CD4 T lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, epitel hücreleri, astrositler ve bazı malign hücreler tarafından salınır. Bu hücrelere gelen birçok uyarı IL-6 salınımına neden olabilir; ancak bu hücrelerden IL-6 salınımına neden olan en önemli durum hücre hasarıdır. Serumda IL-6 düzeyindeki artış birçok inflamatuvar hastalıkta görülebilir (40). Sonuç olarak IL-6; TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ile birlikte inflamasyon için genel belirteçlerdir. Ancak, IL-6 sadece bir inflamatuvar belirteç değildir. IL-6'nın romatoid artrit gibi bazı hastalıkların patogenezinde aktif rolü vardır (41). KOAH'ta ise IL-6'nın patogenezde potansiyel rolü ile ilgili çalışmalar yapılmış ve KOAH'lı hastalarda balgamda IL-6 düzeyinin FEV1 ile ters orantısı gösterilmiştir. Ayrıca KOAH'taki inflamatuvar belirteçler ile ilgili başka bir çalışmada da artmış TNF- $\alpha$  ve IL-8 düzeylerinin mortalite

için önemli bir gösterge olmadığı; fakat artmış IL-6 düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (42). IL-6'nın KOAH'ta akciğer fonksiyonları üzerinden patogeneze rolü olabileceği tahmin edilse de, düzeyindeki artışın akciğerdeki inflamasyon sonucu mu yoksa inflamasyondan bağımsız epitel hasarına mı bağlı olduğu ise henüz bilinmemektedir.

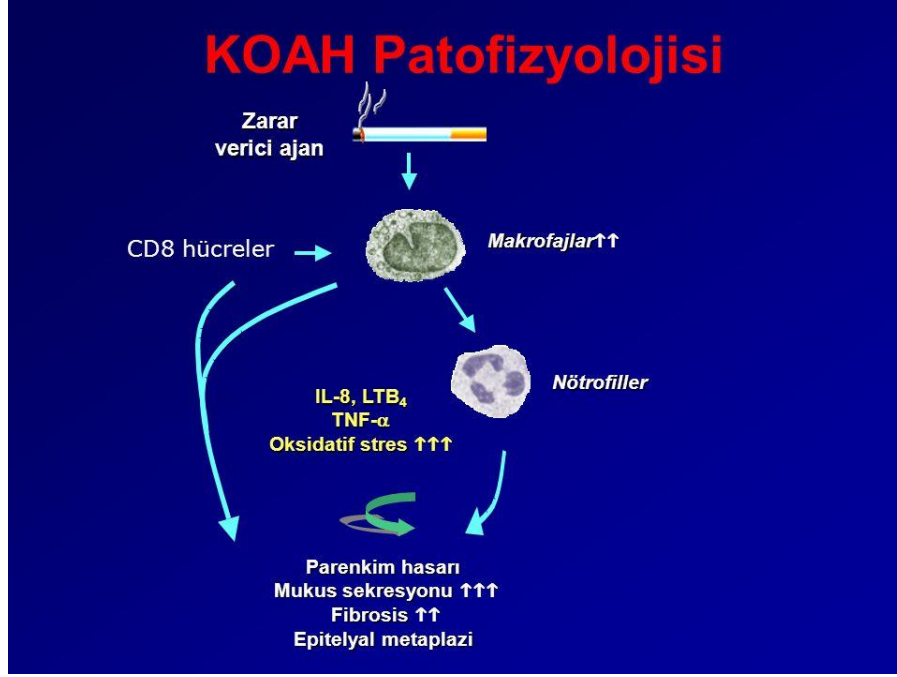
IL-6, akciğer inflamasyonunda kemik iliğinden monosit ve nötrofil salınımına neden olur. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  ile birlikte akut faz cevabının oluşumunu sağlar. Bu cevap tromboembolik olaylar ile ilişkili olan CRP, fibrinojen ve diğer koagülasyon faktörlerinin ortaya çıkmasına neden olur, dolaşımda lökosit, trombosit, proinflamatuvar ve protrombotik proteinlerinde artış sağlar (43).

**Oksidatif Stres ve Proteaz - Antiproteaz Dengesi** : Hücre ve dokuların yapı bütünlüğünün ve işlevlerinin korunması oksidatif sistem ile antioksidatif arasındaki denge ile olur. KOAH tanılı hastalarda sistemik dolaşımda, ekspire edilen havada ve balgamda oksidatif stres belirteçleri artmıştır (44). Süper oksit, hidrojen peroksit, hidroksil ve peroksinitrit oksidan ürünlerden birkaçıdır. KOAH'ta en önemli oksidatif stres sigaraya bağlı oluşur. Sigara dumanı içinde çok sayıda oksidan ürün vardır. Oksidatif stresin yol açtığı değişikliklere karşı, glutatyon, süperoksid dismutaz, katalaz, ürik asit, bilirubin, flavonoidler, A ve C vitaminleri antioksidan aktiviteye sahiptir. KOAH'ta glutatyon düzeyi artmasına rağmen oksidatif stresteeki artış ile başa çıkamamaktadır.

KOAH'ta sigara ve zararlı partiküllerin oluşturduğu oksidanlar antiproteaz etkinliğinde azalmaya neden olur. Aynı zamanda bu oksidanlar proteazların artışına neden olarak akciğer parenkiminde başlatmaktadırlar (45).

## 2.5.2 Patofizyoloji

KOAH'ta temel patofizyoloji hava yollarında akım kısıtlanması, parenkimal değişiklikler, gaz değişim anormallikleri, mukus salınımında artış, vasküler değişiklikler ve buna bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon olarak özetlenebilir (Şekil 2).



**Şekil 2. KOAŞ'ta fizyopatolojik değişimler (50)**

### **Hava yollarındaki değişiklikler**

Santral hava yollarında submukozal mukus bezlerinde hipertrofi, düz kas hiperplazisi sonucu bronşiyal duvar kalınlaşması, inflamasyon nedeniyle kartilaj ve epitel hücre atrofisi, goblet hücre sayısında artış, silyalı hücre sayı ve boyutlarında azalma ile skuamöz metaplazi başlıca değişikliklerdir. Periferik hava yollarında ise mukus plakları, goblet hücre metaplazisi, fibrozis, bronşiollerde daralma ve bronşioalveoler bağlantılarda hasar bulunur.

### **Gaz değişim anormallikleri**

Parenkimde alveol duvar hasarı amfizem oluşumuna neden olur. Vasküler yapılarda kalınlaşma, düz kas hücrelerinde artış ve ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta hasar oluşur. Tüm bu olaylar sonucunda alveolar gaz değişimi bozulur ve hipoksemi oluşur, bazı hastalarda bu duruma hiperkapni de eşlik eder. Bazı hastalarda sadece hipoksemi bazılarında ise neden hipoksemiye hiperkapni eşlik ettiği henüz bilinmemektedir. Obezite, hipoventilasyon, uyku bozuklukları gibi çeşitli faktörlerin üzerinde durulmaktadır.

## **Mukus sekresyonunda artış**

Goblet hücre sayısı ve fonksiyonu artışı mukus salınımına neden olarak hava yolu darlığına katkı sağlar. Sekresyonda artış mukosilyer aktiviteyi de bozar. Tüm bu değişiklikler hastada öksürük ve balgam şikayetlerine neden olur. Goblet hücre metaplazisi sigara içimi ile ilişkilidir ve sigara bırakılırsa geri dönüşümlü olabilir (47).

## **Pulmoner Hipertansiyon**

KOAH'ın geç dönemlerinde yıkım vasküler yapıları da etkileyerek vasküler yatakta kayba neden olur. Küçük pulmoner arterlerde hipoksik vazokonstriksiyon ve düz kas kitlesinde artış; pulmoner hipertansiyona (PHT) neden olur. Özellikle arter kan gazı analizinde PaO<sub>2</sub> düzeyi < 60mmHg olması PHT sıklığında artış ile ilişkilidir ve kötü prognoza işaret eder. Hipoksiye ek olarak inflamasyonun vasküler endotel üzerindeki etkisi de PHT gelişimine katkı sağlar. PHT, sonuç olarak sağ kalp yüklenmesine yol açar (48).

## **Diastolik Disfonksiyon**

Sağ ventrikül diastol sonu dolun basıncının yetersiz olması diastolik disfonksiyon olarak tanımlanır. KOAH'lı hastalarda PHT gelişmeden önce, artan ard yüke bağlı olarak sağ ventrikül işlevleri bozulmaya başlar. PHT'un ilerleyen dönemlerinde ise diastolik disfonksiyon oluşur.

## **Sistemik Etkiler**

KOAH'ta sistemik inflamasyonun çizgili kaslara, sistemik damarlara ve periferik kana yayılması; egzersiz kapasitesinde azalma, kaşeksi, anemi, depresyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi komplikasyonlar oluşturmaktadır. Bu sistemik etkilerin ortaya çıkması ise kötü prognoz ile ilişkilidir.

## **2.6 KOAH Klinik Özellikler ve Tanı**

### **2.6.1 Öykü**

Öksürük, balgam, nefes darlığı şikayetleri ile bulunan, uzun yıllar sigara öyküsü olan 50 yaşın üzerinde hastalarda KOAH akla gelmelidir. Sigara kullanmayan hastalar için ise mesleki ve çevre

kaynaklı zararlı madde maruziyeti ve pasif içicilik detaylı bir şekilde sorulmalıdır. Başlangıçta herhangi bir semptom olmayabileceği gibi uzun yıllar öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları, daha sonra da nefes darlığı ve hırıltılı solunum yakınmaları bulunabilir.

KOAH'ta öksürük en sık ve ilk görülen semptomdur. Bu semptomlar genellikle hastalar tarafından sigara kullanımına bağlanır ve başlangıçta dikkate alınmaz. KOAH hastalarında sıklıkla nefes darlığı şikayetinden yıllar önce öksürük ve balgam şikayetlerinin başlaması öyküsü vardır. Balgam şikayeti ilk dönemlerde sabah saatlerinde olurken daha sonra gün boyu olmaya başlar. Genellikle koyu ve mukoid'dir ve miktarı azdır. Balgamın sarı yeşil rengi her zaman enfeksiyona işaret etmez, balgam içindeki proteazlara da bağlı olabilir. Balgamda kan görülmesi yoğun öksürüğe ya da bronşiektazi varlığına eşlik edebilir. Ayırıcı tanıda malignite ve pulmoner tromboemboli gibi hastalıklar da her zaman akılda buldurulmalıdır. Hırıltılı solunum hava yolu obstrüksiyonunun bir göstergesidir ve KOAH'ta da sık rastlanan bir bulgudur. Akciğer fonksiyonlarındaki belirgin kayıp ise nefes darlığına neden olur. Başlangıçta egzersiz sırasında (merdiven çıkarken, yokuşta yürürken) oluşur ve uygun davranış değişiklikleri ile bundan kaçınılabılır. Fakat hastalık ilerledikçe çok az egzersiz ve istirahat durumunda bile nefes darlığı oluşur (19).

### **2.6.2 Fizik Muayene**

KOAH tanısında ve takibinde fizik muayene bulguları önemlidir. Ancak erken dönemde fizik muayene çoğunlukla normaldir. Ekspiryumda uzama ve zorlu ekspiryumda hırıltı muayenede dikkat edilmesi gereken özelliklerdendir. Akciğer fonksiyonlarındaki kayıp arttıkça bulgular belirginleşir.

İnspeksiyonda, hastalığın ileri dönemlerinde fiçı göğüs, göğüs/karın duvarında paradoksal hareket ve yardımcı solunum kas kullanımı, siyanoz, gibi bulgular oluşur. Hasta akıcı konuşmakta zorlanır, konuşması sırasında nefes almak için sık sık ara vermek zorunda kalabilir.

Palpasyonun KOAH hastaları için tanı değeri sınırlıdır. İleri dönemlerde sağ kalp yetmezliği oluşması sonucu ödem, hepatomegali ve boyun ven dolgunluğu bulguları olabilir. Hepatomegali olmadan da, akciğerdeki havalanma artışı nedeniyle karaciğer palpe edilebilir.

Perküsyonunda, amfizeme bağlı hipersonorite duyulabilir. Yine hiperinflasyon veya bül sonucu diyafragma hareketlerinde azalma olabilir ve timpanik ses duyulabilir.

KOAH'ta oskültasyon en yararlı bulguları veren muayene yöntemidir. Ekspiryum uzamış ve solunum sesleri azalmıştır. Zorlu ekspiryum süresinin dört saniyeden uzun olması hava yolu obstrüksiyonuna işaret eder. Ronküs ve raller akciğer hasarının düzeyine göre değişen oranlarda duyulabilir. Ronküs hava yollarında darlık göstergesidir, ancak her zaman duyulmayabilir.

### 2.6.3 Tanı

Öykü ve fizik muayene KOAH tanısında fikir vermesi açısından önemlidir; Ancak hastalığın kesin tanısı spirometrik olarak hava yolu obstrüksiyonunun gösterilmesi ile koyulur.

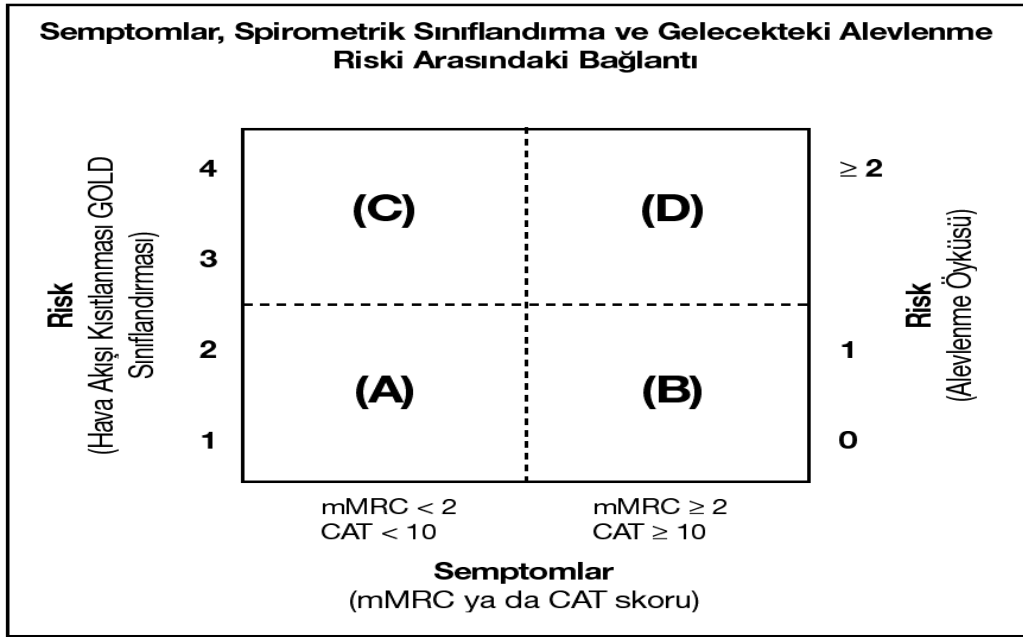
**Solunum Fonksiyon Testleri:** Solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısı, şiddeti ve prognozunun belirlemek için kullanılır.

**Spirometri ve Akım-Volum Eğrisi:** KOAH'ta en belirgin spirometrik bulgu bronkodilatörlere yeterli cevap vermeyen hava akımı kısıtlanmasıdır. Hava akımındaki kısıtlanma sekresyondaki artış, destrüksiyona bağlı hücre artıkları, bronş düz kasında hipertrofi ve hava yollarını çevreyen parenkim dokusunda elastik geri dönüşün (recoil) azalmasına bağlıdır. Birinci saniye ekspirasyon volümü (FEV1) ölçümünün kolay olması ve iyi tanımlanmış olması nedeniyle hava yolları obstrüksiyonu değerlendirilmesinde kullanılır (53). FEV1'deki azalma hava yolları obstrüksiyonunun temel göstergesidir ancak sadece periferik hava yollarında tıkanma varsa FEV1 normal bulunabilir. Bu evrede FEV1/FVC oranı daha duyarlı bir göstergedir. Spirometri kısa etkili bronkodilatör; 400µg salbutamol ya da 160µg ipratropium inhalasyonu sonrasında uygulanır. GOLD kriterlerine göre bronkodilatör sonrası FEV1/FVC oranı % 70'in altında olması ve uygun semptomlar ile risk faktörleri bulunması KOAH tanısına işaret eder (14).

Tablo I'de spirometrik evreleme gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu FEV1 ile semptomlar, efor kapasitesi, yaşam kalitesi ve ataklar arasında güçlü bir korelasyon bulunmamıştır. Bu yüzden yeni GOLD klavuzunda spirometrik ölçümler ile klinik durumun birlikte değerlendiren bir sınıflama üzerinde durulmuştur (14). Bu sınıflamada semptom yoğunluğu, modifiye MRC skalası (Medical

research council dyspnea scale)(tıbbi araştırma konseyi dispne ölçeği) veya CAT (COPD assesment test)(KOAH değerlendirme testi) skorlamasıyla değerlendirilip spirometrik değerler ile birleştirilmiştir.

### KOAH'ta semptomlar, spirometrik evreleme ve gelecekteki alevlenme risklerinin kullanıldığı gruplama sistemi



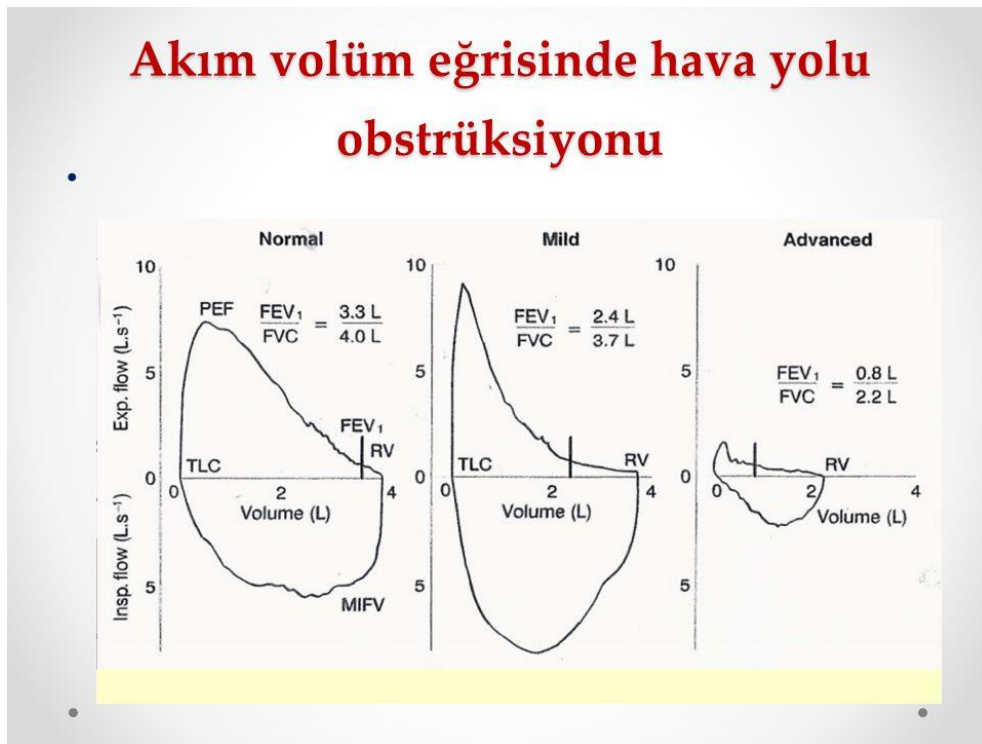
### ŞEKİL 3. Semptomlar, spirometrik sınıflandırma ve atak riskini kapsayan değerlendirme (14).

mMRC : Medical research council dyspnea scale (tıbbi araştırma konseyi dispne ölçeği)

CAT : COPD assesment test (KOAH değerlendirme testi)

Derin inspirasyon sonrası maksimum zorlu ekspirasyon ve ardından maksimum zorlu inspirasyon yapılarak elde edilen akım- volüm eğrisi de KOAH tanı ve takibi için katkı sağlamaktadır. KOAH'ta akım-volüm eğrisinde ekspiratuvar kolun distal bölümü uzamıştır. Bunun nedeni ekspiryum güçlüğüdür. Ekspiryumun hemen başında izlenen akımda hızla düşme ise elastik geri çekilmedeki azalmayı gösterir. İnspirasyonda, transmüral basınç etkisiyle hava yolları açık olduğundan inspiratuvar kol normaldir. Şekil 2.4'de KOAH'lı bireylerde görülebilecek akım-volüm eğrisi örnekleri ve normal

bir bireyde görülecek akım-volüm eğrisi örneği görülmektedir. Ekspiratuar kolda ölçülen FEF25-75, FEF50, FEF75 gibi akım hızları periferik hava yollarındaki obstrüksiyonu gösterir ve % 60'ın altında olmaları durumunda obstrüksiyon akla gelmelidir (49). Hava yollarında daralma hava akımına karşı direnç artışı oluşturur, hava iletimi ve hava akımı hızında azalmaya neden olur. Normal bireylerde hava yolu direncinin % 80'i büyük hava yolları nedenlidir. Periferik hava yollarının katkısı çok azdır. KOAH'ta periferik hava yollarındaki obstrüksiyon hava yolu direncine katkı sağlar.



Şekil 4. Akım-volüm eğrisi örnekleri

**FEV1:** 1. Saniye zorlu ekspiryum hacmi    **FVC:** Zorlu vital kapasite

**TLC:** Tolam akciğer hacmi

**RV:** Soluk hacmi

**Akciğer Volümleri:** KOAH'ta akciğer volümlerindeki değişiklikler de tanı ve takip açısından önemlidir. Total akciğer kapasitesi (TAK), zorlu inspirasyon sonunda akciğerlerde bulunan hava hacmidir. Amfizemde akciğer parenkiminin elastik geri çekilme gücünün azalmasına sonucu artmış

TAK vardır. Rezidüel volüm (RV) ise zorlu ekspirasyon sonunda akciğerde kalan hava hacmidir. KOAH'ta hava akım hızlarındaki azalma sonucu artmış RV vardır. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) normal ekspirasyon sonunda akciğerde bulunan hava hacmi olup RV'nin artışının sonucu olarak artar. Hiperinflasyon FRK'nin % 120'nin üzerinde artışıdır. Hastalığın erken evresinde RV ve FRK artışı olur, ilerlemiş olgularda ise TAK artışı da bulunur (50). TAK, helyum dilüsyon ve açık devre nitrojen yıkama gibi gaz dilüsyon yöntemleri ile ölçülebilir. Gaz dilüsyon yöntemleri ile yapılan ölçümlerde, özellikle ileri derece obstrüksiyonu olan bireylerde, sonuçlar olduğundan düşük bulunabilir. Bunun nedeni çeşitli nedenlerle distalde hapsolan hava hacmidir

**Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi(KMDK):** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (KMDK), CO'nun alveolokapiller membrandan geçişinin ölçüldüğü bir testtir, membran boyunca oluşan her bir ünite basınç farkına denk düşen karbonmonoksit (CO) alım hızı ölçülür. Amfizemde alveolokapiller membranda parçalanma sonucunda difüzyon yapan alan azalır. Ayrıca vasküler alandaki hasarlanma ve doku yıkımı sonucunda oluşan büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün aşacağı mesafe artışı sonucu ventilasyon/perfüzyon oranında bozulma gibi faktörler KMDK'ni azaltır. Total KMDK ile birlikte KMDK'nin alveoler volüme (VA) oranının da azalması obstrüksiyon göstergesidir

**Solunum Kas Gücünün Değerlendirilmesi:** İleri evredeki KOAH'lı hastalarda solunum işinin artışına bağlı olarak solunum kas yorgunluğu ortaya çıkar. Diyaframın yüksek inspiratuvar yüke karşı çalışması ve inspiratuvar kas güçsüzlüğü gelişmesi KOAH'lı hastalarda kronik alveolar hipoventilasyon ve hiperkapniye neden olur (51,52). Maksimal inspiratuvar basınç kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılırken elde edilen en yüksek subatmosferik basınç olarak tanımlanır. Bu basınç diyafram, interkostal ve yardımcı solunum kaslarının fonksiyonlarını yansıtır. KOAH'lı hastalarda maksimal inspiratuvar basınç belirgin şekilde düşer. Maksimal ekspiratuvar basınç ise kapalı hava yoluna karşı yapılan zorlu ekspirasyon sırasında elde edilen en yüksek basınçtır ve ekspiratuvar kasların fonksiyonları ile birlikte akciğer ve toraksın elastik özelliklerini yansıtır (53,54).

**Egzersiz Testleri:** İleri dönem KOAH'ta efor kısıtlamasından sorumlu olan en önemli etken ventilasyon kapasitesinin azalmasıdır. Bununla birlikte periferik kaslarda fonksiyon bozukluğu, kalp

yetersizliği ve efor sırasında artan semptomların yarattığı kısıtlama gibi faktörlerde hastada efor kısıtlanmasına neden olur. KOAH'ta egzersiz testleri hastanın efor kapasitesinin belirlenmesi egzersiz kısıtlanmasına neden olan patolojilerin tanısının konulması, pulmoner rehabilitasyon programı ile egzersiz eğitiminin planlanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi amaçlarla uygulanır.

**Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri:** Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET), bisiklet ergometresi ya da "treadmill" aracılığıyla uygulanır. Maksimum oksijen tüketimi değeri ölçülerek egzersiz kapasitesi belirlenir (55).

KPET egzersiz sırasında kişinin tükettiği oksijen miktarını ve ürettiği karbondioksit miktarını inspire ve ekspire edilen havadaki gaz miktarını bir analizör aracılığı ile ölçerek, istirahatteki ölçümlerden farklı olarak egzersiz sırasındaki performansı, oksijen tüketimini, karbondioksit üretimini, tidal volüm, maksimum dakika ventilasyonu, inspiratuvar kapasite, end ekspiratuvar akciğer volümü, solunum sayısı, oksijen saturasyonu gibi solunum parametrelerindeki değışiklikleri de değerlendirebilmemize olanak sağlar (56).

KOAH'ta ilerleyen dönemlerde egzersiz intoleransı belirgin hale gelir. Ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna ikincil olarak ölü boşluk ventilasyonu artar, parsiyel oksijen basıncı ve pH düşer, hücre içi asidoz oluşur, solunum uyarılır, solunum ihtiyacı artar ve dispne ile beraber egzersiz kısıtlanması ortaya çıkar. Egzersiz sırasında solunum frekansı artar ve tidal volem (VT) normale göre düşer. Dakika ventilasyonu yüzeysel ve hızlı solunuma bağlı olarak düşer (57).

**Altı Dakika Yürüme Testi:** Altı dakika yürüme testi, altı dakika süreyle düz, sert bir zeminde hastanın yürüebileceği en uzun mesafenin metre cinsinden ölçülmesidir (58). Günlük fizik aktivite için gerekli fonksiyonel egzersiz düzeyini gösterir. Hastanın kendi hızında, altı dakika boyunca otuz metrelik bir koridorda yürüyerek katettiği mesafe ölçülür. Bu ölçüme ek olarak yürüyüş sonunda kan oksijen saturasyonu ölçülür ve dispne düzeyi sorgulanır. Testte ortalama 54m (37-71m) değışkenlik anlamlı olarak düşünülür. Hafif KOAH'ta yürüme eforu ile stres oluşmadığından orta ve ağır dereceli KOAH'ta altı dakika yürüme testi daha anlamlıdır. FEV1'i 1 litrenin altındaki olgularda yürüme mesafesi ve fonksiyonel parametrelerdeki bozulma arasındaki ilişki daha belirgindir. Özellikle ileri evre hastalarda yürüme mesafesinin sağ kalım için bağımsız bir gösterge olduğu da bildirilmiştir.(59, 60).

**Mekik Testi:** Mekik testi, komutlar doğrultusunda on metre aralıklı iki koninin çevresinde arttırılan bir hızla, devam edilemeye kadar yürüme esasına dayanır. Tekrarlanabilme özelliği fazladır, pulmoner rehabilitasyon veya bronkodilatör etkilerinin değerlendirilmesi için kullanılabilir (61).

## **Labaratuar Testleri**

**Arter kan gazları:** Arter kan gazı analizinin FEV1 < %50 veya oksijen saturasyonu  $\leq$  % 92 olan hastalarda yapılması gereklidir (62,63). Hafif dereceli vakalarda oksimetri ile oksihemoglobin saturasyonunun takibi yapılır. Ağır hastalarda ise, özellikle akut ve kronik solunum yetmezliğinin ayrımı arter kan gazı analizi ile yapılır.

**Elektrokardiyografi :** KOAH'a özgü EKG değişikliği yoktur, ancak Kor Pulmonale gelişmiş ise EKG'de buna bağlı EKG değişiklikler ortaya çıkar.

**Hemogram:** KOAH'lılarda ve belirgin obstrüksiyonu olmayan sigara içicilerde eritrositoz görülebilir. KOAH'ta arter oksijen desaturasyonuna sekonder olarak, özellikle parsiyel oksijen basıncı(PaO<sub>2</sub>) 55 mmHg'dan düşük ise, yetersiz doku oksijenlenme sonucu olarak eritrositoz görülür (62,63).

**Balgam incelemesi:** Kronik bronşitte balgam mukoid olup, mikroskopta incelendiğinde makrofaj hakimiyeti görülür. Akut atak geliştiğinde balgam pürülan hale gelir ve nötrofil hakimiyeti oluşur. KOAH akut alevlenmelerinden; Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis sorumlu tutulur. Balgam kültürü tedavi planlanmasında rutin tercih edilmez. Bunun nedeni üst solunum yollarından kontaminasyonu ve bakterilerin kültürlerde üretilmesinin zorluğudur (62).

## 2.7 KOAH EVRELENDİRME

**TABLO 3. GOLD tarafından hastalığın seyri ve takibi için basit ve pratik kullanımlı bir sınıflama yapılmıştır.(64)**

ERS	ATS	TORAKS DERNEĞİ	BTS	GOLD
<b>Hafif:</b> FEV1 $\geq$ % 70 <b>Orta:</b> FEV1 % 50-70 <b>İleri:</b> FEV1 % 50	<b>Evre1:</b> FEV1 $\geq$ % 50 <b>Evre2:</b> FEV1 % 35-49 <b>Evre3:</b> FEV1 < % 35	<b>Hafif :</b> FEV1 $\geq$ % 70 <b>Orta:</b> FEV1 % 50-70 <b>Ağır :</b> FEV1 % 35-50 <b>Çok Ağır:</b> FEV1 < % 35	<b>Hafif:</b> FEV1 % 60-79 <b>Orta :</b> FEV1 % 40-59 <b>Ağır:</b> FEV1 < % 40	<b>Evre 0:</b> SFT normal <b>Evre I:</b> FEV1/FVC < % 70 FEV1 $\geq$ % 80 <b>Evre II:</b> FEV1/FVC < % 70 % 50 $\leq$ FEV1 < % 80 <b>Evre III:</b> FEV1/FVC < % 70 % 30 $\leq$ FEV1 < % 50 <b>Evre IV:</b> FEV1/FVC < % 70 FEV1 < % 30 veya FEV1 < % 50 ve kronik solunum yetmezliği

**ERS** : European respiratory society (Avrupa toraks derneği)

**ATS** : American thorax society (Amerika toraks derneği)

**BTS** : British thorax society (İngiliz toraks derneği)

## 2.8 KOAH PROGNOZ

KOAH'ta prognozu etkileyen faktörler; yaş, hava yolu obstrüksiyonunun derecesi, hipokseminin ciddiyeti, eşlik eden hiperkapni, atakların sıklığı ve sigara içimine devam edilme şeklindedir. FEV1 < 0.75 litre hastalarda bir yıllık mortalite % 30, on yıllık mortalite % 95'dir. KOAH'lı hastalarda ölüm

nedenleri; Akut solunum yetmezliği, pnömoni, pnömotoraks, aritmiler, pulmoner emboli şeklinde sıralanabilir (62).

## 2.9 KOAH AKUT ATAK

KOAH alevlenmesi; hastanın semptomlarında günlük rutin değişimleri aşan ve tedavi değişikliğine yol açan, kötüleşme ile seyreden bir durumdur (2). Önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Hastanın yaşamını olumsuz etkiler, solunum fonksiyonlarında kalıcı bir düşüşe, işgücü ve sosyal hayat kaybına yol açar. Bu nedenlerle KOAH'ta atakların önlenmesi en temel tedavi amacıdır. KOAH'lı hastalarda yıllık FEV<sub>1</sub> kaybı ortalama 33 mL'dir ve her atak yıllık fazladan 2 mL kayba yol açar (65).

Geçtiğimiz 10 yılda yapılan çalışmaların çoğunda akut atak tanımında Anthonisen ve arkadaşlarının bildirdiği kriterler izlenmiştir, Anthonisen'in kriterlerine göre tanı için aşağıdaki bulgulardan biri veya daha fazlası olmalıdır (66) ;

- Balgam pürülansında artış
- Balgam hacminde artış
- Dispne kötüleşme

Atağın ağırlığı ise şu şekilde değerlendirilir:

- Tip I (ağır) her üç semptom
- Tip II (orta) üç semptomdan ikisi
- Tip III (hafif) semptomlardan bir tanesi ve aşağıdakilerden en az biri:
  - ✓ Son 5 gün içinde üst solunum yolu infeksiyonu,
  - ✓ Başka bir nedene bağlanmayan ateş,
  - ✓ Hırıltıda artış,
  - ✓ Öksürükte artış,
  - ✓ Solunum hızında veya kalp hızında hastanın normaline kıyasla % 20 artış.

Başka bir tanımlama ise: hafif atak, hastanın artan tedavi ihtiyacını mevcut ilaçları ile sağladığı; orta şiddette atak, ayak tedavi ünitelerinin yeterli olduğu; şiddetli atak ise, yatarak tedavi durumları olarak bildirilmiştir (67).

KOAH atağında radyolojik görüntü aynı değişmez; Fakat solunum fonksiyonlarında gerileme, solunum sayısında artış, yorgunluk, bitkinlik, ateş, iştahsızlık gibi semptomlar vardır (3).

### **2.9.1 KOAH Akut Atak Etyolojisi**

KOAH atakları çok çeşitli etyolojik faktöre bağlıdır. Atak sırasında, KOAH'lı hastaların % 30-50 kadarında bakteri kültürleri pozitif bulunur. *S. pneumonia*, *Moroxella catarrhlicis*, *Haemophilus influenza* en sık görülen mikroorganizmalardır. Solunum fonksiyonları kötü olan olan ( $FEV_1 < \%35$ ) ve bronşiektazisi olan KOAH'lı olgularda ise *H. parainfluenza* ya da *P. aeruginosa* gibi daha dirençli mikroorganizmalar izole edilebilir (68). Atakların üçte birinde viral ajanlar sebep olur; bunlarda da en sık *İnfluenza* ve *Rhinovirus* virüsleridir. Viral etkenlerin neden olduğu ataklar kötü prognoz ile birlikte. Hava kirliliğinin atağı tetikleyici bir durumdur. Aerodinamik çapı  $10\mu m$  ve daha büyük olan partiküllerin artışı, mukosilyer fonksiyonu bozuk olan hasta grubunda yoğun inflamasyon ve mukus sekresyonunda artışa bağlı semptomlara yol açar. KOAH'ta atak geçiren hastaların üçte birinde neden bulunamamıştır (69).

### **2.9.2 KOAH Akut Atakta Patofizyoloji**

Kronik inflamasyon zemininde oluşan bu durum, çok sayıda mediyatör, inflamatuvar hücre migrasyonu, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve degranülasyonu ile oluşmaktadır. KOAH'taki inflamasyonun temelini nötrofiller ve submukozal lenfositler oluşturur. Atak sırasında eozinofiller de görülebilir. Sistemik inflamatuvar mediyatörlerin düzeyi ile solunum fonksiyonları ilişkilidir (70). Fibrinojen; IL-6 kontrolü altında karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır ve atak döneminde kanda düzeyi artar. Bu akut faz reaktanı aynı zamanda koroner arter hastalığı için de risk faktörüdür. Sık atak geçiren hastalarda plazma fibrinojeni ve balgam IL-6 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (71).

### 2.9.3 KOAH Atak Belirteçleri

KOAH atak tanısı, genellikle hastanın şikayetlerini tarif etmesi ve hekim değerlendirmesi ile konulduğundan, bu tanı için bazı objektif kriterlere de ihtiyaç duyulmuştur. Atak tanısında kullanılacak güvenilir bir kriter sadece ayırıcı tanı için değil aynı zamanda atak riski ve ciddiyetini belirlemede de önemlidir.

Tanı için günümüzde kullanılan belirteçler CRP, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , fibrinojen şeklindedir. Bu belirteçler, KOAH atak takibinde önemlidir.

CRP, KOAH atağı ile birlikte birçok akut inflamatuvar durumun değerlendirilmesinde faydalıdır. CRP değeri, diğer akut faz reaktanları gibi, çoğu inflamasyon durumunda artar. Ancak yüksekliği birden fazla nedene bağlı olabileceği için spesifik bir belirteç değildir. KOAH'ta da inflamasyonda rol oynayan belirteçlerden birisi olan CRP, hem atak, hem stabil dönemde yüksek olabilir (72). KOAH tanılı hastalarda atak ve stabil dönemde CRP, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, CRP ve IL-6 düzeylerinin, atak dönemde stabil döneme göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. KOAH tanılı 90 hastanın dahil edildiği bu çalışmada IL-8 ve TNF- $\alpha$  serumdaki değerleri arasında atak ve stabil dönemlerde anlamlı bir fark saptanmamıştır (73). KOAH atak nedeniyle hastaneye başvuran 166 hastada yapılan bir başka çalışmada ise akut atak kriterlerine uygun olmasına rağmen % 50 hastada CRP düzeyi normal bulunmuştur. Bu çalışmada CRP'deki artışın pnömonili hastalarla benzer bulunmuş, bu nedenle CRP'nin bakteri infeksiyonlar açısından bir belirteç olabileceği ve antibiyoterapi başlanma kararında yararlı olabileceğine değinilmiştir (74). Serum lökosit sayısı da infeksiyon durumlarda artan bir başka belirteçtir. Bu artış mikroorganizma ile ilk temas eden makrofajlardan salınan IL-8 başta olmak üzere diğer inflamatuvar sitokinler aracılığı ile olur. Atak sırasında, KOAH'lı hastaların % 30-50'sinde kültüründen bakteri izole edilir (3). Bu nedenle atak döneminde inflamasyon artışı ve infeksiyon durumları nedeniyle lökositoz görülmesi beklenir.

Serum IL-6 karaciğerden CRP sentezi için güçlü bir uyarıcıdır. Aynı zamanda vücut kitle indeksi düşük KOAH hastalarında IL-6 düzeyleri daha düşük izlenmiştir, bu durum da malnutrisyon'un patogeneze de rolü olması ile ilişkilendirilmiştir (75). KOAH'lı 6574 katılımcı ile yapılan bir çalışmada stabil dönemde CRP, lökosit ve fibrinojen düzeylerinin üçünün birlikte yüksek olduğu

hastalarda 1 yıl içinde atak geçirme ihtimalinin, bu değerleri normal olan hastalar ile kıyaslandığında 4 kat artmış olduğu gözlenmiştir (76). ECLIPSE çalışmasının kohortunda yapılan bir değerlendirmede KOAH grubunda 3 aylık takipte fibrinojenin diğer belirteçlere göre en stabil seyreden belirteç olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da KOAH grubunda fibrinojen düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu ancak KOAH ciddiyeti ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın bir başka sonucu da yüksek fibrinojen düzeylerinin altı dakika yürüş testi ile ölçülen düşük egzersiz toleransı ile ilişkili olduğudur (77).

## **2.10 KOAH TEDAVİ**

### **2.10.1 KOAH FARMAKOLOJİK TEDAVİ**

GOLD 2017 raporuna göre çalışmalardan elde edilen kanıtlar A-D aralığında sınıflanmıştır. Raporda sunulan tedavi önerileri ile ilgili kanıt düzeyleri Tablo III'te görüldüğü şekli ile özetlenmiştir (78).

KOAH'ta, farmakolojik tedavi esas olarak; Semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmayı, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmeyi amaçlar. KOAH'ta farmakolojik tedavi ile akciğer fonksiyon kaybında azalma bulunmamıştır (78)

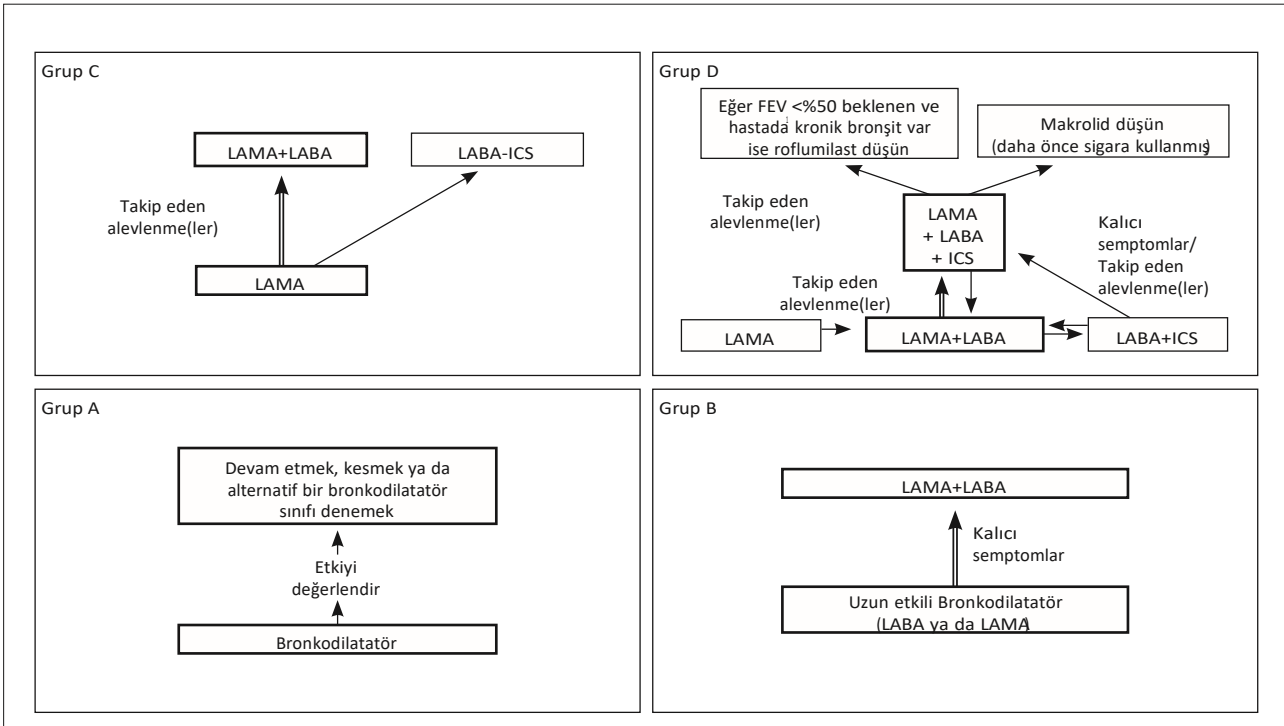
KOAH'ta uygulanan temel tedavi bronkodilatör ajanlardır. Her ne kadar KOAH patogenezindeki ana sebep inflamasyon ve rejenerasyondaki bozulma olsa da antiinflamatuvar ilaçlar ile inflamasyon engellenememektedir. Tedavi sadece semptomu olan hastalarda uygulanmalıdır. Semptomsuz KOAH tanılı hastalarda farmakolojik tedavi önerilmez. Bu kişilere fizik aktivite önerilmeli ve risk faktörlerini azaltma yönünde çalışılmalıdır.

## ABCD EVRELERİNE GÖRE FARMAKOLOJİK TEDAVİ

GOLD 2017 raporuna göre; yeni ABCD evreleme sistemi sunulmuş ve farmakolojik tedavi kararı FEV<sub>1</sub> değerine göre önerilmiştir.

**Grup A:** GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması yararlı görülmekte ve başlangıç tedavisi olarak kısa veya uzun etkili bronkodilatör önerilmektedir (Şekil 3) (78).

**Grup B:** GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması ve yanıt alınmazsa iki grubun birlikte kullanımı önerilmiştir. (Şekil 5) (78)



Şekil 5: GOLD 2017 raporu ABCD evrelemesine göre tedavi önerileri (78)

GOLD 2017 raporuna göre başlangıç tedavisi uzun etkili bir bronkodilatör ilaçtır. Seçilecek bronkodilatör sınıfına yönelik herhangi bir tercihten bahsedilmemiştir. Tekli tedavi ile semptomları azalmayan hastalarda ikili bronkodilatör tedavi önerilmiş, eklenen bronkodilatörden yarar görülmezse tekli tedaviye devam edilmesi önerilmiştir. Bu hastalarda semptomlarda artışa yol açabilecek ek risk faktörleri açısından dikkatlice sorgulanmalıdır.

Yapılan çalışmalara göre LAMA/LABA birlikte kullanılması (ikili bronkodilatör) tek başına LABA veya LAMA kullanılmasına göre akciğer fonksiyonları, semptomlar ve alevlenmeler üzerine daha etkilidir. Türk Toraks Derneği grup B olgularda tedaviye uzun etkili bronkodilatör ile başlanması gerektiği ve yanıt alınmazsa sınıf değişikliği veya ikili tedaviye geçiş önermektedir.

**Grup C:** GOLD 2017 raporu göre bu hastalara LAMA ile tedaviye başlanması ve yanıt alınmazsa LABA eklenmesini önermektedir. LAMA ile yanıt alınmayan olgularda başka bir öneri; IKS+LABA birlikte kullanımınıdır. (Şekil 3) (78).

LAMA'nın atak önlemede LABA'ya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. LABA/İKS birlikte kullanımı atak olmayan dönemde pnömoni riskini arttırdığı gösterilmiştir. Grup C hastalar semptom olarak az, buna karşın sık atak geçiren hastalardır. Burada alevlenme için sınır kriteri yılda iki ve üzeri orta alevlenme ya da bir ve üzeri hastane yatışı gerektiren alevlenmedir (78).

**Grup D:** GOLD 2017 raporu grupta LAMA+LABA kombinasyonu ile tedavi başlanmasını alevlenme kontrolünün sağlanamadığı olgularda LAMA+LABA+İKS'ye kullanılabileceğini belirtmiştir. Üçlü tedaviye rağmen alevlenme olan olgularda; Uzun süreli makrolid tedavisi önerilmektedir. Kronik bronşiti olan olgularda FEV<sub>1</sub> <%50 ise tedaviye roflumilastin eklenmesi önerilmektedir. Alevlenmenin az olduğu LABA+LAMA+İKS alan olgularda, LABA+LAMA tedavisine dönülebilir (Şekil 3) (78).

## 2.10.2 KOAH NONFARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

### EĞİTİM VE ÖZYÖNETİM

GOLD 2017 raporu; KOAH'ta Self Management "Öz yönetim" in amacı "hastaların olumlu sağlık davranışları edinmesinde ve hastalıklarıyla baş etme becerisi kazanmalarında motivasyon, teşvik ve

rehberlik sağlamak” şeklinde tanımlamıştır (1). Sağlık çalışanları tarafından verilen özyönetim eğitimi ve rehberliği, sunulan sağlık hizmeti kapsamı içindeki ‘Kronik Hastalıklar Bakım Modeli’nin temelini oluşturmaktadır. Doktorlar ve diğer sağlık personeli; sadece eğitim verme ve tavsiye etmek değil; Hastaların sürdürülebilir özyönetim becerilerini öğrenmelerine ve benimsemelerine katkı sağlamalıdır. Risk faktörleri; Sigara içme, beslenme, egzersiz vb. ile ilgilenmenin yanı sıra, özyönetim; hastalığın bulgu ve semptomlarıyla başa çıkma sürecinde hasta takibini, tedavi; İlaç kullanım ilkeleri ve etkili inhalasyon yöntemlerinin öğretilmesi, enerji tasarrufu ve günlük işleri basitleştirme teknikleri, sağlık kurumlarına başvurma endikasyonları sürecini, sürekli ve düzenli hasta-doktor iletişimini ve hastalığa bağlı ortaya çıkan psikososyal sonuçlarla hastanın baş etme sürecini de kapsamalıdır (78).

GOLD gruplarına göre eğitim bileşenleri şu şekilde olmalıdır: A, B, C ve D grubu için; Sigaranın bırakılması, fizik aktivitenin teşviki, yeterli uyku ve sağlıklı beslenme olmak üzere risk faktörlerine önem verilmesi, B ve D grubu: Nefes darlığı ile baş etme, enerji koruma teknikleri ve stresle başa çıkma yöntemlerinin kazandırılması, C ve D grubu: Ağırlaştırıcı faktörlerden kaçınma, alevlenmelerle başa çıkma ve alevlenme takibinin yapılması, iyi tasarlanmış bir eylem planı edinme, düzenli hasta-doktor kontrollerinin ve iletişiminin sürdürülmesi, D grubu: Sağlık personeli/doktorlar ile palyatif yöntemler ve ileri bakım yöntemlerinin, yaşamın sonunun planlanması (78).

## **FİZİK AKTİVİTE**

KOAH hastalarında fizik aktivite kısıtlanması mevcuttur. Fizik aktivitenin azalması; hastaların yaşam kalitesini düşürmekte, hastaneye yatış ve hastalıktan ölüm oranlarını artmasına neden olmaktadır. Fizik aktiviteyi arttırmak hedefli yaklaşımlar gerçekleştirilmeli ve hastalar bu programlar ile ilgili bilgilendirilmelidir (78).

## **PULMONER REHABİLİTASYON PROGRAMLARI**

Sık alevlenme geçiren ve fazla semptomu olan hastalar (Grup B,C,D); hasta hedeflerini içeren, hastanın özelliklerini ve komorbid hastalıklarını dikkate alarak düzenlenmiş tam bir pulmoner rehabilitasyon (PR) programına katılmak üzere yönlendirilmelidir (78).

Fizik aktivite ve diğler olumlu davranışlar devam ettirilmediğinde, kazanımlar zamanla yok olacağından, hastalara izlem programı önerilmeli ya da en azından günlük hayatta yaptığı aktiviteyi artırması veya buna devam etmesi önerilmelidir. PR'un içeriği, her hasta için değişiklik gösterebilmekle birlikte temel olarak şunları içermelidir: Birey olarak düzenlenmiş egzersiz eğitimi, sigaranın bırakılması, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, gerekli olgularda beslenme desteği ve özyönetim eğitimidir (78).

## **KOAH'TA SOLUNUM DESTEğİ**

### **İdame Tedavide Oksijen Tedavisi**

Uzun süreli oksijen tedavisinin, kronik solunum yetmezliğinde istirahat hipoksemisi olan olgularda sağkalıma olumlu etkileri gösterilmiştir.

Uzun süreli (günde 15 saatten fazla) oksijen tedavi (USOT) endikasyonları:

- $PaO_2 \leq 55$  mmHg (7,3 kPa) veya  $SpO_2 < \% 88$  olması (hiperkapni eşlik edebilir ya da etmeyebilir, 3 haftalık süre içinde en az iki defa gösterilmiş olmalı)
- $PaO_2 > 55$  mmHg (7,3 kPa) ve  $PaO_2 < 60$  mmHg (8 kPa) arasında olması ve pulmoner hipertansiyon ya da konjestif kalp yetmezliğini düşündüren bulgular olması şeklinde tanımlanmıştır.

Uzun süreli oksijen tedavisi kararını alabilmek için dinlenme sırasında  $PaO_2$  veya saturasyon değerlerinin üç haftalık dönem içinde en az iki defa ölçülmesi gereklidir.

Stabil KOAH hastalarında, 60-90 gün sonra oksijen tedavisinin gerekliliğinin tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (78).

### **Stabil KOAH Hastalarında Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Kullanımı**

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV), ağır KOAH hastalarında sıklıkla kullanılan bir tedavi aracıdır. Gündüz hiperkapnisi olan ve yakın zamanda hastane yatışı olan hastalarda hastalarda NIV kullanımı düşünölmelidir (78).

Kronik solunum yetmezliği zemininde alevlenme gelişen ve hastaneye yatırılan KOAH hastalarının taburcu olduktan sonra evde kronik NIV kullanımını ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. İki retrospektif çalışmada ; NIV kullanımı, taburculuk sonrası hastaneye yatış oranlarında azalma ve sağkalımda artış ile ilişkilendirilmiş , ancak diğer çalışmalarda anlamlı bir fark bulunmamıştır (80,81).Randomize kontrollü çalışmalarda saptanan farklı sonuçlar; hasta sayısının az olması, hasta seçimindeki farklılıklar, yeterli ventilasyonun sağlanamadığı NIV uygulamaları ve uygulamaya uyumsuzluk şeklinde çeşitli sebeplere bağlı olabilir. NIV endikasyonu konduktan sonra uygulama eğitimi ve takibi mutlaka düzenli olarak yapılmalıdır.

NIV, özellikle gündüz hiperkapnisi ( $\text{PaCO}_2 \geq 52$  mmHg) olan kişilerde, hastaneye yatış süresini azaltmaktadır (78).

### **KOAH Alevlenmelerinde Oksijen Tedavisi**

Oksijen kullanımı hastanede alevlenme tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Oksijen tedavisinde amaç hastanın saturasyonunu % 88-92 değerleri arasında tutmaktır. Oksijen tedavisi başlanan hastalarda sık kan gazı ölçümleri ile oksijen düzeyinin yeterli olduğundan ve karbondioksit retansiyonu ve/veya asidozda artış olup olmadığı kontrol edilmelidir.

GOLD 2017 raporunda bikarbonat ve pH düzeylerinin değerlendirilmesi için ven kan gazları ile arter kan gazlarının karşılaştırıldığı bir çalışmadan bahsedilmiştir. Akut solunum yetmezliğinin takibinde , karar vermek için ven kan gazı kullanılması konusunda halen ek veriye ihtiyaç vardır (83). Arter kan gazı ölçümünün mümkün olmadığı koşullarda solunum yetmezliğinin belirlenmesi için venöz kan gazı analizleri yardımcı olabilse de ilk tercih hala arter kan gazı ölçümüdür (83).

### **KOAH Alevlenmelerinde Solunum Desteği**

Solunum asidoz ( $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mmHg ve arter pH  $\leq 7,35$ ), ciddi dispne veya oksijen tedavisine rağmen hipoksemi devam eden hastalar solunum desteğine ihtiyaç duyar. Akut solunum yetmezliğiyle hastaneye yatan hastalarda başlangıç tedavisi noninvaziv mekanik ventilasyondur. NIV başarı oranı %80-85'dir. NIV, oksijen ve akut solunum asidozunu düzeltir; pH'ı artırır ve  $\text{PaCO}_2$ 'i azaltır. NIV ayrıca solunum hızını, solunum iş yükünü ve dispneyi de azaltır. NIV invaziv mekanik

ventilasyon ile karşılaştırıldığında ventilatör ilişkili pnömoni ve hastaneye yatış süresi gibi komplikasyonlar daha azdır. NIV uygulamasının başarısız olduğu durumlarda invazif mekanik ventilasyon tercih edilir (78).

## **BRONKOSKOPİ VE CERRAHİ**

GOLD 2017 raporu amfizemi olan, medikal tedaviye rağmen belirgin hava hapsi bulunan hastalar için cerrahi veya bronkoskopik hacim azaltıcı tedaviler önermektedir. Tıbbi tedavinin yanı sıra bu hastaların pulmoner rehabilitasyon da almış olmaları gereklidir. Ayrıca sigaranın bırakılması da önemlidir (78).

Hacim azaltıcı tedaviler için değerlendirme: 1) Öykü, fizik muayene 2) Akciğer volümlerini de içeren solunum fonksiyon testleri 3) Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) 4) Altı dakika yürüme testinden oluşur. Bu konudaki çalışmalarda hasta alım kriterlerinden yola çıkarak: 1) Ciddi hava yolu obstrüksiyonu ( $FEV_1$  % 20-45), hiperinflasyonu (rezidüel volüm (RV) > %175) veya RV/total akciğer kapasitesi (TAK) > 0,58), 6 dakika yürüme testi 100-500 m olan hastalar bu tedaviler için düşünülmelidir (78).

Ciddi pulmoner hipertansiyonu (sistolik pulmoner arter basıncı > 50 mmHg) ve ciddi ek hastalıkları olan, belirgin bronşektazi kliniği bulunan, daha önce lobektomi, pnömonektomi, akciğer transplantasyonu gibi cerrahi işlem geçirmiş,  $PCO_2$  < 60 mmHg ve/veya  $PO_2$  < 45 mmHg, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (KMDK) < % 20 olan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < % 40 olan, idame antikoagülan, klopidogrel ve benzeri antiagregan alan hastalarda uygulanması önerilmemektedir (78). Bu konuda hastalar multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmelidir.

### **2.10.3 ALEVLENMELERİN YÖNETİMİ**

#### **TANIM ve SINIFLAMA**

Alevlenmeler, sağlık durumu, hastaneye yatış ve prognozu olumsuz yönde etkiler (84). GOLD 2017 raporunda alevlenme nedeniyle yeniden başvuru oranlarının da hastalık seyrini kötü yönde

etkilediğinden bahsedilerek; alevlenmelerin KOAH takibinde önemli bir yere sahip olduğu belirtilmiştir (78).

GOLD 2017’de alevlenme tanımı değiştirilmiş olup, “solunum semptomlarındaki günlük olağan değişikliklerin ötesinde” ifadesi , “semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme” olarak değiştirilmiştir (78).

GOLD 2017 raporunda alevlenme şiddeti de uygulanan tedaviye göre; Hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır (78,84):

- Hafif: Yalnızca kısa etkili bronkodilatatörler (SABA) ile tedavi edilen hasta
- Orta: SABA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta
- Ağır: Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta. Ağır alevlenmeler aynı zamanda akut solunum yetmezliği ile de birlikte olabilir.

KOAH alevlenmesinde öncelikli olan tanının doğrulanması ve etyolojinin belirlenmesidir. Alevlenmeler başlıca solunum yolunun viral enfeksiyonları ile tetiklenirler, ancak bakteri enfeksiyonlar ve kirlilik, ortam sıcaklığı gibi çevre faktörleri gibi olaylar da tetikleyici olabilir. GOLD 2017 raporuna göre en sık izole edilen virüs insan rinovirüsüdür. Aynı zamanda viral enfeksiyon sebepli alevlenmelerin daha şiddetli olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu bildirilmiştir (78).

KOAH hastalarının önemli bir kısmında alevlenme sırasında eozinofillerin havayollarında, akciğerde ve kanda arttığını destekleyen bulgular mevcuttur (86). KOAH alevlenmesi olan olguların bir kısmında eozinofil sayıları nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler ile birlikte artış göstermektedir. Balgamda eozinofili olması daha çok viral enfeksiyona işaret eder. Balgamdaki veya kandaki eozinofillerin artışı ile birlikte olan alevlenmeler, sistemik steroidlere daha iyi yanıt verirler (87).

KOAH alevlenmesi sırasında semptomlar genellikle 7 ile 10 gün arası sürer (88). Eğer alevlenmelerin düzelmesi yavaş ise hastalığın ilerleme olasılığı daha fazladır. Sekizinci haftada hastaların % 20’si alevlenme öncesi durumlarına geri dönmemiş durumdadırlar. Bir hastanın

gelecekte geçirebileceği alevlenme sıklığının en güçlü göstergesi; bir önceki yılda geçirmiş olduğu alevlenmelerin sayısıdır (89). Hastaların büyük bir bölümünün alevlenme sıklığının, kötüleşen FEV<sub>1</sub> ile birlikte değiştiği gösterilmiş olsa da, bu hastaların orta derecede stabil bir fenotip oluşturduğu bilinmektedir. GOLD 2017 raporunda buna ek olarak, artmış alevlenme ve/veya alevlenme şiddeti riski ile ilgili yeni faktörler tanımlanmıştır (78). Bu faktörler pulmoner arter/çıkan aorta kesit yüzey boyutları arasındaki oranda artış (oran>1), toraks BT ile amfizem veya havayolu duvar kalınlıklarında daha büyük bir yüzde bulunması ve kronik bronşitin varlığıdır. Alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili olan faktörler; İleri yaş, düşük vücut kütle indeksi, ek hastalıklar (kardiyovasküler hastalık veya akciğer kanseri), KOAH alevlenme nedeniyle önceden hastane yatış öyküsü, indeks alevlenmenin klinik ciddiyeti ve taburculukta USOT (uzun soluklu oksijen tedavisi) ihtiyacı olmasıdır. Akut bir alevlenmeyi takiben, solunum semptomları sıklığı ve ciddiyeti fazla olan hastalar, kötü yaşam kalitesi olan hastalar, düşük akciğer fonksiyonu olanlar, düşük egzersiz kapasitesi, toraks BT’de düşük akciğer dansitesi veya havayolu duvar kalınlığı artışı olanlar hastalarda mortalite riski daha yüksektir (78).

GOLD 2017 raporunda hastaneye yatış kriterlerine akut solunum yetmezliğine neden olan alevlenmeler eklenmiş, KOAH şiddeti, sık alevlenmeler ve ileri yaş hastane yatış endikasyonu olmaktan çıkarılmıştır (78).

Yatan hastalarda alevlenme şiddeti:

- a) Solunum yetmezliği yok
- b) Akut solunum yetmezliği (hayatı tehdit edici değil)
- c) Akut solunum yetmezliği (hayatı tehdit edici) olarak gruplandırılmıştır.

## **ALEVLENME TEDAVİSİ**

Şiddetli ancak hayatı tehdit etmeyen alevlenmelerde oral veya İV kortikosteroid kullanımı önerilirken GOLD 2017 raporunda sadece oral steroid önerilmiştir.

KOAH alevlenmesi olan hastada: Üç ana semptom (dispne artma, balgam miktarı ve pürülansında artma) varsa; ya da bu üç semptomdan ikisi mevcut olup bunların birisi balgamın pürülansında artma ise; ya da mekanik ventilasyon gerektiriyorsa (invaziv veya noninvaziv) antibiyotik başlanmalıdır

(90). Alevlenme tedavisinde endikasyon varsa, antibiyotikler iyileşme süresini kısaltabilir, erken nüks riskini, tedavi başarısızlığı ihtimalini ve hastanede kalış süresini azaltabilir (91). Tedavi süresi önceki raporlarda 5-10 gün (Kanıt D) iken yeni raporda bu süre 5-7 gün (Kanıt B) olarak güncellenmiştir (78).

Alevlenmelerde antibiyotik kullanımını yönlendiren biyobelirteçler ile ilgili C-reaktif proteinin (CRP) etkisini araştıran çalışmalarda hem bakteri hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği rapor edilmiştir; Bu yüzden ayırıcı tanıda kullanılması önerilmemektedir (92). Çalışılan diğer bir biyolojik belirteç prokalsitonindir. Bu bakteri enfeksiyonlar için daha spesifik bir belirteçtir ve antibiyotik kullanımı konusundaki karar için değerlidir, ancak hem pahalı bir testtir, hem de kolay erişilebilir değildir (92).

GOLD 2017 raporunda alevlenme tedavisinde metilksantinler yan etkileri nedeniyle önerilmemiştir (Kanıt B) (78). Oksijen tedavisi alevlenmenin hastane tedavisinde temel seçenektir. Oksijen tedavisi hastanın hipoksemisini % 88-92 satürasyon düzeyinde tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Kesin bir kontraendikasyon yok ise; Akut solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında, ilk tercih edilecek ventilasyon yöntemi noninvaziv mekanik ventilasyondur; çünkü gaz değişimini düzeltir, solunum iş yükünü ve entübasyon gereksinimini azaltır, hastanede yatış süresini kısaltır ve sağkalımı iyileştirir (78).

**Tablo IV.** KOAH alevlenmelerini azaltan girişimler

(78)

Girişimin sınıfı	Girişim
Bronkodilatatörler	LABA
	LAMA
	LABA + LAMA
Kortikosteroid içeren tedaviler	LABA + İKS
	LABA + LAMA + İKS
Antiinflamatuvarlar (steroid olmayan)	Roflumilast
Antiinfektifler	Aşılar
Mukoregülatörler	Uzun dönem makrolidler
	N-asetil sistein
Diğer	Karbosistein
	Sigaranın bırakılması
	Rehabilitasyon
	Akciğer volüm azaltılması

LABA: Uzun etkili beta 2- agonist, LAMA: Uzun etkili antikolinergik, İKS: İnhaler kortikosteroid

## 2.11 PROKALSİTONİN

Prokalsitonin; inflamatuvar yanıt için kullanılan yeni bir tanı belirteçidir. Özellikle bakteri inflamasyonunda sepsis ve multiorgan yetmezlik sendromunda plazmada artar. Prokalsitoninin viral infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, cerrahi travmalarda artışı minimaldir ; Bu nedenle prokalsitonin bakteriyel ve bakteri dışı inflamasyonun ayırıcı tanısında yararlıdır (99).

Prokalsiton, moleküller ağırlığı yaklaşık olarak 13 kD olan ve 116 aminoasitten oluşan bir proteindir. Prokalsitonin aminoasit dizilimi kalsitonin prohormonu ile benzerdir. 60-91 arası (32 aminoasit) dizilimi kalsitonini oluşturmaktadır. Aktif kalsitonin, prohormonun intrasellüler proteolitik işleminden sonra tiroid bezinin C-hücreleri tarafından sentezlenir (100,101).

Prokalsitonin ve kalsitonin sentezi preprokalsitonin isimli 141 aminoasitten oluşan peptidin transkripsiyonu ile başlar. Bu protein, bir sinyal dizisi (11-25 aminoasitler), prokalsitonin N-terminal bölgesi (N-proCT), kalsitonin dizisi ve katekalsin adı verilen prokalsitoninin C-terminal bölgesinden oluşmaktadır (102). Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasında rol oynar. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptide geriler ve kalan protein kalsitonin 60-91 pozisyonlardaki aminoasit dizisini içeren prokalsitonindir. Proteolizin devamı ile kalsitonin prokalsitoninden ayrılır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve prokalsitonin dolaşıma salınır (103). Kalsitonine karşılık gelen benzer nukleotid dizilimleri olan dört gen vardır. Bu genler kalsitonin gen ailesi olarak isimlendirilir. Ancak bunların hepsi peptidhormon olan kalsitonini üretememektedir. Kalsitonin ve prokalsitonin sentezinden sorumlu olan gen CALC-1 genidir. CALC-I geninin transkripsiyonundan sonra primer transkript yaklaşık 16 kD'luk moleküler ağırlığı olan 141 aminoasitlik bir proteini kodlayan mRNA'ya dönüştürülür. Bu protein preprokalsitonin olup içinde işaret dizisi (1-25 aminoasit), prokalsitoninin N terminal bölgesi, kalsitonin dizisi ve prokalsitoninin C terminal bölgesini (katekalsin ) bulundurur (101,104). İşaret dizisi endoplazmik retikuluma parçalanır ve kalan protein prokalsitonin olarak adlandırılır (116 aminoasit). Proteolizis ile prokalsitonin yıkım ürünleri oluşur. Bu ürünler N-PCT (57 aminoasit), kalsitonin (32 aminoasit), katekalsin (21 aminoasit)'dir (105). Sistein artıkları ile siklik bir yapının oluşması ve C-terminal glisin karboksipeptidazla yıkılması ve bu molekülün aminlenmesi. (peptil glisin amidetini) ile kalsitonin son şeklini alarak matur kalsitonin ismini alır (100,101). Prokalsitonin golgi cisimciği ve sekresyon granüllerinde seri potranslokasyonel proteolitik parçalanmaya uğrar. Matur aminleşmiş kalsitonin bu sitoplazmik sekretuar granüllerde biriktirilir. Uygun stimuluslarla granüller ekzositozla hücre dışına atılır. Buna "regüle sekresyon" denir (105). Normal koşullarda kalsitoninin plazmaya salınımı kalsiyum bağımlı geri-bildirimlerle düzenlenir. Kalsitoninin yarılanma zamanı birkaç dakikadır (106).

Prokalsitonin çok stabil bir protein olup, plazmada hormonal aktif kalsitonine yıkılmaz. Prokalsitoninin yarılanma ömrü 9-24 arasında değişir (106). Sağlıklı bireylerde prokalsitonin plazma konsantrasyonları düşük düzeydedir ( $< 0,1$  ng/mL). Ciddi infeksiyonlarda ve sepsiste prokalsitonin plazma konsantrasyonları 1 mg/mL ile 1000 ng/mL arasındaki değerlerde ölçülebilir. Bakteri inflamasyonu ve sepsiste kalsitoninin öncül peptidlerinin diğer parçalanma ürünleri plazmada bulunmaktadır. Bununla birlikte prokalsitonin bu peptidlerin temel ürünüdür (106-108).

Serum prokalsitonin seviyeleri enfeksiyon varlığında hızlı bir şekilde artış gösterir. Enfeksiyonlar sırasında prokalsitonin salınımı toksinlere bağlı olabileceği gibi (örnek endotoksin), hümoral faktörler veya hücre bağışıklık sisteminin uyarısıyla da oluşabilir. Bu salınım viral enfeksiyonlar esnasında sitokinler tarafından azaltılmaktadır, böylece prokalsitonin serum seviyeleri bakteri enfeksiyonlarında viral enfeksiyonlar ve diğer inflamatuvar durumlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir artış gösterir.

### 2.11.1 SOLUNUM SİSTEMİ VE PROKALSİTONİN

Aktif kalsitonin miktarı, normal akciğerlerde diğer herhangi bir dokuda olduğundan daha yüksek seviyededir. Bu hormon hava yolu lümenine kadar uzanan ve bazal membrana yerleşmiş pulmoner nöroendokrin hücrelerin içerisinde bulunmaktadır (109).

Kalsitonin, kalsiyumun hücre içine giriş-çıkışını düzenler; Böylece intrapulmoner parakrin bir etki yaratır. Lokal pulmoner kan akımını düzenlediği ve kartilaj büyümesini arttırdığı yönünde çalışmalar vardır. Ayrıca bombesin benzeri peptidlerin ve substans – P'nin bronkokonstruktör etkileri üzerine inhibe edici etki vardır (110). Kalsitonin esas olarak troidin C hücrelerinden köken aldığı bilinmekteyse de akciğerin kulchitsky hücreleri, gastrointestinal sistem, lökositler ve pitüiter bez gibi dokularda da mevcut olduğu gösterilmiştir (108).

### 2.11.2 AKCİĞER PATOLOJİLERİNDE PROKALSİTONİN

**1-Pnömoni:** Akut bakteri kaynaklı pnömonilerde prokalsitonin düzeyleri her zaman artış göstermez. Pnömonideki prokalsitonin düzeyleri sıklıkla sepsis, peritonit veya ağır yumuşak doku enfeksiyonu ile benzer seviyelerdedir. İzole akut pnömonili hastalarda immunreaktif kalsitonin düzeyinde artış görülür. Viral kökenli pnömonilerde immünreaktif kalsitonin düşük düzeyde bulunur. Aspirasyon pnömonisinde genellikle prokalsitonin ve kalsitonin düzeyleri artış gösterir. Aspirasyonu takiben komplikasyon gelişmezse prokalsitonin değerleri birkaç gün içinde azalmaya başlar (111).

**2-Kronik akciğer Hastalıkları:** Bazı kronik nonneoplastik akciğer hastalıklarında serum kalsitonin ve kalsitonin düzeylerinde hafif yükselme gözlenebilir. Sigara alışkanlığı olan, kronik

obstrüktif akciğer hastalarında prokalsitonin düzeyleri hafif artmış bulunur. Ancak bu değerler sağlıklı insanlardakinden çok farklı değildir. Kronik inflamasyon bu durumu açıklayabilir (112).

**3-Tüberküloz:** Tüberküloz hastalarında hem tanıda hem de tedavi süresince serum prokalsitonin değeri hafif artmış veya normal düzeylerde bulunur (113).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmaya 2012 Ocak ayı ile 2019 Ocak ayı arasında İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde tedavi görmüş KOAH tanılı hastalar dahil edilmiştir. İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayı (17.01.2019 tarihli karar no:KAEEK/2019.01.17) alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

#### **3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ**

Çalışma tanımlayıcı tipte bir çalışmadır ve retrospektiftir.

#### **3.2 ARAŞTIRMADA KULLANILAN ARAÇ-GEREÇ**

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesinin mevcut bilgisayar kayıt sistemi kullanılmıştır.

#### **3.3 YÖNTEM**

Bu çalışmada 2012 Ocak ayı ile 2019 Ocak ayı arasında İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon yoğun bakım ünitesinde tedavi görmüş KOAH tanılı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık, yoğun bakıma yatış endikasyonları, yoğun bakıma hangi servisten kabul edildikleri, ek hastalıkları, sigara içme süreleri (yıl olarak) KOAH tanı süreleri (yıl olarak), yatış öncesi spirometrik sınıflamaya göre GOLD evreleri, yatış günündeki GKS, APACHE II değerleri kaydedildi.

Hastaların yoğun bakım takiplerindeki birinci günde alınan kanlarındaki prokalsitonin, CRP, beyaz küre ve laktat değerleri, noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyon süreleri, kan ve balgam

kültüründe olan üremeleri, sepsis, septik şok, pnömoni, pnömotoraks, pulmoner ödem, ARDS gelişip gelişmediği kaydedildi.

Hastaların taburculuk (eksitus ya da şifa ile) prokalsitonin, CRP, laktat ve beyaz küre değerleri ile yoğun bakım yatış süreleri kaydedildi.

Yoğun bakım ünitesine kabulünde solunum fonksiyon testi bulunmayan hastalar ve prokalsitonin değeri bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### **3.4 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZLERİ**

Çalışmada elde edilen verilerin istatistik analizinde IBM SPSS Statistics 21 paket programı kullanıldı.

Tanımlayıcı istatistikler (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart Sapma, Medyan,) elde edildi, Kolmogorov – Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluk incelendi.

Nitel verilerin analizinde Ki-Kare ve Fisher Kesin Ki-Kare testleri. Nicel verilerin analizinde ise; bağımsız ölçümlerde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri, tekrarlı ölçümlerde ise Wilcoxon İşaret Sıralama testi kullanıldı.

Sonuçlar değerlendirilirken  $p < 0,05$  istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

**TABLO V: Tanımlayıcı özellikler (Hasta sayısı (n), yüzde (%))**

		<b>HASTA SAYISI (n)</b>	<b>YÜZDE (%)</b>
<b>CİNSİYET</b>	<b>Kadın</b>	15	44,1
	<b>Erkek</b>	19	55,9
<b>SİGARA KULLANIMI</b>	<b>Var</b>	20	58,8
	<b>Yok</b>	14	41,2
<b>GKS</b>	<b>3-8</b>	3	8,7
	<b>8-15</b>	31	91,3
<b>APACHE-2</b>	<b>1-30</b>	30	86,2
	<b>30-60</b>	4	13,8
<b>ENDİKASYON</b>	<b>Dahili</b>	7	20,6
	<b>Cerrahi</b>	27	79,4
<b>GOLD KRİTERLERİ EVRE</b>	<b>1</b>	8	23,5
	<b>2</b>	10	29,4
	<b>3</b>	6	17,6
	<b>4</b>	10	29,4

(GKS:Glasgow koma skalası APACHE-II:Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2)

Bu çalışmaya dahil edilen 34 hasta demografik verilerine göre incelendiğinde yaşları 45 ve 87 arasında değişmekte olduğu (medyan değer:73) bulunmuştur. Hasların 15 tanesi (% 44,1) kadın cinsiyet, 19 tanesi erkek cinsiyetteydi (% 55,9).Yoğun bakım ünitesine kabul tarihlerinde KOAH tanı süreleri 5 yıl ve 30 yıl arasında (medyan değer: 20 yıl) değişmekte olup, hastaların 20 tanesi (% 58,8) sigara kullanmakta iken, 14 tanesi sigara kullanmamaktaydı (% 41,2).Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların 3 tanesi (% 8,7) GKS<8 iken 31 tanesi (91,3) GKS> 8 değerindeydi.Hasların GOLD kriterlerine göre evleri sınıflandığında ise 8 hasta (%23,5) evre 1, 10 hasta (% 29,4) evre 2, 6 hasta (% 17,6) evre 3, 10 hasta (% 29,4) evre 4 değerindeydi.Hastalar APACHE-II skoruna göre sınıflandığında 30 hasta (% 86,2) skoru 30 değerinden küçük, 4 hastanın (% 13,8) skoru 30 değerinden yüksek bulundu.

**TABLO VI: Tanımlayıcı diğer özellikler**

	Değer Adedi	min	max	ortalama	standart sapma (SD)	Medya
Yaş (yıl)	34	45,000	87,000	70,710	11,132	73,000
Boy (cm)	34	144,000	184,000	163,210	9,068	163,000
Ağırlık (kg)	34	45,000	116,000	76,850	17,509	78,000
KOAH süresi (yıl)	34	5,000	30,000	19,210	8,398	20,000
NIV (Gün)	34	0,000	21,000	3,290	4,218	2,000
IMV (Gün)	34	0,000	30,000	3,910	7,910	0,000
YBÜ kalış süresi (gün)	34	0,000	38,000	8,320	8,769	4,000
Prokalsitonin 1.gün	34	0,052	77,940	4,733	13,214	2,053
Prokalsitonin taburculuk	34	0,061	157,250	10,247	28,044	1,452
Crp 1.gün	34	2,120	349,300	83,362	89,013	49,760
Crp taburculuk	34	2,690	228,940	69,550	61,269	50,865
Beyazküre 1.gün	34	3,590	27,610	14,131	5,419	14,445
Beyazküre taburculuk	34	5,170	33,280	12,369	5,709	11,755
Laktat 1.gün	34	0,630	5,710	1,972	1,132	1,725
Laktat taburculuk	34	0,800	10,960	2,125	2,002	1,585

(KOAH:Kronik Obstruktif Akciğe Hastalığı, NIV:Non-invaziv ventilasyon, IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, CRP: C reaktif protein)

**TABLO VII: Belirlenen Komplikasyonlar (Hasta sayısı (n), Yüzde (%))**

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
<b>Pnömoni</b>	15	44,1
<b>Pulmoner Ödem</b>	3	8,8
<b>Pnömotoraks</b>	1	2,9
<b>ARDS</b>	2	5,9

Hastaların yoğun bakım takibinde 15 hastada (% 44,1) pulmoner emboli, 3 hastada (% 8,8) pulmoner ödem, 1 hastada (% 2,9) pnömotoraks, 2 hastada (% 5,9) ARDS gelişmiştir.

**TABLO IIX: Hastaların Sağkalımları (Hasta sayısı (n), Yüzde (%))**

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
<b>Eksitus</b>	8	23,5
<b>Taburcu</b>	26	76,5

Çalışmaya dahil edilen hastaların 8 tanesi (%23,5) eksitus olmuş, 26 tanesi (%76,5) servislere veya eve taburcu olmuştur.

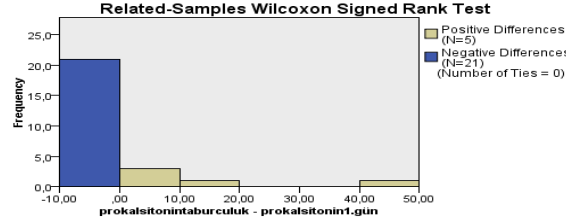
**TABLO IX: Tüm grubun prokalsitonin, CRP, beyaz küre ve laktat sayıs değerleri (Hasta sayısı (n))**

		Toplam hasta sayısı (n)	Exitus (n)	Taburcu (n)
<b>Prokalsitonin 1. Gün</b>	< 0,5 ng/ml	13	0	13
	> 0,5 ng/ml	21	8	13
<b>CRP 1. Gün</b>	< 5 mg/l	4	0	4
	> 5 mg/l	30	8	22
<b>Beyaz küre 1. Gün</b>	< 10.000	7	3	4
	> 10.000	27	5	22
<b>Laktat 1. gün</b>	< 4 mmol/l	32	1	1
	> 4 mmol/l	2	7	25

(CRP: C reaktif protein)

Hastaların prokalsitonin, beyaz küre, CRP ve laktat değerleri referans değerlerine göre incelendiğinde; 13 hastanın prokalsitonin birinci gün değeri referans değerin (0,5 ng/ml) altında (toplam hastaların % 38,23'ü), 21 hastanın ( toplam hastaların % 61,77'si) değeri referans değerin üstünde bulunmuştur. Prokalsitonin birinci gün değeri referans değerin (0,5 ng/ml) altında olan hastaların hepsi taburcu olurken, üstünde olan hastaların 8 tanesi (% 38,09) exitus olmuş, 13 tanesi (% 61,91) taburcu olmuştur. 4 hastanın (toplam hastaların % 11,76'sı) CRP birinci gün değeri referans değerin (5 mg/l) altında, 30 hastanın üstünde (toplam hastaların % 88,24'ü) bulunmuştur. Referans değerin altında olan hastaların hepsi taburcu olurken, referans değerin üstünde olan hastaların 8 tanesi (% 42,85) exitus olmuş 22 tanesi (% 73,34) taburcu olmuştur. Yedi hastanın (toplam hastaların % 20,58'i) beyaz küre değeri referans değerin (10.000) altında bulunmuş, 27 hastanın (toplam hastaların % 79,42'si) referans değerinin üstünde bulunmuştur. Referans değerin altında olan hastaların 3 tanesi (% 42,85) exitus olurken, 4 tanesi (% 57,15) taburcu olmuş, referans değerin üstünde olan hastaların 5 tanesi (% 18,21) exitus 22 tanesi (% 81,49) taburcu olmuştur.

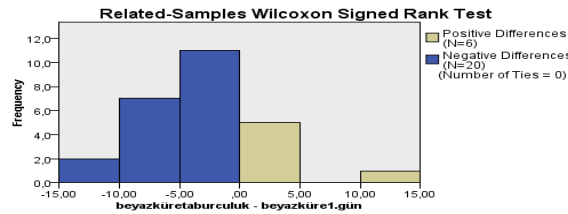
**TABLO X: Taburcu olan hastalarda prokalsitonin 1. gün ve taburculuk değerlerinin karşılaştırılması**



Total N	26
Test Statistic	65,000
Standard Error	39,372
Standardized Test Statistic	-2,807
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,005

Taburcu olan hastalar arasında prokalsitonin birinci gün ve prokalsitonin taburculuk değerleri Wilcoxon testine göre karşılaştırıldığında aradaki ilişki istatistik olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,01$ ,  $p=0,005$ ).

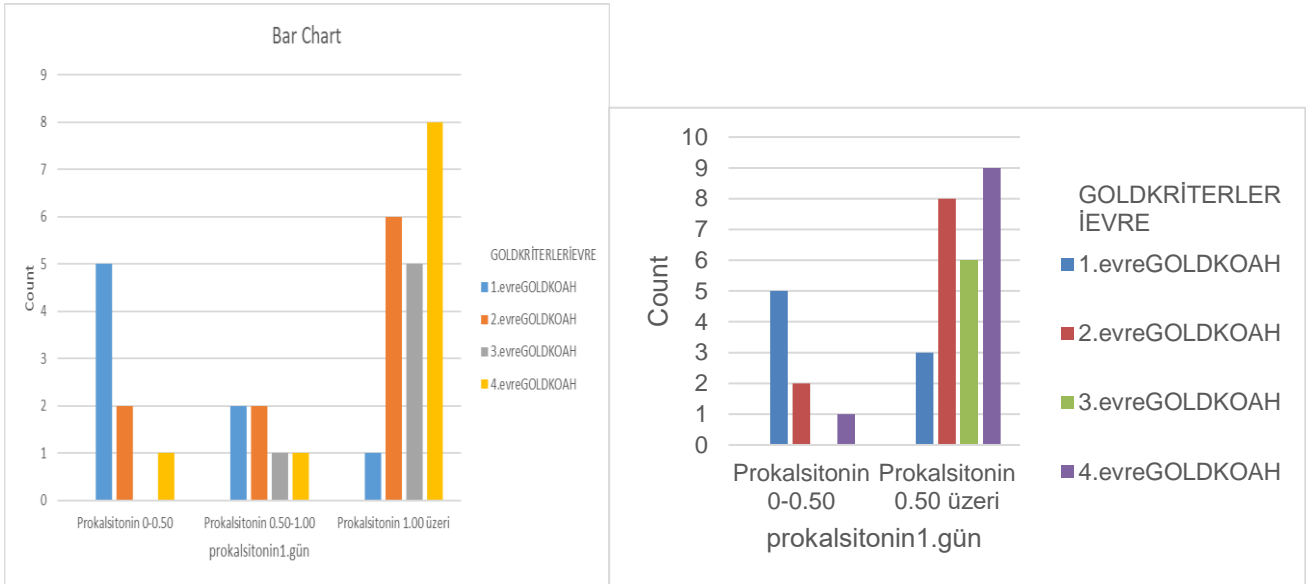
**TABLO XI: Taburcu olan hastalarda beyaz küre 1. gün ve beyaz küre taburculuk değerlerinin karşılaştırılması**



Total N	26
Test Statistic	70,000
Standard Error	39,373
Standardized Test Statistic	-2,679
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,007

Taburcu olan hastalarda beyaz küre birinci gün ve beyaz küre taburculuk değerleri Wilcoxon testine göre karşılaştırıldığında aradaki ilişki istatistik olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,01$ ,  $p=0,007$ ).

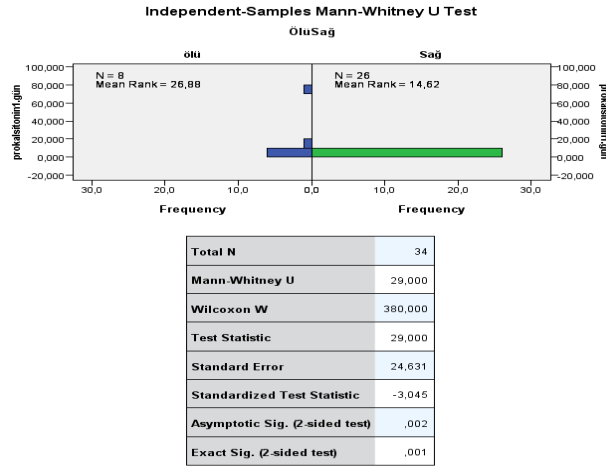
**TABLO XII: Prokalsitonin 1. gün değerleri ile GOLD kriterlerine göre KOAH evrelerinin karşılaştırılması**



(GOLD:Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, KOAH:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı )

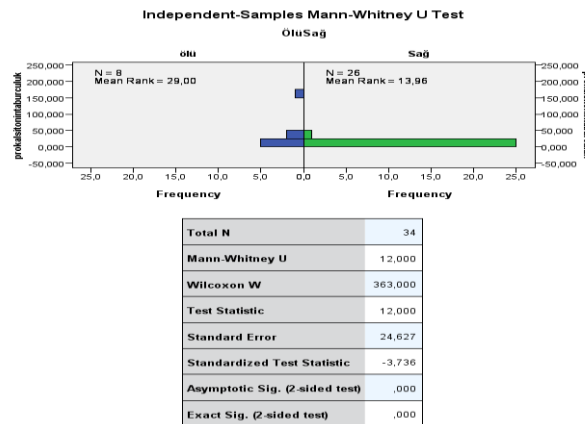
Prokalsitonin birinci gün değerleri ile GOLD kriterlerine göre KOAH evreleri karşılaştırıldığında aradaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ , Fisher's exact test). CRP değerleri ile GOLD kriterlerine göre KOAH evreleri karşılaştırıldığında aradaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Prokalsitonin, CRP, beyaz küre ve laktat değerleri APACHE-II skorlaması değerleri ile karşılaştırıldığında aradaki ilişki istatistik olarak anlamlı değildir ( $p > 0,05$ ).

**TABLO XIII: Eksitus ve taburcu hasta gruplarında prokalsitonin 1. Gün değerlerinin karşılaştırılması**



Eksitus hasta grubunun ve taburcu hasta grubunun “prokalsitonin 1.gün” değerleri kıyaslandığında aradaki ilişki istatistik olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $U=29$ ,  $p<0,01$ ). Eksitus olan 8 hastada ortalama prokalsitonin değeri 25,88 iken taburcu olan 26 hastada prokalsitonin değeri ortalaması 14,62 bulunmuştur.

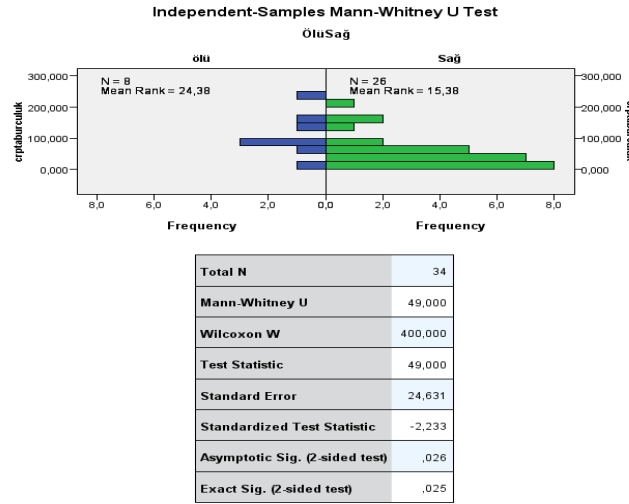
**TABLO XIV: Eksitus ve taburcu hasta gruplarında prokalsitonin son gün değerlerinin karşılaştırılması**



Eksitus hasta grubunun ve Taburcu hasta grubunun prokalsitonin son gün değerleri karşılaştırıldığında aradaki ilişki istatistik olarak çok ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $U=12$ ,

p < 0,001). Eksitus olan hastalarda prokalsitonin son gün değeri ortalaması 29 iken, taburcu olan hastalarda ortalama değer 13,96 olarak bulunmuştur.

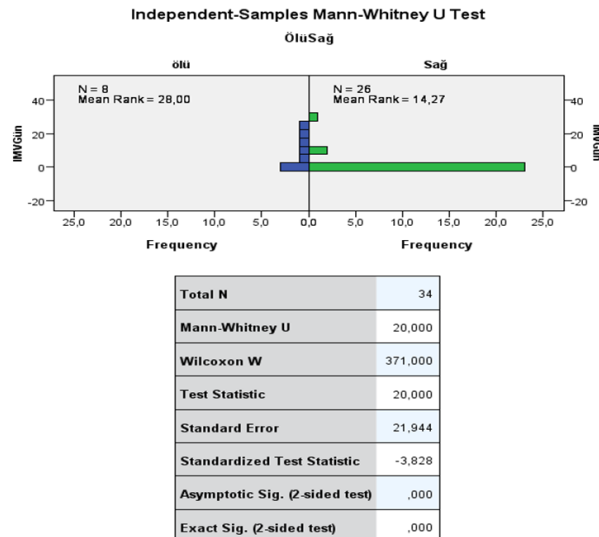
**TABLO XV: Exitus ve taburcu gruplar arasında CRP son gün değerinin karşılaştırılması**



(CRP: C reaktif protein)

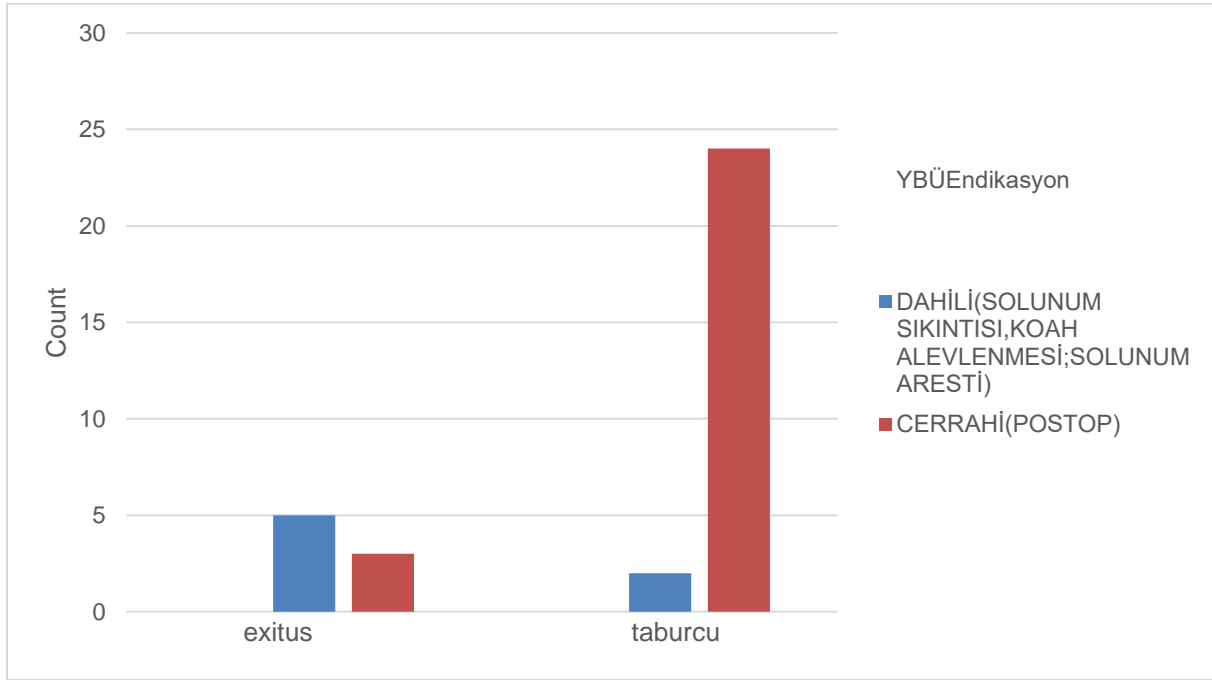
Exitus hasta grubunun ve Taburcu hasta grubunun crp son gün değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur(U=49, p<0,05). Exitus grubunda CRP son gün değeri ortalaması 24,38 iken taburcu grupta ortalama 15,38 olarak bulunmuştur.Exitus grubu ve taburcu grubu arasında Crp 1. Gün değerleri açısından istatistik fark bulunmamıştır.

**TABLO XVI: Exitus ve taburcu grupların invaziv mekanik ventilasyon günleri karşılaştırılması**



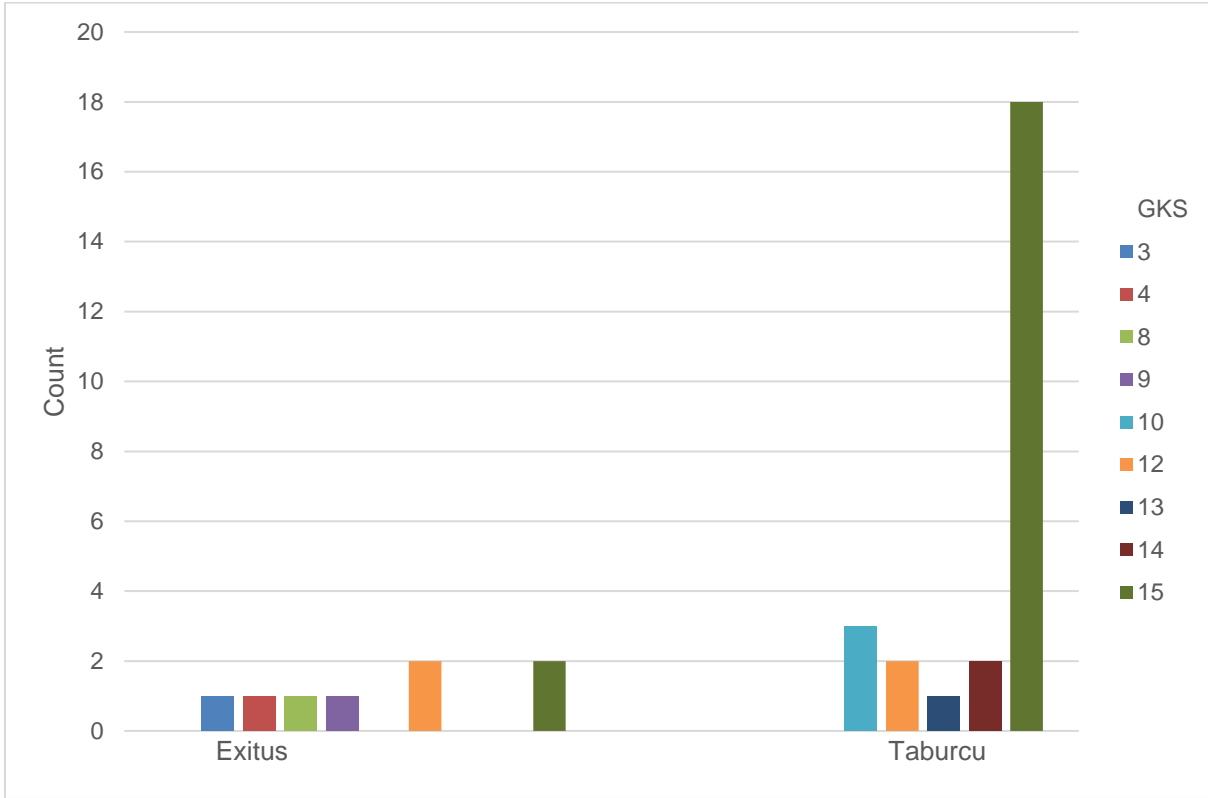
Eksitus hasta grubunun ve Taburcu hasta grubunun “IMV Gün” değerleri kıyaslandığında aradaki ilişki ,istatistik olarak çok ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (U=20, p<0,001). Exitus grubunda ortalama IMV Gün sayısı 28 iken, taburcu hasta grubunda ortalama sayı 14,27 olarak bulunmuştur.

**TABLO XVII: Exitus ve taburcu hasta grubunun yoğun bakım endikasyonuna göre sınıflandırılması**



YBÜ Endikasyon sonucu ve eksitus ile taburcu hastagrupları arasındaki ilişkiyi incelemek için ki-kare bağımsızlık testi yapılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişki ileri düzeyde anlamlıdır (p < 0.01, Fisher's exact test). Taburcu hasta grubunda “cerrahi” oranı yüksek iken, eksitus hasta grubunda “dahili” oranı yüksektir.

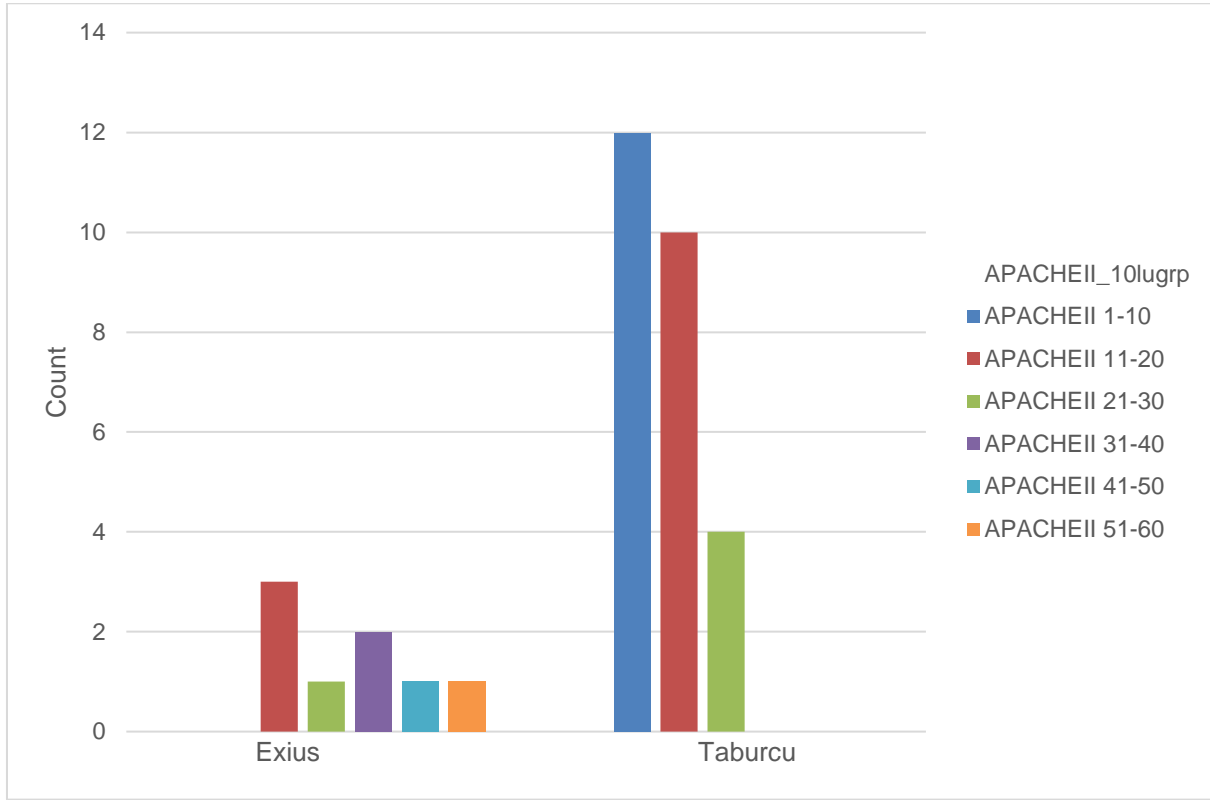
**TABLO XVIII: Exitus ve taburcu hasta gruplarının GKS ile karşılaştırılması**



(GKS: Glasgow Koma Skalası)

“GKS skor” dağılımları incelendiğinde eksitus ve taburcu hasta grupları birbirinden farklı bulunmuştur. Eksitus hasta grubu incelendiğinde “GKS skor” dağılımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Taburcu hasta grubu incelendiğinde “GKS skoru” dağılımında, “15 GKS skoru” çok ileri düzeyde anlamlıdır ( $p < 0.001$ , Fisher's exact test). “15 GKS skoru” çıkarıldığında geriye kalan “GKS skorları” arasında anlamlı fark yoktur.

**TABLO XIX: Exitus ve taburcu hasta gruplarının APACHE-II skoru değerleri arasındaki ilişki**



( APACHE-II: Acute Phsiology and Chronic Health Evaluation 2 )

Eksitus ve taburcu hasta grupları ile APACHE-II skorları karşılaştırıldığında aradaki ilişki ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ , Fisher's exact test).

APACHE-II skorları incelendiğinde eksitus ve taburcu hasta grupları birbirinden farklı bulunmuştur. Eksitus hasta grubunda yüksek değerli APACHE II skorları gözlenmekte iken taburcu hasta grubunda düşük değerli APACHE II skorları gözlenmektedir. Taburcu hasta grubunda APACHE II skorları dağılımında anlamlı fark bulunmamıştır. Taburcu hasta grubunda APACHE II skorları dağılımında anlamlı fark bulunmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde yoğun bakım üniteleri pek çok farklı nedenlerle yatan yüksek riskli hastaların tedavi edildiği multidisipliner merkezlerdir. Bu hastalar arasında gerek birincil neden gerekse de komorbidite olarak KOAH tanılı hastalar büyük bir orana sahiptir. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmekte olan KOAH hastalarının tedavi izleminde, mortalite ve morbidite tahmininde kullanılacak yeni biyomarkerlar ve diğer yöntemler günümüzde bir çok araştırmaya konu olmaktadır. Bu hasta grubunun prognozunu değerlendirilmesinde kullanılacak ideal bir yöntem arayışı sürmektedir.

Literatürde prokalsitonin ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu, prokalsitoninin antibiyoterapi etkinliği ile ilişkisi, KOAH akut alevlenme tanısı koymadaki etkinliği ya da yoğun bakım ünitelerindeki genel hasta popülasyonunun prognozu üzerine odaklanmıştır.

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesindeki KOAH tanılı hastalar incelenerek, hastaların prognozu ve evrelemesi ile ilgili kanıtlanmış veriler ile prokalsitonin, beyaz küre, C-reaktif protein seviyeleri karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmada yaşları 45 ile 87 arasında değişen KOAH tanılı ve erişkin yoğun bakım ünitesinde tedavi görmüş 34 hasta incelendi ve mortalite oranı % 23,5 bulundu. Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören KOAH tanılı hastalarının incelendiği diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında; Fernandez ve ark (114) % 31.8, Breen ve ark (115) % 20.3, Ai Ping ve ark (116) % 24.5, Pincelli ve ark (117) % 20,83 çalışmaları ile benzer mortalite oranları olduğu görüldü.

Sun ve ark (118) yaptıkları bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde tedavi gören 3050 50 yaş ve üzeri hastayı incelemiş, KOAH tanılı hastalar için hastane mortalitesini belirlemede yaşın önemli bir faktör olsa da tek başına yetersiz olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada da yaş ve cinsiyet mortaliteyi öngörmede bağımsız bir faktör olarak saptanmadı.

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ortalama 8,32 gün olarak bulundu. Knaus ve ark (119) 16.622 hasta ile yaptığı yoğun bakım ünitelerinde yatış süresini inceleyen bir çalışmada ortalama yatış süresi 6,2 gün olarak bulunmuştur ve yoğun bakım yatış süresi mortalitenin

öngürülebilirliği açısından değerli bulunmuştur. Bu çalışmada ise farklı olarak yoğun bakım yatış süresi ile mortalite arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Yoğun bakımda takip edilen hastaların KOAH tanılı hastalar ile sınırlı olması ve takip edilen hastaların farklı servislerden olması nedeniyle servise devirlerinin zaman zaman gecikebilmesi bu durumun sebepleri arasında düşünülebilir.

Sun ve ark (118) yoğun bakımda tedavi gören KOAH hastalarını inceledikleri çalışmalarında yoğun bakımdan taburcu olan hastaların GKS skorunu exitus hasta grubuna göre istatistik olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların GKS skoru incelendiğinde; “GKS skoru 15” taburculuk açısından anlamlı bulunmuştur; Ancak “GKS skoru 15” çıkarıldığı zaman taburcu ve exitus grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun sebebi olarak bu çalışmada yoğun bakım ünitesine postoperatif olarak kabul edilen hastaların oranının fazlalığı düşünülebilir.

Nevins ve ark (120) ve Menzies ve ark (121) yaptığı çalışmalar ile yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon süresinin mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. İki çalışmada da hastaların yoğun bakım öncesi aktivite seviyeleri ve yoğun bakım sonrası bir yıllık sağkalımları değerlendirilmiş ve istatistik analiz buna göre yapılmıştır. Menzies ve ark (121) çalışmalarında mekanik ventilasyon süresini sadece yoğun bakım yatışı öncesi hastane yatışı ile ilişkili olarak bildirmiştir. Bu çalışmada eksitus hasta grubunun ve taburcu hasta grubunun “IMV (invaziv mekanik ventilasyon) gün” değerleri kıyaslandığında aradaki ilişki, istatistik olarak çok ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $U=20$ ,  $p<0,001$ ). Bu farklılık bu çalışmada hastaların taburculuk sonrası sağkalımlarının incelenmemesi ile açıklanabilir. Her iki çalışma incelendiği zaman yoğun bakım ünitesinde eksitus olan hastaların invaziv mekanik ventilasyon süreleri taburcu olanlara göre daha uzun bulunmuştur.

Bu çalışmada eksitus ve taburcu grubu incelendiğinde yoğun bakım ünitesine geliş ünitesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ( $p < 0.05$ ). Aydoğdu ve ark (122) yaptıkları çalışmada 52 hasta göğüs hastalıkları ünitesi ve 52 hasta acil servisten 104 hastayı incelemişlerdir. İki grup arasında yoğun bakım sağkalımı açısından istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kabul yerinin KOAH hastalarının yoğun bakım prognozuna ve mortalitesi üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir. Aydoğdu ve ark (122) çalışmasında hasta sayısı daha fazla olmasına rağmen çalışmaya

alınan hastalar sadece göğüs hastalıkları ve acil servisten kabul edilmiş olup benzer endikasyonlara sahiptir. Bu çalışmada ise yoğun bakım ünitesine ortopedi servisinden 7 hasta, genel cerrahi servisinden 13 hasta, üroloji servisinden 3 hasta, kadın hastalıkları ve doğum servisinden 3 hasta, erişkin acil servisinden 6 hasta ve iç hastalıkları servisinden 2 hasta olmak üzere farklı servislerden kabul edilen hastalar incelenmiştir.

Rammaert ve ark (123) yoğun bakım ünitesinde takip ettikleri 116 KOAH tanılı hastada yaptıkları çalışmada yüksek prokalsitonin değerinin (prokalsitonin > 0,24 ng/mL) yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada prokalsitonin değerlerinin yoğun bakıma kabuldeki GOLD kriterleri spirometrik evrelemesi ile benzer olduğu bulunmuş ve yüksek GOLD kriterleri spirometrik evre de artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmada ayrıca artmış beyaz küre değerleri de yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın bulguları incelendiğinde de benzer olarak eksitus hasta grubunun ve taburcu hasta grubunun “prokalsitonin 1.gün” değerleri kıyaslandığında aradaki ilişki istatistik olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (U=29, p < 0,01). Farklı olarak yüksek mortalite ile ilişkili olan değer 0,5 ng/ml ve üzerindeki değerler olarak bulunmuştur. Prokalsitonin değerleri ile GOLD kriterlerine göre KOAH evreleri karşılaştırıldığında aradaki ilişki istatistik olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p < 0,05). Rammaert ve ark (123) yaptığı çalışmadan farklı olarak bu çalışmada beyaz küre değerleri ile mortalite oranı arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada incelenen hastaların postoperatif oranının yüksek olması beyaz küre değerlerindeki değişikliğin bir sebebi olarak düşünülebilir.

Li ve ark (124) 164 KOAH tanılı hastada yaptıkları bir çalışmada kontrol grubu olarak stabil KOAH hastaları kullanılmış, KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalar ise enfekte ve enfekte olmayan olarak gruplandırılmıştır. Prokalsitonin ve CRP değerleri stabil KOAH hastaları ve enfekte olmayan KOAH hastalarında FEV1 değerleri ile negative ilişkili olarak belirlenmiştir. İnfekte KOAH hastalarında FEV1 değeri ile arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada ise enfekte KOAH grubu olarak ayrı bir sınıflama yapılmamıştır. Genel hasta popülasyonu olarak artmış prokalsitonin seviyeleri FEV1 ile negatif korele bulunmuştur. CRP değerleri ile FEV1 değerleri arasındaki ilişki ise bu çalışmada istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu farklılıklar hastaların gruplamasında enfekte ya da enfekte olmayan şeklinde yapılmamasına bağlanabilir. Hasta grupları

olarak stabil KOAH grubu ve enfekte olamayan akut KOAH alevlenmeli hastalar karşılaştığında iki çalışmanın sonuçları birbiri ile benzerdir.

Pandey ve ark (125) 160 KOAH tanılı hasta ile yaptıkları bir çalışmada; hastalar 80 akut alevlenmeli 80 stabil KOAH hastası olarak iki gruba ayrılmıştır. Akut alevlenmeli hasta grubunun serum prokalsitonin değerleri, ‘‘stabil KOAH’’ hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Akut alevlenmeli hasta grubu kendi içinde incelendiğinde ise , son yıl içinde geçirilen atak sayısı ile serum prokalsitonin seviyeleri arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışma ile benzer olarak da GOLD kriterlerine göre KOAH spirometrik evrelemesi ile serum prokalsitonin değerleri arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Taşçı ve ark (126) 35 hasta ile yaptığı bir çalışmada akut alevlenmeli ve stabil KOAH hasta grubu karşılaştırılarak; prokalsitonin ve diğer akut faz belirteçlerinin hem birbirleri ile hem de akciğer grafisinde infiltrasyon bulguları, hastane yatış süresi ve pürülan balgam şikayetleri ile aralarındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Çalışmada beklenildiği gibi akut alevlenmeli grupta prokalsitonin, beyaz küre seviyeleri ve eritrosit sedimentasyon hızı stabil gruba göre istatistik olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Her iki grubun prokalsitonin seviyeleri ile eritrosit sedimentasyon hızı ve hastane yatışı arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Akut faz reaktanları ile akciğer grafisindeki infiltrasyon olması ilişkisi istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada prokalsitonin seviyeleri ile eritrosit sedimentasyon hızı arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır; fakat CRP seviyeleri ile aralarındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada hastane yatış süresi ile prokalsitonin arasındaki ilişki Taşçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak anlamlı bulunmamıştır, bu durumun sebebi olarak bu çalışmada pulmoner ödem (% 8,8) pnömotoraks (% 2,9) ARDS (% 5,9) gibi hastane yatışını uzatan durumlar ve hastane yatış gününü KOAH tanısından bağımsız olarak etkileyen yüksek postoperatif hasta oranı (% 79,4) düşünülebilir.

Borsi ve ark (127) 25 stabil KOAH ile 25 akut alevlenmeli KOAH hastasını karşılaştıran bir çalışmada akut alevlenme ile gelen KOAH hastalarının FEV1 ortalama değeri % 40,56 standart sapma 18,60, stabil KOAH hastalarında FEV1 ortalama değeri % 47,98 standart sapma 16,18 bulunmuştur. Çalışmada serum prokalsitonin seviyeleri; hastaların FEV1 değerleri, arter kan gazı oksijen saturasyon değeri, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP değerleri, beyaz küre değerleri, solunum

hızı, kalp tepe atımı, vücut sıcaklığı ve hastane kalış süresi gibi bir çok değer ile karşılaştırılmış ve FEV1 hariç diğer değerlerle istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. FEV1 değeri ile karşılaştırıldığında serum prokalsitonin değeri benzer çalışmalarla aynı olarak istatistik olarak anlamlı negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada KOAH hasları stabil ve akut alevlenme olarak gruplanmadı ve FEV1 değeri ortalaması % 53,380 standart sapma 27,109 olarak bulundu. Bu çalışmada prokalsitonin değerleri ile CRP ve beyaz küre değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmedi, benzer olarak değerlendirilen prokalsitonin ve FEV1 değerleri arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulundu.

Jensen ve ark (128) yoğun bakım ünitesinde takip edilen 472 hastada farklı zamanlarda alınan 3642 prokalsitonin ölçümü ile yaptıkları bir çalışmada prokalsitonin değerlerini serum beyaz küre ve serum CRP değerleri ile karşılaştırarak yoğun bakım prognozlarını araştırmışlardır. Çalışmanın sonucu olarak hastalardan ölçülen en yüksek prokalsitonin değerinin referans değerinin üstünde olması 90 günlük mortalite açısından istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada CRP ve beyaz küre değerleri mortalite ile ilişkisi açısından istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada benzer olarak hem 1. Gün ölçülen hem de son gün ölçülen prokalsitonin değerleri mortalite ile ilişkisi istatistik olarak anlamlı bulundu. Beyaz küre değerleri ile mortalite arasında bu çalışmada da istatistik olarak anlamlı ilişki bulunmadı. CRP değerleri ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde ise, CRP 1. Gün değeri anlamlı bulunmadı; fakat eksitus hastalar için eksitus günü taburcu hastalar içinse taburcu günü ölçülen CRP değerleri ile mortalite arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulundu. Bu farklılık; bu çalışmada incelenen hasta grubunun KOAH tanılı hastalar ile sınırlı olması ve son gün ölçülen CRP değerlerinin yoğun bakımda yapılan girişimlere ya da enfeksiyona bağlı yükselmesi ile ilişkili olabilir.

Xiong ve ark (129) 368 stabil seyirli KOAH tanılı hasta ile 296 sağlıklı gönüllüyü karşılatırarak yaptıkları çalışmalarında, serum CRP , prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı, hemogram ve solunum fonksiyon testleri incelenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde mortalite için bağımsız risk faktörü olarak nötrofil/lenfosit oranı yüksekliği ve eozinofil/bazofil oranı yüksekliği bulunmuştur. CRP ve hemoglobin yüksekliği de bağımsız risk faktörü olarak bulunmasa da artmış mortalite oranı ile ilişkisi istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Prokalsitonin yüksekliği ise mortalite oranları ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışma ile kıyaslandığında ölçülen

FEV1, prokalsitonin ve CRP değerleri ortalamaları benzer olsa da, sonuçlar arasında farklılıklar vardır. Bu çalışmada CRP 1. Gün değeri mortalite ile ilişkisi istatistik olarak anlamlı bulunmazken, CRP son gün değeri istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Prokalsitonin değeri ise mortalite ile istatistik olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Xiong ve ark çalışmasında incelenen diğer parametrelere ise bu çalışmada bakılmamıştır. Bu çalışmada incelenen hastaların yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar olması, Xiong ve ark çalışmasında incelenen hastaların ise evde kalan stabil KOAH hastaları olması prokalsitonin ve mortalite arasındaki ilişkinin iki çalışmada farklı gelmesinin sebebi olarak gösterilebilir.

Ergan ve ark (130) yoğun bakım ünitesinde takip edilen 63 KOAH tanılı hasta ile yaptıkları bir çalışmada , prokalsitonin değerleri incelendiğinde medyan prokalstionin değeri 0,22 ng/mL bulunmuştur. Bu çalışmada prokalsionin medyan değeri ise 2,053 ng/ mL olarak bulunmuştur. Aradaki bu farklılık Ergan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda pulmoner emboli, sepsis, pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu gibi durumları çalışma dışı bırakmış olması ile açıklanabilir. Bu farklılıklar ragmen iki çalışmada da prokalsitonin yükselmesi artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Prokalsitonin seviyesindeki düşüş ve son gün ölçülen prokalsitonin değeri Ergan ve ark yaptığı çalışmada mortalite ile istatistik olarak ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmada ise prokalsitonin son gün seviyesinin mortalite ile istatistik olarak ileri düzeyde ilişkili bulunması yine diğer çalışmanın dışlama kriterleri ile ilişkili olarak yorumlanabilir.

Patel ve ark (131) 98 KOAH tanılı, 20 sigara içmeyen sağlıklı ve 25 sigara içicisi solunum fonksiyonları normal gönüllü ile yaptıkları çalışmalarında gönüllülerin tükürük örneklerinde CRP, prokalsitonin ve nötrofil elastaz seviyelerini incelemiştir. Öncelikle serum seviyeleri ile karşılaştırılan parametrelerden, CRP ve prokalsitonin seviyeleri serum ve tükürük örnekleri için birbiri arasında benzer bulunmuş; Fakat nötrofil elastaz seviyelerinin serum ve tükürük örnekleri birbiri ile benzer bulunmamıştır. Tükürük örneğinde incelenen CRP ve nötrofil değerleri sigara içicisi olan normal solunum fonksiyon testlerine sahip gönüllüler ile sigara içmeyen KOAH tanılı hastalar arasında karşılaştırıldığında sigara içen grupta istatistik olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Prokalstioninin tükürük örneği ölçümlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışma ile karşılaştırıldığında bakılan parametreler farklı örneklerde incelendiği için karşılaştırma yapmak çok doğru olmasa da, özellikle sigara içicisi grupta tükürük örneğinde yüksek ölçülen CRP

değerleri ve anlamlı farklılık bulunmayan prokalsitonin değerleri incelendiğinde akut inflamsyondan CRP değerinin daha çok etkilendiğini göstermesi açısından değerlidir.

Zhou ve Ho (132) yoğun bakımda taburcu edilen 1877 hasta ile yaptıkları bir çalışmada taburculuk günü ölçülen prokalsitonin ve CRP değerlerinin, yeniden yoğun bakım yatışı, mortalite ve eve taburculuk sonrası tekrar hastane yatışı ile ilişkisini incelemişlerdir. Tekrarlayan yoğun bakım ünitesi yatışlarında prokalsitonin değeri ortalaması, eve taburcu olan hastalardan daha yüksek bulursa da aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. CRP değeri yüksek olması da aynı şekilde istatistik olarak anlamlı bulunmamış; Fakat CRP değerinin 100 mg/mL olması mortalite ve hastane yatışının tekrarı açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş. Bu çalışmada ise taburculuk günü bakılan prokalsitonin değerinin mortalite ile çok ileri düzeyde ilişkili bulunması hastaların KOAH tanılı hastalar ile sınırlı olması olarak düşünülebilir. Taburculuk günü ölçülen CRP değerinin kötü prognoz ile ilişkisi ise iki çalışmada da benzer şekilde istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Huang ve ark (133) yoğun bakım ünitesinde yatan 213 hastayı 28 günlük mortalite açısından inceledikleri çalışmalarında, mortalite ile prokalsitonin değeri ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında median yaş değeri 61, median prokalsitonin değeri 1,51 ng/ml, median APACHE-2 skoru değeri ise 21 olarak bulunmuştur. Eksitus olan hastalarda prokalsitonin değeri ortalaması taburcu olan hastalara göre daha yüksek olsa da 28 günlük mortalite için prokalsitonin yüksekliği istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada median yaş değeri (71 yaş) ve median prokalsitonin değeri (2,053 ng/ml) daha yüksek olması göreceli olarak kötü prognozu işaret edebileceği için bulgular arasındaki farkın sebeplerinden biri olarak yorumlanabilir.

Weng ve ark (134) yoğun bakım ünitesinde takip edilen KOAH alevlenmesi tanılı 376 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, prokalsitonin ve CRP değerleri ile noninvaziv mekanik ventilasyon başarısızlığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmalarında prokalsitonin seviyeleri ile arter kan gazındaki diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Prokalsitonin ve CRP yüksekliği noninvaziv mekanik ventilasyon başarısızlığı ile istatistik olarak ilişkili bulunmuş ve Bu çalışma ile benzer olarak kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

## 6. SONUÇ

1. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen KOAH tanılı hastalarda mortaliteyi arttıran faktörler; invazif mekanik ventilasyon süresi ( $p < 0,01$ ), prokalsitonin 24. Saat değeri ( $p < 0,01$ ), prokalsitonin son gün değeri ( $p < 0,001$ ), CRP son gün değeri ( $p < 0,05$ ) olarak bulundu. CRP 24. Saat değeri, beyaz küre ve laktat değerlerinin 24. Saat ya da taburculuk günü değerleri ise mortalite ile ilişkili bulunmadı.
2. Yoğun bakım yatış endikasyonları açısından değerlendirildiğinde dahili endikasyon ile yatan hastalar cerrahi sonrası yatan gruba göre daha fazla ek hastalığa sahip ve mortalite ile ileri düzeyde anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ).
3. Prokalsitonin değerinin 24. Saat değeri ile taburculuk günü ölçülen değerindeki düşüş arasındaki ilişki taburculuk açısından istatistik olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ).
4. Yirmi dördüncü saat ve taburculuk gününde ölçülen beyaz küre değerlerindeki düşüş taburculuk açısından ileri düzeyde anlamlı bulundu ( $p < 0,01$ ).
5. Prokalsitonin değerinin 24. Saat ile taburculuk günü ölçümleri arasında yükselmesi eksitus grubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).
6. CRP ve laktat değerlerinin 24. Saat ve taburculuk günü arasındaki ilişkisi, exitus ya da taburcu grubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.
7. Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulünde ölçülen prokalsitonin değerleri ile GOLD kriterlerine göre KOAH evreleri arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Herhangi bir zamanda ölçülen CRP, beyaz küre ve laktat değerleri ile GOLD kriterlerine göre KOAH evreleri arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.
8. Hastaların GOLD kriterlerine göre KOAH evreleri ile APACHE-2 değerleri arasındaki ilişki istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival ,in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. Crit Care. 2007; 11(3) :R55.
2. Albert R.K., Slutsky A.,Ranieri M. Clinical Critical Care Medicine, Akpir K., Tuğrul S.(Çeviri) Klinik Yoğun Bakım, 2009
3. Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease. The New England journal of medicine, 2000. 343(4): p. 269-80.
4. Türk Toraks Derneği: Kronik obstruktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi uzlaşısı raporu 2017
5. Erdinç Ertürk: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, Türk Toraks Derneği, 2008 sayı:6
6. Pincelli, M. P. Grumann, A. C., Fernandes, C., Cavalheiro, A. G., Haussen, D. A., Maia, I. S : Characteristics of COPD patients admitted to the ICU of a referral hospital for respiratory diseases in Brazil. Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2011. 37(2): p. 217-22.
7. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993, 341:515-518.
8. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. Int J Antimicrob Agents. 2002 Jul;20(1):1-9.
9. Carrol ED, Mankhambo LA, Jeffers G, Parker D, Guiver M, Newland P, Banda DL; IPD Study Group, Molyneux EM, Heyderman RS, Molyneux ME, Hart CA. The diagnostic and prognostic accuracy of five markers of serious bacterial infection in Malawian children with signs of severe infection. PLoS One. 2009 Aug 13;4(8):e6621.
10. Pepys MB. The acute phase response and C-Reactive proteine, Weatherall DJ et al. Editors. Oxford textbook of medicine. 3 rd edition, Oxford University Press, 1995;1527-33.
11. Lobo S, Lobo F, Bota D, et al . C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients, Chest 123 (2003), pp. 2043–2049. 35.
12. Mason, Robert J, Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine 5th edition. 2010.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2013.
15. Klimathianaki M, Mitrouska I, Georgopoulos D. Management of end-stage chronic obstructive pulmonary disease. In: Siafakas NM, ed. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur Respir Mon 2006; 38:430-50
16. Mathers C, Loncar D, Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PloS Medicine 2006, e442.

17. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi. İstanbul: Aves yayıncılık, 2010;11:13-5.
18. Tudor RM, Janciauskiene SM, Petrache I. Lung Disease Associated with Alpha1antitrypsin deficiency. Proc Am Thorac Soc. 2010;7(6): 381-386.
19. Shapiro SD, Snider GL. Obstructive diseases. Nadel JA, Murray JF. Textbook of Respiratory Medicine.4. Ed., Philadelphia: Curtis Center 1115-1153, 2005.
20. Senior R, Shapiro S. Epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. Fishman A. Eds. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders.3rd Ed., Newyork: McGraw-Hill Co 659-681, 1998.
21. Bozbaş ŞŞ, Kronik obstrüktif akciğer hastalığında risk faktörleri, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Ulubay G, Yıldız Ö), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 3545, 2013.
22. Lawor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta – analysis. Thorax 2005;60:851-8.
23. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non selective longitudinal cohort study. Lancet 2007;370:758-64.
24. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance- United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ 2002;51:116.
25. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. Eur J Intern Med. 2008;19:499504.
26. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet 2007;370:751-7.
27. Mathers CD, Salomon JA, Ezzatti M, et al. Sensitivity and Uncertainty Analysis for Burden of Disease and Risk Factor Estimates. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzatti M, Jamison DT, Murray CJL, editors. Global Burden of Disease and Risk Factors. Washington (DC): World Bank 2006. Chapter 5.
28. Grigg J. Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2009;6:564-9
29. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. BMJ 1991;303:671-5.
30. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Hearth Study. Eur Respir J 1999;13:1109-14
31. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Am J Respir Crit Care Med 2011;183:891-7

32. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2009;4;360(23):2445-54.
33. Braman SS, Chronic obstructive pulmonary disease, ACCP Pulmonary Medicine Board Review. 26th edition Northbrook, IL: American College of Chest Physicians, 77, 2012.
34. Ulubay G. KOAH Patogenez ve Patofizyolojisi. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (Ulubay G, Yıldız Ö.), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 47-63, 2013.
35. Samurkaşoğlu B. Güncel bilgiler ışığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Saryal SB, Acıcan T. *Epidemiyoloji ve risk faktörleri*, Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi 2003;12-32.
36. Chung KF. Cytokines as targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Current Drug Targets* 2006;7:541-5.
37. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, Shale DJ, Creutzberg EC, Wouters EF, Schols AM. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile and interleukin 1b511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1059-64.
38. Takabetake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, Yuki H, Kato S, Tomoike H. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the TNF-  $\alpha$  system in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1179-84.
39. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J, TNF-  $\alpha$  levels and weight loss in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1453-5
40. Ferrari R, Tanhi ES, Caram MOL, Correa C, Correa RC, Godoy I. Three year follow up of interleukin 6 and CRP in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2013 Feb 20;14:24. doi: 10.1186/1465-9921-14-24.
41. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int. Immunol.* 2010;22:347-52.
42. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1065-72.
43. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(2):347-360.
44. Lee W, Thomas PS. Oxidative stress in COPD and its measurement through exhaled breath condensate. *Clin Transl Sci.* 2009 Apr;2(2):150-5
45. Burrows B, Knudson RJ, Cline M, Lebowitz MD: Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 115:195-205, 1977.
46. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (Sistemik hastalık olarak KOAH). *Solunum*; 1: 56-65, 2002.

47. Daughton DM, Matthews K, Romberger DJ, et al. Smoking cessation reduces lower respiratory tract inflammation in healthy smokers. *Society for Research on Nicotine and Tobacco*; February 19;2004
48. F. Roisin RR, Mac Nee W. Pathophysiology of Chronic obstructive Pulmonary Disease in ERS Monograph Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006;38,177-200
49. Corne S, Anthonisen N. Lung function testing in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Chronic obstructive lung disease*. Voelkel NF, MacNee W (Eds). BC Decker Inc. Hamilton. 2002:257-269
50. Bancalari E, Clausen J. Pathophysiology of changes in absolute lung volume. *Eur Respir J* 1998;12:248-258.
51. Akkoca Ö, Saryal S, Karabıyıköğlü G. KOAH'ta hiperkapnik ve normokapnik olgularda solunum kas gücü. *Tüberküloz Toraks* 1999;47:424-430.
52. Umut S et al. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease and relationship to functional parameters and hyperinflation. *Türk J Med Res* 1992;3:105-109.
53. Bartu Saryal S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanı yöntemleri. In: Umut S, Erdiç E (eds). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Turgut Yayıncılık, İstanbul. 2000:63-82.
54. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 15;166(4):518-624.
55. Saryal BS, Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tanı, *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* (Ulubay G, Yıldız Ö.), 1'inci baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 99-101, 2013.
56. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1994;15:305-326.
57. Cooper CB. Airflow obstruction and exercise. *Respir Med* 2009; 103:325-334
58. Crapo RO, Casaburi R, Coates AI, et al. ATS statement: Guidelines for the six minute walk test. 2002;166:111-117.
59. Pinto – Plata VM, Cote C, Cebal H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:2833.
60. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ, Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. ERS Task Force. *Eur Respir J*. 2007 Jan;29(1):185-209.
61. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. ATS/ERS Task force. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir Dis* 2008;31: 416-468
62. American thoracic Society .Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD).*Am J Crit Care Med* 1995;152:s77-s120

63. British thoracic society diagnosis and management of stable COPD .*thorax* 1997;52:7-15
64. National Heart,Lung and Blood Institute.Morbidity and mortality;chartbook on cardiovascular,lung and blood diseases.Bethesda MD: US Department of Health and Human services,Public Health Service,National institutes of health,2003
65. Vestbo J,Edwards LD, Scalon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Eng J Med* 2011;365:1184-92.
66. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 106: 196–204, 1987.
67. Celi BR, Macnee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23: 932-46, 2004.
68. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-46.
69. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Sep 15;176:532-55.
70. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-80.
71. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1995-2004.
72. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta analysis. *Thorax* 2004;59:574–580.
73. Hurst JR, Donaldson GC , . Perera WR, et al. Use of Plasma Biomarkers at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174, pp. 867-74.
74. Weis N, Almdal T. C-reactive protein--can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Intern Med*, 2006;17(2):88-91.
75. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, Shale DJ. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:1414-18.
76. Thomsen M, Ingebrigsten TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Jama* 2013; 309(22):2353-61.
77. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Silverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R; ECLIPSE study investigators, COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2011;12:146.

78. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. <http://goldcopd.org/gold-2017global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
79. The Long Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with moderate desaturation. *New Engl J Medicine* 2016;375:1617-27.
80. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, et al. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014;108:722-8.
81. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home ventilation to reduce rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015;11:66370.
82. Turan O, Sevinç C. Home non-invasive mechanical ventilation therapy in elderly COPD patients. *Turkish Journal of Geriatrics* 2015;18:15-21
83. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016;71:210-5.
84. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786-96
85. Roberts CM, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax* 2013;68:1169-71
86. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662-71.
87. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:48-55
88. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
89. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
90. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
91. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004403.
92. Grolmund E, Kutz A, Marlowe RJ, et al. Long-term Prognosis in COPD Exacerbation: Role of Biomarkers, Clinical Variables and Exacerbation Type. *COPD* 2015;12:295-305.

93. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1070-1076.
94. Martin Frické, (2013) "Reflections on classification: Thomas Reid and bibliographic description", *Journal of Documentation*, Vol. 69 Issue: 4, pp.507-522, <https://doi.org/10.1108/JD-02-2012-0022>
95. Matthew Baillie *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body* (1793)
96. Orié NGM, Sluiter HJ. *Bronchitis: an International Symposium*. Assen, Netherlands, Royal van Gorcum, 1961.
97. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:132-140.
98. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J Eosinophilic granuloma of lung. Clinical aspects of primary histiocytosis in the adult *Medicine* (Baltimore). 1981 Nov;60(6):385-96.
99. Karzai W, Oberhoffer M, Meier HA, Reinhort K. Procalcitonin. A new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997;24:329-34
100. Becker KL, Nylén ES, Cohen R, Snider RH, Calcitonin: structure, molecular biology and actions in principles of bone biology. *Acad Press* 1969;34:471-94
101. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenois J et al. The complete sequence of human procalcitonin *FEBS* 1984; 167:93-7
102. Meisner M. Procalcitonin; a new innovative infection parameter. In: Meisner M. ed. *Biochemistry Stuttgart*. Brahm Diagnostica; 2000:15
103. Oczenski W, Fitz Gerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the perioperative period. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:202-9
104. Oberhoffer M, Vogel H, Joger L, Reinherth K. Calcitonin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content *J Crit Care* 1999;14:29-33
105. Nylon E, Snider R, Thompson K et al. Pneumonitis associated hyperprocalcitoninemia *Am J Med Sci* 1996;312:12-8
106. Thomas L *Clinical Laboratory Diagnostics- Use and assessment of clinical laboratory results*.

107. O'Neill WJ, Lordan MH, Lewis MS et al. Serum calcitonin may be a marker for inhalation injury in burn J Burn Core Rehabil 1992;13:605-1
108. Braitwaite SS. Procalcitonin-Marker or Medictor? Crit care Med 1998;26:997-78
109. Bectel KL, Snider RH, Moore CF et al. Calcitonin in extrathyroidal tissues of men. Acto Endocrinol 1979;92:746-51
110. Burch WM. Calcitonin stimulates growth and maturation of embryonic chick pelvic cartilage in vitro. Endocrinology 1984; 144:1196-202
111. Becker KL, Nash U, Silva OL et al. Increased serum and urinary calcitonin levels in patients with pulmonary disorders. Chest 1981;79:211-5
112. Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider KH. Calcitonin; Structure, Molecular biology and actions in principles of bone biology Acad Pres 1996;34:471-94
113. Lawn SD, Oheng J, Acheampong JW, Griffin GE. Serum procalcitonin concentrations in patients with pulmonary tuberculosis Trans R SOL Trop Med Hyg 1998;92:540-1
114. Rivera-Fernández R, Navarrete-Navarro P, Fernández-Mondejar E, Rodríguez-Elvira M, Guerrero-López F, Vázquez-Mata G: Six-year mortality and quality of life in critically ill patients with chronic obstructive. Crit Care Med, 2006. 34: p. 2317-24.
115. Breen D, Churches T, Hawker F, Torzillo PJ: Acute respiratory failure secondary to chronic obstructive pulmonary disease treated in the intensive care unit: a long term follow up study. Thorax, 2002. 57: p. 29-33
116. Ai-Ping, C., Lee, K. H., Lim, T. K: In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. Chest, 2005. 128(2): p. 518-24.
117. Pincelli, M. P. Grumann, A. C., Fernandes, C., Cavalheiro, A. G., Haussen, D. A., Maia, I. S : Characteristics of COPD patients admitted to the ICU of a referral hospital for respiratory diseases in Brazil. Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2011. 37(2): p. 217-22.
118. Sun X, Hakim RB, Knaus WA: Prognosis of acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
119. Knaus WA, Wagner DP, Zimmerman JE: Variations in mortality and length of stay in intensive care units. Ann Intern Med 1993. 118: p. 753-61.
120. Nevins ML, Epstein SK: Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. Chest, 2001. 119: p. 1840-1849.
121. Menzies R, Gibbons W, Goldberg P: Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure. Chest, 1989. 95: p.:398-405.
122. Aydoğdu M, Gürsel G: Does admission from different sources have any influence on intensive care unit outcome in COPD patients? Tuberk Toraks, 2008. 56: p. 375-81.

123. Rammaert B , Verdier N, Cavestrı B,Nseir S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* (2009) 14,969-974
124. Yanyan Li, Linlin Xie, Shuzhen Xin, and Kaishu Li . Values of procalcitonin and C-reactive proteins in the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease having concomitant bacterial infection. *Pak J Med Sci*. 2017 May-Jun; 33(3): 566–569.
125. Sarika Pandey, Rajiv Garg, Surya Kant, Ajay Verma, and Priyanka Gaur . Serum Procalcitonin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients in North Indian Population. *Ann Afr Med*. 2019 Apr-Jun; 18(2): 103–107.
126. Cantürk Taşcı, Arzu Balkan, Nuri Karadurmuş, Selim Kılıç, Metin Özkan. The Importance of Serum Procalcitonin Levels in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Turk J Med Sci*. 2008; 38 (2): 139-144
127. Hamid Borsi, Elham Pajohan Nia, Mehrdad Dargahi Mal-Amir, and Hanieh Raji . Relationship between serum procalcitonin level and chronic obstructive pulmonary disease. *J Family Med Prim Care*. 2019 Feb; 8(2): 738–740.
128. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2596-602.
129. Xiong W, Xu , Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Feb 13;12:615-625.
130. Ergan B. , Şahin A.A., Topeli A. Serum Procalcitonin as a Biomarker for the Prediction of Bacterial Exacerbation and Mortality in Severe COPD Exacerbations Requiring Mechanical Ventilation. *Respiration* 2016;91:316-324.
131. Neil Patel, John Belcher, Gary Thorpe, Nicholas R Forsyth & Monica A Spiteri. Measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters. *Respiratory Research* volume 16, Article number: 62 (2015)
132. Zhou G, Ho KM. Procalcitonin concentrations as a predictor of unexpected readmission and mortality after intensive care unit discharge: A retrospective cohort study. *J Crit Care*. 2016 Jun;33:240-4
133. Xubin Huang, MPH, Jun Zhang, MD, Xinyan Huang, MD, Wanmei He, MD, Mian Zeng, MD. Usefulness of Procalcitonin as a Prognostic Marker in Patients Admitted to the Medical Intensive Care Unit. *Chest* 2015; Volume 148, Issue 4, Supplement, Page 242A
134. Jinrong Wang, MD, Huimian Shang, BS, Xiaoya Yang, MS, Shufen Guo, MS, Zhaobo Cui, MS. Procalcitonin, C-reactive protein, PaCO<sub>2</sub>, and noninvasive mechanical ventilation failure in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(17):e15171
135. Salihoglu Z, Demirogluk S, Dikmen Y. Respiratory mechanics in morbid obese patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension during pneumoperitoneum. *Eur J Anaesthesiology*. 2003 Aug;20(8):658-61.

136. Salihoglu Z, Demiroglu S, Demirkiran O, Cakmakkaya S, Aydogan F, Carkman S, Kose Y. The effects of pneumothorax on the respiratory mechanics during laparoscopic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2008 Jun;18(3):423-7. doi: 10.1089/lap.2007.0097.
137. Salihoğlu Z, Demiroglu Ő, Demirkaya A, Ersen E, Baca B, Hamzaoğlu İ, Karahasanoğlu T. Effects of positioning and ventilation strategy on the parameters of respiratory mechanics and blood gases during video-assisted thoracoscopic esophagectomy. *Türk Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Dergisi*. 2010;18(3):209-213
138. Salihoglu Z, Demiroglu S, Baca B, Ayan F, Kara H. Effects of pneumoperitonem and positioning on respiratory mechanics in chronic obstructive pulmonary disease patients during Nissen fundoplication. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. doi: 10.1097/SLE.0b013e31817f9878. Oct;18(5):437-40. C grubu (2008) IF: 1.227
139. Salihoglu Z., Demiroglu S, Cakmakkaya S, Gorgun E, Kose Y "Influence of the patient positioning on respiratory mechanics during pneumoperitoneum," *Middle East J Anesthesiol* Jun;16(5):521-8 (2002).

