

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**“AĞIR KOAH AKUT ALEVLENMELERİNDE KISA VE UZUN DÖNEM
MORTALİTENİN BELİRLENMESİNDE SKORLAMA SİSTEMLERİ”**

Dr. Ahmed Y. AZEEZ

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI TIPTA
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. Elif ŞEN

Ankara 2020

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Ahmed Yousif Azeez Azeez	Tarih: 03 / 07 / 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Göğüs Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof Dr Elif Sen	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Ağır KOAH Akut Alevlenmelerinde Kısa ve uzun Dönem mortalitenin belirlenmesinde skorlamı sistemleri	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof Dr Akin Kaya

Göğüs Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof Dr. Gaye Ulubay

Başkent Üniversitesi Anabilim/Bilim Dalı

Başkent Üniversitesi Hastanesi
Prof. Dr. Gaye ULUBAY
Göğüs Hastalıkları Uzmanı
Dip. Tes. No: 56655

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof Dr. Elif Sen

Göğüs Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca verdiği destek ve ilgiden dolayı değerli Anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Akın Kaya'ya;

Akademik anlamda benim için hayatım boyunca örnek teşkil edecek olan, bu çalışmada beni destekleyen, bana her zaman yol gösteren ve yardımını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Elif Şen'e;

Kendileriyle geçirdiğim her eğitim gününde, Türkiye'ye ve özellikle Ankara Üniversitesi'ne gelme kararının doğru olduğundan daha da emin olduğum, eğitimim süresince gelişmeye katkısı ve desteği olan tüm hocalarıma;

Tezimin istatistik analizi ile ilgilenen, Başkent Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Dr. Elif Durukan'a;

Eğitim yıllarında hem bilgisiyle hem dostluğuyla her zaman yanımda hissettiğim Doç. Dr. Fatma Çiftçi'ye ve Doç. Dr. Serhat Erol'a;

Onların varlığıyla yabancı olduğumu hissetmediğim bütün uzman ve asistan arkadaşlarım, tezi yazımında dil engelini aşmam için bana yardım eden sevgili arkadaşlarım Kübra Güngör, Deniz Doğan Mülazimoğlu, Aslı Bostanoğlu, Umut Dilegelen ve Barış Bulut'a;

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım değerli hemşirelerimiz, teknisyenlerimiz, sekreterlerimiz ve hasta bakıcılarımıza;

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi hiçbir desteği esirgemeyen, uzak oldukları halde her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili annem, babam ve kardeşlerime;

Eğitimim süresince desteğini ve sevgisini esirgemeyen eşim Ola Kareem ve biricik kızım Zehra, oğullarım Zaid ve Assur'a;

şükranlarımı sunarım. İyi ki hayatımdasınız.

Dr. Ahmed Y. Azeez

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KOAH Tanımı	4
2.2. KOAH Epidemiyolojisi ve Prevalansı.....	4
2.3. Prognostik Faktörler	6
2.4. Risk Faktörleri	7
2.5. KOAH Patogenezi ve Patofizyolojisi	9
2.6. KOAH Tanısı ve Değerlendirilmesi.....	11
2.7. Eşlik Eden Hastalıklar	16
2.8. KOAH'da Akut Alevlenmeler	17
3- KOAH 'DA PROGNOSTİK SKORLAR.....	22
4- GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	23
5- BULGULAR	27
5.1. Demografik Özellikler	27
5.2. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre Uzun Dönem Mortalite	28
5.3. Tedavi ve Mortalite İlişkisi	31
5.4. Komorbiditeler ve Mortalite İlişkisi.....	31
5.5. Yeniden Hastaneye Yatış Değerlendirmesi	32

5.6. Hastaneye Yatış Gerektiren Ağır Koah Akut Alevlenmelerinde Risk Skorlari Ve Mortalite İlişkisi	33
6. TARTIŞMA.....	36
7. SONUÇ	46
8. ÖZET.....	48
9. İNGİLİZCE ÖZET	50
10. KAYNAKLAR.....	52
EKLER	64
EK 1. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilgilendirilmiş Gönüllü Hasta Onam Formu	64
EK 2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KOAH Patogenezinde rol alan inflamatuvar hücreler ve mekanizmaları... 10
Şekil 2. GOLD'a göre KOAH şiddetinin birleşik değerlendirme tablosu 13
Şekil 3. BODEX, ADO ve CODEX ROC eğrileri..... 34



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. mMRC dispne skoru	11
Tablo 2. KOAH değerlendirme testi (CAT) değerlendirme skalası.....	12
Tablo 3. Bronkodilatör sonrası FEV ₁ ile belirlenen hava akımı kısıtlamasının şiddeti	15
Tablo 4. ADO skoru puanlaması.....	25
Tablo 5. BODEx skoru puanlaması.....	25
Tablo 6. CODEx skoru puanlaması	26
Tablo 7. Youden's İndeksi	26
Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri	28
Tablo 9. Demografik ve klinik özelliklere göre uzun dönem mortalite	30
Tablo 10. Ölen ve yaşayan hasta gruplarında tedavilerinin karşılaştırılması	31
Tablo 11. Komorbiditeler, Charlson Komorbidite indeksinin ölen ve yaşayan hastalarda karşılaştırılması.....	32
Tablo 12. Hastaneye yeniden yatış ile ilişkili faktörlerin analizi	33
Tablo 13. BODEx, ADO and CODEx indeksleri için AUC değerleri.....	35

SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ

A1AT	: Alfa -1 antitripsin
AECOPD	: KOAH Akut alevlenme
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BKİ	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAT	: KOAH değerlendirme testi
CRP	: C-reaktif protein
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
İKS	: İnhalasyon kortikosteroid
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LABA	: Uzun etkili beta-2 agonist
LAMA	: Uzun etkili antikolinergik
LLN	: Normalin alt limiti
mMRC	: Modified Medical Research Council
NİMV	: Noninvaziv mekanik ventilasyon
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
SABA	: Kısa etkili beta-2 agonist
SpO₂	: Oksijen saturasyonu
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); tüm dünyada önde gelen bir halk sağlığı sorunudur. KOAH mortalite ve morbiditesi her geçen gün hızla artmakta, ciddi bir iş görmezlik ve ekonomik yüke yol açmaktadır. 2020 yılında dünyada 3. sıradaki ölüm nedeni olacağı öngörülmektedir.

KOAH prevalansı, morbidite ve mortalitesi ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki değişik kesimler arasında farklılıklar göstermektedir. KOAH, zararlı gazlara ve partiküllere uzun süreli toplam maruziyet ile genetik, hava yolu aşırı duyarlılığı ve çocuklukta yetersiz akciğer gelişimi gibi birçok hastalığın geliştiği kişiye aitifaktörün karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. KOAH prevalansı genellikle doğrudan tütün kullanım prevalansı ile ilişkilidir. Fakat, birçok ülkede temel risk faktörleri mesleki maruziyet, dış ortam ve iç ortam hava kirliliğidir. KOAH risk faktörleri ile maruziyetin devam etmesi ve dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlı olarak önümüzdeki on yıllarda KOAH prevalansı ve yükünün artacağı öngörülmektedir (1).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı için Küresel Girişim (GOLD) raporunda, KOAH akut alevlenmesi “**solunumsal semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme**” olarak tanımlanmıştır (2).

Akut alevlenmelerin şiddeti hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılmıştır. Ağır alevlenme; acil servise başvurma veya hastaneye yatırılma gereksinimi olması şeklinde tanımlanmaktadır. Ağır alevlenme aynı zamanda akut solunum yetmezliği ile birlikte olabilir.

Alevlenmeler, sağlık durumu, hastaneye yatış ve ayrıca hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir. GOLD 2020 raporunda alevlenme nedeniyle yeniden başvuru oranlarının da hastalık seyrini olumsuz etkilediği vurgulanarak, alevlenmelerin KOAH yönetiminde önemli yeri olduğu belirtilmiştir. GOLD 2020 raporunda alevlenme şiddetinin sınıflandırılması yine uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir.

Buna göre; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır (2).

- Hafif dereceli alevlenme: Yalnızca kısa etkili bronkodilatatörler (SABA-kısa etkili beta-2 agonist) ile tedavi edilen hasta
- Orta dereceli alevlenme: SABA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta
- Ağır dereceli alevlenme: Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta.

Alevlenmelerde kötü prognozla ilişkili bulunan başlıca faktörler; ileri yaş, düşük beden kitle indeksi, komorbiditeler (kardiyovasküler hastalık veya akciğer kanseri), KOAH alevlenme nedeniyle önceden hastane yatış öyküsü, indeks alevlenmenin klinik ciddiyeti ve taburculukta uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) 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 bilgisayarlı tomografisinde düşük akciğer dansitesi veya havayolu duvar kalınlığı artışı olanlar artmış mortalite riski taşırlar (2).

Hastalık prognozunu belirlemek için farklı parametreler değerlendirilmiştir. Son yıllarda, hava yolu obstrüksiyonu derecesine göre hastalık ağırlığının belirlenmesinin yanı sıra, dispne ve ciddi alevlenme gibi değişkenlerin prognostik önemi fark edilmiştir. Son dekatta mortalite ve alevlenme riskini FEV₁'den daha iyi gösteren çok boyutlu indeksler geliştirilmiştir. 4 değişken katmandan oluşan BODE indeksi bunlardan biridir. Beden kitle indeksi (B), obstrüksiyon- post bronkodilatör FEV₁(O), dispne (D), 6 dakika yürüme testini (E) içerir. Yürüme testi içermesi nedeniyle mobilizasyonu kısıtlı hastalarda pratik olmaması ve birinci basamakta uygulanamaması bu testin kısıtlılıklarıdır. Bu amaçla son yıllarda yürüme testi gerektirmeyen çok bileşenli indeksler geliştirilmiş ve farklı topluluklarda KOAH hastalarında etkililiği gösterilmiştir. CODEx (komorbidite- Charlson komorbidite skoru, dispne, hava akımı obstrüksiyonu ve önceki yılda gerçekleşen şiddetli alevlenme sayısı), BODEx (BKİ, hava akımı obstrüksiyonu (% FEV₁), dispne (mMRC) ve önceki alevlenmeler), ADO (age: A, dispne: D, obstrüksiyon: O) faktörlerinden oluşan ve prognostik olarak hastalığı değerlendirmek üzere geliştirilen bazı birleşik indekslerdir.

Amaç

Bu tez çalışmasının amacı, daha önce yapılmış araştırmalar sonucunda ortaya konulmuş prognostik faktörlerden oluşan birleşik indekslerin, KOAH seyrini olumsuz olarak etkileyen ve mortaliteyi arttıran, hastanede yatarak tedavisi gereken ağır akut alevlenmelerde mortalite üzerine prognostik belirteç olarak yerlerinin belirlenmesidir. Birincil amaç olarak hastanede tedavi edilen ağır KOAH akut alevlenmesinde mortalite üzerine bu birleşik indekslerin etkisinin araştırılması, ikincil olarak da tekrar hastane başvurularını öngörmedeki yerlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH Tanımı

Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından başlatılan bir proje olan GOLD, KOAH'ı şu şekilde tanımlamaktadır: **KOAH**, *solunum yollarının ve/veya alveoler anormalliklerin genellikle toksik partiküllere veya gazlara önemli ölçüde maruz kalmasından kaynaklanan kalıcı solunum semptomları ve hava akımı sınırlaması ile karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır.* KOAH'ı karakterize eden kronik hava akımı sınırlaması, göreceli katkıları kişiden kişiye değişen küçük hava yolu hastalığı (örn. Obstrüktif bronşiyolit) ve parankimal yıkım (amfizem) karışımından kaynaklanır. Kronik inflamasyon yapısal değişikliklere, küçük hava yollarının daralmasına ve akciğer parankiminin tahrip olmasına neden olur. Küçük hava yollarının kaybı, hastalığın karakteristik bir özelliği olan hava akım kısıtlamasına ve mukosilyer disfonksiyona katkıda bulunabilir (2).

Kronik bronşit, birbirini takip eden 2 yıl boyunca 3 ay boyunca çoğu gün öksürük ve balgam çıkartma şikayetlerinin bulunması olarak tanımlanır. Bu klinik tanım, hava akımı kısıtlamasını içermez. Özellikle tütün dumanında solunan toksik partiküllere ve gazlara karşı doğal bir immün yanıtın kaynaklandığı düşünülmektedir. Enflamasyon santral hava yollarının epitelinde ve kronik bronşitte mukus üreten bezlerde bulunur. Bu hava yolu inflamasyonu, artmış mukus üretimi, epitel bariyerinin geçirgenliği ve azalmış mukosilyer klirens ile ilişkilidir (3).

Amfizem, KOAH ile ilişkili bazı yapısal değişiklikleri tanımlayan patolojik bir terimdir. Bu değişiklikler arasında, fibrozis olmaksızın alveol duvarlarının destrüksiyonunun eşlik ettiği terminal bronşiyollerin distalindeki alveollerin anormal ve kalıcı olarak genişlemesi bulunur (4).

2.2. KOAH Epidemiyolojisi ve Prevalansı

KOAH dünyadaki dördüncü ana ölüm nedenidir (5), ancak içinde bulunduğumuz 2020 yılında 3. ölüm nedeni olması öngörülmektedir. Sigarayı

bırakma, uzun süreli oksijen tedavisi ve akciğer hacim azaltma cerrahisi KOAH hastalarının genel mortalitesini azaltabilecek az sayıda girişim arasındadır (6).

KOAH, dünya genelinde ekonomik ve sosyal yüke neden olan morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir (5). KOAH, genetik faktörler, hava yolu aşırı duyarlılığı ve çocukluk döneminde yetersiz akciğer gelişimi de dahil olmak üzere konağa ait faktörlerle birlikte, zararlı gazlara ve partiküllere uzun süreli kümülatif maruziyetin sonucudur (7). Çoğu zaman, mesleki, ev içi ve dış ortam hava kirliliği önemli KOAH risk faktörleri olmasına rağmen, KOAH prevalansı sigara içme yaygınlığıyla doğrudan bağlantılıdır (8). KOAH prevalansının KOAH risk faktörlerine sürekli maruz kalma ve dünya nüfusunun yaşlanması nedeniyle önümüzdeki on yıllar boyunca artması beklenmektedir (9). KOAH'lı kişilerde mortaliteyi tahmin etmek, hastalara hastalığın seyri hakkında bilgi vermeye yardımcı olabilir. Ayrıca mortaliteyi tahmin etmek doktorların palyatif bakımı ne zaman değerlendirecekleri de dahil olmak üzere tedavileri nasıl ve ne şekilde vereceklerini belirlemelerine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, KOAH'ın yönetimi hakkındaki mevcut rehberlerde, KOAH'lı kişilerde gelecekteki sağlık sonuçlarını tahmin etmek için risk skorlarının geliştirilmesine dikkat çekilmesine rağmen, prognostik faktörlerle ilgili değerlendirme hakkında sınırlı öneri sunulmaktadır (10).

Doğrudan KOAH maliyetlerinin Avrupa Birliği'nde yaklaşık yıllık 38 milyar € ve ABD'de 32 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. 2020 yılında ABD'de toplam maliyet yıllık 50 milyar dolara yükselecektir. Prevalanstaki artış ile ilişkili olarak, beklenen engelli yaşam yılı (DALY) da artmaktadır. KOAH şu anda dünya çapında DALY'lerin beşinci önde gelen nedeniyken Amerika Birleşik Devletleri'nde ikinci önde gelen nedenidir (11).

Gelecekte KOAH: KOAH, endüstrileşmiş dünyada sigara içen bir erkeğin hastalığıydı. Günümüzde kadınlarda da KOAH görülmektedir. KOAH prevalansı birçok gelişmiş ülkede stabil veya artmış gibi görünse de, bu durumun artan riskten ziyade yaşlanmanın sonucu olması daha olasıdır. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde, tütün maruziyetine ek olarak biyomas maruziyeti KOAH morbiditesinde ve mortalitesinde artışa neden olmaktadır. Bu risk faktörü gelecekte KOAH'taki gerçek artışı sağlayan bir faktör olarak karşımıza çıkabilir. Bu

nedenle, 2030'da KOAH hastalarının daha fazla bir bölümü Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nin dışında yaşayanlar olabilir. Bu KOAH'lı hastaların, karışık risk faktörlerine ve tedaviye daha az erişime sahip olması da muhtemel bir sorun olarak karşımıza çıkabilir (11).

2.3. Prognostik Faktörler

KOAH hastalarının prognozunu etkilediği düşünülen çeşitli klinik faktörler aşağıda sıralanmıştır (12):

- Sigara içmek
- Düşük beden kitle indeksi ($BMI \leq 21$)
- HIV enfeksiyonu
- Artan hava yolu bakteri yükü
- Azalan egzersiz kapasitesi
- Kardiyopulmoner egzersiz testi ile ölçülen maksimum oksijen tüketimi (VO_2)
- Yüksek C-reaktif protein ($> 3 \text{ mg / L}$)
- Erkek cinsiyet
- Amfizemin varlığını gösteren toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)

KOAH'lı hastalar arasında birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV_1)'deki yıllık değişim oranı oldukça değişkendir. Aktif sigara içicilerde, bronkodilatör reversibilitesi ve amfizemi olan hastalarda FEV_1 'de daha fazla düşüş görülmektedir. FEV_1 'deki değişimi inceleyen çalışmalarda sigara içme durumundan etkilendiği gözlenmiştir. Ancak bu hastalar arasındaki FEV_1 değişimi oldukça değişkendir (13). Bronkodilatör sonrası FEV_1 ; sağkalımı tahmin etmek için kullanılmıştır. On beş yıl boyunca takip edilen 200 KOAH hastası arasında, yaşlar kontrol edilerek bronkodilatör sonrası FEV_1 'in sağkalım için en iyi belirleyici olduğu

görülmüştür. Bununla birlikte, prognozda geniş bireysel değişkenlik kaydedilmiştir (14).

2.4. Risk Faktörleri

KOAH, klinik ve genetik risk faktörleri arasındaki karmaşık etkileşimin bir sonucudur. KOAH esas olarak sigara ile ilişkili bir hastalıktır. Hastalık 40-50 yaşlarında klinik olarak belirgin hale gelmesine rağmen, başlangıcı hayatın çok erken dönemlerine kadar uzanabilir (15). Normalde akciğerlerin çocukluk ve ergenlik dönemi boyunca gelişimi devam eder, 20 yaşından kısa bir süre sonra zirve yapar ve daha sonra yavaş yavaş azalmaya başlar. KOAH'taki risk faktörleri, bir veya daha fazla anormal akciğer fonksiyonu paternine neden olur:

- Akciğer büyümesinde azalma
- Erken akciğer fonksiyon düşüşü
- Hızlanmış akciğer fonksiyon düşüşü

Hızlanmış akciğer fonksiyon düşüşü en sık görülen patern olup bununla birlikte, bu anormal paternlerin her biri, hastalarda KOAH'a neden olabilir. KOAH'ın önemli diğer nedenleri de sigara dışındaki risk faktörleridir. KOAH ile ilgili morbidite ve mortaliteyi önlemek için, sigara dışında diğer risk faktörlerinin önlenmesi ve engellenmesine de odaklanılmalıdır (8).

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, tütün ürünleri kullanımının KOAH için en önemli risk faktörü olduğunu göstermektedir (16). Çinlilerin yaptığı bir çalışmada, nargile ile tütün ürünü kullanmanın, sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında artmış KOAH riski taşıdığı bulunmuştur ve tütün dumanının nargilenin su yolu ile filtrelenmesinin koruyucu olabileceği varsayımına karşıt bir bulgu olması nedeniyle de önemlidir (17).

Genetik faktörler, bireyin sigara dumanının zararlı etkilerine olan duyarlılığını artırabilir (18).

- **Tütün ürünleri kullanımı:** Dünya genelinde tütün kullanımındaki genel azalmaya rağmen, sigara kullanımı KOAH gelişimi için ana risk faktörü olmaya devam etmektedir ve bu nedenle sigarayı bırakmak tüm KOAH yönetim seçeneklerinin temel taşı olmalıdır. Bilinen hava akımı kısıtlanması olan hastalarda sigara içilmeye devam edilmesinin akciğer fonksiyon düşüşünü hızlandırdığı, solunumla ilgili hastaneye yatışları ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (19).

- **Havayolu duyarlılığı:** Çok sayıda gözlemsel çalışmaya göre, allerjenlere veya diğer harici tetikleyicilere karşı artan hava yolu duyarlılığı KOAH için bir risk faktörüdür (20).

- **Çevresel ve mesleki maruziyetler:** Çok sayıda çalışma, partiküllere, tozlara, buharlara, dumanlara veya organik antijenlere çevresel maruziyetin de KOAH için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (21) Biyomas yakıt maruziyeti kırsal nüfustaki çeşitli solunum hastalıkları ile ilişkilidir. KOAH ayrıca biyomas dumanına maruz kalan kadınlarda daha yaygındır (22).

- **Cinsiyet:** Kadınlar, KOAH ve amfizem gelişmesine erkeklerden daha duyarlı görünmektedir. Bilgisayarlı tomografide akciğer attenuasyonunu ölçerek amfizem derecesini değerlendiren bir çalışmada, erkekler ve kadınların genel olarak benzer derecede amfizemi olduğu, ancak kadınların erkeklere göre çok daha az sayıda (paket-yıl) sigara içtiği belirlenmişti (23).

- **Atopik hastalar:** Atopik olanların olmayanlara kıyasla yıllık FEV₁ ve FEV₁ / FVC (zorlu vital kapasite) düşüş oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (24).

- **Astım:** Çocukluk çağı astımı devam eden hastalarda akciğer fonksiyonlarında büyüme ve düşüş ölçümlerini izlemek, astım ile KOAH arasındaki bağlantıları ortaya çıkarabilir. Persistan astımı olan ve akciğer fonksiyonlarının artış hızında azalma olan çocuklar sabit havayolu obstrüksiyonu nedeniyle erken yetişkinlikte KOAH riski altındadır (25).

- **Bronkopulmoner displazi (BPD):** Orta ve şiddetli bronkopulmoner displaziden kurtulan genç erişkinlerde, en başta amfizem olmak üzere fonksiyonel ve yapısal pulmoner anormallikler kalabilir (26).

- **Akciğer tüberkülozu:** Endobronşiyal enfeksiyon ve bunu takip eden bronkostenoz akciğer parankimal yıkımı yoluyla hava akımı tıkanıklığına katkıda bulunabilir. 50 yaş ve üzerindeki 8784 Çinli üzerinde yapılan bir çalışmada, daha önce pulmoner tüberküloza ilişkin radyografik kanıtları olan hastalarda, sigara içimi, biyomas maruziyeti ve astımdan bağımsız olarak hava akımı kısıtlılığı saptanması riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Önceden geçirilmiş tüberküloz, hava akım kısıtlılığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve bu Çin gibi bazı ülkelerde KOAH prevalansının yüksek olmasını kısmen açıklayabilir. Klinisyenler, sigara içme durumuna bakılmaksızın, özellikle tüberküloz prevalansı yüksek olan ülkelere gelen hastalarda, uzun vadede riskin farkında olmalıdırlar (27).

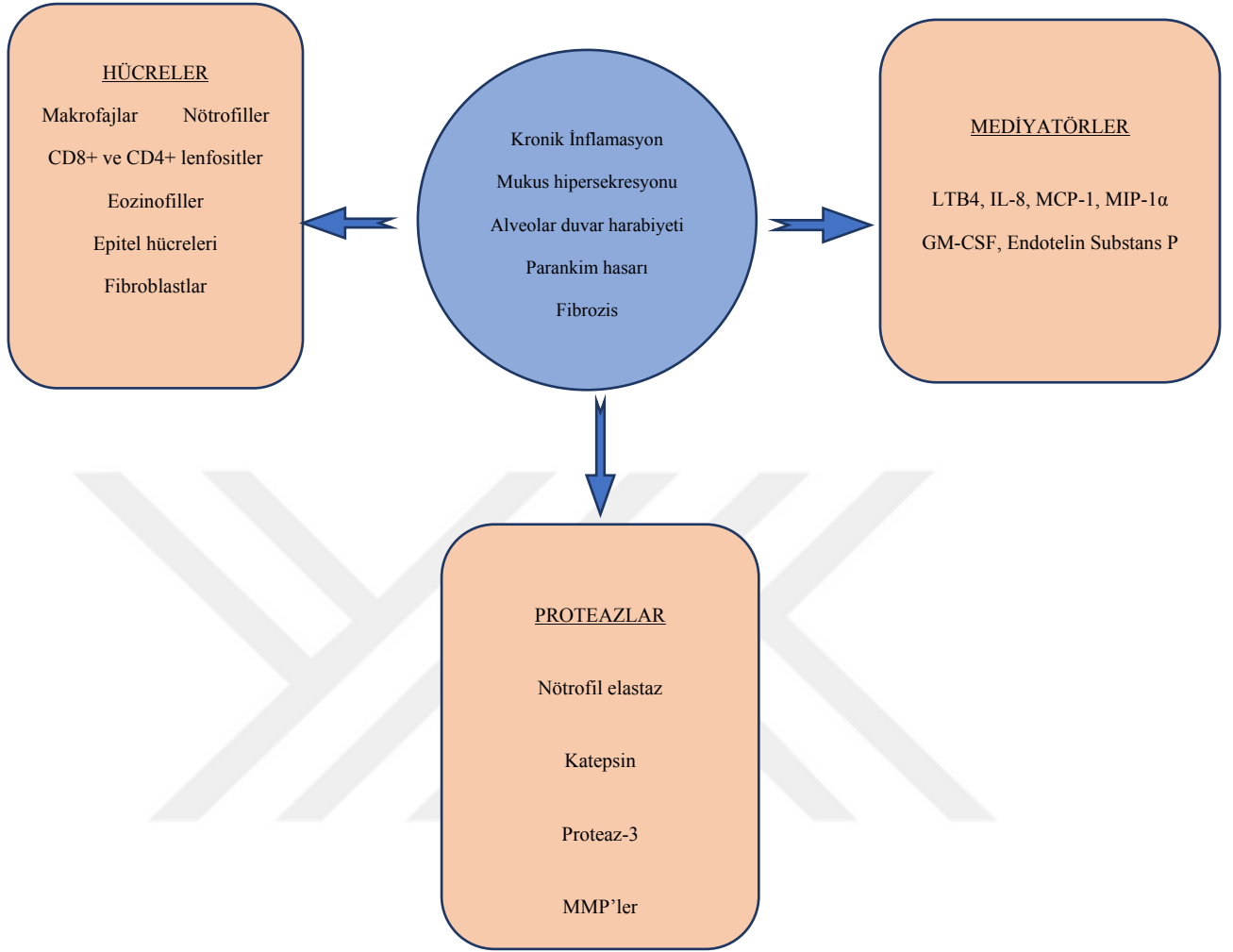
2.5. KOAH Patogenezi ve Patofizyolojisi

KOAH için moleküler risk faktörleri arasında çeşitli gen polimorfizmleri, antioksidanla ilişkili enzim disfonksiyonu, metalloproteinaz düzensizliği ve aşırı elastaza neden olan anormallikler bulunur (28).

KOAH'ta kronik inflamasyon, nötrofiller, monositler / makrofajlar ve lenfositler de dahil olmak üzere ana enflamatuar hücrelerin hava yolu ve akciğer dokusuna infiltrasyonunu içerir. Kalıcı kronik inflamasyonun sadece bronşiyal remodellinge değil, aynı zamanda bir ölçüde parankimde de remodellinge katkıda bulunabileceği genellikle kabul edilir (29).

Nötrofiller KOAH hastalarının solunum yollarında artar ve hepsi alveoler yıkıma katkıda bulunan nötrofil elastaz (NE), matris metalloproteinaz (MMP) ve miyeloperoksidaz (MPO) dahil olmak üzere birkaç serin proteaz salgılar. Ek olarak, IL-1 ve CXCL8 / IL-8 gibi bazı nötrofil türevi kemokinlerin, bir fare modelinde doku hasarına ve remodelling sürecine dahil olduğu kanıtlanmıştır (30).

Makrofajlar, solunum yollarında, bronkoalveolar lavaj (BAL)'da, alveoler bölgelerde ve KOAH hastalarının uyarılmış balgamında sayıları artan ve KOAH'ta inflammatuar yanıt ve alveolar duvar yıkımı ile ilişkili olan mononükleer lökosit türevi inflammatuar hücrelerdir (31).



LTB4: Leukotriene B4; IL-8: İnterlökin-8; MCP-1: Monosit kemo-çekici protein-1; GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör; MMP'ler: Matris Metallopeptidazlar.

Şekil 1. KOAH Patogenezinde rol alan inflamatuvar hücreler ve mekanizmaları

Lenfositler, adaptif bağışıklık sistemi, hava yollarındaki düzenleyici T hücrelerinde bir azalma ile birlikte T-hücrelerinin, B-hücrelerinin, T-yardımcı tip 17 (Th17) hücrelerinin infiltrasyonu ile KOAH'ta aktive edilir (Şekil 2) (32).

Ekzojen oksidanlar; nötrofiller, makrofajlar, mast hücreleri ve lenfositler dâhil olmak üzere inflamatuvar hücrelerin hava yoluna ve akciğer dokusuna infiltrasyonuna yol açarak bazı proteazların ve inflamatuvar medyatörlerin aşırı ekspresyonuna neden olur. Bu, inflamatuvar hücrelerin hava yolunda birikmesine

ve hava yollarında remodellinge yol açar (29).

Alfa-1 antitripsin, serpin proteaz inhibitörleri ailesinin bir üyesidir. Alt hava yollarını elastaz gibi proteolitik enzimlerin neden olduğu hasarlardan korur. Ciddi A1AT eksikliğinin klinik belirtileri tipik olarak akciğer (örn. erken başlangıçlı amfizem) ve karaciğerde (örn. siroz) görülür. Solunum fonksiyon testi tipik olarak KOAH ile uyumlu hava akımı kısıtlamasının gelişimini gösterir. A1AT eksikliği ile ilişkili amfizem, büllöz değişikliklerin akciğer tabanında apekslerden daha belirgin olduğu karakteristik bir radyografik patern gösterir (33).

2.6. KOAH Tanısı ve Değerlendirilmesi

Semptomlar

KOAH'ın üç ana semptomu dispne, kronik öksürük ve balgamdır ve en sık görülen erken semptomu ise efor dispnesidir. Daha az görülen semptomlar arasında hırıltılı solunum ve göğüste sıkışma bulunur. Modifiye Medical REsearch Council (mMRC) dispne skoru (Tablo1) ve KOAH Değerlendirme Testi (CAT) dünya genelinde KOAH ile ilişkili semptomları değerlendirmek için kullanılır (Tablo 2).

Tablo 1. mMRC dispne skoru

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

Tablo 2. KOAH değerlendirme testi (CAT) değerlendirme skalası

Değerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Değerlendirilen parametreler	Skor
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum	
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu	
Göğsümde hiç daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var	
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor	
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum	
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya çekiniyorum	
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi güçlü/enerjik hissetmiyorum	
		Toplam Skor	

KOAH'lı hastalar sergilediği üç temel davranış tarzı vardır:

1- Son derece hareketsiz bir yaşam tarzına sahip ancak az şikâyeti olan hastalarda KOAH'ı düşündüren bir öykü ortaya çıkarmak için dikkatli bir sorgulama gerekir. Bazı hastalar beklentilerini değiştirerek ve aktivitelerini sınırlandırarak farkında olmadan efor dispnesinden kaçınırlar. Yorgunluktan şikâyet etmelerine rağmen, kısıtlamaların boyutundan veya kısıtlamaların solunum yolu semptomlarından kaynaklandığından habersiz olabilirler. KOAH'ta dispne şiddetini değerlendirmek için mMRC dispne skoru kullanılır.

2- Solunum semptomları olan hastalar genellikle nefes darlığı ve kronik öksürükten yakınır. Dispne başlangıçta sadece efor sırasında fark edilebilir.

Bununla birlikte, sonunda giderek daha az eforla veya hatta istirahat sırasında bile fark edilir hale gelir. Kronik öksürük, önceleri sabahları ortaya çıkan, ancak gün boyunca ilerleyebilen sinsi balgam üretiminin başlangıcı ile karakterizedir. Balgam genellikle mukoid yapıdadır, ancak alevlenmeler sırasında pürülan hale gelir.

3- Ateşli veya ateşsiz aralıklı olarak ortaya çıkan artmış öksürük, pürülan balgam, hırıltılı solunum, yorgunluk ve dispne atakları olan hastalar. Bu gibi hastalarda tanı sorunlu olabilir. Hırıltılı solunum ve dispne kombinasyonu yanlış astım tanısına yol açabilir. Tersine, benzer klinik tablolara yol açabilen diğer hastalıklar (örneğin, kalp yetmezliği, bronşektazi, bronşiolitler) genellikle yanlış bir KOAH alevlenmesi olarak teşhis edilir. KOAH'ın şiddeti arttıkça alevlenmeler arasındaki aralık azalır (34).

GOLD sistemi: GOLD rehberi tedavi stratejisi tedaviye rehberlik etmek için bireyin semptomlarına ve alevlenme öyküsüne dayanan birleşik bir değerlendirmenin kullanılmasını önerir (Şekil-2). GOLD “ABCD” gruplamasında dahil edilmese de, spirometri KOAH tanısı ve prognoza katkıda bulunan şiddet değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçasıdır. Takip spirometrik değerlendirmesi, örneğin spirometri ve semptom seviyesi arasında bir tutarsızlık olduğu zaman terapötik karar vermede veya semptomlar hava yolu obstrüksiyonun şiddetine göre orantısız ise alternatif tanı koyma ihtiyacının belirlenmesinde de yardımcı olabilir. GOLD ayrıca FEV₁'deki düşüşü izlemek için yıllık spirometriyi önerir. Spirometri, akciğer hacminin azaltılması ve akciğer transplantasyonu için karar vermede önemlidir (2).

Orta/ciddi alevlenme öyküsü	
≥2 veya yatış gerektiren ≥1	C
0 veya 1 (hastane yatışı gerektirmeyen)	D
A	B
mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10

Şekil 2. GOLD'a göre KOAH şiddetinin birleşik değerlendirme tablosu

Fizik Muayene

Solunum sisteminin fizik muayenesi ile ilgili bulgular KOAH'ın şiddetine göre değişir. KOAH'ta fizik muayene bulguları sıklıkla hastalık sürecinin başlarında hafif düzeydedir veya yoktur. KOAH'a özgü tek bir fizik muayene bulgusu yoktur.

Hastalarda hiperinflasyonuna bağlı olarak göğüs ön-arka çapında artma saptanabilir. Bu durumda oskültasyon sırasında sıklıkla kalp ve akciğer seslerinde azalma saptanır. Hırıltılı solunum mevcut olabilir. Solunum döngüsü, sıklıkla büyük dudak solunum ile uzun süreli bir ekspiratuvar fazı içerir. Yardımcı solunum kas kullanımı görülebilir.

KOAH'ta çomak parmak (ilişkili hipoksemi olduğunda bile) görüldüğünde tipik bir durum değildir ve akciğer kanseri, interstisyel akciğer hastalığı veya bronşektazi gibi komorbiditelere işaret eder.

Hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti zamanla ilerledikçe, nefes darlığı semptomu ilerleyici fonksiyonel kısıtlanma ile birlikte tipik olarak kötüleşir. Şiddetli hastalıkta, kor pulmonale ve solunum yetmezliği belirtileri ve semptomları dâhil olmak üzere solunum yetmezliği olabilir.

Solunum fonksiyon testleri

Uyumlu semptomları olan bir hastanın geri dönüşsüz hava akımı kısıtlaması varsa (yani, bronkodilatör sonrası FEV_1 / FVC oranının 0.7'den veya alt normal limit değerinden daha düşük olması durumunda) ve semptomlar ve hava yolu obstrüksiyonu için alternatif bir açıklama mevcut değilse, KOAH tanısı doğrulanır. (35)

Spirometri: KOAH tanı ve değerlendirmesinde spirometri gereklidir ve doğru şekilde yapılması son derece önemlidir. KOAH düşünülen hastada bronkodilatör sonrası FEV_1 /FVC <%70 ise, hasta KOAH olarak değerlendirilmelidir. Spirometre manevrada 1. saniyesinde ekshale edilen hacmi (FEV_1) ölçülmeli ve FEV_1 / FVC oranını hesaplanmalıdır. KOAH'ta yetersiz tanı önemli bir sorundur ve hastaların %60-85'i halen tanı almamış durumdadır. Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması Türkiye'de

spirometreye ulaşım ve uygun spirometri yapılması konusunda önemli sorunların bulunduğunu göstermektedir (36).

Spirometrik değerler; yaş, boy, cinsiyet ve ırkı kapsayan referans değerlerle karşılaştırılır. Referans değerler, seçilen popülasyonun en düşük %5'i olarak tanımlanan normal (LLN) alt sınırını belirlemek için kullanılır. LLN ile sabit bir FEV_1/FVC oranı arasında karşılaştırmalar yapılır. LLN ile karşılaştırıldığında, sabit bir oranın kullanılması, yaşlılarda aşırı KOAH tanısı konulmasına ve genç hastalarda ise hava akımı obstrüksiyonunun daha az oranda belirlenmesine yol açabilir (37). Bununla birlikte, sabit oran birden fazla çalışmada doğrulanmıştır, doğru referans değerleri elde etmekten bağımsızdır ve kullanımı kolaydır. Amerikan Toraks Derneği / Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) KOAH değerlendirmesi için LLN kullanılmasını önerirken (38), GOLD sabit bir oran kullanılmasını önermektedir (Tablo 3) (2).

Akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), hava akımı kısıtlaması olan sigara içenlerde anatomik amfizem derecesinin mükemmel bir indeksidir, ancak KOAH'ın rutin değerlendirmesi için gerekli değildir(2).

Tablo 3. Bronkodilatör sonrası FEV_1 ile belirlenen hava akımı kısıtlamasının şiddeti

GOLD Evre	Spirometri (bronkodilatör sonrası)
Evre I: Hafif	$FEV_1 \geq \%80$ (beklenenin)
Evre II: Orta	$\%50 \leq FEV_1 < \%80$ (beklenenin)
Evre III: Ağır	$\%30 \leq FEV_1 < \%50$ (beklenenin)
Evre IV: Çok ağır	$FEV_1 < \%30$ (beklenenin)

Oksimetre ve Arteriyel Kan Gazı: Oksimetre, hastanın arteriyel oksijen satürasyonunun değerlendirilmesi ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SpO_2) $< \%92$ ise arteriyel kan gazı (AKG) bakılması önerilir. Arteriyel kan gazı için arteriyel örnek alınması bazen güç olabilmekte ya da alınan örnek venöz kan örneği olabilmektedir. Venöz kan gazı, sistemik karbondioksit ve pH'ın belirlenmesini sağlayan örnektir. Venöz kan

gazının en büyük sakıncası oksijenizasyon konusunda net bilgi verememesidir. Bu nedenle, pulse oksimetre ile birlikte kullanılmalıdır. Arteriyel kan gazı parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), pH, ve bikarbonat (HCO₃) ölçüm sonuçları minör farklarla venöz örnek ile benzerdir (1).

Görüntüleme: En yaygın iki görüntüleme şekli akciğer grafisi ve toraks BT'dir. Bir hastayı KOAH için değerlendirirken akciğer grafisi çekmenin ana nedenleri alternatif tanıları dışlamak, komorbiditeleri değerlendirmek veya semptomlarda bir değişiklik ile önerilebilecek KOAH komplikasyonları (örn., pnömoni, pnömotoraks) aramaktır. Akciğer grafisi KOAH'ı saptamada zayıf bir duyarlılığa sahiptir. Örneğin, orta şiddette KOAH'lı hastaların sadece yarısının akciğer grafisinde saydamlık artışı ve diğer amfizem bulguları tespit edilmiştir. Akciğer grafisi alternatif dispne kaynaklarını dışlamak için yararlı bir yöntemdir, ancak KOAH için duyarlı veya özgün bir test değildir. KOAH'ta görülen yaygın anomaliler arasında diyafram düzleşmesi, saydamlık artışı ve retrosternal saydamlık alanında artma sayılabilir (39).

Toraks görüntüleme KOAH tanısının ayrılmaz bir parçası değildir. Toraks BT amfizem ve bronşitin saptanmasının yanı sıra malignite gibi eşlik eden patolojileri değerlendirmek için çok daha hassas ve özgündür. Ayrıca toraks BT ameliyat öncesi LVRS değerlendirmesinde önemli bir rol oynar (39).

Ayırıcı tanı: Semptomlar KOAH'a özgü değildir. Başka hastalıklarda benzer yakınmalar, bulgular ve spirometre sonuçları olabilir. Ayrıca KOAH'a benzer semptom ve bulgulara yol açan hastalıklar KOAH tanısı olan bir hastada eş zamanlı olarak bulunabilir. KOAH ile benzer yakınmalara neden olan hastalıklar; astim, bronşektazi, konjestif kalp yetersizliği, tüberküloz, obliteratif bronşiyolit, difüz panbronşiyolit ve bronkopulmoner displazidir(1).

2.7. Eşlik Eden Hastalıklar

KOAH, akciğer kanseri, kardiyovasküler hastalıklar, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, diyabetes mellitus, osteoporoz, böbrek yetmezliği, gastroözofageal reflü hastalığı, psikiyatrik hastalık (örn. depresyon ve anksiyete gibi) ve bilişsel

işlev bozukluğu gibi bir dizi komorbid durum ile bağlantılıdır. Bu hastalıkların erken olarak tanımlanması ve tedavisi sonuçları iyileştirebilir (2, 12).

Akciğer kanseri, KOAH hastalarındaki ölümün ana nedenlerinden biridir. Akciğer kanseri mortalitesini azaltmak için, tüm KOAH hastalarının sigarayı bırakmaları şiddetle teşvik edilmelidir ve tarama kriterlerini karşılayan hastalara düşük doz bilgisayarlı tomografi (LDCT) seçeneği sunulmalıdır (40).

Koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı ve hipertansiyon gibi **kardiyovasküler hastalıklar** KOAH'ın ana komorbiditeleridir. Uygun tedavi fırsatlarını gözden kaçırmamak için yüksek şüphe ve uygun testler uygulanmalıdır (41).

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları KOAH'da yaygındır ve düşük yaşam kalitesine, artan morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabilir. Bu hastalıklar hastalar tarafından bildirilemediğinden, spesifik bir uyku öyküsü alınmalı ve ardından gerek görülürse polisomnografi ile değerlendirme yapılmalıdır (42).

KOAH'lı hastalar, sigara içen ve KOAH olmayan veya sigara içmeyen KOAH'lı hastalardan daha yüksek **depresyon ve anksiyete** riskine sahiptir. Pulmoner rehabilitasyon, depresyon ve kaygıyı azaltmaya yardımcı olabilir (43). KOAH hastalarında **metabolik sendrom, diabetes mellitus ve böbrek yetmezliği** riskinin arttığı gözlenmiştir (44).

2.8. KOAH'da Akut Alevlenmeler

GOLD, KOAH alevlenmesini “hastanın solunum semptomlarının normal günlük varyasyonların ötesinde ve ilaç değişikliğine yol açacak şekilde kötüleşmesi ile karakterize akut bir olay” olarak tanımlar (2).

Bu genellikle aşağıdaki kardinal semptomlardan bir veya daha fazlasında akut bir değişiklik içerir:

- Öksürük sıklığı ve şiddeti artar
- Balgam üretimi hacim olarak artar ve/veya niteliği değişir

- Dispne artar

Yakın zamanda Avrupa Solunum Derneği (ERS) / Amerikan Toraks Derneği (ATS) tarafından yayınlanan bir rehber ile klinik olarak alevlenmeleri, özellikle dispne, öksürük ve balgam üretimi olmak üzere solunum semptomlarında ve balgam pürülansında artış olarak tanımlamıştır. Orta ila şiddetli KOAH'ı olan hastalar, bu ataklardan yılda ortalama bir ila iki defa geçirebilir. Daha ilerlemiş hastalığı olan hastalar, artan sayıda alevlenme geçirebilir. Bazı hastalar ise hava akım kısıtlamasının şiddetine bakılmaksızın alevlenmelerden daha fazla etkilenir ve bunlar, son bir yılda en az iki alevlenme olarak tanımlanan sık alevlenme geçirenlerdir (45).

Genel olarak, hava akımı kısıtlamasında artış (düşük FEV₁) ile KOAH alevlenmesi riski ilişkilidir, ancak tek başına hava akımı kısıtlanması alevlenme riskinin iyi bir değerlendirmesini sağlamaz (2).

GOLD rehberi, alevlenme riskini değerlendirmek için bir bireyin FEV₁, alevlenme öyküsü, alevlenme nedeniyle hastanede yatış öyküsü ve semptomların bir kombinasyonunu kullanmayı önermektedir. Son 12 aydaki alevlenmelerin sayısı şu şekilde sınıflandırılır: sıfır veya bir alevlenme öyküsü gelecekteki düşük bir alevlenme riskini gösterirken, iki veya daha fazlası gelecekteki yüksek bir riske işaret eder.

Solunum yolu enfeksiyonlarının KOAH alevlenmelerinin yaklaşık yüzde 70'ini tetiklediği tahmin edilmektedir. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar çoğu alevlenmeye neden olurken, atipik bakteriler nispeten nadir bir nedendir (46).

Etiyolojisi bilinmeyen bazı KOAH alevlenmeleri miyokardiyal iskemi, kalp yetmezliği, aspirasyon veya pulmoner emboli gibi diğer tıbbi durumlarla ilişkili olabilir (2).

Akut alevlenmelerde anamnez: Tanım gereği, hastalar birkaç saat ila gün boyunca dispne, öksürük ve/veya balgam gibi solunum semptomlarının akut başlangıcı veya kötüleşmesi ile başvururlar. Bu belirtiler, aşağıdaki özellikler açısından daha fazla nitelendirilmelidir:

- Semptomların zaman akışı
- Başlangıç düzey semptomlarla karşılaştırma
- Solunum sıkıntısının şiddeti (örn. istirahatde dispne, merdivenleri çıkarken dispne)
- Balgam özelliklerinin tanımlanması

Akut alevlenmelerde fizik muayene: KOAH alevlenmesi ile ilişkili fizik muayene bulguları genellikle hırıltılı solunum ve takipne saptanmasını içerir ve solunum eforu nedeniyle konuşma güçlüğü, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve paradoksal göğüs duvarı/karın hareketleri (solunumla birlikte göğüs ve karın hareketleri arasındaki senkronizasyon bozukluğu) gibi solunum yetmezliği özellikleri de içerebilir. Eğer varsa, kognitif fonksiyonlarda bozulma, bilinç değişiklikleri olması hiperkapni veya hipoksemiye yansıtılabilir ve asteriksis hiperkapninin arttığına işaret edebilir (39).

Akut alevlenmelerde ilk değerlendirme: Testlerin seçimi, alevlenmenin ciddiyeti ve ilgili klinik bulgularla yönlendirilir. Hafif bir alevlenmesi olan (istirahat dispnesi veya solunum sıkıntısı olmayan, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneği korunmuş) ve acil servis tedavisi gerektirmeyen hastalar için yapılacak değerlendirme klinik değerlendirme ve oksijen satürasyon ölçümü ile sınırlı olabilir.

Acil servis bakımı gerektiren hastalar için yapılacak değerlendirme ise genellikle aşağıdakileri içermelidir:

- Oksijen satürasyonunun değerlendirilmesi
- Pnömoni, pnömotoraks, pulmoner ödem ve plevral efüzyonu dışlamaya yönelik bir akciğer grafisi
- Laboratuvar çalışmaları (örn. tam kan sayımı serum elektrolitleri ve glukoz)

- Akut veya kronik zeminde akut respiratuar asidozdan şüpheleniliyorsa veya ventilasyon desteği gerekiyorsa arteriyel kan gazı analizi. Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncında(PaCO_2) artış, serum bikarbonat düzeyinde yükseklik olması kronik zeminde akut hiperkapniye ilişkin endişeye neden olabilir (39).

Alevlenme biyobelirteçleri: KOAH alevlenmelerinin birçok nedeni vardır ve alevlenmenin tanımı “öznel” klinik değerlendirmesi olmaya devam etmektedir. Alevlenmelerin heterojen doğası göz önüne alındığında, bir biyobelirteğin geçmiş tıbbi öyküden daha güvenilir bir şekilde tahmin etmesi olası değildir. COPD Gene ve SPIROMICS çalışmalarında hasta gruplarında incelenen kan biyobelirteçleri, klinik özelliklerin alevlenmeleri öngörme yeteneğinde sadece sınırlı bir katkı sağlamıştır (47). Alevlenmeyi öngörmede, yalnızca objektif biyolojik kriterler ve klinik kriterlerle birlikte tanımlanan alevlenme alt tipleri incelenerek geliştirilecektir (48).

Evde veya hastanede triyaj: İlk değerlendirmede önemli bir adım, hastanın hastaneye yatırılması gerekip gerekmediğini veya evde güvenli bir şekilde tedavi edilip edilemeyeceğini belirlemektir. Alevlenme yaşamı tehdit edici görünüyorsa veya ventilasyon desteği için endikasyonlar varsa (örn. hipoksemik veya hiperkapnik solunum yetmezliği), hasta mümkün olduğunca çabuk yoğun bakım ünitesine kabul edilmelidir. Öte yandan, KOAH alevlenmelerinin yüzde sekseninden fazlası bazen poliklinikte veya acil serviste yapılan ilk müdahaleden sonra ayaktan tedavi edilebilir (39).

GOLD rehberinde hastayı hastaneye yatırmaya karar vermek için belirlenen diğer kriterler şunları içerir (2):

- Poliklinik veya acil servis müdahalesine yetersiz yanıt
- Yeni belirtilerin başlangıcı (örn. siyanoz, değişen kognitif durum, periferik ödem)
- Artan oksijen gereksinimi veya solunum güçlüğü belirtileri ile birlikte referans değerine göre semptomların şiddetinde belirgin artış (örn. yeni başlayan istirahat dispnesi)

- Altta yatan ciddi KOAH (örn. $FEV_1 \leq \%50$)
- Alevlenmeler nedeniyle hastaneye yatış ve sık alevlenme öyküsü
- Pnömoni, ritm bozukluğu, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği gibi ciddi komorbiditeler
- Yetersiz ev desteği

Akut alevlenmelerde prognoz: Alevlenmeler sağlık durumunu önemli ölçüde etkilediğinden ve hastalığın ilerlemesini hızlandırdığından, KOAH'ta önemli tedavi amaçlarından biri gelecekteki alevlenmelerin riskini ve şiddetini azaltmaktır (49). GOLD en yeni önerisinde, en az iki hafif veya orta şiddetli alevlenme veya bir önceki yıl hastanede yatışa neden olan en az bir ağır alevlenme içeren bir alevlenme öyküsünün gelecekteki alevlenmeler ve önleyici tedaviye yönelik yüksek riskli hastaları belirlemek için kullanılabileceğini belirtmektedir (2). Bununla birlikte, hafif veya orta şiddetli alevlenmeler genellikle genel uygulamada ele alınır ve kapsamlı ek tedavi gerektirmez, ancak ağır alevlenmeler hastaneye yatış gerektirir ve sıklıkla artan ölüm oranı ile ilişkilidir (50).

KOAH alevlenmesi artan ölüm oranı ile ilişkilidir. Hastane içi ölüm oranı yüzde üç ila dokuz arasında değişmektedir (51).

KOAH alevlenmesi sonrası hastaneden taburcu olmayı takiben ölüm oranı; yaşlılık, altta yatan KOAH'ın şiddeti, taburculukta uzun süreli oksijen gereksinimi, komorbiditelerin varlığı (örn. kardiyovasküler hastalıklar veya akciğer kanseri) ve hastanın balgamında *Pseudomonas aeruginosa* varlığı gibi bir dizi faktörden etkilenir (52)

3- KOAH 'DA PROGNOSTİK SKORLAR

Uzun yıllar boyunca KOAH, FEV₁ kullanılarak sınıflandırılmıştır. Ancak, hastalığın heterojenliği ve çok bileşenli yönü nedeniyle, ölüm oranı ve hastaneye yatış gibi farklı KOAH sonuçlarını dâhil etmek amacıyla son yıllarda farklı indeksler ve skorlar geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bu skorlara hangi değişkenlerin dahil edilmesi veya bu indekslerin nasıl geliştirilmesi gerektiğinin belirlenmesi süreci henüz tam olarak netleştirilmemiştir (53).

2004 yılında Celli ve arkadaşları dört parametre kullanarak ölüm riskini tahmin eden ve çok yönlü bir indeks olan BODE (beden kitle indeksi (B), hava yolu obstrüksiyonu (O), dispne (D), egzersiz kapasitesi (E)) indeksini geliştirmiştir (54). Bu skoru hesaplamak için 6 dakikalık yürüme testi gereksinimi indeksi kullanışsız hale getirebilir, bu nedenle KOAH hastalarında rutin olarak ölçülmeyen 6 dakikalık bir yürüme testi verisi gerektirdiği için BODE'nin rutin kullanımı tercih edilmemiştir.

Son yıllarda KOAH'lı hastalarda ölümü tahmin etmeye çalışan çeşitli risk skorları geliştirilmiştir. Aşağıda üretilen en önemli skorlardır:

- CODEx (komorbidite- Charlson komorbidite skoru, dispne, hava akımı obstrüksiyonu ve önceki yılda gerçekleşen şiddetli alevlenme sayısı)(55)
- BODEx (BKİ, hava akımı obstrüksiyonu (% FEV₁), dispne (mMRC) ve önceki alevlenmeler) (56)
- ADO (age: A, dispne: D, obstrüksiyon: O) (56)
- DECAF (dispne, eozinopeni, konsolidasyon, asidemi, atrial fibrilasyon) (57)
- DOSE (dispne, hava akımı obstrüksiyonu, sigara kullanımı ve alevlenmeler)(56)

Türkiye, Asya, Afrika veya Güney Amerika'da çok az sayıda prognostik model geliştirilmiş veya doğrulanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde KOAH için ana risk faktörleri tüberküloz öyküsü ve ev içi hava kirliliğine maruziyettir (58). KOAH etiyolojisinde biyomas olduğunda, sigara kullanımına göre prognoz daha iyi olduğu gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde kullanılan bu prognostik modeller, gelişmekte olan ülke popülasyonlarında doğrulanmadan genelleştirilemez. (59).

4- GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2018- Ocak 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde KOAH akut alevlenme nedeni ile yatarak tedavi gören 183 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı. Çalışmaya başlamadan önce (15 Kasım 2017) etik kuruluna başvuru yapıldı ve 18-1105-17 sayılı onay kararı alındı.

GOLD rehberinin KOAH tanı kriterlerine göre, nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam çıkarma yakınması olan ve KOAH risk faktörlerine (sigara öyküsü veya biyomas yakıt dumanı) maruziyet öyküsü bulunan, spirometri ile KOAH tanısı konulmuş olan hastalar çalışmaya alındı. GOLD rehberinde belirtildiği üzere, akut alevlenme; KOAH alevlenmesi, semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olarak tanımlandı (2). Bu kriterler göz önünde bulundurularak, KOAH akut alevlenmesi nedeni ile hastanede yatarak tedavi kararı verilmiş olan ağır alevlenmesi olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 40 yaş üstünde olması
- KOAH tanısı almış olması (2019 GOLD raporu)
- 10 paket-yıl ve üzeri sigara öyküsü olması
- Ağır KOAH alevlenme tanısı ile yatıyor olması
- Belirtilen anketlere koopere olabilmesi ve cevap verebilmesi
- Aşağıda belirtilen araştırmaya dahil olmama kriterlerini taşıyor olması
- Çalışmaya katılmaya onam verip gönüllü olması

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Beklenen yaşam süresi <1 yıl olan KOAH dışı hastalığa sahip olan hastalar
- Sol kalp yetmezliği, pnömotoraks, pulmoner emboli, OSAS gibi ikincil sebeplere bağlı olarak yatan hastalar

- Sadece konjestif kalp yetmezliğine bağlı yatan hastalar
- Astım olan hastalar

Hastaların sosyo-demografik verileri, anamnez özellikleri, fizik muayene bulguları hastalık ve tedavi süresi, eşlik eden hastalıkları, sigara öyküsü sorgulandı. Boy(m) ve kilo(kg) ile beden kitle indeksi (kg/m^2) hesaplandı. Son 1 yıl içinde geçirdikleri alevlenme sayıları, yatış sırasındaki modifiye Medical Research Council (mMRC) skoru, kullandıkları KOAH medikal tedavisi, uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) kullanımı kaydedildi. Hastalar yatışları sırasında mortalite ve taburculuk sonrası akut alevlenme nedeniyle hastaneye tekrar başvurulmasına (hastane /acil servise başvuru, hastaneye yatış) etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla değerlendirildi.

Hastaneye yatışlarının ilk günü rutin kan incelemeleri AÜTF Cebeci Hastanesi Merkez laboratuvarında yapıldı; beyaz küre, hemoglobin, trombosit, eozinofil sayıları, böbrek fonksiyon testleri (kreatinin, BUN, GFR), albümin ve C-reaktif protein düzeyleri kaydedildi.

Spirometri: ATS-ERS kabul edilebilirlik ve tekrarlanabilirlik kriterlerine göre yapılmış olan son bir yıl içerisinde stabil dönemde yapılmış olan spirometri sonuçları kaydedildi.

Arter Kan Gazları: AKG analizinde radyal arterden heparinle yıkanmış enjektörle alınan arteriyel kan örneği, kliniğimizde arter kan gazı analiz laboratuvarında değerlendirildi. İstirahatte oda havasında arter kanında pH, parsiyel oksijen basıncı (PaO_2), parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO_2), oksijen satürasyonu (SaO_2), bikarbonat (HCO_3) ve baz açığı (BE) ölçülerek sonuçları kaydedildi.

Uygulanan Yaklaşım ve Yöntemler: ADO, BODEx ve CODEx indeksleri hesaplandı ve bu indekslerin mortalite ve hastaneye yeniden yatış ile ilişkisi analiz edildi. CODEx ve BODEx indeksleri dispne, hava yolu obstrüksiyonu ve önceki alevlenmeler ile ilgili veriler kullanarak geliştirilmiş indeksler olup CODEx'te BODEx'ten farklı olarak vücut kitle indeksi yerine yaşa göre modifiye edilmiş Charlson komorbidite skoru kullanılmaktadır (56).

ADO indeksi yaş, dispne ve hava akımı obstrüksiyonu parametrelerinin kullanıldığı bir skorlamaya dayanmaktadır. Her bir parametreden alınan puanların toplanması yoluyla hesaplanır (60) (Tablo 4). Kullanım kolaylığı, BODE (vücut kitle indeksi, hava akımı obstrüksiyonu, dispne ve egzersiz kapasitesi) indeksi için gerekli olan 6 dakikalık yürüme testinin kullanışlı olmayacağı birinci basamakta, zaman ve alan kısıtlamaları içinde, hastayı değerlendirmeye olanak tanır.

Tablo 4. ADO skoru puanlaması

	Puan	0	1	2	3	4	5
FEV ₁		≥65	≥36-64	≤35			
mMRC		0-1	2	3	4		
Yaş		40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90

BODEx indeksi BKİ, hava akımı obstrüksiyonu, dispne ve önceki alevlenme sıklığına dayalı olarak hesaplanmaktadır. 6 dakika yürüme testinin kullanılmadığı ve prediktif değerini kaybetmeden alevlenmelerle değiştirildiği, BODE'nin basitleştirilmiş bir versiyonudur (Tablo 5) (61).

Tablo 5. BODEx skoru puanlaması

Puan	0	1	2	3
FEV ₁	≥65	50-64	36-49	<36
mMRC	0-1	2	3	4
BMI	≥21	<21		
Alevlenme	0	1-2	≥3	

CODEX indeksi, hastanede yatan KOAH hastalarında kısa ve orta dönem prognozu değerlendirmek için kullanılması önerilen bir indekstir. Bu indekste komorbidite, dispne, hava akımı obstrüksiyonu ve önceki yılda gerçekleşen şiddetli alevlenme sayısı kullanılmaktadır. CODEX için, 50 yaşından başlayarak her on yıl için bir puan eklemek suretiyle 15 komorbiditeden oluşan Charlson Komorbidite Skoru hesaplanmıştır (Tablo 6) (62).

Tablo 6. CODEx skoru puanlaması

CODEx	Alan	Değişken	0	1	2	3
C	Komorbidite	Charlson Komorbidite Skoru	0-4	5-7	≥8	
O	Obstrüksiyon	%FEV ₁	≥65	50-64	36-49	≤35
D	Dispne	mMRC	0-1	2	3	4
EX	Alevlenme	Alevlenme	0	1-2	≥3	

Mortalite ve Taburculuk Sonrası Tekrar Başvuru Kaydı : Mortalite Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS)’nden kaydedildi. Hastanemizde ölen hastaların, mortalite sebebi Ankara Üniversitesi’nde kullanılan Avicenna Sistemi’nden; hastanemiz dışında ölen hastaların ise yakınlarıyla iletişime geçilerek öğrenildi. KOAH alevlenme açısından tekrar hastaneye yatan hastaların Avicenna Sistemi kullanılarak takip süresinde alevlenme sayısı hem hastaneye /acil servise başvuru hem de hastaneye yatış sayısı olarak öğrenildi. Hastanemizde yatış olmayan hastalar ile telefon ile görüşülerek bu bilgi kaydedildi.

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS 25 programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

KOAH hastalarında mortalite ve hastaneye yeniden yatış insidansı 1 yıllık çalışma süresinde hesaplandı. ADO, BODEx ve CODEx’in performansı, çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılarak, odd oranı ve Alıcı Operatörü Karakteristiği (receiver operator curve- ROC) eğrileri altında alan (AUC) üretilerek her model ayrımını değerlendirilerek doğrulandı. BODEX, ADO ve CODEX skorlarının ölenleri ayırmadaki gücü ROC Eğrisi altında kalan alan (AUC) ile değerlendirilmiştir. En iyi kesim noktası Youden’s İndeksi kullanılarak hesaplanmıştır. (Tablo 7)

Tablo 7. Youden’s İndeksi

AUROC	Kategori
0.9-1.0	Çok iyi
0.8-0.9	İyi
0.7-0.8	Orta
0.6-0.7	Zayıf
0.5-0.6	Başarısız

5. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde KOAH alevlenme nedeni ile yatarak tedavi gören 183 hasta dahil edildi. En kısa takip süresi bir yıl olmak üzere ortalama $15,2 \pm 4,8$ ay süreyle takip edildi.

5.1. Demografik Özellikler

Hastaların 149'u erkek (%81,4), 34'ü kadın (%18,6) idi. Toplam 183 akut KOAH alevlenme tanılı olgunun verileri analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 40 ile 92 arasında değişmekte olup ortalaması $68,9 \pm 10,2$ idi.

Hastaların Beden Kitle İndeksi (BKİ) ortalaması $26,0 \pm 5,1$ kg / m² idi. Olguların %91,3'ü (n:169) sigara kullanıyorken %8,8'inin (n:16) sigara kullanmadığı saptandı (Tablo 8).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 121'i GOLD-D (%66,1), 56'sı GOLD-B (%30,6), 6'sı GOLD-A (%3,3) grubundaydı. Hastalar mMRC dispne skalasına göre gruplandırıldığında, %3,8'i mMRC 1, %24'u mMRC 2, %43,2'si mMRC 3, %29'u mMRC 4 grubundaydı. Son yılda alevlenme sayısı ortancası 1 (min-maks: 0,00-7,00), ortalaması $1,4 \pm 1,4$ 'dü.

Takip süresi esnasında ölen hastaların sayısı 31 (%16,9); tekrar yatış sayısı ortanca değeri 1 (min-maks: 0,00-6,00), ortalaması ortalaması $1,4 \pm 1,4$ 'dü.

Tablo 8. Hastaların demografik özellikleri

Sosyodemografik Özellikler		
	Ortalama±SD	Ortanca (min-maks)
Yaş (yıl)	68,90± 9,38	
Beden Kitle İndeksi (kg/m²)	26,35± 5,06	
Sigara (paket-yıl)		45 (0.00-160)
N (%)		
Cinsiyet		
Erkek	149 (81.4)	
Kadın	34 (18,6)	
GOLD		
A	6 (3,3)	
B	56 (30,6)	
C	-	
D	121 (66,1)	
Dispne		
mMRC1	7 (3,8)	
mMRC2	44 (24,0)	
mMRC3	79 (43,2)	
mMRC 4	53 (29,0)	
Mortalite	31 (16,9)	
	Ortalama ± SD	Ortanca (min-maks)
SFT		
FVC%	58,60± 21,38	
FEV1%	44,73± 19,25	
FVC/FEV1	52,97± 12,30	
Alevlenme/yıl		1.00 (0.00-7.00)
Hastaneye yeniden yatış		1,00 (0-6)

mMRC: Modified Medical Research Council, SFT: Solunum Fonksiyon Testi, GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

5.2. Demografik ve Klinik Özelliklere Göre Uzun Dönem Mortalite

Çalışmaya alınan hasta grubunda, hastane içi mortalite görülmedi. Uzun dönem mortalite oranları ile yaş, cinsiyet, sigara içme öyküsü ve BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Yaşa göre uzun dönem mortalite oranlarına bakıldığında, KOAH alevlenme nedeniyle ölenler ile yaşayanların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.996$). Çalışmaya dahil edilen 149 erkek hastanın 28'i (%18), 34 kadın hastanın 3'ü (%8.8) olmak üzere toplam 31 hasta takip sürecinde kaybedilmiştir. Tüm hastalara bakıldığında mortalite oranı %16,8 bulunmuş olup, bu hastaların %90'ının erkek olduğu saptanmıştır. Uzun dönem mortalite oranı ile cinsiyet arasında istatistiksel

olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0.132$). Çalışmamızda ölen ve yaşayan hastalarda ortalama BKİ ile mortalite oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla 27 kg / m^2 ve 26 kg / m^2) ($p=0.523$). Ölen hastalarda paket-yıl cinsinden sigara öyküsü ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.172$). Aktif sigara içen ve sigarayı bırakmış olanlar arasında mortalite açısından fark saptanmadı ($p=0.143$). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre uzun dönem mortalite oranları Tablo 9'da sunulmuştur.

Hastalar mMRC dispne skalasına göre gruplandırıldığında, mMRC1 grubunda mortalite görülmedi. mMRC2 %13,6, mMRC3 %15,2, mMRC4 %24,5 mortalite görüldü. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,334$).

Ölen olgular ve hayatta kalanlar karşılaştırıldığında solunum fonksiyonları ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (FEV1 için $p=0.298$, FVC için $p=0.180$, FEV1/FVC için $p=0.696$).

Eozinofil sayısı ve oranı açısından ölen ve yaşayanlar arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,178$, $p=0,155$).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan GOLD-A grubunda yer alan hastalarda mortalite saptanmadı. GOLD-B grubunda %16,1, GOLD-D grubunda ise %21,5 mortalite saptandı. Gruplar arasında mortalite açısından anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Ölen hastalar ile yaşayan hastalar karşılaştırıldığında, başvuru öncesi son bir yıldaki yatış sayıları ve takipte bir yıl boyunca yeniden hastaneye başvuru / yatış sayıları istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p<0.05$) (Tablo 9)

Tablo 9. Demografik ve klinik özelliklere göre uzun dönem mortalite

	Ölen (n=31; %16,8) n (%)*	Yaşayan (n=152 %83,2) n (%)*	p değeri**
Cinsiyet			
Erkek	28 (18,8)	121 (81,2)	0,162
Kadın	3 (8,8)	28 (91,2)	
Sigara (Paket-yıl)			
Aktif	6 (11,1)	48 (88,9)	0.172
Bırakmış	24 (20,9)	91 (79,1)	
Dispne			
mMRC1	0,00 (0,00)	7(4,6)	0.250
mMRC2	6 (13,6)	38(25,0)	
mMRC3	12 (38,7)	68 (44,1)	
mMRC 4	13 (41,9)	40 (26,3)	
GOLD			
A	0 (0)	6 (3,9)	0.019
B	5 (16,1)	51 (33,6)	
C	0 (0)	0 (0)	
D	26 (21,5)	95 (62,5)	
Semptomlar			
Öksürük	26 (83,9)	133 (87,5)	0.734
Balgam	25 (80,6)	105 (69,1)	0.196
Nefes darlığı	31 (100)	152 (100)	-
Eozinofil Cut-off			
<=%2	18 (58,1)	67 (44,1)	0,155
>%2	13 (41,9)	85 (55,9)	
<=200x10 ³ /μL	21 (67,7)	83 (54,6)	0,178
>200 x10 ³ /μL	10 (32,3)	69 (45,4)	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	p değeri***
Yaş	68.34	68.35	0.996
BMI	27	26	0.523
SFT			
FVC%	53.90 ±19,55	59.55 ±21,67	0.180
FEV1%	41.45 ±16,50	45.40 ±19,74	0.29
FVC/FEV1	53.76 ±10,85	52.81 ±12,61	0.696
önceki 1 yıl Yatış	1,38 ± 1,08	0,888 ± 1,07	0,019
Takipte hastaneye yeniden başvuru sayısı	2,09 ±1,39	1,19 ± 1,34	0,001

*Satır yüzdesi , ** Ki-kare testi, ***bağımsız gruplarda t-testi

5.3. Tedavi ve Mortalite İlişkisi

Yaşayanlarla ölen hastalar arasında USOT ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan ancak sınırda bir değer olduğu izlendi($p=0.059$). NİMV ihtiyacı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.075$). Ölen hastaların yaşayanlara göre LABA ve kısa etkili bronkodilatör kullanımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$). (Tablo 10).

Tablo 10. Ölen ve yaşayan hasta gruplarında tedavilerinin karşılaştırılması

Tedavi	Ölenler n (%)*	Yaşayanlar n (%)*	p değeri **
USOT			
Var	23 (74.2)	85 (55.9)	0.059
Yok	8 (25.8)	67 (44.1)	
NİMV			
Var	8 (25.8)	20 (13.2)	0.075
Yok	23 (74.2)	132 (86,8)	
LAMA			
Var	19 (61.3)	77.6 (119)	0.056
Yok	12(38,7)	34 (22,4)	
LABA			
Var	16 (51.6)	107 (69.5)	0.042
Yok	15 (48,4)	45 (29,6)	
İKS			
Var	24 (77.4)	107(70.4)	0.429
Yok	7(22,6)	45 (29,6)	
Kısa Etkili BD			
Var	19(61.3)	53(34,9)	0.006
Yok	12 (38,7)	99 (65,1)	

* Kolon yüzdesi

**Ki-kare testi

5.4. Komorbiditeler ve Mortalite İlişkisi

Komorbiditeler değerlendirildiğinde obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ve atriyal fibrilasyon istatistiksel olarak anlamlı oranda ölenlerde fazla bulundu ($p<0,05$). Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) değerlendirildiğinde ölen ve yaşayan hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p=0,106$) (Tablo 11.).

Tablo 11. Komorbiditeler, Charlson Komorbidite indeksinin ölen ve yaşayan hastalarda karşılaştırılması

Komorbiditeler	Ölenler n (%) [*]	Yaşayanlar n(%) [*]	p değeri ^{**}
Hipertansiyon	15 (48.4)	76 (50,0)	0,870
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	13 (41.9)	46 (30,3)	0,205
Konjestif kalp yetmezliği	8 (25,8)	19 (12,5)	0.057
Atrial fibrilasyon	6 (19,4)	11(7,2)	0,034
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	3 (9,7)	1(0,7)	0,002
Diyabetes Mellitus	6 (19,4)	28 (18.4)	0.903
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	p değeri^{***}
Charlson Komorbidite İndeksi	4,87 ±1,68	4.36 ±1.54	0,106

* Kolon yüzdesi **Ki-kare testi ***Bağımsız gruplarda t testi

5.5. Yeniden Hastaneye Yatış Değerlendirmesi

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda yeniden yatış ile mortalite, sigara öyküsü, hipertansiyon, ASKH ile anlamlı ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). GOLD grubu, BODEx, ADO ve CODEx skoru ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ($p<0,05$). İndeksler yükselince yeniden yatış sayısı yükselmekteydi. Yaş, cinsiyet, BKİ, Charlson indeksi, SFT, AF, kronik kalp yetmezliği, eozinofil sayısı ve eozinofil yüzde oranı ile yeniden yatış sayıları arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12.).

Tablo 12. Hastaneye yeniden yatış ile ilişkili faktörlerin analizi

	Yeniden yatış (ortalama±SD)	p değeri
Sigara Aktif Bırakmış	1,01±1,44 1,49 ± 1,37	0,041
Cinsiyet Kadın Erkek	1,41 ± 1,55 1,33 ± 1,35	0,774
Mortalite Ölenler Yaşayanlar	2,09± 1,39 1,19 ± 1,34	0,001
Kronik Kalp Yetmezliği	1,74± 1,31	0,114
Atrial Fibrilasyon	1,56± 0,459	0,459
Hipertansiyon	1,56± 1,42	0,041
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	1,72± 1,48	0,011
Diyabetes Mellitus	1,38± 1,25	0,880
GOLD A B D	0,166± 0,408 0,678 ±0,896 1,719±1,46	0,0001
	r değeri	p değeri
BKİ	0,134	0,070
Charlson indeksi	0,133	0,073
SFT FVC FEV₁ FVC/ FEV₁	0,132 0,104 0,085	0,075 0,161 0,254
Son yılda alevlenme sayısı	0,533	0,0001
BODEx	0,345	<0,0001
ADO	0,252	0,001
CODEx	0,391	<0,0001

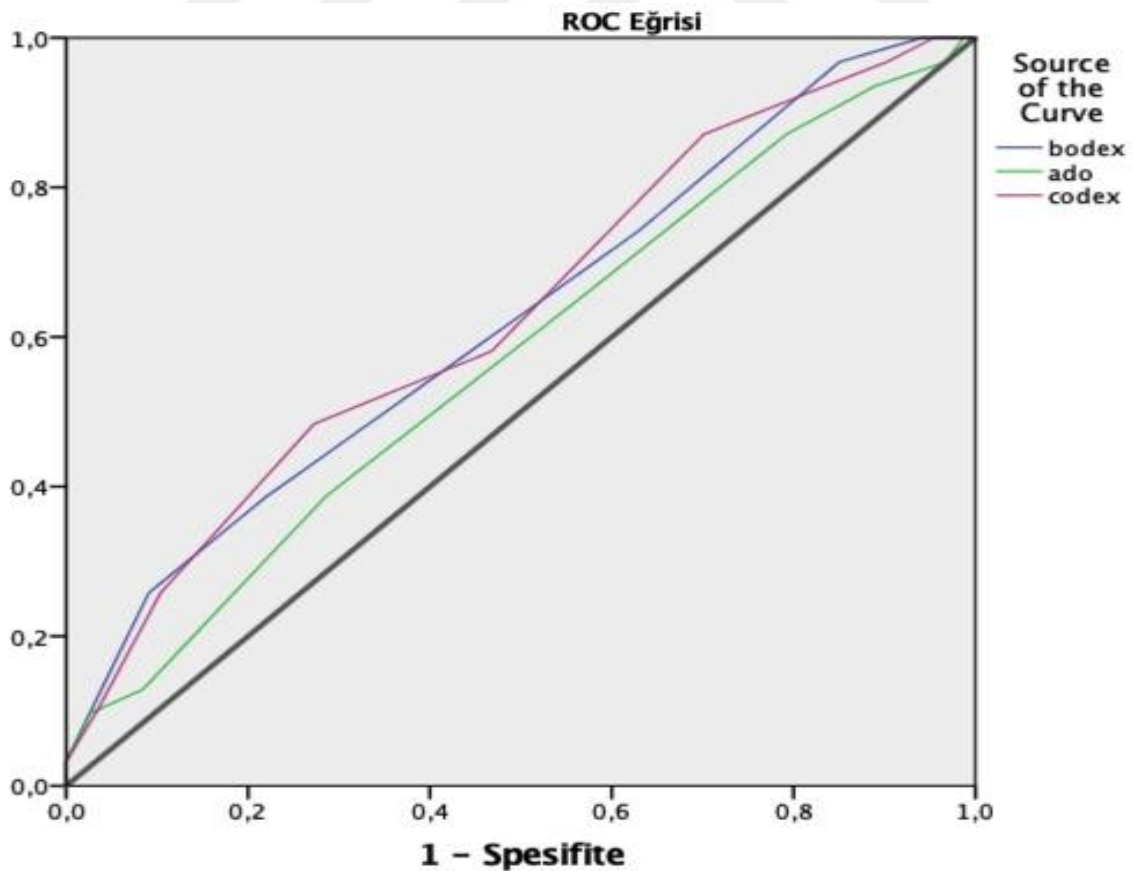
5.6. Hastaneye Yatış Gerektiren Ağır Koah Akut Alevlenmelerinde Risk Skorları Ve Mortalite İlişkisi

CODEx (komorbidite, dispne, hava akımı obstrüksiyonu ve önceki yılda gerçekleşen şiddetli alevlenme sayısı), BODEx (BKİ, hava akımı obstrüksiyonu (%

FEV₁), dispne (mMRC) ve önceki alevlenmeler), ADO (age: A, dispne: D, obstrüksiyon: O) faktörlerinden oluşur.

BODEx skoru için AUC 0.621 saptandı. BODEx skoru ölenleri ayırmada istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bu skor için kesim noktası hesaplandı ve kesim noktası 4,5 olarak bulundu. Eşik değeri 4,5 değeri alındığında duyarlılık 0.74, özgüllük 0,63 saptandı (Şekil 3). ADO skoru için AUC 0.572 saptandı, ADO skoru ölenleri ayırmada anlamlı değildi ($p=0.203$). CODEX skoru için AUC 0.630 saptandı. CODEX skoru ölenleri ayırmada anlamlıydı ($p<0,05$). CODEX skoru için kesim noktası hesaplandı ve kesim noktası 4,5 olarak bulundu. Eşik değeri 4,5 değeri alındığında duyarlılığın 0,871, özgüllüğün ise 0,702 olduğu belirlendi- (Şekil 3).

CODEx indeksinin eğrisi, ADO ve BODEx eğrilerinin üzerinde izlendi. Sonuçlar eğri altında kalan alan karşılaştırılmasında da doğrulandı (0.525-0.525, CI %95) (Tablo 13).



Şekil 3. BODEX, ADO ve CODEX ROC eğrileri

Tablo 13. BODEx, ADO and CODEx indeksleri için AUC değerleri

Prognostik indeks	AUC	Standart hata	P değeri	Güven aralığı (95%CI)	
				Alt Sınır	Üst sınır
BODEX	0.621	0.056	0.032	0.513	0.732
ADO	0.567	0.057	0.203	0.461	0.683
CODEX	0.630	0.055	0.020	0.525	0.525

6. TARTIŞMA

KOAH Akut alevlenmelerinde hastaneye yatış gerektiren alevlenmelerin prognoz ve mortaliteye etkisi bilinmektedir. Bu nedenle ağır alevlenmelerde prognostik önemi olan faktörler de günümüze kadar farklı araştırmaların konusu olmuştur. KOAH hastalarına daha etkin ve iyi klinik bakım sunulması, alevlenmelere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması amacıyla bu bilgilerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Daha önceki verilerden elde edilmiş ve ağır alevlenmelerin prognozuna etki eden faktörlerin bir araya getirildiği birleşik indekslerin bu tür ciddi alevlenmelerin prognozunu tahmin etmedeki yerini araştırdığımız bu çalışmada elde edilen sonuçların yorumlanması için hem demografik faktörlerin hem de birleşik indekslerin rolünün mevcut literatür bilgileriyle karşılaştırılma yapılarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Böylece hem mortalite hem de taburculuk sonrası tekrar hastaneye başvuruların öngörülmesinde birleşik indekslerin güvenilirliği ve kullanılabilirliği değerlendirilecektir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında KOAH alevlenme nedeni ile yatarak tedavi gören 183 hastanın dâhil edildiği bu çalışmada; yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, beden kitle indeksi, semptom düzeyi, hastalık ağırlığı, daha önceki alevlenme öyküsü, komorbid hastalıkların varlığı, solunum yetmezliği olması, biyobelirteçlerin ağır alevlenme prognozuna etkileri literatür bilgileri ve mevcut çalışmanın sonuçları ışığında tartışıldıktan sonra, bu çalışmanın birincil amacı olan birleşik indekslerin ağır KOAH akut alevlenmelerinde prognozu öngörmedeki yeri elde edilen sonuçlara dayalı olarak tartışılacaktır.

Literatürdeki birçok çalışma ileri yaşın KOAH'da mortalite için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (57). Geijn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada KOAH alevlenme nedeniyle hastanede yatarak tedavi gören hastaların yaş ortalaması 72.7 ± 2.2 iken stabil hastaların $63,8 \pm 2,5$ olarak bulunmuştur (63). Yapılan bir araştırmada, her bir dekadda sık alevlenme riskinin arttığı gösterilmiştir (64). Araştırmamızda ölüm oranları ve yeniden yatış sayısı incelendiğinde, yaş

ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu, çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun bir sonucu olabilir, çünkü çoğu ileri yaştadır.

Bazı çalışmalarda ciddi KOAH'lı kadınların hastanede yatış, solunum yetmezliği ve komorbiditeler nedeniyle ölüm riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanımı, erkeklere kıyasla kadınların akciğer fonksiyonu üzerinde daha fazla etkiye sahiptir ve sigara içme alışkanlığı edindikten sonra KOAH nedeniyle kadınların hastaneye yatış riski daha yüksektir (65). Başka bir çalışmada, kadın cinsiyetinin tüm nedenlere bağlı hastaneye yeniden yatış riskine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur(66). Çalışmamıza dahil edilen hastaların mortalite ve yeniden hastaneye yatış oranları ile cinsiyet arasında korelasyon saptanmadı. Ancak çalışma popülasyonunun yalnızca %19'u kadın olduğundan cinsiyetin, yeniden hastaneye yatış ve mortalite üzerindeki etkisinin araştırılması için yeterli olmamasından kaynaklanan bir durum olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda dispneyi değerlendirmek için mMRC dispne ölçeği kullanılmıştır. Bir çalışmada, mMRC dispne skorunun 2'nin üzerinde olmasının tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ayırt etmek için yeterli olduğu ve mMRC dispne skoru 2'nin de anlamlı derecede tüm nedenlere bağlı olmak üzere daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (67). Hastalarımızın çoğunun 2 veya daha yüksek mMRC dispne skoruna sahip grup içerisinde olması (%96.2), mMRC ve mortalite ya da hastaneye yeniden yatış arasında bir ilişki bulunamamasını açıklayabilir.

Chan KH ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yemek pişirmek için katı yakıt kullanımının Çinli yetişkinlerde ciddi solunum yolu hastalıkları nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm riskleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Temiz yakıt kullanımına geçmenin veya havalandırılmalı pişirme ocağı kullanımının daha düşük risk taşıdığı bulunmuştur. Geçmişte biyomas maruziyeti öyküsü, hastalığın şiddeti üzerinde, devam eden maruziyetten daha hafif etkiye neden olabilir (68). Bizim çalışmamızda biyomas maruziyeti ile mortalite arasında ilişki gösterilememiştir. Bu durumun Türkiye'de hastaların çoğunluğunun biyomas maruziyetinin devam etmiyor olmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Sigara kullanımın, epitel hücrelerinde potansiyel olarak geri dönüşümsüz genetik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle sigarayı

bırakmanın etkileri muhtemelen mevcut hastalığın tersine çevrilmesinden çok, daha fazla hasara yol açmasının engellenmesidir. Bir çalışmada, yoğun bir sigara bıraktırma programının, 5 yıllık izlemde hafif ve orta derecede hava yolu obstrüksiyonu olan kişilerde tüm nedenlere bağlı mortalitede önemli ve anlamlı bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (6). Bir çalışmada sigarayı bırakmanın KOAH alevlenmesi riskinde azalma ile ilişkili olduğu ve bu azalmanın sigara bırakma süresine bağlı olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ölen hastalarda paket-yıl cinsinden sigara öyküsü yaşayan hastalardan daha fazladır ancak sigara öyküsü ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sigarayı bırakan hastalarda, devam edenlerden daha sık hastane yatış saptanmıştır. Bu durum sigara bırakmanın geç kalındığında faydasının kalmaması ile veya daha sık hastaneye yatan ve semptomları daha fazla olan hastaların sigara bırakma oranlarının daha fazla olması ile açıklanabilir.

KOAH alevlenmeleri hastaneye yatış ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Alevlenmeler ve hastaneye yatışlara dair risk faktörlerinin belirlenmesi, bunların sıklıklarını ve hastalar üzerindeki etkilerini azaltmaya yönelik stratejiler geliştirmek için çok önemlidir (2). Alqahtani ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışmasında önceki alevlenmeler, hastaneye yatış sürelerinin ve artmış hastanede kalış süresinin 30 ve 90 günlük tüm nedenlere bağlı yeniden hastaneye yatış için önemli risk faktörleri olduğu bulunmuştur (66). Yazarlar ayrıca önceki çalışmalarla benzer şekilde kadın cinsiyetin hastaneye yeniden yatış riski için koruyucu olduğunu ve kadınların hafif veya orta derecede alevlenmelerinin daha semptomatik olmasına rağmen daha az hastane yatışı gerektirdiğini göstermişlerdir (69). GOLD rehberinde önceki 12 aydaki alevlenme sayısı sınıflandırılmıştır: bir veya daha az alevlenme öyküsü gelecekteki düşük alevlenme riskine işaret ederken, iki veya daha fazla alevlenme öyküsü ise gelecekteki yüksek alevlenme riskine işaret etmektedir (2). *Çalışmamızda son bir yıldaki KOAH alevlenme sayısı artan ölüm oranı ile ilişkilidir. Ölenlerin yatış sayıları daha fazladır. Dolayısıyla sık alevlenen ve ağır alevlenme geçiren hastaların daha sonra da benzer şekilde ağır alevlenme riski ve bununla ilişki morbidite ve mortalitesi artmaktadır.*

GOLD 2011 güncellemesinin “ABCD” değerlendirme aracı, GOLD’un önceki rehberlerinin basit spirometrik derecelendirme sisteminden ileriye doğru atılmış önemli bir adımdır, çünkü hasta tarafından bildirilen sonuçları içerir ve KOAH tedavisinde alevlenmenin önlenmesinin önemini vurgular. Ancak, bazı önemli sınırlamaları vardır. ABCD değerlendirme aracı, KOAH’ta mortalite tahmini veya diğer önemli sağlık sonuçları için spirometrik derecelerden daha iyi sonuç vermemiştir (70). Yakında zamanda Erol ve arkadaşları gelecekteki alevlenme riskine ilişkin GOLD 2017’nin düşük ayırıcı gücünün, özellikle düşük FEV₁’li A/B grubu hastalarda hastalık şiddetinin azımsanmasına (eksik tahmin edilmesine) ve yetersiz tedaviye neden olabileceğini göstermiştir (71). Diğer çalışmalar ise 2015 ve 2017 GOLD sınıflandırmaları arasında ABCD gruplarındaki hastaların oranında önemli değişiklikler olduğunu göstermektedir. C ve D grupları artık eskiden sahip oldukları hasta oranının yarısını içermektedir ve A ve B gruplarındaki hasta sayısında önemli artışlar vardır. BODE indeksi de değişiklikler göstermiştir, nitekim A ve C grupları hasta sayısı bakımından benzer hale gelmiş ve B ve D gruplarında ise önemli ölçüde düşüşler olmuştur. Bu da eşit puanlara sahip olmalarını sağlamıştır. Yeni derecelendirme sisteminin BODE indeksinin 5 yıllık ölüm riskini tahmin etme yeteneğini azalttığı sonucuna varılmıştır (72). *Çalışmamızda GOLD grubu ile hem mortalite hem hastaneye yeniden yatış arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Grup A’dan D’ye gidildikçe mortalite ve yeniden yatış sayıları artmıştır.*

Çalışmalar düşük BKİ’nin mortalite artışının anlamlı bağımsız prediktörü olduğunu göstermiştir (73). Düşük BKİ ve KOAH olan hastalarda kötü prognoz arasındaki ilişki oldukça yaygın bir klinik gözlemdir (74). Çalışmamızda ortalama BKİ’si bakımından ölen hastalar ve yaşayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bir çalışmada USOT kullanımını kötü psikolojik durum ve bozulmuş yaşam kalitesi ile ilgili önemli bir faktör olarak tanımlamıştır (75). Çalışmamızda, USOT kullanımı mortalite ile ilişkili bir faktör olarak bulunmamıştır.

Literatürde mevcut Charlson indeksi komorbidite varlığı ile mortalite arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir (76). Bir diğer çalışmada ise mortalite ile

ilişkisi bulunamamıştır (77). Yakın zamanda Mülazimoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek Charlson indeksi ile şiddetli KOAH akut alevlenme riski de dâhil olmak üzere KOAH hastalarının prognozu arasında negatif bir ilişki bulunmuştur, dolayısıyla komorbiditelerin olması ve sayıca fazlalığı prognozu olumsuz olarak etkilemektedir (78). *Araştırmamızda yaşayanların Charlson komorbidite indeksi ortancası 3 (minimum 1- maksimum 5); ölenlerin ise 5 (minimum 1- maksimum 10) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Komorbiditelere ayrı ayrı bakıldığında atriyal fibrilasyon ve OSAS arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır.*

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), KOAH'ta sık ve önemli bir komorbiditedir. KVH içindeki beş ayrı önemli unsur; iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, aritmiler, periferik vasküler hastalıklar ve hipertansiyondur. KOAH, KVH'a özgü morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (79). KOAH hastalarında sistolik veya diyastolik kalp yetmezliği prevalansı %20 ila 70 arasında değişmekte olup yıllık insidansı %3-4 arasındadır. Ani kalp yetmezliği, tüm nedenlere bağlı mortalitenin anlamlı ve bağımsız bir prediktörüdür (80), (2). *Çalışmamızda kalp yetmezliğinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmamış ancak, Aterosklerotik Kalp Hastalığı ve hipertansiyon ile yeniden hastaneye yatış sayısı korelasyon görülmüştür.*

Bazı çalışmalarda KOAH varlığı ve şiddeti ile atriyal fibrilasyon arasındaki bağımsız ilişki, KOAH'lı hastaların belirgin şekilde artmış kardiyovasküler mortalitesi hakkında daha fazla fikir vermektedir (81). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, AF grubunda, AF olmayan gruba göre daha yüksek mortalite saptanmıştır. Yaşa, cinsiyete göre ayarlandıktan sonra AF KOAH hastalarının mortalitesi için bağımsız bir prediktör olarak kalmıştır (82). *Çalışmamızda AF'nin mortalite artışı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.*

Her ikisi de sık görülen hastalıklardan olan KOAH ve uyku apne sendromu (OSAS) birlikteliğinin birçok hastada görülmesi olasıdır. "Overlap sendromu" terimi, tek bir hastada her iki durumun ilişkisini tanımlamak için kullanılmaktadır. Overlap sendromu olan hastalar KOAH veya OSAS ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahiptir (83). Uyku bozukluğu ağır KOAH ile ilişkilidir ve KOAH

alevlenmeleri, acil sağlık hizmetlerinin kullanımı ve mortalitenin de prediktörüdür (84). *Çalışmamızda KOAH hastalarında uyku bozukluğu varlığı ile KOAH hastalarının yüksek mortalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.*

Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, 5 yıllık sağkalım oranı açısından, KOAH şiddetinin evrelendirmesinde, hastaların dispne seviyesine göre sınıflandırılmasının, FEV₁ kullanılarak hastalık şiddetinin evrelendirilmesinden daha belirleyici olduğu bulunmuştur. Çalışmada ayrıca KOAH hastalarını mortalite açısından değerlendirmek için havayolu obstrüksiyonunun yanı sıra dispnenin de değişkenlerden biri olarak ele alınması gerektiği sonucuna varılmıştır (85). Bazı çalışmalar FEV₁ ve mortalite arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterirken (86), bazı çalışmalar ise bu tür bir ilişkiyi bulmada başarısız olmuş ve KOAH'ta solunumla ilişkili ve sistemik etkileri değerlendiren ABCD sisteminin, KOAH sınıflandırmasında ve prognozu öngörmeye daha başarılı olduğunu belirtmiştir (54). ABCD sistemi, FEV₁'in kişiselleştirilmiş sağlık hizmeti açısından terapötik kararları etkilemedeki sınırlamaları nedeniyle semptomların ve alevlenme risklerinin önemini vurgulamaktadır. Spirometri, tanı, prognoz, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavide anahtar rol oynamaktadır (2). Bir çalışmada aktivite sınırlandırılması ve egzersiz dispnesi açısından bakıldığında, dinamik hiperinflasyon göstergelerinin (TLC, FRC ve RV'deki egzersiz sırasında artış) FEV₁'den daha iyi korelasyon gösterdiği görülmüştür. KOAH hastalarında dinamik hiperinflasyonun hastalığın seyri üzerindeki etkisi hâlâ bilinmemektedir (87). Bir çalışma, FEV₁ bozukluğu olan hastaların sık alevlenme ve hastaneye yatış riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (64). *Çalışmamızda solunum fonksiyon testi değerleri ile yeniden hastaneye yatış ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonucu yorumlarken hasta grubunun özellikleri dikkate alınmalıdır. Hasta grubunda hava yolu obstrüksiyonu fazladır ve ölen hastalarla yaşayanların FEV₁ ortalamaları birbirine yakındır. ABCD sistemi hasta semptomları ve alevlenme riskine dayalı olarak mortaliteyi öngörmekteyken çoğunluğu orta-ileri dereceli hava yolu obstrüksiyonu olan hastalardan oluşan bu olgularda alevlenme ilişkili mortaliteyi öngörmeye yetersiz kalabilir.*

Günümüzde alevlenme, hastaneye yatış ve ölüm riski yüksek olan hastaların tanımlanmasına yardımcı olabilecek biyobelirteçlere artan ilgi vardır. Nuñez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kadın cinsiyeti, daha şiddetli akciğer fonksiyon bozukluğu, daha yüksek CRP seviyeleri ve daha düşük eozinofil sayısı alevlenen fenotip ile ilişkili olduğu bulunmuştur (88). Bir araştırmada, KOAH'lı bireyler arasında, 10.34×10^9 hücrenin üzerindeki artmış kan eozinofil seviyeleri, ciddi alevlenme riskinde 1,76 kat artış ile ilişkilendirilmiştir (89). Yakın tarihli bir çalışmada sürekli yüksek eozinofil seviyesinin KOAH hastalarında alevlenme veya hastaneye yatış riskinde artışa neden olmadığı, bunun yerine sağkalım yararı ile ilişkilendirildiği görülmüştür (90). Bu, inhale kortikosteroidlerin etkinliği için bir biyobelirteç olarak eozinofillerden yararlanma olasılığını da arttırmaktadır (2). Başka bir çalışmada KOAH'ta alevlenme riskinin güvenilir bir biyobelirteci olarak kan eozinofil sayısının kullanımı desteklenmemiştir (91). Eozinofil sayısı ve yüzdesi bizim çalışmamızda mortalite ve hastaneye yeniden yatış üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip değildi. Bu durum hastaneye yatışı yapılan hastaların çoğunluğunun KOAH akut alevlenme tedavisinin bir parçası olarak hâlihazırda steroid kullanmasının bir sonucu olabilir.

KOAH'lı hastalar genellikle günlük aktivitelerinde çeşitli kısıtlanmalara, yüksek depresyon oranlarına ve düşük yaşam kalitesine sahiptir. Bu durum bu popülasyonu intihara meyilli bir risk grubu haline getirir. Bir çalışmada, toplam 836 hastanın %74,6'sında depresyon belirtisi olduğu ve bunların da %51,5'inin orta ila şiddetli depresyonu olduğu bulunmuştur (92). Beş vaka kontrol çalışmasına dayanan bir meta-analizde ise KOAH öyküsü olan kişilerin intihar olasılığının daha yüksek olduğunu bulunmuştur (93). Çalışmamızda ölen ve yaşayan hastalarda depresyon ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Çalışmamızın temel amacı, BODEx, CODEx ve ADO skorlamaları gibi birleşik skorlama sistemlerinin KOAH alevlenmesine bağlı mortalite ve tekrar hastaneye yatış riskini öngörmedeki yerini belirlemektir. KOAH hastalarında ölümü tahmin etmek, hastaların hastalık seyri hakkında bilgilendirilmesine ve hekimlerin alevlenme riskini azaltmaya yönelik tedavi stratejilerini belirleme ve uygulamalarına, palyatif bakımı uygulayacakları durumlar dahil olmak üzere tedavileri ne zaman sunacaklarına karar vermelerine yardımcı olabilir. Bununla

birlikte, KOAH hastalarının gelecekteki sağlık sonuçlarını tahmin etmek için risk skorlarının geliştirilmesine dikkat çekilmesine rağmen, mevcut rehberler bu faktörlerle ilgili prognostik değerlendirme hakkında sınırlı rehberlik sunmaktadır (55).

ADO (Yaş, Dispne, Obstrüksiyon) indeksi, yaşın dâhil edildiği ve orijinal BODE'den daha yüksek bir prediktif değere sahip olan BODE indeksinden üretilmiş olup; örneğin belirli bir hastanın önümüzdeki 3 yıl içinde ölme olasılığını tahmin edebilmektedir (94). Yakın tarihli bir kohort çalışmasında, ADO'nun BODEX skorundan daha yüksek performansa sahip olduğu bulunmuştur (95). Yakın zamanda, bu skor çok geniş kapsamlı bir uluslararası kohort çalışmasında doğrulanmıştır. ADO indeksi, hastaları prognozları, klinik araştırma tasarımı veya tıbbi müdahalelerin fayda-zarar değerlendirmesi hakkında bilgilendirmek için kullanılabilir. ADO indeksi, düşük-orta risk grubunda, 3 yıllık mortaliteyi belirlemede, sadece FEV₁ kullanılmasından daha yüksek net fayda sağlamıştır (96). *Hastaların çoğunun mMRC ≥ 2 grubuna ait ve ileri yaşta olduğu çalışmamızda, ADO skoru mortaliteyi göstermekte yetersizdir.* Bu nedenle ADO skoru, zaten yüksek mortalite riski bulunan, hastanede yatarak tedavi gören hastalardansa, ayaktan tedavi görenler için daha uygun olabilir. ADO skoru ve yeniden hastaneye yatış arasında ise korelasyon saptanmıştır. Bu sonuca bakıldığında, ADO indeksinin alevlenme riski yüksek hasta grubunda ağır alevlenme riskini belirlemede kullanılması önerilebilir. İndeks yatışın prognozunu belirlemede ise yeterli olmayabilir.

BODEx indeksi, 6 dakika yürüme testinin yerine alevlenme sayısının kullanıldığı BODE'nin basitleştirilmiş bir versiyonudur (61). Hastaları yönlendirmek ve farmakolojik tedaviyi seçmek için bir rehber olarak önerilmektedir. İspanya'da yaygın olarak kullanılan bu indeks bugüne kadar Avrupa'nın geri kalanında sınırlı bir kullanım alanına sahip olmuştur (97). Soler ve arkadaşları, BODEx'in AUC değeri 0,75 olarak hesaplanmıştır (61). *Bu çalışmada ise BODEx'in AUC değeri 0.621 olup, mortalite ve hastaneye yeniden yatış tahmin etmek için orta seviyede yeterli olduğu gösterilmiştir.*

CODEx ilk olarak Pedro Almagro tarafından önerilmiştir. BODE ve BODEx indekslerinin dispne, obstrüksiyon ve önceki alevlenmeleri kapsayan parametrelerini kullanan ancak BKİ'ni yaşa göre değiştirilmiş Charlson komorbidite skoru ile ölçülen komorbidite ile değiştiren bir açılımıdır. Düşük BKİ'nin düşük sağkalım oranı ile ilişkili olduğu kanıtlanmış olsa da, Charlson komorbidite skoru daha iyi bir prognostik kapasiteye sahiptir (98). Deng ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, CODEX'in 1 yıl içinde sık alevlenme riski olanları tahmin etmek için yararlı bir belirleyici olduğu; ADO ve BODEX dâhil olmak üzere daha önce yayınlanmış diğer indekslerden daha üstün olduğu belirlenmiştir (99). *Çalışmamızda, ADO, BODEx ve CODEx ile karşılaştırıldığında, CODEx endeksinin ROC eğrisinin ADO eğrilerinin yanı sıra BODEX skorlarının üzerinde olduğu bulunmuştur.* Bu nedenle CODEx indeksi diğer iki skordan daha iyi performans göstermiştir. Ağır alevlenmelerin prognozunu belirleyici faktör olarak ek hastalıkların önemini gösteren bir bulgudur.

Bir çalışma KOAH hastalarında şiddetle orantılı olarak artan tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin arttığını bulmuştur (100).

Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilenlerin çalışmaya dahil edilmemesinin nedeni, bu hasta gruplarının son 1 yıl içinde yapılmış, güvenilir SFT sonuçlarının bulunamamasıdır. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların dahil edilmemesi, çalışmamızda hastaneye ilk yatışta mortalite saptanmamasının nedeni olabilir. Daha önce yapılan araştırmalara göre hastane içi ölüm oranı yüzde üç ila dokuz arasında değişmektedir (51). Klinik çalışmalara dahil olan hastalarda mortalite, rutin klinik uygulamada olduğundan daha düşük olma eğiliminde bulunmuştur (101). Bizim çalışmamız gibi, YBÜ'ye solunum yetmezliği ile başvuran veya akciğer kanseri ile ilişkili şiddetli KOAH hastaları çalışmalara alınmadığı için, gösterdiği kısa ve uzun dönem mortalite olduğundan daha düşük saptanmış olabilir.

KOAH'a özgü mortalite ile karşılaştırıldığında, tüm nedenlere bağlı mortalitenin hesaplanması güvenilir ve takibi nispeten kolaydır (100). Çalışmamızda genel mortalite ve KOAH ile ilişkili mortaliteyi hesapladık. 3 hasta kalp yetmezliği, 1 hasta akciğer kanseri nedeni ile öldü. Bununla birlikte, tıbbi

kayıtlara ve hatta hasta yakınlarının ifadelerine güvenerek ölümün kesin nedenini belirlemenin zor olduğu akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda 183 hasta, ortalama $15,2 \pm 4,8$ ay süreyle takip edildi. Yeterli şekilde güçlendirilen mortalite çalışmaları, daha yüksek hasta sayısı ve uzatılmış çalışma süresi gerektirir. Veriler; hastane yatışlarındaki epikrizlerden doğrulanmaya çalışılsa da, verilerin tamamına ulaşılammış olabilir. Bu noktada; hastaların ve yakınlarının verdikleri sözel bilgilere ve hastane kayıtlarına güvenilerek hareket edilmiştir. Literatürde de ölüm nedenini (örn. Solunum ve kardiyovasküler mortalite) doğru bir şekilde tanımlamak için standart yöntemler henüz belirlenmemiştir.

Araştırmanın tek merkezde yürütölmüş olması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olması sonuçlarımızın genellenebilirliğini kısıtlamaktadır.

7. SONUÇ

CODEx, BODEx ve ADO gibi çok boyutlu skorlar, şiddetli KOAH'lı hasta popülasyonlarında mortaliteyi ve gelecekteki alevlenmeleri tahmin etmek için bileşenlerinden (örn. FEV1) daha güçlüdür ve değerlendirilmeleri kolaydır.

Bu indeksler mortalite tahmini ile sınırlıdır ve karar verme, tedavi veya sonuçların iyileştirilmesine yardımcı olabileceklerine dair sınırlı kanıt vardır. Bu indeksler bir yıllık mortaliteyi tahmin etmek için optimize edilmiştir. Kısa dönem sağkalımı en kritik şekilde etkileyen faktörler, uzun süre sağkalımı belirleyen faktörlerden farklı olabilir.

KOAH'ın eşlik ettiği hastalarda mortalite riski belirgin düzeyde artmaktadır. Bu hastalardaki mortalite artışı, görülen kardiyovasküler etkilerin yanında, altta yatan KOAH ağırlığına da bağlı olabilir. Bu nedenle böyle hastalarda komorbidite ve hastalığın kendisi dikkatli bir şekilde yönetilmelidir.

Bu araştırmada ağır KOAH alevlenmelerinin prognozunda yaş, cinsiyet, nefes darlığı düzeyi, FEV1 yüzdesinin tek faktör olarak bakıldıklarında etkileri bulunmamıştır. Hastaların alevlenme riskini öngörmede önceki alevlenme öyküsünün önemi çalışmamızın sonuçları ile de teyid edilmiştir. Birleşik indekslerin prognostik öngörülerinin daha güçlü olabileceği hipotezinin test edildiği bu çalışmada, ADO, BODEx ve CODEX karşılaştırıldığında, CODEX'in diğer iki indeksten mortalite ve hastaneye yatış gerektiren alevlenmeleri tahminde daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır. Hem BODEx hem de CODEX indeksinde de önceki alevlenme bilgisinin kullanılmış olması bu iki indeksin prognostik değerlendirmedeki gücünü belirleyen bir unsur olarak düşünülmelidir. CODEx indeksi özelinde ise bu çalışma sonuçlarına bakılarak, komorbiditelerin alevlenme prognozunda önemli bir etkiye sahip olduğunu bize göstermektedir. Atriyal fibrilasyon, OSAS olması çalışmamızdaki hastaların prognozuna etki eden faktörler olarak gösterilmiştir. CODEx indeksinin de araştırmada kullanılan birleşik indeksler içinde en güçlüsü olarak bulunmasında hem komorbidite hem de önceki alevlenme sayısına dayalı alevlenme riski öngörüsünü taşıması rol oynamaktadır. KOAH alevlenme ile hastaneye başvuran hastalarda basit ve hızlı bir şekilde

CODEx skorlaması yapmak, acil serviste ya da poliklinikte triyaj açısından faydalı olabilecektir. Hastalarda, klinik değerlendirmenin yanı sıra, ayaktan tedaviye, servise ya da yoğun bakım ünitesine yatış kararı vermemizde yardımcı olabilir. Bunu kanıtlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



8. ÖZET

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (AECOPD) akut alevlenmesi (AECOPD), artan hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilidir. KOAH'ın heterojen ve sistemik doğası nedeniyle, çok boyutlu ölçekler uygun klinik ve prognostik değerlendirmeyi kolaylaştırabilir. Ana amacımız ağır KOAH akut alevlenmeleri için mortalitenin ve yeniden hastaneye yatışın öngörülmesinde, ADO (yaş, dispne, hava akımı tıkanıklığı), BODEx (BKİ, hava yolu obstrüksiyonu, dispne, alevlenmeler) ve CODEx (komorbidite, hava yolu obstrüksiyonu, dispne, alevlenmeler) indekslerinin başarısını değerlendirmektir.

Metod: ADO, BODEx ve CODEx indekslerinin mortalite ve hastaneye yeniden yatışın öngörülmesindeki başarısını değerlendirmek için bu prospektif kohort çalışması planlandı. KOAH tanısı almış ve ağır akut alevlenme nedeniyle Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yatırılan KOAH hastaları çalışmaya alındı. Malignitesi olan, özellikle sağkalım beklentisi 1 yıl veya daha az olan hastalar ve astımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. KOAH tanısı olan 183 hastanın ayrıntılı hasta öyküsü, demografik özellikleri, son 1 yıl içindeki KOAH alevlenme sayıları, modifiye Medical Research Council (mMRC) skoru, ilaç tedavileri, uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ve non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) kullanımı kaydedildi. Hastaneye yatışlarının ilk günü rutin kan incelemeleri yapıldı. Son bir yıl içerisinde stabil dönemde yapılmış olan spirometri sonuçları kaydedildi. Alevlenmeler, tüm nedenlere bağlı bir yıllık mortalite ve yeniden hastaneye yatış incelendi. Tüm çalışma grubu için en az bir yıllık takip süresi tamamlandı. Çok boyutlu indekslerin mortalite ve gelecekteki yeniden hastaneye yatış tahmin gücü bu veriler doğrultusunda ROC analizi ile AUC deperleri hesaplanarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 183 hasta değerlendirildi. Yaş ortalaması $68,9 \pm 10,2$ yıl idi. İndeks yatış sırasında mortalite görülmedi. Hastaların 31'i (% 16,9) takip süresi içinde (ortalama $15,2 \pm 4,8$ ay) kaybedildi. Ağır KOAH akut alevlenmelerinde, bir yıllık mortalite ve hastaneye yeniden yatış oranının yaş, cinsiyet, dispne düzeyi veya %FEV₁'den etkilenmediği görüldü ($p>0.05$). Hasta

örnekleminin sadece %19'u kadın olduğundan, cinsiyetin mortalite veya yeniden hastaneye yatış üzerindeki etkisini yorumlamak zordur. Komorbiditelerden atriyal fibrilasyon ($p= 0,002$) ve obstrüktif uyku apne sendromu ($p= 0,034$) olmasının mortalitede artış ile ilişkili olduğu bulundu. Aterosklerotik kalp hastalığı ($p= 0,041$) ve hipertansiyon ($p= 0,011$) olması yeniden hastane başvurusunda artış ile ilişki göstermekteydi. Son 1 yıl içinde akut alevlenme olması ($p= 0,0001$) ve indeks yatıştan sonra yeniden akut alevlenme ile hastane başvurusu ($p= 0,001$) da artmış mortaliteyle ilişkiliydi. Hastalar GOLD ABCD gruplarına ayrıldıklarında, A'dan D'ye gidildikçe mortalite riskinin arttığı görüldü ($p= 0,0001$). CODEx skorunun (AUC 0.630, $p= 0.02$), BODEx (AUC 0.621, $p= 0.032$) ve ADO (AUC 0.567, $p= 0.203$) ile karşılaştırıldığında 1 yıllık mortaliteyi öngörmeye en başarılı olduğu görülmüştür.

Sonuç: CODEx KOAH hastalarında mortaliteyi öngörmeye diğer indekslerden üstün bulunmuştur. Klinik kararın yanı sıra, CODEx KOAH hastalarının tedavisinde de yardımcı olabilir. Prognostik indekslerin kullanımının KOAH yönetimini iyileştirip iyileştirmediği veya hastaların sağlığına etkisi şu anda bilinmemektedir; bunu belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Farklı ülkelerde kullanılan bu prognostik modeller, diğer ülkelerin popülasyonlarında genelleştirilmeden önce doğrulanmalıdır.

9. ABSTRACT

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most important causes of morbidity and mortality in the whole world. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is associated with increased disease severity and mortality. Due to the heterogeneous and systemic nature of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD), multidimensional scales could facilitate its proper clinical and prognostic assessment. Our main aim is to assess the prognostic capacity of the ADO (age, dyspnoea, airflow obstruction), BODEx (BMI, airflow obstruction, dyspnoea, exacerbations), and CODEx (comorbidity, airflow obstruction, dyspnoea, exacerbations) indices for predicting mortality and readmission for severe AECOPD.

Materials and Method: To externally validate the ADO, BODEx, and CODEx indices, we did this prospective cohort study. Patients with COPD having severe acute exacerbation and hospitalized between January 2018 and January 2019 in Ankara University Medical School Pulmonary Diseases Department have been included into this study. Patients with malignancies, especially those whose survival expectancy is 1 year or less, and patients with asthma were excluded from the study. The detailed patient history and demographics, exacerbations, lung function tests, and questionnaires of 183 patients with COPD diagnoses were registered. The number of exacerbations occurred last year, modified Medical Research Council (mMRC) score, drug therapies, long-term oxygen therapy (LTOT) and non-invasive mechanical ventilation (NIMV) usage were listed. Routine blood investigations were made on the first day of hospitalization. The results of spirometry performed in the stable period in the last year were accepted. Exacerbations, all-cause one-year mortality, and readmissions were analyzed. The multidimensional indices prediction power of mortality and future readmission was examined using our results. At least, a one-year follow-up period has been completed for the whole study group. Predictive values of multidimensional indices in mortality and readmissions due to severe AECOPD have been determined with AUC values by ROC analysis.

Results: A total of 183 patients were evaluated in our study. The mean age was $68,9 \pm 10,2$ years. None of the patients died during the index hospitalization. 31(16,9%) of the patients died within the follow-up period (mean 15.2 ± 4.8 months). In severe COPD, the mortality and readmission rate in one-year were not affected by the age, gender, dyspnea level, or FEV1% ($p > 0.05$). Since only 19% of the patients' sample were women, it is difficult to interpret the gender effect on mortality or future readmission. Atrial fibrillation and obstructive sleep apnea syndrome were associated with increased mortality ($p = 0.002$, $p = 0.034$, respectively). Ischemic heart diseases and hypertension were associated with increased hospital readmissions ($p = 0.041$, $p = 0.011$, respectively). Having AECOPD in the past 1 year and hospital readmission with AECOPD after index hospitalization were also associated with an increase in mortality ($p = 0.0001$, $p = 0.001$, respectively). It was observed that the mortality risk increased as the GOLD ABCD groups went from A to D ($p = 0,0001$). CODEx performed the best (AUC of 0.630, $p = 0.020$) compared with BODEx (AUC of 0.621, $p = 0.032$) and ADO (0.567, $p = 0.203$) at predicting 1-year mortality.

Conclusion: CODEx appears superior at predicting death in COPD patients. Besides the clinical judgment, CODEx could help in the management of COPD patients. Whether or not the use of prognostic indices improves COPD disease management or patients' health is currently unknown; further studies are required to establish this. These prognostic models used in certain countries must be validated before generalizing in other country populations.

10. KAYNAKLAR

1. Derneği TT. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ) Raporuna Bakış. 2017.
2. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53(5).
3. Warren CP. The nature and causes of chronic obstructive pulmonary disease: a historical perspective. The Christie Lecture 2007, Chicago, USA. *Can Respir J*. 2009;16(1):13-20.
4. Rennard SI. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest*. 1998;113(4 Suppl):235S-41S.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
6. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):233-9.
7. Lange P, Celli B, Agusti A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-22.
8. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718.

9. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
10. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(3):128-49.
11. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
12. Heffner JE, Mularski RA, Calverley PM. COPD performance measures: missing opportunities for improving care. *Chest*. 2010;137(5):1181-9.
13. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1184-92.
14. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(6):895-902.
15. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2015;385(9971):899-909.
16. van Durme Y, Verhamme KMC, Stijnen T, van Rooij FJA, Van Pottelberge GR, Hofman A, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest*. 2009;135(2):368-77.
17. She J, Yang P, Wang Y, Qin X, Fan J, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest*. 2014;146(4):924-31.
18. Celedon JC, Speizer FE, Drazen JM, Weiss ST, Campbell EJ, Carey VJ, et al. Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD. *Eur Respir J*. 1999;14(5):1009-14.

19. Burchfiel CM, Marcus EB, Curb JD, Maclean CJ, Vollmer WM, Johnson LR, et al. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1778-85.
20. Marcon A, Locatelli F, Keidel D, Beckmeyer-Borowko AB, Cerveri I, Dharmage SC, et al. Airway responsiveness to methacholine and incidence of COPD: an international prospective cohort study. *Thorax*. 2018;73(9):825-32.
21. Wang C, Xu J, Yang L, Xu Y, Zhang X, Bai C, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet*. 2018;391(10131):1706-17.
22. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011;66(3):232-9.
23. Hardin M, Foreman M, Dransfield MT, Hansel N, Han MK, Cho MH, et al. Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD. *Eur Respir J*. 2016;47(1):104-12.
24. Zheng T, Zhu Z, Wang Z, Homer RJ, Ma B, Riese RJ, Jr., et al. Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema. *J Clin Invest*. 2000;106(9):1081-93.
25. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1842-52.
26. Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2008;32(2):321-8.

27. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK, et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*. 2010;137(3):593-600.
28. Barnes PJ. Genetics and pulmonary medicine. 9. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(3):245-52.
29. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3341-8.
30. Bartoli ML, Costa F, Malagrino L, Nieri D, Antonelli S, Decusatis G, et al. Sputum inflammatory cells in COPD patients classified according to GOLD 2011 guidelines. *Eur Respir J*. 2016;47(3):978-80.
31. Arora S, Dev K, Agarwal B, Das P, Syed MA. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology*. 2018;223(4-5):383-96.
32. Shaykhiev R, Crystal RG. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: a mini-review. *Gerontology*. 2013;59(6):481-9.
33. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand*. 1978;204(5):345-51.
34. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J*. 2002;20(4):799-805.
35. Brusasco V, Martinez F. Chronic obstructive pulmonary disease. *Compr Physiol*. 2014;4(1):1-31.
36. Derg TT. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu 2014. 2014.

37. Guder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res.* 2012;13(1):13.
38. Yazar: Pallav L Shah FJH, YC Gary Lee, Gerard J Criner. *Essentials of Clinical Pulmonology* 2019.
39. Management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Dec 09, 2019.
40. Hopkins RJ, Duan F, Chiles C, Greco EM, Gamble GD, Aberle D, et al. Reduced Expiratory Flow Rate among Heavy Smokers Increases Lung Cancer Risk. Results from the National Lung Screening Trial-American College of Radiology Imaging Network Cohort. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(3):392-402.
41. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax.* 2010;65(11):956-62.
42. Chen R, Tian JW, Zhou LQ, Chen X, Yan HY, Zeng B, et al. The relationship between sleep quality and functional exercise capacity in COPD. *Clin Respir J.* 2016;10(4):477-85.
43. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(5):604-11.
44. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD.* 2016;13(3):399-406.
45. Paolo Palange GR. *ERS Handbook of Respiratory Medicine, Exacerbation of COPD.* 2019.

46. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2355-65.
47. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, Kinney GL, Foreman MG, Doerschuk CM, et al. Biomarkers Predictive of Exacerbations in the SPIROMICS and COPDGene Cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):473-81.
48. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1195-204.
49. Colak Y, Afzal S, Marott JL, Nordestgaard BG, Vestbo J, Ingebrigtsen TS, et al. Prognosis of COPD depends on severity of exacerbation history: A population-based analysis. *Respir Med*. 2019;155:141-7.
50. Halpin DM, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2891-908.
51. Matkovic Z, Huerta A, Soler N, Domingo R, Gabarrus A, Torres A, et al. Predictors of adverse outcome in patients hospitalised for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;84(1):17-26.
52. Slenter RH, Sprooten RT, Kotz D, Wesseling G, Wouters EF, Rohde GG. Predictors of 1-year mortality at hospital admission for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2013;85(1):15-26.
53. Aramburu A, Arostegui I, Moraza J, Barrio I, Aburto M, Garcia-Loizaga A, et al. COPD classification models and mortality prediction capacity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:605-13.
54. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.

55. Morales DR, Flynn R, Zhang J, Trucco E, Quint JK, Zutis K. External validation of ADO, DOSE, COTE and CODEX at predicting death in primary care patients with COPD using standard and machine learning approaches. *Respir Med.* 2018;138:150-5.
56. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(12):1189-95.
57. Echevarria C, Steer J, Bourke SC. Comparison of early warning scores in patients with COPD exacerbation: DECAF and NEWS score. *Thorax.* 2019;74(10):941-6.
58. Bellou V, Belbasis L, Konstantinidis AK, Evangelou E. Elucidating the risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: an umbrella review of meta-analyses. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(1):58-66.
59. Perez-Padilla R, Ramirez-Venegas A, Sansores-Martinez R. Clinical Characteristics of Patients With Biomass Smoke-Associated COPD and Chronic Bronchitis, 2004-2014. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2014;1(1):23-32.
60. Abu Hussein N, ter Riet G, Schoenenberger L, Bridevaux PO, Chhajed PN, Fitting JW, et al. The ADO Index as a Predictor of Two-Year Mortality in General Practice-Based Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohorts. *Respiration.* 2014;88(3):208-14.
61. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103(5):692-9.
62. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest.* 2014;145(5):972-80.

63. van de Geijn GM, Denker S, Meuleman-van Waning V, Koeleman HG, Birnie E, Braunstahl GJ, et al. Evaluation of new laboratory tests to discriminate bacterial from nonbacterial chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(6):616-28.
64. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segu JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration*. 2000;67(5):495-501.
65. Barnes PJ. Sex Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(8):813-4.
66. Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, Wimmer BC, Peterson GM, Kinsman L, et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(156).
67. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *Chest*. 2015;148(1):159-68.
68. Chan KH, Kurmi OP, Bennett DA, Yang L, Chen Y, Tan Y, et al. Solid Fuel Use and Risks of Respiratory Diseases. A Cohort Study of 280,000 Chinese Never-Smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(3):352-61.
69. Fernandez-Garcia S, Represas-Represas C, Ruano-Ravina A, Mouronte-Roibas C, Botana-Rial M, Ramos-Hernandez C, et al. Social and clinical predictors of short- and long-term readmission after a severe exacerbation of copd. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229257.
70. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, Martinez-Cambor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary

disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):443-50.

71. Erol S, Sen E, Gizem Kilic Y, Yousif A, Akkoca Yildiz O, Acican T, et al. Does the 2017 revision improve the ability of GOLD to predict risk of future moderate and severe exacerbation? *Clin Respir J*. 2018;12(8):2354-60.
72. Cabrera Lopez C, Casanova Macario C, Marin Trigo JM, de-Torres JP, Sicilia Torres R, Gonzalez JM, et al. Comparison of the 2017 and 2015 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Reports. Impact on Grouping and Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(4):463-9.
73. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1791-7.
74. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1856-61.
75. Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21(2):80-6.
76. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121(5):1441-8.
77. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
78. Deniz Dogan Mülazimoglu SA, Bilge Bilgin, Fatma Çiftçi, Elif Şen. Are comorbidities related to frequent severe exacerbations of COPD? *European Respiratory Journal*. 2019;2019 54: PA4330.

79. Durheim MT, Holmes DN, Blanco RG, Allen LA, Chan PS, Freeman JV, et al. Characteristics and outcomes of adults with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. *Heart*. 2018;104(22):1850-8.
80. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*. 2013;162(4):237-51.
81. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2014;114(2):272-7.
82. Abdullah AS, Eigbire G, Ali M, Awadalla M, Wahab A, Ibrahim H, et al. Relationship of Atrial Fibrillation to Outcomes in Patients Hospitalized for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *J Atr Fibrillation*. 2019;12(2):2117.
83. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):82-6.
84. Omachi TA, Blanc PD, Claman DM, Chen H, Yelin EH, Julian L, et al. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes. *Sleep Med*. 2012;13(5):476-83.
85. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434-40.
86. Fruchter O, Yigla M. Predictors of long-term survival in elderly patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2008;13(6):851-5.
87. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):180-4.
88. Nunez A, Marras V, Harlander M, Mekov E, Esquinas C, Turel M, et al. Association Between Routine Blood Biomarkers and Clinical Phenotypes and

Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:681-90.

89. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):965-74.
90. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martinez-Gonzalez C, Cosio BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;50(5).
91. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcazar B. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol*. 2020.
92. Miravittles M, Molina J, Quintano JA, Campuzano A, Perez J, Roncero C, et al. Factors associated with depression and severe depression in patients with COPD. *Respir Med*. 2014;108(11):1615-25.
93. Sampaio MS, Vieira WA, Bernardino IM, Herval AM, Flores-Mir C, Paranhos LR. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2019;151:11-8.
94. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Anto JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374(9691):704-11.
95. Bloom CI, Ricciardi F, Smeeth L, Stone P, Quint JK. Predicting COPD 1-year mortality using prognostic predictors routinely measured in primary care. *BMC Med*. 2019;17(1):73.
96. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, Enright P, Lange P, Hickson D, et al. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open*. 2012;2(6).

97. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50 Suppl 1:1-16.
98. Almagro P, Martínez-Cambor P, Miravittles M, Rodríguez-Carballeira M, Navarro A, Lamprecht B, et al. External Validation and Recalculation of the CODEX Index in COPD Patients. A 3CIAplus Cohort Study. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019;16(1):8-17.
99. Deng D, Zhou A, Chen P, Shuang Q. CODEXS: A New Multidimensional Index to Better Predict Frequent COPD Exacerbators with Inclusion of Depression Score. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:249-59.
100. Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. Respir Res. 2010;11:79.
101. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med. 1999;340(25):1941-7.

EKLER

EK 1. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilgilendirilmiş Gönüllü Hasta Onam Formu

ONAM FORMU

Çalışmaya katılma isteği beyan metni: eğer çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki beyanın altında imzalamalısınız.

Ben **‘AĞIR KOAH AKUT ALEVLENMELERİNDE KISA VE UZUN DÖNEM MORTALİTENİN BELİRLENMESİNDE SKORLAMA SİSTEMLERİ’** başlıklı çalışma hakkında bilgi sahibiyim. Ayrıca bu çalışmaya dâhil olmayı kabul ediyorum. Bu çalışma ile ilgili oluşabilecek problemler hakkında yeterli bilgeye sahibim. Çalışma ile ilgili her türlü bilgiyi doktoruma sordum, yanıtları açık ve anlaşılır şekilde aldım. Bana uygulanacak anketler konusunda bilgilendirildim. Bundan sonraki süreçte benim bilgilerimle araştırmanın gerektirdiği işlemlerin yapılması için gerekli izni veriyorum. Yukarıdaki bilgiler ışığında çalışmaya kendi isteğimle katılıyorum.

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:/...../.....

Adres.....

Telefon No:.....

İmza:

Tanıklık eden

Kurum Yetkilisi Adı, Soyadı.....

Tarih:...../...../.....

İmza

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÜNÜLLÜ OLUR FORMU

ÇALIŞMANIN ADI: AĞIR KOAH AKUT ALEVLENMELERİNDE KISA VE UZUN DÖNEM MORTALİTENİN BELİRLENMESİNDE SKORLAMA SİSTEMLERİ

SORUMLU ARAŞTIRMACI: Prof. Dr. Elif ŞEN

Sayın Gönüllü,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 'AĞIR KOAH AKUT ALEVLENMELERİNDE KISA VE UZUN DÖNEM MORTALİTENİN BELİRLENMESİNDE SKORLAMA SİSTEMLERİ' başlıklı bir araştırma planlanmıştır.

- 1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH) havayollarında daralma ile seyreden bir hastalıktır.**
- 2. Bu çalışmanın amacı:** Muayene edilecek ve dosyanız incelenecektir. KOAH-Mortalite İndexlerini kullanarak kısa ve uzun dönemde hastalığın mortalite üzerine etkisini araştırmayı planlıyoruz.
- 3. Araştırmada izlenecek işlemler:** Mevcut hastalığınız ile ilgili olarak, hastalık bilgileriniz öğrenilecek, ardından muayene yapılacak ve dosyanız incelenecektir. Mevcut hastalığınız için yapılan tetkikler dışında ek bir tectik/tedavi uygulanmayacaktır. Hastalığınız ile ilgili uluslararası çalışmalarda da kullanılan uyku ve yaşam kaliteniz ve nefes darlığınızla ilgili sorular yer alan anketler uygulanacaktır.
- 4. Çalışma sırasında karşılaşılabilecek sorunlar ve riskler:** Bu çalışmada sizin maruz kalacağınız ilave bir risk bulunmamaktadır. Mevcut hastalığınız nedeniyle her zaman yapılan incelemeler dışında, sizden çalışmaya katılmayı kabul ettiğimize dair onam formu doldurmanız istenecektir.
- 5. Ortaya çıkabilecek herhangi bir sorunda irtibat kurulacak kişiler:**

Prof. Dr. Elif ŞEN
Dr. Ahmed AZEEZ

Tel: (0312) 595 6572
Tel: (0312) 595 6509

Bu araştırmayı reddetme hakkınız vardır. Araştırmaya katılmadığınız takdirde size bu tanı ile ilgili yapılması gerekli rutin tıbbi yaklaşım ve tedaviniz düzenlenecek ve poliklinik kontrollerine çağırılacaksınız.

Eğer çalışma başladıktan sonra herhangi bir nedenle çalışmadan çıkmak isterseniz bu hakka sahipsiniz. Tedaviniz aynı titizlikle yapılacaktır. Çalışmayı yürüten hekimler de size veya çalışmaya ait nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilirler. Bu çalışma nedeni ile sosyal güvenlik kurumunuza herhangi bir ek bir ödeme getirmeyecektir.

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

EK 2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ağır KOAH akut alevlenmelerinde kısa ve uzun dönem mortalitenin belirlenmesinde skorlama sistemleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Elif ŞEN				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1		☐		
		FAZ 2		☐		
		FAZ 3		☐		
		FAZ 4		☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
		İlaç dışı klinik araştırma		☐		
	Diğer ise belirtiniz: Kohort Araştırma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

15.05.2017
A.U.T.F.
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Funda B. KARAKILIÇ
ASLI GİRİBİ

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ağır KOAH akut alevlenmelerinde kısa ve uzun dönem mortalitenin belirlenmesinde skorlama sistemleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BELGELERİ	Karar No:18-1105-17	Tarih:13 Kasım 2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuruya ilişkin ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Mellî
Prof. Dr. İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Soykan
Prof. Dr. Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	S. Öztürk
Prof. Dr. Levent YAZICIOĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	L. Yazıcıoğlu
Prof. Dr. Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	S. Şengül
Prof. Dr. İnci İLHAN	Rah Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	I. İlhan
Prof. Dr. Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	S. Sivri
Prof. Dr. Zahir ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Z. Şenocak
Prof. Dr. Bana ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	B. Çakır
Doç. Dr. Derya GÖKMEN	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	D. Gökmén
Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	S. Koçak
Yrd. Doç. Dr. Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	N. Kutlay
Yrd. Doç. Dr. Ali Doğan DURSUN	Fizyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	A. Dursun
Yrd. Doç. Dr. Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	O. İlgi
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	I. Berktaş

* Toplantıda Bulunan

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.