



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ALEVLENME İLE YATAN
HASTALARDA, DECAF, BAP 65 VE NEWS2 SKORLARININ MEKANİK
VENTİLASYON İHTİYACINI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

DR. Mustafa ALKAN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2023



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ALEVLENME İLE YATAN
HASTALARDA, DECAF, BAP 65 VE NEWS2 SKORLARININ MEKANİK
VENTİLASYON İHTİYACINI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

DR. Mustafa ALKAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sulhattin ARSLAN

SİVAS

2023



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ÖZET

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ALEVLENME İLE YATAN HASTALARDA, DECAF, BAP 65 VE NEWS2 SKORLARININ MEKANİK VENTİLASYON İHTİYACINI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. Mustafa ALKAN

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, Sivas 2023

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KOAH alevlenmesi, ilaç tedavisinin değiştirilmesinden, hastalığın seyrine kadar önemli değişikliklere neden olur. Hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler, akciğer fonksiyonunda düşüşü hızlandırır, hastaneye yatışa neden olup mortalite ile ilişkilidir. Hastaneye yatış gerektiren alevlenmelerde, DECAF, BAP 65 ve NEWS2 skorlarının mekanik ventilatör ihtiyacını öngörmedeki rolünü karşılaştırmak istiyoruz.

Bu prospektif çalışma 20 Kasım 2022 ile 20 Mayıs 2023 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı servisinde yapıldı. KOAH alevlenme ile yatışı yapılan, çalışmaya alınma kriterlerine uygun hastalar alınarak verileri kaydedildi. Hastaların DECAF, BAP-65 ve NEWS2 skorları hesaplandı.

Çalışmaya katılan 67 hasta değerlendirildi. Mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından; DECAF skoru, AUROC 0,975 (%95 GA=0,943–1,000), %94,7 duyarlılığa ve %87,5 özgüllüğe sahipti. BAP-65 skoru, AUROC değeri 0,908 (%95 GA=0,814–1,000), %94,7 duyarlılığa, %70,8 özgüllüğe sahipti. NEWS2, AUROC değeri 0,964 (%95 GA=0,920–1,000), %94,7 duyarlılığa ve %71,4 özgüllüğe sahipti. DECAF, BAP-65 ve NEWS2 skorları mekanik ventilasyon ihtiyacını tespit etmede etkili bulundu.

Mevcut veriler değerlendirildiğinde mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmeye en etkili DECAF skoru bulundu. KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan hastalarda tedavi planlamasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Mortalite, Hastane yatış süresi, eozinopeni, NLR, DECAF

ABSTRACT

THE ROLE OF DECAF, BAP-65 AND NEWS2 SCORES IN FORESEEING THE NEED FOR MECHANICAL VENTILATION IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION

Dr. Mustafa ALKAN

Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases

Sivas 2023

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality all around the world. COPD exacerbation causes significant changes, from changing drug therapy to the course of the disease. Affects the patient's life quality negatively, accelerates the deterioration of the functions of lungs, causes to be hospitalized and is related to mortality. In exacerbation which necessitate hospitalization, we would like to compare the role of DECAF, BAP-65 and NEWS2 scores in terms of foreseeing the need for mechanical ventilation.

This prospective study has been made in the Sivas Cumhuriyet University Health Services Practice and Research Hospital Department of Chest Diseases service between the dates of 20 November 2022 and 20 May 2023. Patients which have been hospitalized with COPD inflammation and were meeting the criteria to be included in the study have been taken and their data have been recorded. The DECAF, BAP-65 and NEWS2 scores of the patients have been calculated.

The 67 patients which participated in the study have been evaluated. In terms of the need for mechanical ventilation; the DECAF score had an AUROC value of 0,975 (95% GA=0,943–1,000), 94,7% sensitivity and 87,5% specificity. The BAP-65 score had an AUROC value of 0,908 (95% GA=0,814–1,000), 94,7% sensitivity and 70,8% specificity. NEWS2 had an AUROC value of 0,964 (95% GA=0,920–1,000), 94,7% sensitivity and 71,4% specificity. The DECAF, BAP-65 and NEWS2 scores have been found effective in detecting the need for mechanical ventilation.

When the present data are evaluated, the most effective score to foresee the need for mechanical ventilation has been found to be DECAF. It can be helpful in the treatment planning for the patients hospitalized with COPD exacerbation.

Keywords: Mortality, Hospitalization duration, eosinopenia, NLR, DECAF



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iviii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI	3
2.2. TANI VE DEĞERLENDİRME	8
2.3. ÖNLEME VE TEDAVİ	16
2.4. KOAH YÖNETİMİ	18
2.5. KOAH ALEVLENME	19
2.6. SKORLAMALAR	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ	28
3.2. ÇALIŞMA GRUBU	28
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	28
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	58
KAYNAKLAR	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

BAP-65	: BUN, Altered Mental Status (Bozulmuş Zihinsel Durum)
CAT	: CAT: COPD Assessment Test (KOAİ değerlendirme testi)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DLCO	: Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide
FEV₁	: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volüm
FVC	: Zorlu Vital Kapasite,
DECAF	: Dispne, Eozinopeni, Konsolidasyon, Asidemi, Atriyal Fibrilasyon
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
İKS	: İnhaler Kortikosteroid
İMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
KOAİ	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Long Acting Beta ₂ Agonist
LAMA	: Long Acting Muscarinic Antagonist
mMRC	: Modifiye Medical Research Council
MV	: Mekanik Ventilasyon
NEWS2	: National Early Warning Score (Ulusal Erken Uyarı Skoru) 2
NIMV	: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
PLR	: Trombosit Lenfosit Oranı
SABA	: Short Acting Beta ₂ Agonist
SAMA	: Short Acting Muscarinic Antagonist
SPO₂	: Oksijen Satürasyonu
SUMMIT	: Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. KOAH'ta FEV ₁ değerine göre evreleme.....	11
Tablo 2.2. Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne ölçeği	12
Tablo 2.3. KOAH'ta sık alevlenme risk faktörleri	20
Tablo 2.4. KOAH alevlenme şiddetinin belirlenmesi	22
Tablo 2.5. DECAF Skoru.....	25
Tablo 2.6. BAP-65 Skoru	26
Tablo 2.7. NEWS (National Early Warning Score)2.....	27
Tablo 4.1. Demografik Veriler	31
Tablo 4.2. Vital Bulgular.....	32
Tablo 4.3. GOLD Evresinin Değişkenlere Göre Sonuçları.....	33
Tablo 4.4. Mekanik Ventilasyon Kullanımı ve Hastane İçi Mortalite Dağılımı	34
Tablo 4.5. Yatış Süreleri	34
Tablo 4.6. Komorbidite Durumuna Göre MV Kullanımı ve Hastane İçi Mortalite.....	36
Tablo 4.7. Değişkenlere Göre Mekanik Ventilasyon İhtiyacı	37
Tablo 4.8. Değişkenlere Göre Hastane İçi Mortalite Durumu	38
Tablo 4.9. DECAF Skoru ile MV İhtiyacı ve Hastane İçi Mortalite Arasındaki İlişki	39
Tablo 4.10. DECAF Skoru Parametreleri ile Mekanik Ventilasyon İhtiyacı İlişkisi.....	40
Tablo 4.11. DECAF Skoru Parametreleri ile Hastane İçi Mortalite İlişkisi	40
Tablo 4.12. BAP-65 Skoru ile MV İhtiyacı ve Hastane İçi Mortalite Arasındaki İlişki	41
Tablo 4.13. BAP-65 Skoru Parametreleri ile Mekanik Ventilasyon İhtiyacı İlişkisi	41
Tablo 4.14. BAP-65 Skoru Parametreleri ile Hastane İçi Mortalite İlişkisi	42
Tablo 4.15. NEWS2 Skoru ile MV İhtiyacı ve Hastane İçi Mortalite Arasındaki İlişki.....	42
Tablo 4.16. ROC Analizi (Mekanik Ventilasyon İhtiyacına Göre)	44
Tablo 4.17. ROC Analizi Sonuçları (Hastane İçi Mortaliteye Göre).....	45
Tablo 4.18. DECAF, BAP 65, NEWS 2 Skorları ile Yatış Süresi Arasındaki İlişki	46
Tablo 4.19. Hastanede Yatış Süresinin Korelasyon Analizi	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. KOAH Tanısı	9
Şekil 2.2. GOLD KOAH ABE değerlendirmesi	14
Şekil 2.3. Başlangıç farmakoloji tedavisi	19
Şekil 4.1. Hastaların GOLD evrelemesine göre dağılımı	32
Şekil 4.2. Komorbiditelerin dağılımı.....	35
Şekil 4.3. Mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından ROC analizi.....	43
Şekil 4.4. Hastane içi mortalite açısından ROC analizi	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dünya çapında üç ölüm nedeninden biridir ve bu ölümler düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Dünyadaki tüm ölümlerin %6'sı KOAH'tan kaynaklanmaktadır. KOAH, tüm dünyada kronik morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Solunum semptomlarının ek tedavi gerektirecek düzeyde akut olarak kötüleşmesi KOAH alevlenme olarak tanımlanır (1). Alevlenmelerin daha sık görülmesi, akciğer fonksiyonunda hızlı düşüşe (2), yaşam kalitesinde bozulmaya (3), ve mortalitede artışa neden olur (4).

Alevlenmeler, çoğu durumda enfeksiyon tarafından tetiklenen hava yolu inflamasyonuna bağlı olaylardır. Solunum yolu viral enfeksiyonları en sık neden olup bakteriyel enfeksiyonlar, hava kirliliği ve ortam sıcaklığı gibi çevresel faktörler bu olayları tetikler veya kötüleştirir (5,6). Alevlenmeler ayrıca sağlık harcamalarına önemli ölçüde etki eder (1,7). Bu nedenle alevlenmelerin önlenmesi ve hafifletilmesi KOAH yönetiminin temel hedefleridir (7,8). KOAH alevlenmede güvenilir ve objektif bir prognostik faktörün olması, uygun tedaviyi yönlendirmesi açısından paha biçilmez olacaktır. Laboratuvar parametreleri ve skorelama sistemlerinin mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede kullanılması, erken ventilasyon ihtiyacının tespitine, hastaların takip ve tedavisinin planlanmasına büyük katkı sunacaktır.

Steer ve ark. DECAF skoru olarak adlandırılan KOAH alevlenme de hastane içi mortalite riskini tahmin etmek için kapsamlı bir skor geliştirdi. DECAF; dispne, eozinopeni, konsolidasyon, asidemi ve atriyal fibrilasyon olmak üzere beş parametreden oluşur. DECAF skoru, yatahta mevcut olan indeksleri kullanarak yatak başında uygulanabilen basit bir araçtır (9). Andrew Shorr tarafından geliştirilen BAP-65 skoru, kan üre azotu (BUN>25 mg/L), mental durum değişikliği, nabız (>109 atım/dakika) ve hasta yaşı (≥65 yaş) olmak üzere dört parametreden oluşur. Class I ve II düşük riskli grubu oluştururken; class III, IV ve V yüksek riskli grubu oluşturur. BAP-65 skorelama sistemi, mekanik ventilasyon ihtiyacını belirlemek, hastane içi mortalite riskini ve yatış süresini tahmin etmek için kullanılmaktadır (10). NEWS2 (Ulusal Erken Uyarı Skoru) hastaların

klirik gidişati, hastanede kalış sũreleri, mekanik ventilasyon ihtiyaı ve mortalite tespitinde kullanılabilen bir skorlamadır. NEWS2’de değerlendirilen parametreler; solunum sayısı, oksijen satũrasyonu, ek oksijen tedavisi, vũcut sıcaklığı, sistolik kan basıncı, kalp hızı ve bilinıı dũzeyidir. Skorlama neticesinde 0-4 puan dũřũk riskli, 5-6 puan orta riskli, 7 puan ve ũzeri yũksek riskli olarak tespit edilmiştir (11).

Bu ıalışmanın amacı, hastaneye KOAH alevlenme ile yatan hastalarda laboratuvar parametreleri, DECAF, BAP-65 ve NEWS2 skorlarının etkinliğini saptamaktır. Bu skorlama sistemlerini karşılaştırarak, mekanik ventilatũr ihtiyaını ve hastane iıi mortaliteyi ũngũrmede en etkili skorlama sistemini tespit etmeyi hedefliyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); solunum yollarında bronşit veya bronşiolit ve alveollerde amfizem gibi hastalıklardan kaynaklanan, kronik solunum semptomları ile karakterize hava yolu kısıtlılığıyla seyreden kalıcı ve ilerleyici heterojen bir akciğer durumudur (12). KOAH nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma gibi solunum semptomları ve risk faktörleri varlığında spirometri ile post-bronkodilatör FEV1/FVC<0.70 ölçülmesi ile tanı alır (1)

KOAH'ın genetik yatkınlığı olan bireylerde tütün ürünlerini kullanımı nedeniyle oluştuğuna dair geleneksel görüş vardır. Ancak KOAH kişinin yaşamı boyunca karşılaştığı gen ve çevre etkileşimlerinden kaynaklı yapısal ve fonksiyonel bozukluklarla karakterize, kronik semptomlarla seyreden bir sendrom modelidir (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

2.1.2.1. Prevalans

KOAH ile ilgili prevalans verileri tanı koyma kriterleri, anket yöntemleri ve kullanılan metodoloji nedeniyle farklılıklar göstermektedir (14). Sanayileşmiş ülkelerde sigara kullanımı azalmakta buna karşın astım, atopi, diyet ve hava kirliliği gibi KOAH için risk faktörleri artmakta veya değişmektedir bu da hastalığın prevalansını tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır (15).

Küresel Hastalık Yüğü çalışmasına göre 2019 yılında 212 milyon KOAH hastası bulunmaktadır. 12 ülkede yapılan Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) çalışmasına göre evre 2 ve daha yüksek KOAH prevalansı %10.1, cinsiyet dağılımı erkeklerde %11.8, kadınlarda %8.5 bulunmuştur (16). Hiç sigara içmemiş olanlarda %3-%11 arasında KOAH prevalansı bildirilmiştir (1).

Beş Latin Amerika şehrinde yapılan PLATINO çalışması 40 yaş üzeri kişilerde bronkodilatör sonrası hava akımı kısıtlılığını incelemiştir. Toplam popülasyondaki prevalans en düşük Mexico City'de %7,8, en yüksek Uruguay Montevideo'da %19,7 olarak bulunmuştur. Prevalans yaşla birlikte artmakta olup erkeklerde daha yüksektir (17).

2.1.2.2. Morbidite

Morbidite hastanın poliklinik, acil servis başvurusu ve hastaneye yatış gibi ölçütlere dayanarak değerlendirilmektedir. KOAH'ta morbidite erken yaşlarda gelişebilmekte ve yaşla birlikte artmaktadır. KOAH'ın morbiditesini sigara kullanımı, yaşlanma ve eşlik eden kronik hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, kas ve kemik hastalıkları) etkilemektedir (1).

2.1.2.3. Mortalite

Küresel Hastalık Yüğü çalışmasına göre KOAH'a bağlı ölümler 2019 yılında 3.28 milyon olup ölüm nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından 2000 yılında ülkemizde yapılan çalışmada KOAH, ölüm nedenleri arasında 3. Sırada, Disability Adjusted Life Years (DALY) göre 8. Sıradadır (18).

2.1.2.4. Ekonomik Yüğü

KOAH Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği ülkelerinde sağlık harcamaları içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Ekonomik maliyetleri belirleyen üç ana faktör, hastalığın şiddeti, alevlenmelerin sıklığı ve komorbiditelerin varlığıdır. KOAH alevlenmeleri, KOAH'a bağlı ekonomik yükün büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Batı ülkelerinde klinik ve ekonomik yükü hafifletmek için hastalığın ilerlemesi önlemek, alevlenmelerin ve eşlik eden komorbiditelerin azaltılması amaçlanmaktadır (1,8).

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH'ın geleneksel olarak tütün ürünlerinin içilmesinden kaynaklı olduğu düşünülüyordu ancak KOAH vakalarını yaklaşık yarısı, coğrafi bölgelere göre değişim göstermekle birlikte, tütün dışı risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır. KOAH için çok çeşitli genetik ve çevresel risk faktörleri mevcuttur (19,20).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Sigara içen şiddetli KOAH tanılı hastaların kardeşlerinde hava akımı kısıtlılığı riski gözlenmiş bu durumun genetik duyarlılıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bilinen en önemli genetik risk faktörü serpin 1 geninde mutasyon sonucu oluşan Alfa1-antitripsin eksikliğidir. Erken başlangıçlı amfizem ve karaciğer hastalığı ile ilişkilidir(21,22).

2.1.3.2. Yaş ve Cinsiyet

KOAH prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi yaşla birlikte artış gösterir. Akciğer fonksiyonları genç yaşlarda zirveye ulaşır 3. Dekattan itibaren gerilemeye başlar. Çocukluk çağı enfeksiyonlarının azalması, iyi beslenme, genç yaşlarda ölüme neden olan hastalıkların tedavisi ile yaşam süresi uzamış ve KOAH gibi kronik hastalıkların prevalansı artmıştır (23).

KOAH prevalansının erkeklerde kadınlara göre tütün ürünleri kullanımı nedeniyle daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Gelişmiş ülkelerde yapılan son çalışmaların verileri KOAH prevalansının kadın ve erkeklerde eşit olduğunu göstermektedir. Sigara dumanı bağlı akciğer fonksiyonundaki etkilenmeye, kadınların daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (24,25).

2.1.3.3. Tütün Dumanı ve İç Ortam Hava Kirliliği

KOAH için en önemli risk faktörü tütün ürünlerinin kullanımıdır. DSÖ, KOAH mortalitesinin yüksek gelirli ülkelerde %73, düşük ve orta gelirli ülkelerde %40 sigarayla

ilişkili olduğunu tahmin etmektedir. Tütün ürünleri maruziyeti ile FEV₁ düşüş hızı arasında anlamlı bir ilişki vardır. Hamilelik sırasında sigara içmek fetal akciğer gelişimini etkileyerek akciğer hastalıklarının oluşmasına neden olabilir (23,26).

Isınmak ve yemek pişirmek için kullanılan odun, hayvan gübresi ve ürün atıkları iç ortam hava kirliliğine neden olmaktadır. İç ortam hava kirliliğine maruziyet KOAH ve kronik bronşit için risk faktörü olup, KOAH riskini 2,65 kat artırmaktadır (27,28).

2.1.3.4. Hava Kirliliği

Hava kirliliği düşük oranda olsa bile kronik maruziyet çocuklarda akciğer gelişimini bozar, yetişkinlerde akciğer fonksiyonlarında düşüşü hızlandırarak KOAH için risk faktörü oluşturur. Hava kirliliği KOAH hastalarında alevlenmelere, hastaneye yatış ve ölüm riskinde artışına neden olur (1).

2.1.3.5. Mesleki Maruziyet

Mesleki maruziyet ile KOAH ilişkilidir ve KOAH'ın yaklaşık %15'i iş yeri maruziyetlerine atfedilmektedir. Son incelemeler, başlıca tozlar (silika, odun, kömür, pamuk ve tahıl) ve dumanlar (kauçuk, kaynak ve kadmiyum) olmak üzere birkaç spesifik mesleki kirleticisi ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir. (29) De Matteis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada el sanatları (ressam, heykeltıraş, oymacı), bahçıvanlık, yiyecek-içecek işlemleri yapan sektörlerde çalışma, plastik malzeme işleyiciliği, depo stok çalışanları, tarım ve balıkçılık meslekleri KOAH ile ilişkili bulunmuştur (30).

2.1.3.6 Enfeksiyonlar

Çocukluk çağında geçirilen ağır solunum yolu enfeksiyonları, erişkin dönemde solunum fonksiyonlarında azalmaya, solunum semptomlarında ve KOAH riskinde iki kat artışa neden olur (31). *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı kronik bronşiyal enfeksiyonlarda hızlı FEV₁ düşüşü gözlenmiştir (32). Tüberküloz ve HIV enfeksiyonları KOAH için risk faktörüdür (33,34).

2.1.3.7. Kronik Bronşit

Kronik bronşit, yılda en üç ay boyunca kronik öksürük ve balgam çıkarma olarak tanımlanabilir. Kronik bronşit prevalansı %27-35 arasında değişmektedir. Sigara kullanımı, iç ve dış ortam hava kirliliği, mesleki maruziyet, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve gastroözofageal reflü kronik bronşite neden olabilir. Goblet hücreleri tarafından üretilen MUC5AC, submukozal bez hiperplazisi nedeniyle MUC5B seviyeleri artırarak hava yolu obstrüksiyonuna neden olur ve KOAH gelişme riski artar (1).

2.1.3.8. Astım ve Havayolu Hiperaktivitesi

Astım hastalarında KOAH gelişme riski 12,5 kat daha yüksektir. Boylamsal yapılan bir çalışmada astımlı hastalarda, astım olmayanlara göre önemli ölçüde FEV₁ düşüşü saptanmıştır. Hava yolu aşırı duyarlılığı ise en önemli 2. risk faktörü olup vakaların %15-%17'sinden sorumludur (31,35,36).

2.1.3.9. Sosyoekonomik Durum

Yoksul popülasyonlar, zenginlere göre daha yüksek KOAH riskine sahiptir. Yoksulluk, kötü beslenme, yüksek oranda mesleki maruziyet dahil olmak üzere kirleticilere maruz kalma ve yüksek sigara içme oranları, sağlık hizmetlerine zayıf erişim ve çocukluk çağındaki solunum yolu enfeksiyonların tedavisinin yapılamaması mevcut riskin oluşmasına katkı sağlamaktadır (26,37,38).

2.1.4. KOAH Patoloji, Patogenez, Patofizyoloji

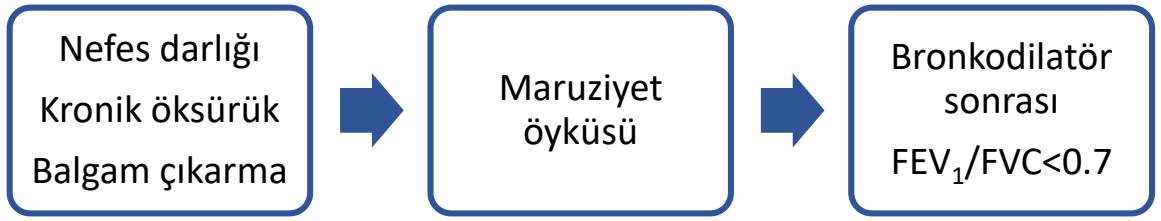
KOAH'ta solunum yollarında, akciğer parankiminde ve akciğer damarlarında patolojik değişiklikler meydana gelir. Temel değişiklik, kronik enflamasyon ve enflamatuvar hücrelerde artış, yaralanma ve tamir mekanizmalarında değişikliklerdir. Kronik iritanlara maruziyet, oksidatif stres ve aşırı proteaz üretimi KOAH'ta bazı patolojik değişikliklere neden olurken otoantijenler ve akciğer mikrobiyotası enflamasyonun

devam etmesinde etkilidir. Oksidatif stres, KOAH için amplifikasyon mekanizmasıdır. Oksidanlar, tütün dumanı ve diğer maruziyetler nedeniyle üretilerek, makrofaj ve nötrofil gibi hücrelerden salınır. Proteaz ve antiproteaz arasındaki dengesizlik nedeniyle parankim dokusundaki elastin, proteaz aracılığıyla yıkılır ve bu durumun amfizem ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. KOAH'ta hava yollarında makrofaj artışı, pulmoner damar ve akciğer parankiminde artmış nötrofil aktivitesi, Tc1, Th1, Th17 ve ILC3 lenfositlerde artış meydana gelir. Bu enflamatuvar hücreler çok sayıda enflamatuvar mediyatörün salınımına sebep olur. Bu enflamatuvar hücreler, mediyatörleri dolaşımdan çeker, enflamatuvar sürecini uzatır ve yapısal değişikliklere neden olur. Tekrarlayan yaralanmalar, kas ve fibröz doku üretimini artırarak fibrozis gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (18).

Hava yollarında enflamasyon, fibrozis ve luminal eksuda miktarı hava akım kısıtlılığına ve hava hapsine neden olur. Bu durum FEV₁ ve FEV₁/FVC'de düşüşe sebeptir. KOAH'ın ilerlemesi ile ventilasyon bozulur. Oksijen ve karbondioksit transferi de bozularak, karbondioksit retansiyonu gelişir. Kronik bronşitin bir nedeni olan aşırı mukus sekresyonu olur. Aşırı mukus yapımı, sigara dumanı ve diğer maruziyetlerin goblet hücrelerinde artış ve submukozal hiperplazi nedeniyledir. KOAH ilerledikçe hipoksik vazokonstrüksiyon nedeniyle pulmoner hipertansiyon gelişir. Pulmoner hipertansiyon alevlenme riski ile ilişkili bulunmuştur. Alevlenmelerde hava hapsi ve enflamasyonda artışla birlikte ağır nefes darlığı görülür. KOAH'a bağlı hipoksi nedeniyle iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, normositik anemi, diyabet ve metabolik sendrom görülebilir (18).

2.2. TANI VE DEĞERLENDİRME

Nefes darlığı, kronik öksürük ve balgam çıkarma şikayetleri ile başvuran hastalarda, risk faktörlerine maruziyet öyküsü mevcutsa spirometri yapılmalıdır. Bu hastalar bronkodilatör sonrası spirometri sonucu FEV₁/FVC<0.7 durumunda KOAH tanısı alır (1).



Şekil 2.1. KOAH tanısı

KOAH'ın erken teşhisinde zorluklar bulunmaktadır. Solunum semptomları ve akciğerdeki yapısal değişiklikler spirometri sonuçlarıyla uyumsuz olabilir. Bunun nedeni FEV₁ ve FVC'nin yaş, cinsiyet, sigara içme ve bölgeye göre farklılıklar göstermesidir. Görüntüleme ve biyobelirteçlerin kullanılması KOAH'ın erken saptanmasında umut vaat edebilir (39,40).

2.2.1. Semptomlar

Nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma KOAH'ın karakteristik semptomlarıdır. Nefes darlığı en sık görülen semptom olup egzersiz kapasitesini önemli ölçüde sınırlar. KOAH semptomları hastaların günlük aktiviteleri, sağlık durum ve yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Günün her saatinde görülen semptomlar kaygı ve depresyona neden olur ve uyku kalitesi bozulur. Semptomları azaltmak, egzersiz kapasitesini artırmak ve sağlık durumunu iyileştirmek, stabil KOAH için ana hedeflerdir (41,42).

Nefes darlığı, KOAH'ın en sık görülen ve en önemli semptomudur. Ayaktan başvuran hastaların dörtte birinin şikayeti nefes darlığıdır. İlerleyen nefes darlığı hastaların fiziksel aktiviteden kaçınmasına neden olarak; kondisyon kaybına, anksiyeteye, depresyona ve sosyal izolasyona yol açar. Nefes almak için inspiratuar nöral dürtü ile solunum sisteminin dinamik yanıt arasındaki ilişkinin bozulmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bronkodilatörler, oksijen, egzersiz eğitimi, inspiratuar kas eğitimi ve opiatları içeren terapötik müdahaleler, nefes darlığını azaltabilir (43–45).

Kronik öksürük, sekiz haftadan uzun süren öksürük olarak tanımlanır. Etiyolojisinde birçok neden olup, KOAH bunlardan biridir. KOAH'ta sıklıkla ilk görülen

semptomudur. Öksürük KOAH için bir fenotip olarak kabul edilen kronik bronşitin en önemli semptomudur. Landt ve ark.'nın yaptığı çalışmada, kronik öksürükle seyreden KOAH'ta, hastaların daha fazla solunum semptomu yaşadığı ve daha sık sağlık hizmeti kullanımı olduğu bildirilmiştir (46,47).

Balgam, sigara içenlerde yaygın bir semptomdur. KOAH hastalarında öksürükle birlikte az miktarda balgam çıkarma olur. Fazla miktarda kronik balgam çıkarma, kronik bronşitte görülmektedir. KOAH hastalarında balgam çıkarma sık alevlenmelerle, FEV₁ değerinde düşüş, sık hastaneye yatış ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (48).

Hırıltılı solunum ve göğüste sıkışma, gün içinde değişen semptomlardır. Göğüste sıkışma özellikle efor sonrası, izometrik interkostal kasların kasılmasından kaynaklı olabilir. Bu semptomların olmaması KOAH tanısını dışlamaz.

Yorgunluk KOAH hastalarının yaşadığı yaygın bir sorundur. Yorgunluğa bağlı hastaların sosyal aktiviteleri azalır. KOAH ilerlediğinde hastalarda kilo kaybı, kas kütlelerinde azalma ve anoreksi görülebilir (1).

2.2.2. Fizik Muayene

KOAH'ta akciğer fonksiyonunda ciddi kayıp olmadıkça fizik muayene bulguları belirgin hale gelmez. Hastada takipne, kesik kesik konuşma, büzük dudak solunumu, öne doğru eğilerek oturma, göğüs ön arka çapında artış ve siyanoz görülebilir. İnspirasyon sırasında trakeanın göğüs kafesine doğru çekilmesi (*trakeal tug*) hiperinflasyonun bulgusu olarak değerlendirilir. Palpasyonda akciğerin havalanma artışına bağlı karaciğer palpe edilebilir. Sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda gode bırakan ödem izlenebilir. Perküsyonda timpanik ses ve sonöritede artma gözlenebilir. Oskültasyonda; ekspiryumda uzama, solunum seslerinde azalma, ronküs ve raller duyulabilir (49).

2.2.3. Spirometrik Değerlendirme

Nefes darlığı, uzun süre devam eden öksürük ve balgam çıkarma şikayetleri ile başvuran ve risk faktörlerine sahip kişilere spirometri yapılarak KOAH açısından

değerlendirilmelidir. Yüksek bir duyarlılığa sahip olmasına karşın sadece zirve akım hızının ölçümü, zayıf özgüllüğü nedeniyle KOAH tanısı için tek başına yeterli değildir. Spirometrik ölçümler boy, kilo, yaş, cinsiyet ve ırk dikkate alınarak referans değerlere göre hesaplanır. Bronkodilatör olarak 400 mcg kısa etkili beta₂-agonist, 160 mcg antikolinerjik veya her ikisinin kombinasyonu verilir. Beta₂-agonistten 10-15 dakika sonra veya antikolinerjikten 30-45 dakika sonra ölçüm yapılır. Spirometrik ölçüm ile güçlü ve derin inspirasyondan sonra zorlanmış eforla çıkarılan maksimal hava hacmi (Zorlu Vital Kapasite, FVC), zorlu ekspirasyonun ilk saniyesinde çıkarılan maksimum hava hacmi (Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volüm, FEV₁) ve bu iki ölçümün oranı (FEV₁/FVC) hesaplanır. Bronkodilatör sonrası FEV₁/FVC<0.7 oranı, hava akım kısıtlılığı olarak kabul edilir. Geri dönüşümsüz hava akım kısıtlılığında sadece KOAH düşünülmemeli astım ve obstrüksiyon yapan diğer hastalıklar dikkate alınmalıdır (1). FEV₁/FVC oranı yaşla birlikte azalma gösterir; bu durum yaşlı bireylerde KOAH'ın aşırı teşhisine, genç bireylerde eksik teşhise neden olur (50).

Tablo 2.1. KOAH'ta FEV₁ değerine göre evreleme

FEV ₁ /FVC <0.70 olan hastalarda	
GOLD Evre 1 (Hafif)	FEV ₁ ≥%80 (beklenenin)
GOLD Evre 2 (Orta)	%50 ≤ FEV ₁ <%80 (beklenenin)
GOLD Evre 3 (Ağır)	%30 ≤ FEV ₁ <%50 (beklenenin)
GOLD Evre 4 (Çok ağır)	FEV ₁ <%30 (beklenenin)

2.2.4. KOAH Değerlendirme Anketleri

Modifiye Medical Research Council (mMRC) nefes darlığını ölçmek için geliştirilen anket olup sağlık durumuyla ilişkilidir (51). Bu ölçeğin kullanımı kolay olup, BODE indeksi gibi basitleştirilmiş prognostik skorlara dahil edilmiştir.

Tablo 2.2. Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne ölçeği

Tanım	MRCD	eMRCD
Sadece ağır egzersiz yaparken nefesim daralıyor.	1	
Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor	2	
Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.	3	
Düz yolda 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.	4	
Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum.	5	
Yardımsız giyinip soyunabiliyorum /yıkanabiliyorum		5a
Yardımsız giyinip soyunamıyorum /yıkanamıyorum		5b

St. George's Solunum Anketi (SGRQ) ve Kronik Solunum Anketi (CRQ) mevcut hastalığa özgü sağlık durumu ölçümleri açısından güvenli olup klinik araştırmalarda kullanılmaktadır; ancak bu anketlerin uzun ve karmaşık olması rutin pratikte kullanılmasını engellemektedir. KOAH Kontrol Anketi (CCQ) ve KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) daha kısa değerlendirme yöntemleridir (52).

KOAH Değerlendirme Anketi (CAT), KOAH'lı hastalarda sağlık durumunu değerlendiren 8 soru ve toplam 40 puandan oluşan bir ankettir. GOLD, hastaları hafif ve ağır semptomlu gruplara ayırmak için semptom kesme noktasını CAT skoru ≥ 10 olarak belirlemiştir. CAT skorunun birçok dile çevirisi ve validasyonu yapılmıştır; KOAH hastasının sağlık durumunun tespitinde ve klinisyenlerin tedavileri planlamasına yardımcı olur (53,54).

2.2.5. Alevlenme Riskinin Değerlendirilmesi

KOAH alevlenme değişkin seviyelerde fizyolojik bozulma ile ilişkili ek tedavi gerektiren solunum semptomlarının akut kötüleşmesi olarak tanımlanır. KOAH alevlenmenin nedenleri arasında enfeksiyonlar, hava kirliliği, iç ortam hava kirliliği, pulmoner emboli, konjestif kalp yetmezliği ve KOAH ilaçlarının uygunsuz kullanımı yer alır. KOAH'ın şiddeti arttıkça alevlenme şiddeti ve sıklığı artar. Yılda iki ve üzeri alevlenme öyküsü, sık alevlenme olarak belirtilmiştir. Sık alevlenme öyküsü olan hastalar daha sık hastane yatış ve daha yüksek mortaliteye sahiptirler (7,55).

2.2.6. Komorbiditelerin Değerlendirilmesi

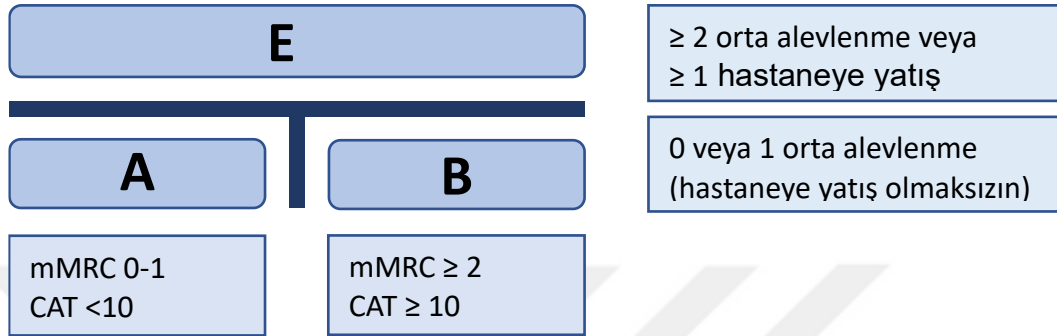
Komorbidite terimi, bir hastalığı klinik seyri sırasında var olan veya ortaya çıkabilecek diğer hastalıkların varlığı olarak tanımlanmıştır. KOAH'ta komorbiditeler sık görülür. Hastaların yaşam kalitesini, alevlenme sıklığını ve sağ kalımını önemli ölçüde etkiler (56). KOAH'a eşlik eden en yaygın komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar, osteoporoz, iskelet kası disfonksiyonu, anksiyete, depresyon, gastrointestinal hastalıklar, astım, bronşektazi ve akciğer kanseri yer alır. Komorbiditelerin varlığı yaşlanma, sigara içme, diyet, hareketsizlik ve sistemik inflamasyon ile ilişkilidir (57).

2.2.7. KOAH'ın Birleşik Değerlendirilmesi

GOLD 2011 yılında hastalığın şiddetini değerlendirilmesi ve tedavinin belirlenmesi için KOAH ABCD birleşik değerlendirme sistemini geliştirdi. Bu değerlendirme sisteminin belirlenmesinde hava akımı kısıtlılık derecesi (GOLD evrelemesi), semptomların düzeyi (mMRC veya CAT skoru) ve alevlenme sıklığı yer almaktaydı.

GOLD 2023 kılavuzunda hava akımı kısıtlılığının derecesini değerlendirme sisteminden çıkardı. ABCD birleşik değerlendirme sisteminde değişiklik yaparak ABE

sistemini geliştirdi. A ve B grupları değişmemiştir. Alevlenmenin önemini vurgulamak için C ve D gruplarını E grubu olarak tek bir grupta birleştirmiştir.



şekil 2.2. GOLD KOAH ABE değerlendirmesi

2.2.8 Ek Tetkikler

Hava akımı kısıtlılığı seviyesi ile semptomlar arasında uyumsuzluk olduğunda ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır.

2.2.8.1. Akciğer Volümleri ve Difüzyon Kapasitesi

KOAH hastalarının erken evrelerinden itibaren hava hapsi görölür ve hava akımı kısıtlılığı arttıkça egzersiz sırasında hiperinflasyon oluşur. Bu değişiklikler pletismograf ya da helyum dilüsyon akciğer volüm ölçümleriyle tespit edilir. Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Ölçümü (DLCO Testi), alveolar kapiller arayüzde oluşan gaz değişiminin bir ölçüsüdür. Hava akımı obstrüksiyonunun derecesiyle orantısız nefes darlığı olan kişilerde DLCO ölçülmelidir. DLCO, KOAH'ta akciğer fonksiyonunda azalma, klinik semptomlar ve ciddi alevlenmeler ile ilişkilidir. DLCO, FEV₁ ile karşılaştırıldığında orantısız şekilde azalmış hastalarda amfizem işareti olabilir (1,58).

2.2.8.2. Oksimetri ve Arter Kan Gazı

Oksimetri hastanın arteriyel oksijen satürasyonunun tespiti ve oksijen ihtiyacının belirlemesi için kullanılır. Solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği düşünölen

olgularda oksimetri ile ölçüm yapılmalıdır. oksijen satürasyonu (SpO₂)<%92 olması durumunda arter kan gazı bakılmalıdır (59,60).

2.2.8.3. Egzersiz Testleri ve Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi

Hava akımı kısıtlılığı şiddetli olmasına rağmen semptomlar az olabilir (61). Bu durum hastaların fiziksel aktivitelerini kısıtlamasından kaynaklı olabilir. Altı dakika yürüme testi gibi egzersiz testleri bu kısıtlılığı ortaya çıkarır. Yürüme mesafesindeki azalma ile değerlendirilen egzersiz testleri sağlık durumundaki bozulmanın güçlü bir göstergesidir. Egzersiz testleri mortalite riskinin tahmininde, maluliyet durumunun belirlenmesinde ve pulmoner rehabilitasyonun etkinliğinin saptanmasında kullanılır (62–65).

2.2.8.4. Görüntüleme

Göğüs grafisi, KOAH tanısı konulmasında yararlı değildir ancak alternatif tanıların ve eşlik eden komorbiditelerin dışlanması için değerli bilgiler sağlar. KOAH'lı hastalarda hiperinflasyona ait belirtiler (retrosternal hava hapsi alanları ve diyafram düzleşmesi), akciğerlerde hiperlüksensi ve vasküler izlerde azalma bulguları saptanır (1).

Bilgisayarlı Tomografi (BT), amfizemin saptanmasında ve göğüs grafisi ile görülemeyen bronşektazilerin belirlenmesinde kullanılır. Akciğer hacim küçültme cerrahisi ve endobronşiyal kapak yerleştirilmesinde yardımcı olur (1).

2.2.8.5. Alfa-1 antitripsin eksikliği (AATD)

Panlobüler bazal amfizemli, 45 yaş altı hastalarda AATD bakılmalıdır. Ayrıca AATD prevalansının yüksek olduğu bölgelerde KOAH tanısı alan hastalar için bir kez taranması önerilmektedir (66,67).

2.2.8.6. Biyobelirteçler

KOAH tanısı için spesifik bir biyobelirteç yoktur ancak semptomların nedenleri ve komorbiditelerin ayırıcı tanısında bilgi verir. KOAH tedavisinde, inhaler kortikosteroid ihtiyacı açısından eozinofil sayısı rehberlik sağlamaktadır (68).

2.2.9. Ayırıcı Tanı

KOAH'ın ayırıcı tanısında akla ilk astım gelmelidir. Her iki hastalıkta obstrüktif tiptedir. Bu yüzden KOAH'ın astımdan ayrımı zordur. Her iki hastalık, özellikle yaşlılarda ve sigara içenlerde sıklıkla örtüşür. Hem astımın hem de KOAH'ın klinik özellikleriyle birlikte geri dönüşümsüz hava akımı sınırlaması ile karakterize edilen bir klinik olan AKOS (Astım KOAH overlap sendromu) tanımlanmıştır. Astım dışında bronşektazi, konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz, obliteratif bronşiyolit, difüz panbronşiyolit, kistik fibrozis gibi hastalıklar düşünülmelidir (18,69).

2.3. ÖNLEME VE TEDAVİ

KOAH risk faktörleri ve maruziyete bağlı ortaya çıkmaktadır. KOAH önleme stratejileri arasında sigara bırakma, çevresel ve mesleki maruziyeti azaltılması, uygun aşılamaya yapılması ve fiziksel aktivitelerin artırılması yer alır (18).

Tütün ürünleri kullanımı KOAH'ın en önemli risk faktörüdür. Sigarayı bırakmak kullanan kişide KOAH gelişme riskini azalttığı gibi pasif maruziyet nedeniyle aile bireylerinde de maruziyeti ortadan kaldırır. Sigarayı bırakmak sadece önleyici bir tedbir olarak düşünülmemelidir. KOAH'ın ilerlemesini yavaşlattığı bilinen tek yöntemdir (70).

Hem iç ortam hem de dış ortam hava kirliliği KOAH'ın gelişiminde ve progresyonunda önemli bir etkiye sahiptir. Bu yüzden iç ve dış ortam hava kirliliğinin azaltılması, biyomass maruziyetinin önlenmesi önerilmektedir. Mesleki olarak duman ve biyolojik tozlara maruziyet KOAH riskini artırmaktadır. Bu nedenle iş yerlerinde mesleki

maruziyeti azaltmak ve bu yönde düzenli denetleyici kontrollerde bulunmak KOAH gelişimini önlemede etkili olacaktır (18).

Enfeksiyonlar KOAH hastalarında alevlenme, morbidite ve mortalite nedenidir. Grip ve pnömokok aşılı yapılan hastalarda, akut alt solunum enfeksiyonu ile hastaneye yatışın, alevlenme sıklığının ve ölüm oranının azaldığı bildirilmiştir (1).

2.3.2. Farmakolojik Tedavi

KOAH'ta farmakolojik tedavi semptomları, alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltmak; egzersiz toleransını ve sağlık durumunu iyileştirmek için kullanılır (1).

Beta₂ agonistler, β 2-adrenoreseptörlere bağlanarak siklik AMP'yi artırır, bunun sonucunda hava yolu düz kasını gevşeterek bronkodilatasyonu sağlar. Kısa Etkili β 2-agonistler (SABA) salbutamol, levosalbutamol ve terbutalindir. Orta ve ciddi KOAH'lı hastalarda tedavinin temelini uzun etkili bronkodilatörler (LABA) oluşturmaktadır. Formoterol, salmeterol, indakaterol, oladaterol ve vilanterol bu grupta yer alır (71–76).

Antimuskarinik ilaçlar, hava yolu düz kasında yer alan M3 muskarinik reseptörler üzerindeki bronkokonstriktör etkilerini bloke eder. Kısa etkili antimuskarinikler (SAMA) hem M2 hem de M3'ü bloke ederler. İpratropium ve oksitropium SAMA grubunda yer alır. Tiotropium, umeklidinyum, glikopironyum ve aklidinyum uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA) grubunda yer (77,78).

İnhale kortikosteroidler (İKS) havayolunda inflamasyonu azaltır. LABA veya LAMA ile kullanıldığında akciğer fonksiyonunda iyileşme ve alevlenme riskinde azalma gözlemlenmiştir. Eozinofil sayısı azaldıkça İKS etkisi azalmaktadır. Kanda eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L olduğu durumda hastanın İKS tedavisinden fayda görme olasılığı yüksektir. Sistemik kortikosteroidler KOAH alevlenmesinde tedavi başarısını artırır, ek tedavi ihtiyacını azaltır ve hastanede yatış süresini kısaltır (79–81).

Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörleri siklik adenzin monofosfat ve siklik guanozin monofosfatı inaktive ederek inflamasyonu azaltır. Roflumilast bu grupta yer alır (82). Ksantin türevi grupta, teofilin en sık kullanılan ilaçtır. Bronkodilatasyona ek olarak

anti-inflamatuvar etkilere sahiptir (78). Antibiyotiklerin KOAH alevlenme sıklığı üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (83). Mukolitik ajanların kronik bronşitte alevlenme sıklığını azalttığı saptanmıştır (84). Alfa-1 antitripsin yerine koyma tedavisi kullanılan diğer ilaçlardır. Antitüsiflerin faydası yoktur (1).

2.3.3. Nonfarmakolojik Tedaviler

Hastaneye yatışta veya taburcu olduktan dört hafta sonra başlanılan pulmoner rehabilitasyonun mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. KOAH hastalarında pulmoner rehabilitasyon nefes darlığını, sağlık durumunu ve egzersiz toleransını iyileştirir (1). Kronik solunum yetmezliği olan hastalara uzun süreli oksijen tedavisi (günde 15 saatten fazla) istirahatte hipoksemisi olan hastalarda sağkalımı arttırmaktadır (85). KOAH hastalarında, NİMV kullanımı hastaneye yatışı sıklığını ve mortaliteyi azaltmaktadır. KOAH'lı olgularda NİMV oksijen satürasyonunu artırır, hiperkapniyi azaltır, asidozun düzelmesini sağlar, solunum kaslarının dinlendirir ve nefes darlığında rahatlatma sağlar (1).

2.3.3.4. Girişimsel ve Cerrahi Tedaviler

Girişimsel ve cerrahi tedaviler arasında büllektomi, akciğer volüm azaltıcı cerrahi, endobronşiyal valf yerleştirilmesi, hava yolu baypas stentleri takılması, buhar ablasyonu yapılması, nitinol sarmalları ve akciğer nakli yer alır (1).

2.3.3.5. Destek, Palyatif ve Yaşam Sonu Tedaviler

Semptom kontrolü, beslenme desteği, psikolojik destek sağlanır.

2.4. KOAH YÖNETİMİ

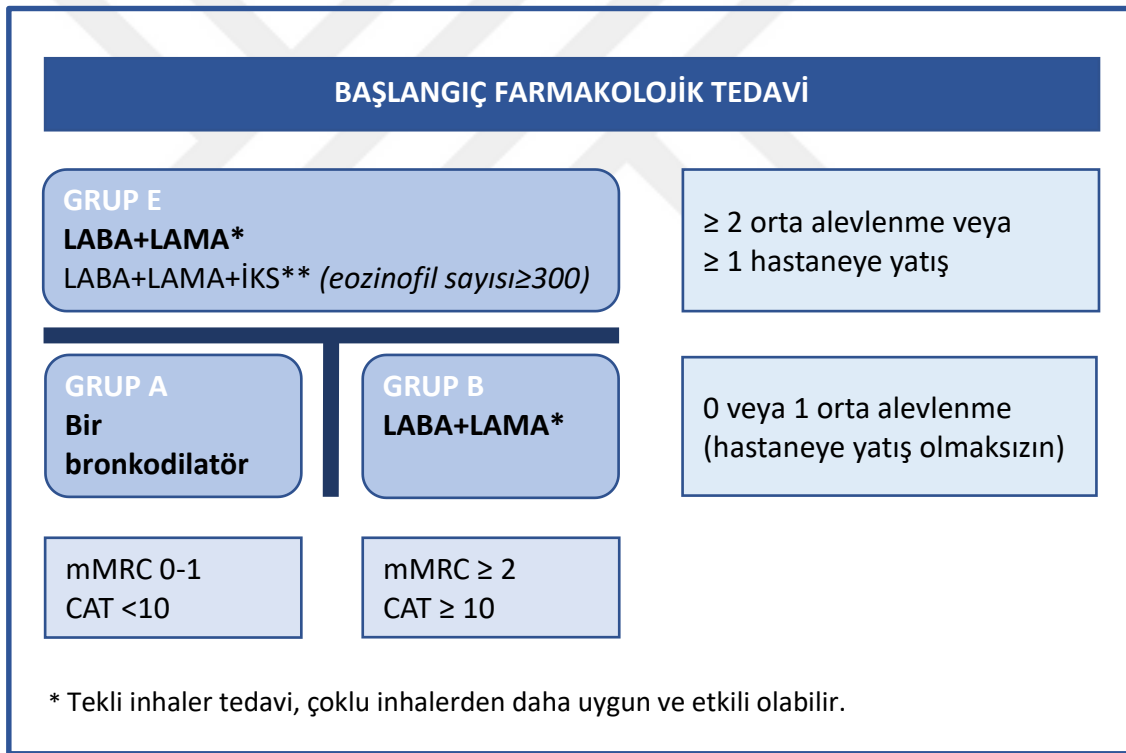
KOAH tedavisinde kullanılan ilaç tedavilerinin çoğu inhaler tipte olduğu için hastalara uygun inhaler tekniği anlatılmalıdır. İnhaler cihaz seçiminde hastanın becerisi ve tercihi göre yapılmalıdır. İnhaler tedavisi doğru kullanılmadığında semptom

kontrolü sağlanamamaktadır (86). Semptomları olan tüm hastalara, semptomatik rahatlama için kurtarıcı kısa etkili bronkodilatör reçete edilmelidir.

A grubundaki hastalara nefes darlığının durumuna göre bronkodilatör tedavi önerilmelidir. Bu kısa veya uzun etkili herhangi bir bronkodilatör olabilir.

B grubundaki hastalara LABA+LAMA kombinasyon tedavisi başlanmalıdır.

E grubundaki hastalara LABA+LAMA kombinasyon tedavisi başlanmalıdır ancak kandaki eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L ise tedaviye İKS eklenmelidir ve tedavi şekli LABA+LAMA+İKS şeklinde olmalıdır (87,88).



Şekil 2.3. Başlangıç farmakoloji tedavisi

2.5. KOAH ALEVLENME

KOAH alevlenme, nefes darlığı, öksürük ve balgamla karakterize semptomların 14 gün içinde kötüleşmesi, takipne veya taşikardinin eşlik ettiği, hava yolunda artmış inflamasyonla ilişkili bir olaydır (89). KOAH alevlenme, ilaç tedavisinin değiştirilmesi ve

hastalığın seyrinde önemli değişikliklere neden olur. Hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler, akciğer fonksiyonunda düşüşü hızlandırır, hastaneye yatışa neden olup mortalite ile ilişkilidir (90). KOAH alevlenmeleri sırasında hava yolunda inflamasyon artar. Bu durum hava yolu ödemi, bronkospazm ve balgam üretiminde artışa neden olup hava akımı kısıtlılığını artırır ve dinamik hiperinflasyon gelişimine yol açar (91).

KOAH alevlenmelerin %50-%70'inden solunum yolu enfeksiyonları (bakteriler, virüsler ve atipik organizmalar) sorumludur (92). Enfektif mikroorganizmalar dışında iç ve dış ortam hava kirliliği, meteorolojik etki (hava sıcaklığında düşme) ve komorbiditelerin varlığı alevlenme etiyojisi içerisinde yer almaktadır (55).

Yılda iki veya daha fazla alevlenme sık alevlenme olarak tanımlanır. Alevlenme sıklığı az olan hastalarda sağlık durumu daha iyidir (3). Bir hastanın bir yıl boyunca yaşayacağı alevlenme sayısı, önceki yılda geçirdiği alevlenme sıklığı ile ilişkilidir. Alevlenme sıklığının KOAH'ta önemli bir fenotip olduğu düşünülmektedir (93). KOAH alevlenmede, risk faktörlerine sahip hastaların daha erken belirlenmesi, alevlenmeye bağlı komplikasyonlardan kaynaklı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir (3).

Tablo 2.3. KOAH'ta sık alevlenme risk faktörleri

• Önceki alevlenme öyküsü • İleri yaş, sigara kullanımı • VKİ <20 kg/m² • Şiddetli KOAH • Eozinofilik hava yolu inflamasyonu • Periferik kanda yüksek eozinofil sayısı • Stabil durumda yüksek bakteri miktarı • Kronik bronşiyal aşırı sekresyon olması	• Bilgisayarlı toraks tomografide Pulmoner arter çapı/Aort çapı>1 Amfizem oranı ≥%35 Bronş duvar kalınlığı ≥ 1.75 mm • Eşlik eden ek hastalıklar Kardiovasküler hastalıklar Anksiyete veya Depresyon Gastroözofageal reflü Bronşektazi
---	--

KOAH alevlenmenin tanısı, mevcut semptomlarda akut bir artışın kliğine yansımadır. Alevlenme ile başvuran hastalarda hastanın şikayetleri, mevcut şikayetlerinin ne zaman arttığı, yeni gelişen bulgular, daha önceki alevlenme öyküsü ve aldığı tedaviler sorgulanmalıdır. Detaylı öyküden sonra hastanın fizik muayenesi yapılmalıdır. Mevcut durumun tanısı için bir biyobelirteç yoktur. Hastalığın etiyojisine yönelik tetkikler çalışılmalı, solunum yetmezliği açısından pulse oksimetre ile satürasyon ölçülmeli gerekli durumda arter kan gazı değerlendirilmelidir. Alevlenme düşünülen hastalarda pnömoni, pulmoner emboli, kalp yetmezliği, pnömotoraks, plevral efüzyon ve akut koroner sendrom gibi klinik durumlara yönelik tetkikler yapılmalıdır. Hastalığın ciddiyetine göre hastaneye yatış ve mekanik ventilasyon ihtiyacı değerlendirilmelidir. KOAH alevlenmelerde tedavinin amacı, alevlenmenin etkisini en aza indirmek sonradan oluşabilecek etkileri önlemektir. Bir alevlenmenin ve altta yatan hastalığın ciddiyetine göre alevlenmeler ayaktan veya yatarak tedavi edilebilir. Hastalar ayaktan bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler ile tedavi edilir. Yatarak tedavi edilecek hastalar için KOAH alevlenmede hastaneye yatış endikasyonları şöyledir (55).

- İstirahat halinde nefes darlığının ani kötüleşmesi, solunum sayısında artış, oksijen satürasyonunda düşme, konfüzyon, uyku hali
- Akut solunum yetmezliği
- Yeni belirti ve bulguların başlaması (periferik ödem, siyanoz)
- Alevlenme nedeniyle verilen ilk tedaviye yanıt alınamaması
- Ciddi komorbiditelerin varlığı (kalp yetmezliği, yeni oluşan aritmiler, vb.)
- Evde bakımın yetersiz olması

Hastane yatan hastalarda hastane içi mortalite %6,7 olarak bildirilmiştir (94). KOAH alevlenme yatışını takiben tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %45 olarak bulunmuştur. Mortalite riskini artıran faktörler arasında yaşlılık, düşük VKİ, eşlik eden komorbiditelerin varlığı, daha önce alevlenme nedeniyle yatış öyküsü, bilinç bulanıklığı ve alevlenme nedeniyle oksijen tedavisi ihtiyacı yer almaktadır (95,96). Taburculuk

sonrası tekrar hastaneye yatış için risk faktörleri komorbiditelerin varlığı (kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, depresyon), alkol kullanımı, önceki alevlenmeler nedeniyle hastaneye yatışlar, yatış süresinin uzun olması, sigara kullanımı, düşük VKİ, sosyoekonomik durumun düşük olmasıdır (97).

Hastaneye yatan hastalarda KOAH alevlenme şiddetinin belirlenmesi için aşağıdaki sınıflama önerilmektedir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. KOAH alevlenme şiddetinin belirlenmesi

Solunum yetmezliği yok	Solunum yetmezliği var Yaşamı tehdit edici değil	Solunum yetmezliği var Yaşamı tehdit edici
Solunum hızı ≤ 24 /dakika	Solunum hızı > 24 /dakika	Solunum hızı > 24 /dakika
Yardımcı solunum kasları kullanılmaz	Yardımcı solunum kasları kullanılır.	Yardımcı solunum kasları kullanılır.
Mental durumda değişiklik yok	Mental durumda değişiklik yok	Mental durumda akut değişiklik var
Maske ile verilen oksijenle düzelen hipoksemi	Maske oksijen $> \%35$ FiO ₂ ile iyileşen hipoksemi	Maske ile verilen oksijenle hipoksemi düzelmedi
PaCO ₂ 'de artış yok	PaCO ₂ artmış veya PaCO ₂ 55-60 mmHg	PaCO ₂ artmış veya > 60 mmHg (pH ≤ 7.25)

KOAH alevlenmelerin farmakolojik tedavisinde bronkodilatörler, kortikosteroidler, antibiyotikler, gerekli durumda diüretik ve antikoagülan ilaçlar kullanılır.

İnhaler beta2 agonistler alevlenmenin tedavisi için ilk tercih edilen bronkodilatörlerdir. Uzun etkili bronkodilatörler semptom şiddetini ve hiperinflasyonu azaltır, mukus sekresyonunu azaltır ve KOAH'lı hastalarda hava yollarını stabilize ederek semptomları iyileştirir ve semptom değişkenliğini azaltır (98). Kombine tedaviler, monoterapilere göre alevlenme sıklığını azaltmaktadır. Yapılan çalışmalar LABA+LAMA+İKS oluşan üçlü tedavinin alevlenmeleri azaltmada LABA/ICS veya LABA/LAMA kombinasyonlarından daha etkili olduğunu göstermiştir (99,100).

KOAH alevlenmede inflamasyonun artmasına bağlı kullanılan kortikosteroidler tedavinin temel taşıdır. Steroidlerin tedavi başarısızlığını ve nüksü azaltır, hastanede kalış süresini kısaltır; alevlenme sırasında akciğer fonksiyonunda ve semptomlarda daha hızlı iyileşme sağlar. Hiperglisemi en sık görülen komplikasyondur (80,101). Beş gün boyunca günde 40 mg prednizon dozu önerilir (102).

Alevlenme ile başvuran hastaların yaklaşık yarısında bakteriyel enfeksiyon mevcuttur (103). Balgam pürülansında artış bakteriyel enfeksiyon varlığı destelemekte ve antibiyotik kullanımını önermektedir (104). Antibiyotikler, kısa süreli mortalite riskini %77 oranında ve tedavi başarısızlığı riskini %53 oranında azaltmaktadır; artmış öksürük ve balgam pürülansı olan hastalar için antibiyotik tedavisi önerilmektedir (105,106). Önerilen antibiyotik tedavisi süresi 5-7 gündür (107).

Mukolitik tedavinin alevlenme üzerinde ılımlı bir etkisi vardır (84). Hastanın klinik durumuna göre diüretik, antikoagülan tedavisi yapılmalı, beslenme desteği sağlanmalı, sıvı elektrolit dengesi düzenlenmelidir. Hastalarda hipoksiyi iyileştirmek için oksijen desteği %88-92 seviyesinde olacak şekilde titre edilmelidir (108).

NIMV hiperkapnik solunum yetmezliğinin tedavisinde standart bir tedavi olup tıbbi tedaviye rağmen PaCO₂ yüksekliği ve respiratuar asidoz tedavisinde kullanılır. NIMV endikasyonları (1);

- Solunum asidozu (arteriyel pH $\leq$ 7,35 veya PaCO₂ $\geq$ 45 mm Hg)
- Yardımcı solunum kaslarının kullanımı, karnın paradoksal hareketi veya interkostal boşlukların geri çekilmesi gibi solunum kası yorgunluğuna işaret eden belirti ve bulgular
- Oksijen destek tedavisine rağmen devam eden hipoksemi

NIMV tedavisi, solunum kaslarının yükünü alır ve alveoler ventilasyonu iyileştirerek solunum çabasında azalmaya ve gaz değişiminde iyileşmeye yol açar (109). NIMV oksijenasyonu ve akut respiratuar asidozu iyileştirir; pH'ı artırır ve PaCO₂'yu azaltır. NIMV, entübasyon oranlarını azaltır, sağkalımı artırır ve hastanede yatış süresini azaltır (110–114).

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar acil yoğun bakıma alınmalıdır. Yoğun bakım endikasyonları ;

- İlk acil tedaviye yetersiz cevap veren şiddetli nefes darlığı
- Bilinç durumdaki değişiklikler (konfüzyon, uyuşukluk, koma)
- Ek oksijen ve noninvaziv ventilasyona rağmen kalıcı veya kötüleşen hipoksemi
- İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı
- Hemodinamik instabilite ve vazopresör ihtiyacı olmasıdır.

KOAH tedavisinde NIMV kullanımı arttıkça İMV ihtiyacı azalmıştır. Başlangıç tedavisi için NIMV kullanımının başarısız olduğu durumlarda İMV kullanılmaktadır. İMV endikasyonları (1);

- NIMV kullanımının başarısızlığı veya NIMV kullanımının tolere edilememesi
- Solunum veya kalp durması
- Bilinç bozukluğu, sedasyonla kontrol edilemeyen psikomotor ajitasyon
- Yoğun aspirasyon veya sürekli kusma
- Solunum salgılarını çıkarmada yetersizlik
- Sıvılara ve vazoaktif ilaçlara yanıt vermeyen şiddetli hemodinamik instabilite
- Şiddetli ventriküler veya supraventriküler aritmiler
- NIMV'ı tolere edemeyen hastalarda yaşamı tehdit eden hipoksemi

Hastalarda hem başlangıçta mekanik ventilasyon ihtiyacına neden olan faktörler hem de hastalığı seyri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar mortaliteyi etkilemektedir. Solunum yetmezliği olan KOAH'lı hastalarda akut mortalite, KOAH dışı nedenlerle İMV ile tedavi edilen hastalardan daha düşüktür (115). NIMV tedavisinde başarısızlık nedeniyle İMV uygulanan hastalarda komorbidite, hastanede yatış süresi ve mortalite daha fazladır (116). Akut solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında %17-49 oranında hastane içi mortalite bildirilmiştir (117).

Alevlenmeleri takiben taburculuk sonrası 90 gün içinde yatış oranı %35 olup artmış mortalite ile ilişkilidir (118). Alevlenmelerin önlenmesine yönelik sigara bırakma

danışmanlığı, pnömokok ve influenza aşısı, pulmoner rehabilitasyon, hasta eğitimi, uygun farmakolojik tedavi önerilmektedir (119).

2.6. SKORLAMALAR

2.6.1. DECAF SKORU

Stabil KOAH'ta prognoza yönelik indeksler detaylı bir şekilde araştırmıştır. KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatan hastalarda prognoza yönelik öngörü skorları yeterli değildir. Özellikle alevlenme nedeniyle yatan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı belirlemek ve mortalite riskini tahmin etmek için basit ve kullanışlı bir skora sistemine ihtiyaç vardır. Steer ve arkadaşları bilimsel verilerdeki bu boşluğu inceledi ve DECAF skoru olarak adlandırılan KOAH alevlenme de hastane içi mortalite riskini tahmin etmek için kapsamlı bir skor geliştirdi. DECAF skoru dispne, eozinopeni, konsolidasyon, asidemi ve atriyal fibrilasyon olmak üzere beş parametreden oluşur. DECAF skoru, yatışta rutin olarak mevcut olan indeksleri kullanarak yatak başında uygulanabilen basit bir araçtır (120). Skorlama neticesinde 0-1 puan düşük riskli, 2 puan orta riskli ve 3-6 puan yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. DECAF Skoru

DECAF SKORU			
	Parametreler		SKOR
D	Dispne (Nefes Darlığı)	mMRC 5a	1
		mMRC 5b	2
E	Eozinopeni (kanda eozinofil <0,05×10 ⁹ /L)		1
C	Konsolidasyon		1
A	Asidemi (pH<7.30)		1
F	Atriyal Fibrilasyon		1
TOPLAM SKOR			6

2.6.2. BAP-65 Skoru

Andrew Shorr tarafından geliştirilen skarlama sistemi, mekanik ventilasyon ihtiyacını belirlemek, hastane içi mortalite riskini ve yatış süresini tahmin etmek için kullanılmaktadır. Kan üre azotu (BUN), mental durum değışikliğı, nabız ve hasta yaşı olmak üzere dört parametreden oluşur. Class I ve II düşük riskli grubu oluştururken; class III, IV ve V yüksek riskli grubu oluşturur (10,121,122). BAP-65 skorunun değeriendirilmesi aşğıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. BAP-65 Skoru

BAP 65 SKORU		
DEĞERLER		SKOR
BUN>25 mg /dL		1
Mental durum değışikliğı (GKS<14)		1
Nabız >109 /dk		1
CLASS	BAP	YAŞ
I	0	<65 yaş
II	0	≥65 yaş
III	1	Herhangi bir yaş
IV	2	Herhangi bir yaş
V	3	Herhangi bir yaş

2.7. NEWS (National Early Warning Score) 2

NEWS (National Early Warning Score) 2 hastaların acil servise başvurdıklarında ve serviste takiplerinde mekanik ventilasyon ihtiyacını ve hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için kullanılır. Gary B. Smith tarafından geliştirilmiştir. Solunum sayısı, oksijen satürasyonu, ek oksijen ihtiyacı, vücut sıcaklığı, sistolik kan basıncı, nabız sayısı ve bilinç düzeyi gibi fizyolojik ölçümlere dayanan basit bir puanlama sistemidir (11,123). 0-4 puan düşük riskli, 5-6 puan orta riskli, 7 puan ve üzeri yüksek riskli grupta yer alır. NEWS 2 skarlama sistemi aşğıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 2.7).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ

Bu çalışma prospektif ve gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmamız Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2022-10/06 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Yaptığımız çalışmaya 20 Kasım 2022 ile 20 Mayıs 2023 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı servisine Kronik obstrüktif Akciğer Hastalığı alevlenme ile yatışı yapılan, çalışmaya alınma kriterlerine uygun 64 erkek, 3 kadın toplam 67 hasta alındı.

Klinik olarak stabil olduğu dönemde spirometri ile Kronik obstrüktif Akciğer Hastalığı tanısı almış, KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatışı yapılan, cinsiyet ayrımı gözetmeksizin, 40 yaş üstü, en az 10 paket yıl sigara kullanım öyküsü bulunan hastalar dahil edilmiştir.

Uzun süreli mekanik ventilasyon kullanan, sağkalımı 12 aydan kısa olması beklenen (esas olarak metastatik malignite) komorbiditesi olan, akut miyokard enfarktüsü ve birincil başvuru nedeni KOAH alevlenme dışında olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanım öyküsü (paket x yıl), yatışı sırasında ölçülen vital bulguları, kanda ölçülen WBC, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı, RDV-CV %, RDV-SD, BUN, kreatinin, pH, laktat, CRP değerleri, NLR (nötrofil/lenfosit oranı) ve PLR (trombosit/lenfosit oranı) kaydedildi. Hastalara ait tam kan sayımı parametreleri Sysmex XN-1000 marka hemogram cihazında, rutin biyokimya tetkikleri (BUN, kreatinin) Roche

Cobas 800 marka cihazında ve arter kan gazları ABL800 FLEX marka cihazında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Hastanemizde yapılan SFT'ler Carefusion cihazı ile yapıldı.

Hastaların komorbiditeleri; atriyal fibrilasyon, diabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, anemi, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, karaciğer hastalıkları, obezite, benign prostat hiperplazisi ve depresyon varlığı kaydedildi. Hastaların solunum fonksiyon testi değerlerine göre havayolu kısıtlılığı hafif, orta, ağır, çok ağır olarak GOLD evrelemesi yapıldı. Hastaların hastanede ki yatış süreleri kaydedildi.

Hastaların DECAF skoru, BAP 65 skoru ve NEWS2 skoru hesaplandı.

DECAF skoru; mMRC 5a (evden çıkamayan ama yardımsız ev işlerini yapabilen) 1 puan, 5b (evden çıkamayan ama yardımsız ev işlerini yapamayan) 2 puan, eozinopeni (kanda eozinofil sayısı $< 0.05 \times 10^9/L$) 1 puan, başvuru anında akciğer grafisinde konsolidasyon varlığı 1 puan, yatışın arter kan gazında asidemi bulunması ($pH < 7.30$) 1 puan ve yatış anında EKG'de veya öyküsünde atriyal fibrilasyon olması 1 puan olmak üzere toplam 6 puan üzerinden hesaplandı. Skorlamada 0-1 puan düşük risk, 2 puan orta risk ve 3-6 puan yüksek risk olarak alındı.

BAP 65 skoru; BUN > 25 mg/dL olması 1 puan, mental durum değişikliği (GKS < 14) 1 puan, nabız ≥ 109 atım/dakika olması 1 puan olarak hesaplandı. 0 puan alan ve 65 yaş altı hastalar Class 1, 0 puan alan 65 yaş ve üzeri hastalara Class 2 grubuna alındı. Yaştan bağımsız 1 puan alanlar Class 3, 2 puan alanlar Class 4 ve 3 puan alan hastalar Class 5 grubuna dahil edildi. Class I ve II düşük riskli grubu oluştururken; class III, IV ve V yüksek riskli grubu oluşturdu.

NEWS2 skoru, solunum sayısı, oksijen satürasyonu, ek oksijen ihtiyacı, vücut sıcaklığı, sistolik kan basıncı, kalp hızı ve bilinç düzeyinden oluşan parametrelere göre 20 puan üzerinden hesaplandı. 0-4 puan düşük riskli, 5-6 puan orta riskli, 7 puan ve üzeri yüksek riskli olarak alındı (Bkz. Tablo 2.7).

Kan tetkikleri, solunum fonksiyon testi, akciğer grafisi ve EKG değerlendirilmesi, DECAF, BAP 65 ve NEWS2 skorlarının hesaplanması Prof. Dr. Sulhattin Arslan tarafından yapıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 23.0 yazılım programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, standart sapma, ortanca ve min-max değerleri verildi. Sayımla elde edilen veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler için 2 ortalama arasındaki farkın önemlilik testi yapıldı.

Hastalara ait demografik verileri ve tetkik sonuçları, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastane içi mortalite oranları Bağımsız t testi ve Mann Whitney U Testi kullanılarak değerlendirildi. Komorbidite ve GOLD evresi ile mekanik ventilasyon ve hastane içi mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Ki-Kare Testi kullanıldı. Yatış süreleri ve skorlamalar arasında korelasyon analizi yapıldı. Hastaların DECAF skorları BAP 65 skorları, NEWS2 skorları, NLR ve PLR oranlarını mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastane içi mortalite açısından karşılaştırmak için ROC analizi kullanıldı. Verilerin normallik testi Kolmogorov-Smirnov testi veya Shapiro-Wilk testine göre yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada KOAH alevlenme nedeniyle hastaya yatırılan 67 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler Tablo 4.1.'de açıklanmıştır.

Tablo 4.1. Demografik Veriler

Değişkenler	Sonuçlar
Yaş (Ortalama Yıl $\pm$ SS,)	68,96 $\pm$ 8,28
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	64(%95) / 3(%4,5)
Vücut Kitle İndeksi (Ortalama $\pm$ SS kg/m ²)	27,76 $\pm$ 5,21
Sigara (Ortalama $\pm$ SS Paket-Yıl)	48,36 $\pm$ 25,27

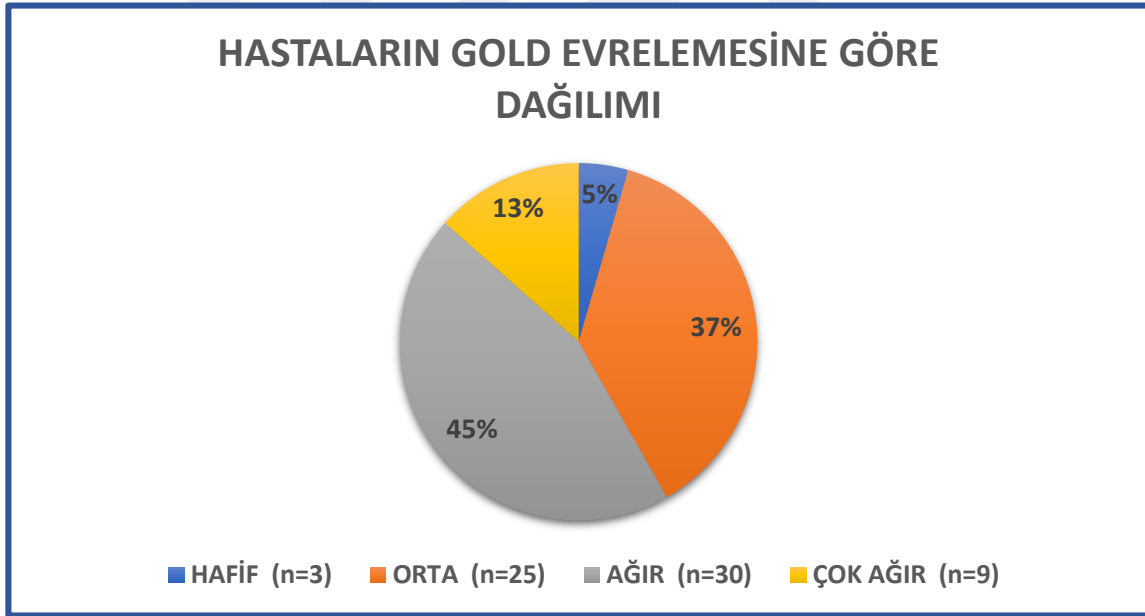
Çalışmaya alınan hastaların 64'ü (%95,5) erkek, 3'ü (%4,5) kadındı. Yaş ortalaması 68,96 $\pm$ 8,28 yıl olup minimum yaş 51, maksimum yaş 85'tir. Vücut kitle indeksi 27,76 $\pm$ 5,21 kg/m² olarak saptanmıştır. Çalışmaya en az 10 paket-yıl sigara içen hastalar alınmıştır. Sigara kullanımı ortalama 48,36 $\pm$ 25,27 paket-yıl tespit edilmiş olup en fazla 130 paket-yıl sigara öyküsü mevcuttur.

Çalışmaya katılan hastaların, hastaneye yatış sırasında kaydedilen vital bulguları; vücut sıcaklığı ortalaması 36,07 $\pm$ 2,46 °C, nabız sayısı ortalaması 93,13 $\pm$ 19,11 atım/dk olarak tespit edildi. Araştırmada yer alan hastaların ölçülen en düşük sistolik kan basıncı 80 mmHg, en yüksek 171 mmHg olup ortalama 123,04 $\pm$ 15,33 mmHg olarak tespit edildi. Diyastolik kan basıncı en düşük 50 mmHg, en yüksek 112 mmHg ve ortalama 75,45 $\pm$ 10,65 mmHg saptandı. Solunum sayısı ortalama 23,13 $\pm$ 4,33/dk ve SpO₂ %88,94 $\pm$ 6,42 olarak izlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Vital Bulgular (n=67)

Değişkenler	Ortalama± SS	Min.	Max.
Vücut Sıcaklığı (°C)	36,07± 2,46	36	37,10
Nabız (atım/dakika)	93,13±19,11	50,00	136,00
Sistolik kan basıncı (mmHg)	123,04±15,33	80,00	171,00
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	75,45±10,65	50,00	112,00
Solunum Sayısı (/dakika)	23,13±4,33	16,00	34,00
SpO2 (%)	88,94±6,42	61,00	98,00

Çalışmada yer alan hastaların stabil dönemde yapılan spirometrik incelemesine göre GOLD evrelerinin dağılımı; 3'ü hafif, 25'i orta, 30'u ağır ve 9'u çok ağır derece olduğu saptandı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların GOLD evrelemesine göre dağılımı

Yaş, vücut kitle indeksi ve sigara öyküsü ile hastanın GOLD evresi arasında ilişki bulunamadı. GOLD evresi ile lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, hemoglobin düzeyi, NLR, PLR değerleri, DECAF skoru ve NEWS 2 skoru arasında anlamlı ($p<0,05$) farklılıklar tespit edildi. Bu sonuçlara göre, lenfosit sayısı ve hemoglobin düzeyi çok ağır KOAH alevlenmesi

olan hastalarda daha düşük bulundu. NLR ve PLR düzeyi orta evreden itibaren yüksek bulundu. KOAH ağırlığı arttıkça DECAF SKORU artmaktadır. Orta evreden itibaren KOAH ağırlaştıkça NEWS2 skorunda artış izlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. GOLD Evresinin Değişkenlere Göre Sonuçları

Değişkenler	GOLD				p
	HAFİF	ORTA	AĞIR	ÇOK AĞIR	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Yaş (yıl)	72,67±4,04	68,04±7,65	68,97±9,07	70,22±8,84	0,780
VKİ (kg/m ²)	28,00±4,00	30,00±5,45	26,47±4,83	25,78±4,44	0,060
Sigara (Paket-Yıl)	31,67±12,58	43,84±26,33	52,83±27,12	51,56±15,06	0,241
SpO ₂ (%)	90,33±3,51	90,60±4,48	87,67±7,69	88,11±6,81	0,493
WBC (10 ⁹ /L)	8,92±3,95	10,70±3,76	10,52±3,06	14,63±7,69	0,353
NEU (10 ⁹ /L)	7,81±4,24	7,65±3,08	8,10±3,30	12,56±7,59	0,237
LYM (10 ⁹ /L)	0,62±0,29	1,88±0,81	1,44±0,76	1,04±0,85	0,007
EOS (10 ⁹ /L)	0,07±0,10	0,21±0,15	0,16±0,26	0,07±0,07	0,014
HGB (g/dL)	14,00±2,35	14,33±2,46	15,19±2,42	12,57±2,50	0,049
RDV CV (%)	14,70±2,66	15,44±3,60	15,88±2,86	16,08±3,49	0,763
RDV-SD	44,90±6,35	46,18±5,33	48,47±7,75	47,89±4,37	0,569
PLT (10 ⁹ /L)	214,67±85,3	265,48±90,7	239,00±84,8	224,78±90,0	0,511
NLR	17,27±15,95	4,89±3,01	9,00±8,88	21,36±15,83	0,018
PLR	356,46±71,2	167,16±109,	218,89±157,	316,77±240,	0,030
BUN (mg/dL)	22,03±8,78	20,20±5,92	25,53±16,25	28,88±12,69	0,218
Kreatinin (mg/dL)	0,93±0,18	1,04±0,30	1,11±0,48	1,07±0,54	0,954
BUN/Kreatinin	25,08±13,15	20,09±5,68	23,54±10,56	30,73±14,00	0,176
pH	7,45±0,05	7,42±0,05	7,39±0,08	7,35±0,11	0,131
LAKTAT	1,23±0,40	2,58±1,38	2,56±1,79	1,87±0,80	0,109
CRP	62,81±48,48	39,28±53,35	61,27±63,76	103,10±102,	0,129
DECAF Skoru	1,67±1,15	1,20±0,96	2,47±1,83	4,33±1,87	0,001
NEWS2 Skoru	5,67±2,52	5,20±2,24	7,43±3,33	11,11±4,17	0,002
Yatış Süresi	9,00±3,46	9,20±10,68	10,07±6,41	12,00±7,02	0,101
VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SpO ₂ : Oksijen satürasyonu, WBC: Lökosit sayısı, NEU: Nötrofil sayısı, LYM: Lenfosit sayısı, EOS: Eozinofil sayısı HGB: Hemogloblin düzeyi PLT: Trombosit sayısı, NLR: nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranı, PLR: trombosit sayısı/ lenfosit sayısı oranı					

Tablo 4.4'e göre çalışmamıza katılan 67 hastanın 18'i noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi almıştır. Bu hastalardan 9'u entübe edilerek mekanik ventilasyon ile takip edildi. Hastaların 6'sı öldü.

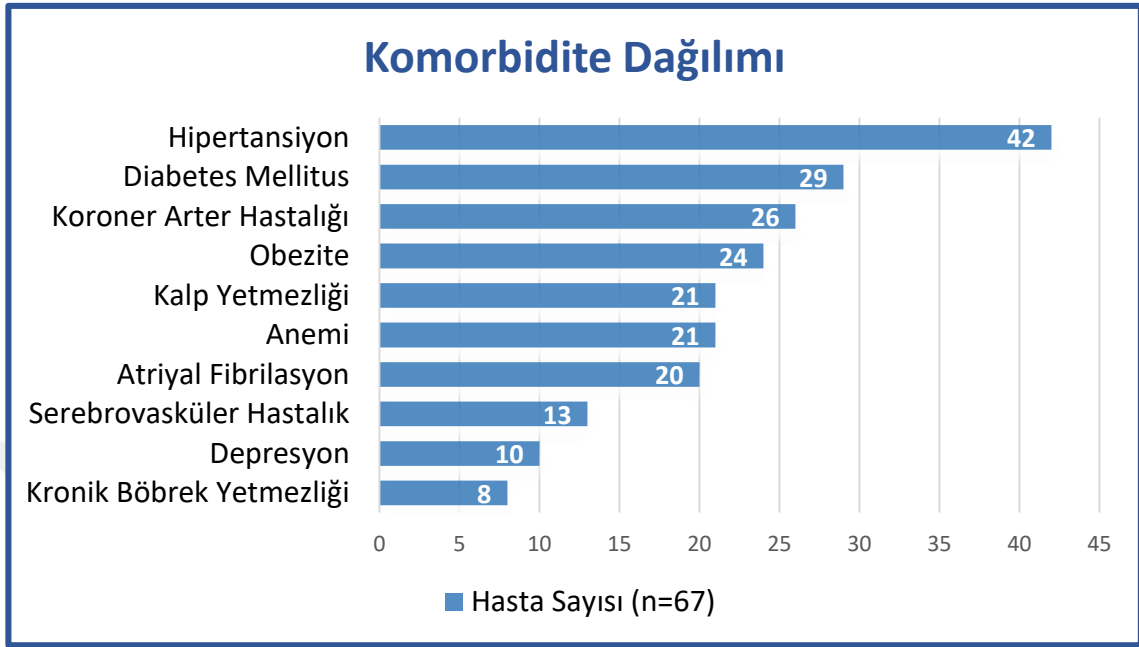
Tablo 4.4. Mekanik Ventilasyon Kullanımı ve Hastane İçi Mortalite Dağılımı

Değişkenler		Frekans (n)	Yüzde (%)
NIVM Noninvaziv Mekanik Ventilasyon	Var	18	26,9
	Yok	49	73,1
IMV invaziv Mekanik Ventilasyon	Var	9	13,4
	Yok	58	86,6
MV Mekanik Ventilasyon	Var	19	28,4
	Yok	48	71,6
Hastane İçi Mortalite	Var	6	9,0
	Yok	61	91

Hastaların yatış süresi ortalaması $9,96 \pm 8,17$ gün olup, minimum yatış süresi 3 gün, maksimum yatış süresi 58 gün olarak gözlemlendi. Ortalama yatış süresi NIMV tedavisi alanlarda $16,56 \pm 12,99$ gün, İMV tedavisi alanlarda $20 \pm 15,98$ gün, MV ile takip edilenlerde $16 \pm 12,85$ gün ve ölen hastalarda $21,5 \pm 18,80$ gündü. Hastanede en uzun yatış süresi ölen hastalarda olduğu gözlemlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Yatış Süreleri

DEĞİŞKENLER		Frekans (n)	ORTALAMA YATIŞ SÜRESİ (Gün) $\pm$ SS
NIVM Noninvaziv Mekanik Ventilasyon	VAR	18	$16,56 \pm 12,99$
	YOK	49	$7,53 \pm 3,11$
IMV invaziv Mekanik Ventilasyon	VAR	9	$20,00 \pm 15,98$
	YOK	58	$8,40 \pm 4,80$
MV Mekanik Ventilasyon	VAR	19	$16,00 \pm 12,85$
	YOK	48	$7,56 \pm 3,13$
HASTANE İÇİ MORTALİTE	VAR	6	$21,50 \pm 18,80$
	YOK	61	$8,82 \pm 5,41$
ÇALIŞMA HASTALARI		67	$9,96 \pm 8,17$



Şekil 4.2. Komorbiditelerin dağılımı

Yaptığımız araştırmada KOAH alevlenme ile hastaneye yatan hastalara en sık eşlik eden komorbidite hipertansiyon olup onu diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı izledi. En az görülen komorbidite kronik böbrek yetmezliği olarak bulundu. Hastaların komorbidite dağılımı Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.6’da yer alan verilen incelendiğinde, çalışmaya katılan 67 hastanın, 36’sında pnömoni tespit edilmiştir. Pnömoni durumu mekanik ventilasyon ihtiyacını ve hastane içi mortaliteyi tahmin etme noktasında anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Atriyal fibrilasyon 20 hastada izlendi. Mekanik ventilasyon ile takip edilen 19 hastanın 13’ünde, ölen hastaların ise 5’inde atriyal fibrilasyon mevcuttu. Atriyal fibrilasyonu olan hastalar mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite açısından risk grubunda yer aldı ($p<0,05$). Mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından anemisi olan hastalar ve mortalite açısından obezitesi olan hastalar riskli grupta yer aldı. Anemisi olan hastaların %52,6’sının mekanik ventilasyon ile takip edildiği saptanırken ölen hastaların %83,3’ünde obezite saptandı.

Tablo 4.6. Komorbidite Durumuna Göre MV Kullanımı ve Hastane İçi Mortalite

KOMORBİDİTELER		MV		p	HASTANE İÇİ		p
		Var	Yok		Var	Yok	
Diabetes Mellitus	n	9	20	0,880	4	25	0,391
	%	47,4%	41,7%		66,7%	41,0%	
Koroner Arter Hastalığı	n	6	20	0,627	3	23	0,670
	%	31,6%	41,7%		50,0%	37,7%	
Hipertansiyon	n	13	29	0,741	5	37	0,399
	%	68,4%	60,4%		83,3%	60,7%	
Kalp Yetmezliği	n	8	13	0,367	4	17	0,072
	%	42,1%	27,1%		66,7%	27,9%	
Anemi	n	10	11	0,038	3	18	0,368
	%	52,6%	22,9%		50,0%	29,5%	
Kronik Böbrek Yetmezliği	n	4	4	0,209	1	7	0,549
	%	21,1%	8,3%		16,7%	11,5%	
Serebrovasküler Hastalık	n	5	8	0,494	2	11	0,329
	%	26,3%	16,7%		33,3%	18,0%	
Obezite	n	7	17	0,913	5	19	0,020
	%	36,8%	35,4%		83,3%	31,1%	
Depresyon Var	n	3	7	0,901	2	8	0,217
	%	15,8%	14,6%		33,3%	13,1%	
Pnömoni	n	13	23	0,213	5	31	0,205
	%	%36,1	%63,9		%13,9	%86,1	
Atriyal Fibrilasyon	n	13	7	<0,001	5	15	0,008
	%	%65	%35		%25	%75	
MV: Mekanik Ventilasyon							

Tablo 4.7'ye göre, mekanik ventilasyon kullanımı ile nabız sayısı, solunum sayısı, SpO₂, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, trombosit sayısı, NLR, PLR, BUN, BUN/Kreatinin oranı ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) farklılıklar tespit edilmiştir. Çalışmamızda yer alan verilen göre, mekanik ventilasyon ile takip edilen hastaların nabız ve solunum sayısı yüksek bulunurken oksijen satürasyonları düşük bulundu. Mekanik ventilasyon ihtiyacı duyan hastaların lökosit ve nötrofil sayısı daha yüksek, lenfosit, trombosit ve eozinofil sayısı daha düşük tespit edildi. Mekanik

ventilasyon ile takip edilen hastalarda NLR ve PLR değerleri yüksek izlendi. BUN düzeyi ve BUN/kreatinin oranı ve CRP seviyeleri daha yüksek saptandı.

Tablo 4.7. Değişkenlere Göre Mekanik Ventilasyon İhtiyacı

Değişkenler	MEKANİK VENTİLYASYON		P
	Var	Yok	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Yaş (Yıl)	70,11±8,25	68,50±8,33	0,479
VKİ (kg/m ²)	28,00±6,39	27,67±4,73	0,861
Sigara (paket-Yıl)	42,63±13,99	50,63±28,34	0,447
Vücut Sıcaklığı (°C)	35,43±4,62	36,33±0,27	0,148
Nabız Sayısı (atım/dakika)	108,21±23,32	87,17±13,29	<0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	125,84±22,35	121,94±11,59	0,251
Diastolik Kan Basıncı	78,42±15,46	74,27±7,92	0,290
Solunum Sayısı (dakikada)	28,47±3,58	21,02±2,31	<0,001
SpO ₂ (%)	85,37±8,46	90,35±4,83	<0,01
Lökosit Sayısı (10 ⁹ /L)	13,48±5,52	10,12±3,43	0,008
Nötrofil Sayısı (10 ⁹ /L)	11,71±5,32	7,25±3,04	<0,001
Lenfosit Sayısı (10 ⁹ /L)	0,86±0,57	1,78±0,79	<0,001
Eozinofil sayısı (10 ⁹ /L)	0,04±0,08	0,21±0,22	<0,001
Hemoglobin düzeyi (g/dL)	13,63±2,83	14,80±2,37	0,089
RDV CV%	16,23±3,14	15,47±3,20	0,245
RDV-SD	49,60±6,55	46,50±6,27	0,051
Trombosit Sayısı (10 ⁹ /L)	200,84±84,20	263,71±82,78	0,007
NLR	19,44±12,74	5,56±5,57	<0,001
PLR	296,86±199,19	188,03±131,85	0,006
BUN (mg/dL)	34,42±17,94	19,65±6,24	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,14±0,50	1,04±0,38	0,602
BUN/Kreatinin	31,65±11,93	19,97±6,95	<0,001
pH	7,35±0,11	7,42±0,05	0,075
LAKTAT	2,47±2,04	2,39±1,28	0,392
C-Reaktif Protein	93,87±88,28	44,85±52,32	0,04
VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SpO ₂ : Oksijen saturasyonu, NLR: nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranı, PLR: trombosit sayısı/ lenfosit sayısı oranı			

Tablo 4.8. Değişkenlere Göre Hastane İçi Mortalite Durumu

Değişkenler	Hastane içi Mortalite		P
	Var	Yok	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
Yaş (Yıl)	68,83±9,13	68,97±8,27	0,970
VKİ (kg/m ²)	31,33±7,69	27,41±4,85	0,107
Sigara (paket-Yıl)	45,33±17,96	48,66±25,97	0,843
Vücut Sıcaklığı (°C)	36,45±0,31	36,03±2,57	0,520
Nabız (atım/dakika)	122,83±19,82	90,21±16,50	0,002
Sistolik kan basıncı (mmHg)	127,67±10,25	122,59±15,73	0,153
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	81,50±15,35	74,85±10,05	0,251
Solunum Sayısı (dakikada)	29,17±2,71	22,54±4,00	0,001
SpO ₂ (%)	81,00±11,01	89,72±5,33	0,018
Lökosit Sayısı (10 ⁹ /L)	10,40±2,98	11,14±4,49	0,826
Nötrofil Sayısı (10 ⁹ /L)	9,01±3,18	8,47±4,40	0,539
Lenfosit Sayısı (10 ⁹ /L)	0,69±0,45	1,60±0,83	0,006
Eozinofil sayısı (10 ⁹ /L)	0,01±0,01	0,18±0,21	0,004
Hemoglobin düzeyi (g/dL)	13,13±3,17	14,60±2,46	0,181
RDV CV%	17,58±3,91	15,50±3,07	0,157
RDV-SD	50,80±6,52	47,04±6,40	0,160
Trombosit Sayısı (10 ⁹ /L)	145,50±109,06	255,75±79,34	0,003
NLR	17,02±10,78	8,76±10,04	0,019
PLR	210,76±125,49	219,69±163,97	0,759
BUN (mg/dL)	34,35±21,24	22,80±11,26	0,132
Kreatinin (mg/dL)	1,08±0,58	1,07±0,40	0,653
BUN/Kreatinin	32,05±10,60	22,42±9,68	0,024
pH	7,40±0,12	7,40±0,07	0,390
LAKTAT	3,63±3,25	2,30±1,22	0,717
C-Reaktif Protein	127,00±99,08	52,04±60,81	0,072
VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SpO ₂ : Oksijen satürasyonu, NLR: nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranı, PLR: trombosit sayısı/ lenfosit sayısı oranı			

Hastane içi mortalite ile nabız sayısı, solunum sayısı, SpO₂, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, trombosit sayısı, NLR değeri ve BUN/Kreatinin oranı istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur. Hastanede ölen hastalarda; nabız ve solunum sayısı daha yüksek

tespit edilirken oksijen satürasyonu daha düşük tespit edildi. Ayrıca ölen hastaların lenfosit, trombosit ve eozinofil sayıları daha düşük saptanırken NLR düzeyleri ve BUN/kreatinin oranları daha yüksek saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. DECAF Skoru ile MV İhtiyacı ve Hastane İçi Mortalite Arasındaki İlişki

DEĞİŞKENLER		DECAF SKORU							p
		0 (n=9)	1 (n=24)	2 (n=10)	3 (n=8)	4 (n=5)	5 (n=6)	6 (n=5)	
NIMV (n=18)	n	0	0	1	3	4	6	4	<0.001
	%	%0,0	%0,0	%5,6	%16,7	%22,2	%33,3	%22,2	
IMV (n=9)	n	0	0	0	1	0	5	3	<0.001
	%	%0,0	%0,0	%0,0	%11,1	%0,0	%55,6	%33,3	
MV (n=19)	n	0	0	1	3	4	6	5	<0.001
	%	%0,0	%0,0	%5,3	%15,8	%21,1	%31,6	%26,3	
HiM (n=6)	n	0	0	0	1	0	3	2	0,001
	%	%0,0	%0,0	%0,0	%16,7	%0,0	%50,0	%33,3	
NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon, IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, MV: Mekanik Ventilasyon, HiM: Hastane İçi Mortalite									

Tablo 4.9'a bakıldığında, DECAF Skoru ile NIMV, IMV ve MV kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0.001$). Hastane içi mortalite ile DECAF skoru ilişkisi bulundu ($p=0,001$). Buna göre, mekanik ventilasyon ihtiyacı duyan 19 hastanın 18'inin DECAF skoru 3 ve üzeri tespit edildi. Tedavisi sırasında ölen hastaların tamamının DECAF skoru 3 puan ve üzeri bulundu.

DECAF skoru parametrelerini incelediğimizde, dispne derecesi 5a ve 5b olan 18 hasta, eozinopenisi olan 16 hasta, akciğer grafisinde konsolidasyon bulunan 13 hasta, arter kan gazında pH değeri 7.30'un altında olan 9 hasta ve EKG'sinde atriyal fibrilasyon bulunan 13 hasta mekanik ventilasyon ile takip edildi. Dispne derecesi ($p<0,001$), eozinopeni ($p<0,001$), asidemi ($p<0,001$) ve atriyal fibrilasyon ($p<0,001$) mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından anlamlı bulundu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. DECAF Skoru Parametreleri ile Mekanik Ventilasyon İhtiyacı İlişkisi

DECAF SKORU PARAMETRELERİ	MEKANİK VENTİLYASYON İHTİYACI		p
	Var	Yok	
Dispne Derecesi (mMRC 5a ve 5b)	18 (%51,4)	17 (%48,6)	<0,001
Eozinopeni (<0,05 10 ⁹ /L)	16 (%61,5)	10 (%38,5)	<0,001
Konsolidasyon	13 (36,1)	23 (%63,9)	0,176
Asidemi (pH<7,30)	9 (%100)	0 (%0)	<0,001
Atriyal Fibrilasyon	13 (%65)	7 (%35)	<0,001

Tablo 4.11’de yer alan veriler incelendiğinde dispne derecesi 5a ve 5b olan 35 hastanın 6’sı, eozinopenisi olan 26 hastanın 6’sı, akciğer grafisinde konsolidasyon bulunan 36 hastanın 5’i, arter kan gazında asidozu olan 9 hastanın 2’si, EKG’de atriyal fibrilasyon olan 20 hastanın 5’i tedavi sırasında öldü. DECAF skoru parametreleri hastane içi mortalite açısından değerlendirildiğinde, dispne derecesi (p=0,025), eozinopeni (p=0,002) ve atriyal fibrilasyon (p=0,008) anlamlı bulundu. Konsolidasyon (p=0,205) ve asidemi (p=0,205) ile hastane içi mortalite arasında ilişki kurulamadı. Toplam 67 hastanın, 36’sında konsolidasyon bulunması ve örneklem büyüklüğü içerisinde yeterli sayıda olmasına karşın konsolidasyon hem mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede hem de hastane içi mortaliteyi tahmin etmede etkili bulunmadı.

Tablo 4.11. DECAF Skoru Parametreleri ile Hastane İçi Mortalite İlişkisi

DECAF SKORU PARAMETRELERİ	HASTANE İÇİ MORTALİTE		p
	Var	Yok	
Dispne Derecesi (mMRC 5a ve 5b)	6 (%17,1)	29 (%82,9)	0,025
Eozinopeni (<0,05 10 ⁹ /L)	6 (%23,1)	20 (%76,9)	0,002
Konsolidasyon	5 (13,9)	31 (%86,1)	0,205
Asidemi (pH<7,30)	2 (%22,2)	7 (%77,8)	0,181
Atriyal Fibrilasyon	5 (%25)	15 (%75)	0,008

Tablo 4.12. BAP-65 Skoru ile MV İhtiyacı ve Hastane İçi Mortalite Arasındaki İlişki

DEĞİŞKENLER		BAP 65 SKORU					p
		CLASS 1 (n=14)	CLASS 2 (n=21)	CLASS 3 (n=18)	CLASS 4 (n=10)	CLASS 5 (n=4)	
NIMV (n=18)	n	1	0	5	8	4	<0.001
	%	%5,6	%0,0	%27,8	%44,4	%22,2	
IMV (n=9)	n	0	0	2	6	1	<0.001
	%	%0,0	%0,0	%22,2	%66,7	%11,1	
MV (n=19)	n	1	0	5	9	4	<0.001
	%	%5,3	%0,0	%26,3	%47,4	%21,1	
HİM (n=6)	n	0	0	2	4	0	0,004
	%	%0,0	%0,0	%33,3	%66,7	%0,0	
NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon, IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, MV: Mekanik Ventilasyon, HİM: Hastane İçi Mortalite							

Tablo 4.12'deki verilere göre, BAP 65 skoru ile NIMV, IMV, MV kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$). Aynı şekilde hastane içi mortalite ile BAP 65 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,004$). Buna göre, mekanik ventilasyon ile takip edilen 19 hastanın 18'inin BAP 65 skoru class 3 ve üzerinde bulundu. Ölen hastaların tamamı class 3 ve 4 olarak tespit edildi.

Tablo 4.13. BAP-65 Skoru Parametreleri ile Mekanik Ventilasyon İhtiyacı İlişkisi

BAP-65 SKORU PARAMETRELERİ	MEKANİK VENTİLYASYON İHTİYACI		p
	Var	Yok	
≥65 yaş	13 (%28,9)	32 (%71,1)	0,890
BUN (kan üre azotu)>25 mg/L	13 (%56,5)	10 (%43,5)	<0,001
Mental durum değişikliği (GKS<14)	11 (91,7)	1 (%8,3)	<0,001
Nabız>109 /dakika	11 (%73,3)	4 (%26,7)	<0,001

Tablo 4.13'e göre, 65 yaş ve üzeri 13 hasta, BUN düzeyi 25 mg/L üzeri olan 13 hasta, mental durum değişikliği olan 11 hasta, nabız sayısı dakika 109'un üzeri 11 hasta

mekanik ventilasyon tedavisi aldı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından BUN düzeyi ($p<0,001$), mental durum değişikliği ($p<0,001$) ve nabız sayısı ($p<0,001$) anlamlı bulundu.

Tablo 4.14. BAP-65 Skoru Parametreleri ile Hastane İçi Mortalite İlişkisi

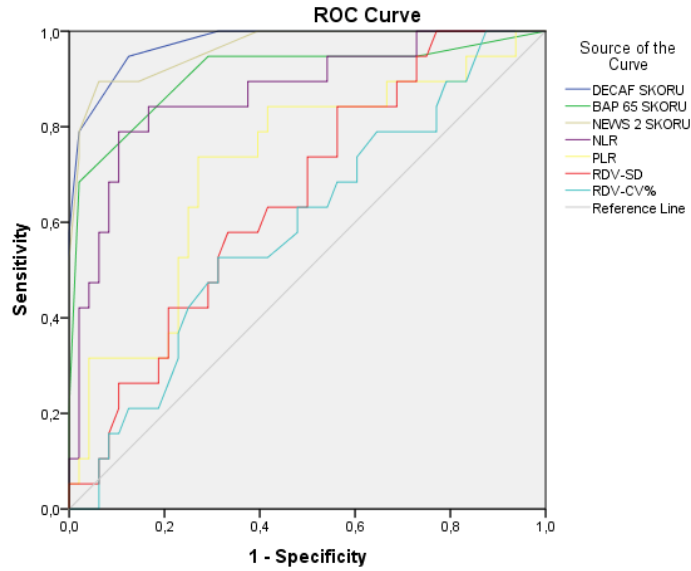
BAP-65 SKORU PARAMETRELERİ	HASTANE İÇİ MORTALİTE		p
	Var	Yok	
≥65 yaş	3 (%6,7)	42 (%93,3)	0,386
BUN (kan üre azotu)>25 mg/L	3 (%13)	20 (%87)	0,406
Mental Durum Değişikliği (GKS<14)	2 (16,7)	10 (%83,3)	0,291
Nabız>109 /dakika	5 (%33,3)	10 (%66,7)	0,002

Tablo 4.14'e göre 65 yaş ve üzeri 3 hasta, BUN düzeyi 25 mg/L üzerinde olan 3 hasta, mental durum düşüklüğü olan 2 hasta ve nabız sayısı dakikada 109'un üzerinde olan 5 hasta öldü. Çalışmamızda ki verilere göre nabız sayısı hastane içi mortalite açısından anlamlı bulundu ($p=0,002$). Yaş, BUN düzeyi ve mental durum değişikliği hastane içi mortalite açısından ilişkili bulunamadı.

Tablo 4.15. NEWS 2 Skoru ile MV İhtiyacı ve Hastane İçi Mortalite Arasındaki İlişki

DEĞİŞKENLER		NEWS 2 SKORU			p
		0-4 Puan (n=18)	5-6 Puan (n=18)	≥7 Puan (n=31)	
NIMV (n=18)	n	0	1	17	<0.001
	%	%0,0	%5,6	%94,4	
IMV (n=9)	n	0	0	9	<0.001
	%	%0,0	0,0%	100,0%	
MV (n=19)	n	0	1	18	<0.001
	%	%0,0	%5,3	%94,7	
HİM (n=6)	n	0	0	6	0,032
	%	%0,0	%0,0	%100,0	
NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon, IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, MV: Mekanik Ventilasyon, HİM: Hastane İçi Mortalite					

Tablo 4.15 incelendiğinde NEWS2 Skoru ile NIMV, IMV ve MV kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.001$). Hastane içi mortalite ile NEWS 2 skoru arasında aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p=0,032$). Mevcut sonuçlar incelendiğinde, NEWS2 skoru 7 ve üzeri olanların %54,8'inin NIMV tedavisi aldığı, %58,1'inin MV tedavisi aldığı, ölen hastaların tamamının NEWS 2 skorunun 7 ve üzeri olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 4.3. Mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından ROC analizi

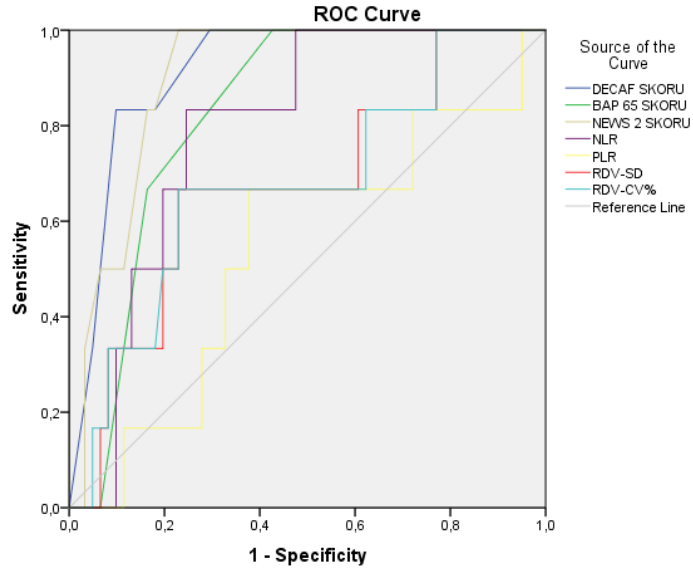
Şekil 4.3'te yer alan mekanik ventilasyonu öngörmede ROC analizine göre eğri altında kalan alan en fazla DECAF skorunda izlendi. DECAF skorunu sırasıyla NEWS2, BAP-65 skorları, NLR ve PLR değerleri izledi.

Tablo 4.16'da yer alan verilere göre, DECAF skoru, AUROC 0,975 (%95 GA=0,943–1,000), %94,7 duyarlılığa ve %87,5 özgüllüğe sahipti. DECAF skorunun pozitif prediktif değeri %75,03 iken negatif prediktif değeri %97,67 olarak bulundu. BAP-65 skoru, AUROC değeri 0,908 (%95 GA=0,814–1,000), %94,7 duyarlılığa, %70,8 özgüllüğe sahipti. BAP-65 skorunun pozitif prediktif değeri %56,25 iken negatif prediktif değeri %97,14 olarak saptandı. NEWS2 skoru, AUROC değeri 0,964 (%95 GA=0,920–1,000), %94,7 duyarlılığa

44 ve %71,4 özgüllüğe sahipti. NEWS2 skorunun pozitif prediktif değeri %57,76 iken negatif prediktif değeri %97,17 olarak tespit edildi. NLR değeri, AUROC değeri 0,87 (%95 GA=0,769–0,970), %84,2 duyarlılığa ve %83,4 özgüllüğe sahipti. NLR değerinin pozitif prediktif değeri %66,67 iken negatif prediktif değeri %93,02 olarak bulundu. PLR değeri, AUROC değeri 0,717 (%95 GA=0,577–0,857), %73,7 duyarlılığa ve %72,9 özgüllüğe sahipti. PLR değerinin pozitif prediktif değeri %51,85 iken negatif prediktif değeri %87,5 olarak izlendi.

Tablo 4.16. ROC Analizi (Mekanik Ventilasyon İhtiyacına Göre)

	DECAF SKORU	BAP 65 SKORU	NEWS 2 SKORU	NLR	PLR
AUC (95% CI)	0,975(0,943-1,000)	0,908(0,814-1,000)	0,964(0,920-1,000)	0,87(0,769-0,970)	0,717(0,577-0,857)
Sensitivite	94,7	94,7	94,7	84,2	73,7
Spesifite	87,5	70,8	71,4	83,3	72,9
PPV (%)	75,03	56,25	56,76	66,67	51,85
NPV (%)	97,67	97,14	97,17	93,02	87,5
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0,006
Doğruluk	89,55	77,61	77,94	83,58	73,13
AUC: Eğri altında kalan alan, PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer					



Şekil 4.4. Hastane içi mortalite açısından ROC analizi

Şekil 4.4'te hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için yapılan ROC analizine göre eğri altında kalan en fazla DECAF ve NEWS2 skorunda bulundu.

Tablo 4.17 incelediğinde, DECAF skorunun AUC değeri (0,915) ve NEWS2 skorunun AUC değeri (0,900) bulundu. Her iki skor mortaliteyi tahmin etme açısından etkili bulundu.

Tablo 4.17. ROC Analizi Sonuçları (Hastane İçi Mortaliteye Göre)

	DECAF SKOR	BAP 65 SKOR	NEWS2 SKOR	NLR	PLR
AUC (95% CI)	0,915(0,835-0,995)	0,825(0,714-0,937)	0,900(0,820-0,981)	0,792(0,659-0,925)	0,538(0,296-0,780)
Sensitivite	83,3	100	100	83,3	-
Spesifite	90,2	57,4	77	73,8	-
PPV (%)	45,59	18,83	30,07	23,91	-
NPV (%)	98,2	100	100	97,81	-
p	0,001	0,009	0,001	0,019	0,759
Doğruluk	89,55	61,2	78,64	74,63	-
AUC: Eğri altında kalan alan, PPV: pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer					

Tablo 4.18'e göre DECAF skoru, BAP 65 skoru ve NEWS 2 skoru artıkça yatış süresinin uzadığı bulundu.

Tablo 4.18. DECAF, BAP 65, NEWS 2 Skorları ile Yatış Süresi Arasındaki İlişki

DEĞİŞKEN	SKOR	n	YATIŞ SÜRESİ ORTALAMASI	p
DECAF SKORU	0 Puan	9	6,89±1,71	0,005
	1 Puan	24	7,17±3,45	
	2 Puan	10	8,50±2,55	
	3 Puan	8	14,63±17,73	
	4 Puan	5	13,60±11,76	
	5 Puan	6	16,17±8,40	
	6 Puan	5	13,20±4,76	
BAP 65 SKORU	CLASS 1	14	6,57±2,24	0,021
	CLASS 2	21	8,24±3,81	
	CLASS 3	18	12,61±13,55	
	CLASS 4	10	12,80±6,37	
	CLASS 5	4	11,75±6,34	
NEWS 2 SKORU	0-4 Puan	18	6,50±2,90	<0,001
	5-6 Puan	18	7,44±2,94	
	≥7 Puan	31	13,42±10,67	

Yatış süresi ile DECAF, BAP-65, NEWS2 skorları ve NLR değeri arasında anlamlı ($p<0,05$) ve pozitif yönde bir korelasyon saptandı. PLR değeri ile hastanede yatış süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hastanede yatış süresini göstermekte en etkili skortlama sistemi, DECAF skoru olarak tespit edildi (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Hastanede Yatış Süresinin Korelasyon Analizi

		DECAF	BAP 65	NEWS 2	NLR	PLR
Yatış Süresi	r	0,379	0,278	0,377	0,355	0,180
	p	0,002	0,023	0,002	0,003	0,144
	n	67	67	67	67	67

5. TARTIŞMA

KOAH alevlenme, hastaneye yatışlara sık sebep olmakla birlikte önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Stabil KOAH için çok sayıda prognostik çalışma yapılmıştır ancak KOAH alevlenmeye bağlı hastaneye yatan hastalarda, prognozun tespitine yönelik az sayıda çalışma vardır (124). KOAH alevlenme ile başvuran yüksek riske sahip hastaları belirlemek, daha erken mekanik ventilasyon ihtiyacını tespit etmeye ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilir. Biz de çalışmamızda Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesine KOAH alevlenme nedeni ile yatan hastalarda prognostik skorları karşılaştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Echevarria ve ark.'nın yaptığı çalışmada, KOAH alevlenmesi başvuran hastalarda DECAF ve NEWS skorları karşılaştırılmış ve çalışmada ortalama yaş 73,1 bulunmuştur (125). Sangwan ve arkadaşlarının DECAF ve BAP-65 skorlarını, mortalite açısından karşılaştırdığı çalışmada ortalama yaş 62,16 olarak tespit edilmiştir (126). Gayaf ve arkadaşları KOAH alevlenmesinde 30 ve 90 günlük mortaliteyi öngörmede DECAF, CURB-65, PSI, BAP-65, PLR ve NLR'yi karşılaştıkları çalışmada, ortalama yaşı 69,65 saptanmıştır (127). Nafae ve arkadaşları KOAH alevlenme ile yatan hastalarda, DECAF skorunu kullanarak hastane mortalitesini öngörmek için yaptıkları çalışmada ortalama yaş 69,3 bulunmuştur (128). Bizim yaptığımız çalışmada ortalama yaş $68,96 \pm 8,28$ bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme öyküsünün mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede ve hastane içi mortaliteyi tahmin etmede etkili bulunmadı. Sangwan ve ark. (126), Bansal ve ark. (129) KOAH alevlenme üzerine yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

KOAH hastalarında dinlenme halinde yüksek kalp hızı mortalite ile ilişkili bulunmuştur (130). KOAH'lı hastalarda kalp hızı artışı, uzun süredir devam eden periyodik hipoksemiye bağlı otonomik disfonksiyonun tetiklenmesinden kaynaklanmaktadır (131). KOAH'lı 405 hasta ile yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, kalp hızındaki her 10

atım/dakika artış, tüm nedenlere bağlı ölüm riski %21 arttırdığı saptanmıştır (132). Jensen ve ark.'nın çalışmasında istirahat kalp hızının KOAH şiddeti ve KOAH'a bağlı mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (133). Bryd ve ark. SUMMIT çalışmasında KOAH hastalarında kalp hızı ile tüm nedenlere bağlı ölümler ve kardiyovasküler olaylar arasında doğrusal bir ilişki olduğu bildirilmiştir (134). Yaptığımız çalışmada kalp atım hızı, mekanik ventilasyon ile takip edilen hastalarda yüksek bulundu ($p<0,001$) ve kalp hızının hastane mortalitesi ile ilişkili olduğu saptandı ($p=0,002$). Yetersiz kalp hızı kontrolü, yaşam kalitesini kötüleştirmekte olup (135), pulmoner rehabilitasyon ile iyileşme sağlanabilir (136). Çalışmamızda KOAH alevlenmeye en sık eşlik eden komorbidite hipertansiyon olup onu diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı izledi. Atriyal fibrilasyon hem mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede hem de hastane mortalitesini tahmin etmede etkili bulundu. Anemisi olan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı daha yüksekken obez hastalarda ölüm riski daha yüksekti. Aneminin hastaneye yatış ve ölüm sıklığını artırdığı bildirilmiştir (137). Jordan ve ark. (138) VKİ>40 olan obez hastaların daha mortal seyrettiğini belirlemelerine karşın bazı çalışmalarda zayıf olan hastalar kilolulara göre daha mortal seyrettiği belirtilmiştir.(139,140).

Çeşitli biyokimyasal belirteçler KOAH sonucunu ön görmeye yönelik araştırılmıştır. Rutin hemogram testindeki parametrelere dayalı hesaplanan biyobelirteçler, KOAH progresyonunu ve sonucunu öngörebilir (141).

KOAH'lı hastalarda hem stabil dönemde hem de alevlenme döneminde eozinofilik hava yolu inflamasyonu olduğu düşünülmektedir. KOAH'lı hastalarda yüksek kan eozinofil sayımlarının, sık alevlenmelerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek eozinofil sayısının, alevlenmeyi önlemek için inhale kortikosteroidlere daha iyi yanıt verdiği ileri sürülmüştür (142,143). KOAH alevlenmesi ile hastanede yatan hastalarda Rahimi ve ark.'nın çalışmasında, eozinopenisi olanların %36'sı, eozinopenisi olmayanların %12'si mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur. Eozinopenik ve eozinopenik olmayan hastalarda hastane içi ölüm oranı sırasıyla %37.5 ve %7.6 saptanmıştır (144). Holland ve ark.'nın çalışmasında, eozinopenik grupta, eozinopenik olmayan gruba kıyasla yüksek

ölüm riski tespit edilmiştir. (145). Hindistan’da Sangwan ve ark.’nın 50 hasta ile yaptıkları çalışmada ölen hastalarda ortalama eozinofil sayısı daha düşük izlenmiştir.(126) Steer ve ark. İngiltere’de KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatırılan 920 hasta ile yaptıkları çalışmada, eozinopeni mortalite açısından anlamlı gözlemlenmiştir (120). Bizim çalışmamızda mekanik ventilasyon ile takip edilen ve ölen hastalarda eozinofil sayısı daha düşük bulundu. Bunun nedeni düşük eozinofil sayısı olan hasta grubunun kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermemiş olması olabilir.

Lonergan ve ark.’nın stabil KOAH’lı 7220 hastayı içeren bir çalışmasında, nötrofil sayısı yüksek olan hastalarda mortalitenin daha yüksek, alevlenmelerin daha şiddetli ve sık olduğu bildirilmiştir. (146). Yao ve ark. KOAH alevlenmesi olan hastalarda NLR ve PLR değerlerinin hastane içi mortalite üzerindeki prognostik rolünün incelendiği bir çalışmada, ölen hastalarda nötrofil sayısı yaşayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (147). Guo ve ark. KOAH şiddetini değerlendiren bir çalışmada, şiddetli KOAH hastalarında nötrofil sayılarının daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve nötrofil sayılarının, hastalığın şiddetini belirlemede bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (148). Bizim çalışmamızda mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda nötrofil sayısı yüksek bulundu ve literatürle benzerdi.

Çalışmamızda, GOLD evresine göre KOAH’ın ağırlığı arttıkça lenfosit sayısı azalmaktadır. Mekanik ventilasyon ile izlenen hastalarda lenfosit sayısı daha düşük izlendi. Ölen hastalardaki lenfosit sayısı, yaşayan hastalardan daha düşüktü ve mortalitenin bir göstergesi olarak belirlendi ($p=0,006$). Semenzato ve ark. KOAH’lı hastalarda daha düşük lenfosit sayıları bildirmiştir. Bu çalışmada lenfosit sayısı azaldıkça alevlenme sıklığının arttığı ve sağ kalımın azaldığı saptanmıştır. Sonuçlar bizim çalışmamızla benzer özelliktedir.

Son çalışmalar, akciğerlerin trombosit biyosentezine büyük ölçüde katkıda bulunduğunu göstermiştir. Kemik iliğinden akciğer gelen megakaryositler, trombosit üretiminin yaklaşık %50’sine katkı sağlamaktadır (149). Levine ve ark. pulmoner arter kanındaki bozulmamış megakaryosit sayısının aort kanındakinden 10 kat daha fazla

olduğunu göstermiştir; ayrıca akciğeri terk eden megakaryositlerin %98'i sitoplazmadan yoksundu, bu da akciğer megakaryositinden trombosit oluşumunun gerçekleştiğini göstermektedir (150). Rahimi-Rad ve ark.'nın KOAH alevlenmesi ile yatan hastalarda yaptıkları çalışmada, mekanik ventilasyon ile tedavi edilen hastalarda trombositopenisi olanlar %30.9, tedavi sırasında ölen hastalarda trombositopenisi olanlar %25 olarak bulunmuştur (151). Lopez-Delgado ve ark. tarafından H1N1'e bağlı akut solunum yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada, başvuru sırasında düşük trombosit sayısının varlığı hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Trombositopeni varlığı, H1N1 enfeksiyonuna yetersiz bağışıklık sistemi tepkisinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. (152). Le ve ark.'nın çalışmasında trombositopeni, idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarında yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (153). Yang ve ark. tarafından 2020'de yapılan bir çalışmada, Covid-19'dan ölen hastalarda hayatta kalanlara kıyasla daha düşük trombosit sayıları tespit edilmiştir (154). Vanderschueren ve ark. düşük sayıda olan ve keskin bir şekilde azalan trombosit sayılarının yoğun bakım ünitelerinde yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (155). Bizim çalışmamızda trombosit sayısı, mekanik ventilasyon ile takip edilen hastalarda daha düşük bulundu ($p=0,007$). Ayrıca trombosit sayısı, hastanede ölen hastalarda hayatta kalan hastalarda göre daha düşük saptandı ($p=0,003$). Bazı çalışmalarda trombosit düşüklüğü enfeksiyona karşı oluşan yanıtla ilgili olarak düşünülse de bizim çalışmamızda pnömonisi olan hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı ($p=0,213$) ve hastane içi mortalite ($p=0,205$) anlamlı bulunmadı. Hastanın genel durumu kötüleştikçe trombosit sayısı azalmaktadır. Bu durumun kötüleşen akciğere bağlı trombosit üretiminin bozulmasından kaynaklı olduğu söylenebilir.

Hipoksi, kemorefleks, hiperkapni ve sistemik inflamasyon dahil olmak üzere birçok faktör, KOAH alevlenmeli hastalarda kardiyorenal fonksiyonu ve nörohumoral regülasyonu bozarak kan üre azotu (BUN) düzeyinde yükselmeye neden olduğu bildirilmiştir (156,157). Çin Halk Cumhuriyeti'nde Giri ve ark. cut-off BUN değeri 23 mg/dL esas alarak yaptıkları çalışmada, yüksek BUN seviyeleri, KOAH alevlenme ile yoğun

bakımda takip edilen hastalarda artan hastane içi mortalite ilişkili bulunmuştur (158). Acil servise KOAH alevlenmesi ile başvuran 842 hastanın yer aldığı başka bir çalışmada, yüksek BUN seviyeleri hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir (159). Çalışmamızda mekanik ventilasyon ihtiyacı duyan hastalarda, BUN düzeyi ve BUN/kreatinin oranı yüksek bulunurken ölen hastalarda sadece BUN/kreatinin oranı yüksek bulundu. BUN/kreatinin oranı mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede ($p<0,001$) ve hastane içi mortaliteyi tahmin etmede ($p=0,024$) etkili saptandı. Sonuçlarımız literatürle uyumlu izlendi.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve trombosit lenfosit oranı (PLR) tam kan sayımındaki parametreler ile kolay bir şekilde hesaplanan KOAH ile ilişkili değerlerdir. Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan çalışmada, KOAH alevlenme nedeniyle yatan 303 hasta değerlendirilmiş olup NLR ve PLR seviyeleri ölen hastalarda yüksek tespit edilmiştir (160). Başka bir çalışmada ise Lu ve ark. 604 hastayı retrospektif olarak incelemiş, yüksek NLR değerine sahip hastaların sık alevlenme yaşadığı ve daha yüksek ölüm riski olduğu saptanmıştır. Sık alevlenmeleri, değişen alt solunum yolu florasına ve bozulmuş antiviral bağışıklığa bağlanmıştır. (161). Teng ve ark.'nın 906 hasta ile yaptıkları çalışmada, $NLR \geq 8,130$ olan hastaların 28 günlük mortalite oranı daha yüksek bulunurken $NLR \geq 10,345$ olan hastalarda, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı daha yüksek izlenmiştir (162). Avustralya'da Kumar ve ark. 181 hasta ile yaptıkları çalışmada, $PLR \geq 235$ 'in 90 günlük mortaliteyi tahmin etmede %63'lük bir duyarlılığa ve %74'lük bir özgüllüğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın etkinliği, hipoksinin tromboz riskini yükseltmesi ve lenfopeninin KOAH'ta olumsuz sonuçlarla seyretmesinden kaynaklı olduğu öne sürülmüştür (163). Ülkemizde biri prospektif, ikisi retrospektif olmak üzere Kurtipek ve ark, İn ve ark, Bilir ve ark. tarafından üç çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, KOAH hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek NLR değerleri olduğu saptanmıştır (164–166). Wang ve ark. NLR seviyesi arttıkça hastanede yatış süresinin uzadığını belirtmişlerdir (167). Bizim çalışmamızda ise ağır şiddette KOAH hastalarında NLR ve PLR seviyeleri yüksek saptandı ($p=0,018$ ve $p=0,030$). Mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından

NLR AUROC değeri 0,87 (%95 GA=0,769–0,97) ve PLR AUROC değeri 0,717 (%95 GA=0,577–0,857) olarak bulundu. Mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede NLR değeri PLR değerinden daha etkili olduğu saptandı. Hastane içi mortaliteyi öngörmede NLR değeri ($p=0,019$) anlamlı bulunurken PLR değeri etkili bulunamadı. NLR değeri arttıkça hastanede yatış süresinin uzadığı gözlemlendi ancak PLR değeri ile yatış süresi arasında ilişki saptanamadı. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar literatürle benzerdi. Bu durum özellikle vücutta oluşan strese bağlı olarak nötrofil sayısının artışı ve lenfosit sayısının azalmasına bağlı olduğunu söyleyebiliriz. PLR değerinin hastane içi mortaliteyi tahmin etmekte etkin olmaması, çalışmamızda ölen hastaların trombosit sayısının düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Özellikle NLR değeri, KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarının ciddiyetini ve prognozunu değerlendirmeye yardımcı olabilir ve erken müdahaleyi kolaylaştırabilir.

Stabil KOAH için prognostik indeksler detaylı olarak araştırılmış ancak KOAH alevlenme ile yatan hastalarda prognoza yönelik araştırmalar sınırlı kalmıştır. Steer ve ark. bu durumu inceleyerek KOAH alevlenme ile yatan hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için Dispne, Eozinopeni, Konsolidasyon, Asidemi ve atriyal Fibrilasyon (DECAF) skorunu geliştirmişlerdir. Beş farklı kategorik değişkenden ve toplam 6 puandan oluşmaktadır. Parametreleri oluşturan eMRCD (5a ve 5b), eozinopeni, konsolidasyon, asidemi ve atriyal fibrilasyon varlığı hastane içi mortaliteyi tahmin etmekte anlamlı bulunmuştur. Çalışmada 3 ve üzeri puan alan hastalarda, mortaliteyi tahmin ettiği saptanmıştır(9). Mısır'da 100 hasta ile Zidan ve ark.'nın çalışmasında, dispne derecesi, konsolidasyon ve asidemi anlamlı bulunmuştur. DECAF, KOAH alevlenmelerine bağlı hastane içi mortaliteyi tahmin etmede etkin bir skor olarak tespit edilmiştir (168). Hindistan'da KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan 228 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, DECAF parametrelerinden dispne derecesi, konsolidasyon ve asidemi mortalite ile ilişkilendirilmiş ve DECAF skorunun mortaliteyi öngörmede etkili olduğu saptanmıştır. Çalışmanın başka bir özelliği de DECAF skoru arttıkça hastanede kalış süresinin uzadığı bildirilmiştir (129). İngiltere'de 66 hasta ile retrospektif yapılan bir

çalışmada ise DECAF skoru artıkça, hastanede yatış süresinin uzadığı tespit edilmiştir (169). Yaptığımız çalışmada DECAF parametrelerinden dispne derecesi, eozinopeni, asidemi ve atriyal fibrilasyon mekanik ventilasyon ihtiyacı öngörmede anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hastane içi mortalite tahmin etmede dispne derecesi, eozinopeni ve atriyal fibrilasyon anlamlı saptandı ($p<0,05$). Konsolidasyon ile hem mekanik ventilasyon ihtiyacı hem de mortalite açısından herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Mevcut parametreler literatürde çalışmalara benzerlik gösterdi. DECAF skorunun mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından AUROC değeri 0,975 (%95 GA=0,943–1,000), %94,7 duyarlılığa, %87,5 özgüllüğe sahipti. Hastane içi mortalite açısından AUROC değeri 0,915 (%95 GA=0,835–995), %83,3 duyarlılığa, %90,2 özgüllüğe sahipti. Çalışmamızda DECAF skoru KOAH alevlenme ile yatan hastalarda hem mekanik ventilasyon ihtiyacını hem de hastane içi mortaliteyi ön görmede güçlü bir prognostik faktör olarak saptandı. Hastanede yatış süresi ile doğrusal bir ilişki mevcuttu. DECAF parametrelerinin kötüleşen hastaları, güçlü şekilde tespit ettiğini söyleyebiliriz.

Shorr ve ark. hastane içi mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastane yatış süresini değerlendirmek için BUN düzeyi >25 mg/dL, mental durum değişikliği, nabız >109 /dk ve ≥ 65 yaş parametrelerinde oluşan BAP-65 skorunu geliştirmişlerdir. Kan üre azotu solunum hastalarında olumsuz sonuçlarla ilişkisi olmakla birlikte, yetersiz oral alımı ve yetersiz intravasküler hacmi göstermektedir. Taşikardi, hipoksi ve genel durum bozukluğunu yansıtmakta ve mental durum değişikliği ise hiperkapni kaynaklı oluşmaktadır. Hastane içi mortalite veya mekanik ventilasyon ihtiyacını tespit etmek için kronik durumlar değil, altta yatan hastalıkların patofizyolojik belirtileri parametre olarak seçilmiştir. BAP-65 skoru class 1,2,3,4,5 olarak skorlanmıştır (10). Amerika Birleşik Devletleri'nde Shorr ve ark. 34.699 hastayı analiz ederek yaptıkları çalışmada, BAP-65 skorunun hastane mortalitesi, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastanede yatış süresini tahmin etmekte etkili olduğunu bulmuşlardır (121). Lübnan'da Tabet ve ark. KOAH alevlenmesi olan 980 hasta ile yaptıkları çalışmada, BAP-65 skorunu tüm parametreleri mortalite açısından anlamlı iken mekanik ventilasyon açısından BUN düzeyi, mental

durum değışikliği ve nabız sayısı anlamlı bulunmuştur. Hastane içi mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacını ön görmede BAP-65 skoru ile etkili tespit edilmiştir (170). Zhang ve ark.'nın yaptığı 369 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, BAP-65 skorunun KOAH alevlenmesi olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacını öngörmede etkili olduğunu bildirmişlerdir (171). Bizim çalışmamızda, BAP-65 skoru parametrelerinden BUN düzeyi, mental durumda bozulma ve nabız sayısı mekanik ventilasyon ihtiyacını göstermekte etkiliydi ($p<0,05$). Hastane içi mortaliteyi tahmin etmesi noktasında sadece nabız sayısı ile güçlü bir ilişki saptandı ($p<0,05$). Yaş prognostik olarak BAP-65 skorunun en zayıf parametresiydi. BAP-65 skorunun mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından AUROC değeri 0,908 (%95 GA=0,814–1,000), %94,7 duyarlılığa, %70,8 özgüllüğe sahipti. Hastane içi mortalite açısından AUROC değeri 0,825 (%95 GA=0,714–937), %100 duyarlılığa, %57,4 özgüllüğe sahipti. KOAH alevlenme ile yatan hastaların yatış süresi ile doğrusal bir ilişki izlendi. BAP-65 skoru mekanik ventilasyon ihtiyacını, hastane içi mortaliteye göre daha güçlü bir şekilde öngördüğü bulundu. Bu durumu skorları oluşturan parametrelerinin, mekanik ventilasyonu ihtiyacını daha güçlü tespit etmesinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Ulusal Erken Uyarı Skoru (NEWS) 2, solunum sayısı, oksijen satürasyonu, ek oksijen ihtiyacı, vücut sıcaklığı, sistolik kan basıncı, nabız sayısı ve bilinç düzeyi gibi fizyolojik ölçümlere dayanan basit bir puanlama sistemidir. 0-4 puan düşük riskli, 5-6 puan orta riskli, 7 puan ve üzeri yüksek riskli grupta yer alır (11). İngiltere’de Stone ve ark. 52.284 hastanın verilerini analiz eden araştırmasında, NEWS2 skorunun KOAH alevlenme başvuran hastalarda, hastane içi mortaliteyi ve akut noninvaziv ventilasyon ihtiyacını güçlü bir şekilde tahmin ettiği saptanmıştır. Aynı çalışmada hastanede yatış süresi hakkında NEWS2 skorunun bilgi sağlamadığını bildirmişlerdir (172). Norveç’te COVID-19 nedeniyle başvuran 66 hasta ile yapılan bir çalışmada, NEWS2 skoru ≥ 6 kesim noktası alındığında, %80,0 duyarlılık ve %84,3 özgüllük sahip olup ciddi hastalığı tahmin etme ve hastane içi mortaliteyi tespit etmede etkili bulunmuştur (172). İspanya’da 2335 hasta ile Martin-Rodriguez ve ark. yaptığı çalışmada NEWS2, özellikle ilk 2 gündeki

hastane içi mortaliteyi tahmin etmede etkili olduğu tespit edilmiştir. (173). Forster ve ark.'nın çalışmasında, NEWS2 skoru 7 ve üzeri puan olan hastalarda ölüm riski 11 kat daha fazla gözlemlenmiştir (174). Yaptığımız çalışmada NEWS2 $\geq$ 7 alındığında, mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede ($p<0,001$), hastane içi mortaliteyi tespit etmede ($p=0,032$) etkili bulundu. Ayrıca NEWS2 $\geq$ 7 olan hastalarda, hastanede yatış süresinin uzadığı gözlemlendi. NEWS2 skorunu etkili kılan; solunum sayısı, oksijen satürasyonu, hiperkapnik solunum yetmezliği ve ek oksijen tedavisi gibi parametrelerin solunumsal patolojileri yansıtmasından kaynaklı olduğunu söyleyebiliriz.

İspanya'da Parras ve ark. 164 hasta ile yaptıkları çalışmada, noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede DECAF ve BAP-65 skorunu anlamlı tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, DECAF skoru noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede, BAP-65 skorundan daha etkin bulunmuştur (175). Memon ve ark. tarafından Pakistan'da yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde KOAH alevlenme nedeniyle izlenen hastalarda; DECAF ve BAP-65 skorunun mortaliteyi öngörme duyarlılığı %100 ve özgüllüğü sırasıyla %34.1 ve %63.4 saptanmıştır. Ayrıca bu skorlar karşılaştırıldığında, DECAF BAP-65 skorundan daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir. DECAF skoru, KOAH alevlenme ile yatan hastalarda hastanede kalış süresini ölçmek için de kullanılmış; DECAF skoru ne kadar yüksekse, hastanede kalış süresi o kadar uzun bulunmuştur (176). KOAH alevlenmesi olan 50 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, DECAF skorunun bileşenleri olan dispne derecesi, eozinopeni, konsolidasyon ve atriyal fibrilasyon mortalite açısından anlamlı bulunurken, asidemi ile mortalite arasında bir ilişki bulunamamıştır. BAP-65 skorun parametrelerinden yaş, BUN değeri ve nabız sayısı mortalite açısından ilişkili saptanırken mental durum değişikliği arasında ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmada DECAF ve BAP-65 skorları mortaliteyi eşit seviyede tahmin ettiği bildirilmiştir. Mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede her iki skora da etkili olsa da DECAF skorunun BAP-65'ten daha üstün olduğu bulunmuştur (126). Echevarria ve ark. 2645 KOAH alevlenme hastası ile yaptıkları çalışmada DECAF Skoru, yatışta prognostik açıdan NEWS2'den daha üstün bulunmuştur (125). Gayaf ve ark. 141

hasta ile yaptıkları çalışmada, DECAF, CURB-65, PSI, BAP-65 skorları, PLR ve NLR değerlerinin 30 günlük ve 90 günlük mortaliteyi öngördüğünü bildirmişlerdir. Ancak, CURB-65'in, 30 ve 90 günlük mortaliteyi öngörmede diğerlerinden üstün olduğunu saptamışlardır (127). Hollanda'da Brink ve ark. 8204 hasta ile yaptıkları çalışmada; sepsis şüphesiyle acil servise başvuran hastalarda NEWS2 skorunun 10 ve 30 günlük mortaliteyi qSOFA ve SIRS skorlarından daha iyi tahmin ettiğini bildirmiştir (177).

Bizim çalışmamızda birincil sonlamın noktası olarak mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından DECAF, BAP-65, NEWS2 skorlarını, NLR VE PLR değerini karşılaştırdık. DECAF skoru, AUROC 0,975 (%95 GA=0,943–1,000), %94,7 duyarlılığa ve %87,5 özgüllüğe sahipti. DECAF skorunun pozitif prediktif değeri %75,03 iken negatif prediktif değeri %97,67 olarak bulundu. BAP-65 skoru, AUROC değeri 0,908 (%95 GA=0,814–1,000), %94,7 duyarlılığa, %70,8 özgüllüğe sahipti. BAP-65 skorunun pozitif prediktif değeri %56,25 iken negatif prediktif değeri %97,14 olarak saptandı. NEWS2 skoru, AUROC değeri 0,964 (%95 GA=0,920–1,000), %94,7 duyarlılığa ve %71,4 özgüllüğe sahipti. NEWS2 skorunun pozitif prediktif değeri %57,76 iken negatif prediktif değeri %97,17 olarak tespit edildi. NLR değeri, AUROC değeri 0,87 (%95 GA=0,769–0,970), %84,2 duyarlılığa ve %83,4 özgüllüğe sahipti. NLR değerinin pozitif prediktif değeri %66,67 iken negatif prediktif değeri %93,02 olarak bulundu. PLR değeri, AUROC değeri 0,717 (%95 GA=0,577–0,857), %73,7 duyarlılığa ve %72,9 özgüllüğe sahipti. PLR değerinin pozitif prediktif değeri %51,85 iken negatif prediktif değeri %87,5 olarak izlendi. Mevcut veriler değerlendirildiğinde mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede en etkili DECAF skoru bulundu. DECAF skoru parametreleri mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede yüksek tahmin gücüne sahipti. Mevcut parametrelerin DECAF skorunun tahmin gücünü arttırdığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda ikincil sonlanım noktası olarak skorların hastane içi mortaliteyi tahmin etme günü karşılaştırdık ve skorlama sistemleri ile yatış süresi arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Hastane içi mortaliteyi tahmin etme noktasında DECAF, BAP-65, NEWS2 skorları ve NLR değeri anlamlı bulunurken PLR değeri etkili bulunmadı. Hastane içi

mortaliteyi öngörmede, DECAF ve NEWS2 skorları benzer tahmin gücüne sahip olup diğerlerinden daha üstün bulundu. DECAF, BAP-65, NEWS2 skorları ve NLR değeri arttıkça hastanede yatış süresinin uzadığı gözlemlendi.

Çalışmamızın sonuçları, KOAH alevlenme ile yatan hastalar hakkında değerli bilgiler ve önemli çıkarımlar sağlamaktadır. Mevcut skarlama sistemleri kolay hesaplanabilir ve ucuz olması nedeniyle KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda tedavi planlamasına yardımcı olabilir. Riskli hasta gruplarının belirlenmesine katkı sağlayarak mekanik ventilasyon ile tedavi kararına rehberlik edebilir.

Çalışmanın sınırları ve kısıtlılıkları: Örnekler tek bir merkezden seçilmiştir. KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda hastaneye yatış kararı, tedavi planlaması bölgeler ve ülkeler arasında farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle çok merkezli çalışmaların sonuçlarıyla farklılıklar olabilir. Literatürle karşılaştırıldığında örneklem büyüklüğümüz küçüktü. Bu durum çalışmayı kısa sürede yapmamızda kaynaklanmaktadır. Çalışma popülasyonunun %95'i erkek olup orantısız bir cinsiyet dağılımı vardı, bu nedenle kesin bir ilişki kurulamadı.

6. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmada kalp atım hızı ve solunum sayısı, mekanik ventilasyon ile takip edilen hastalarda yüksek bulundu. Yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme öyküsünün mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastane içi mortalite üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi. En sık eşlik eden komorbiditeler, hipertansiyon olup onu diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı izledi.

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda nötrofil sayısı yüksek bulunurken lenfosit, eozinofil ve trombosit sayısı düşük bulundu. Hastanede ölen hastalarda lenfosit, eozinofil ve trombosit sayıları düşük olup mortalite açısından anlamlı tespit edildi. BUN/kreatinin oranı mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede ve hastane içi mortaliteyi tahmin etmede etkili bulundu. Ağır şiddette KOAH hastalarında NLR ve PLR seviyeleri yüksek saptandı. NLR değerinin mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede PLR değerinden daha etkili olduğu bulundu.

DECAF skoru, mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede %94,7 duyarlılığa, %87,5 özgüllüğe ve hastane içi mortalite tahmini %83,3 duyarlılığa, %90,2 özgüllüğe sahipti. Çalışmamızda DECAF skoru KOAH alevlenme ile yatan hastalarda hem mekanik ventilasyon ihtiyacını hem de hastane içi mortaliteyi ön görmede güçlü bir prognostik faktör olarak saptandı. BAP-65 skorunun mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede %94,7 duyarlılığa, %70,8 özgüllüğe ve hastane içi mortalite tahmin etmede %100 duyarlılığa, %57,4 özgüllüğe sahipti. NEWS2 skoru 7 ve üzeri puan alan hastalarda, mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede ve hastane içi mortaliteyi tespit etmede etkili bulundu.

Mevcut veriler değerlendirildiğinde mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede en etkili DECAF skoru bulundu. DECAF skoru parametreleri mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmede yüksek tahmin gücüne sahipti. Hastane içi mortaliteyi öngörmede, DECAF ve NEWS2 skorları benzer tahmin gücüne sahip olup diğerlerinden daha üstün bulundu. DECAF, BAP-65, NEWS2 skorları ve NLR değeri arttıkça hastanede yatış süresinin uzadığı gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease , 2023 report. [a.yer 03 Ocak 2023];
2. Donaldson GC. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 01 Ekim 2002;57(10):847-52.
3. SEEMUNGAL TAR, DONALDSON GC, PAUL EA, BESTALL JC, JEFFRIES DJ, WEDZICHA JA. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 01 Mayıs 1998;157(5):1418-22.
4. Soler-Cataluna JJ. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 01 Kasım 2005;60(11):925-31.
5. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason T, vd. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. Aralık 2016;Volume 11:3079-91.
6. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, vd. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. Clinical Microbiology and Infection. Kasım 2011;17:E1-59.
7. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. The Lancet [Internet]. 01 Eylül 2007 [a.yer 07 Ocak 2023];370(9589):786-96.
8. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. Respiriology. Ocak 2016;21(1):14-23.
9. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax [Internet]. 01 Kasım 2012 [a.yer 09 Nisan 2023];67(11):970-6.

10. Tabak YP, Sun X, Johannes RS, Gupta V, Shorr AF. Mortality and Need for Mechanical Ventilation in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med*. 28 Eylül 2009;169(17).
11. Royal College of Physicians. National early warning score (NEWS) 2 standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS; [Internet]. 2017 [a.yer 12 Şubat 2023].
12. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, vd. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 01 Aralık 2022 [a.yer 18 Aralık 2022];206(11):1317-25.
13. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* [Internet]. 01 Mayıs 2022 [a.yer 18 Aralık 2022];10(5):512-24.
14. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. Samet J, editör. *PLoS Med* [Internet]. 28 Kasım 2006 [a.yer 20 Aralık 2022];3(11):e442.
15. Melville AM, Pless-Mulloli T, Afolabi OA, Stenton SC. COPD prevalence and its association with occupational exposures in a general population. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01 Eylül 2010 [a.yer 20 Aralık 2022];36(3):488-93.
16. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, vd. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *The Lancet* [Internet]. 01 Eylül 2007 [a.yer 20 Aralık 2022];370(9589):741-50.
17. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, vd. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO

- study): a prevalence study. Lancet [Internet]. 26 Kasım 2005 [a.yer 20 Aralık 2022];366(9500):1875-81.
18. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporuna Bakışı. Aralık 2022;
 19. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. Lancet Respir Med [Internet]. 01 Mayıs 2022 [a.yer 21 Aralık 2022];10(5):497-511.
 20. Lee H, Sin DD. GETting to know the many causes and faces of COPD. Lancet Respir Med [Internet]. 01 Mayıs 2022 [a.yer 21 Aralık 2022];10(5):426-8.
 21. McCLOSKEY SC, PATEL BD, HINCHLIFFE SJ, REID ED, WAREHAM NJ, LOMAS DA. Siblings of Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Have a Significant Risk of Airflow Obstruction. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 15 Ekim 2001 [a.yer 22 Aralık 2022];164(8):1419-24.
 22. Stoller JK, Aboussouan LS. α 1-antitrypsin deficiency. The Lancet [Internet]. 25 Haziran 2005 [a.yer 22 Aralık 2022];365(9478):2225-36.
 23. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet [Internet]. 01 Eylül 2007 [a.yer 24 Aralık 2022];370(9589):765-73.
 24. Watson L, Vonk JM, Löfdahl CG, Pride NB, Pauwels RA, Laitinen LA, vd. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: Results from the Euroscop study. Respir Med. Nisan 2006;100(4):746-53.
 25. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, vd. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. Mayıs 2018;Volume 13:1507-14.

26. Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01 Mayıs 2001 [a.yer 24 Aralık 2022];17(5):982-94.
27. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*. 12 Ocak 2018;5(1):e000246.
28. Pathak U, Gupta NC, Suri JC. Risk of COPD due to indoor air pollution from biomass cooking fuel: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res* [Internet]. 02 Ocak 2020 [a.yer 24 Aralık 2022];30(1):75-88.
29. Sadhra S, Kurmi OP, Sadhra SS, Lam KBH, Ayres JG. Occupational COPD and job exposure matrices: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Şubat 2017;Volume 12:725-34.
30. Matteis S de, Jarvis D, Darnton A, Hutchings S, Sadhra S, Fishwick D, vd. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01 Temmuz 2019 [a.yer 24 Aralık 2022];54(1).
31. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, vd. Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a European Cohort of Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 01 Nisan 2011 [a.yer 24 Aralık 2022];183(7):891-7.
32. Martínez-García MÁ, Faner R, Oscullo G, la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, vd. Chronic Bronchial Infection Is Associated with More Rapid Lung Function Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 01 Kasım 2022 [a.yer 24 Aralık 2022];19(11):1842-7.

33. Fan H, Wu F, Liu J, Zeng W, Zheng S, Tian H, vd. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* Mart 2021;9(5):390-390.
34. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* [Internet]. 01 Şubat 2018 [a.yer 24 Aralık 2022];6(2):e193-202.
35. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a Risk Factor for COPD in a Longitudinal Study. *Chest.* Temmuz 2004;126(1):59-65.
36. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-Year Follow-up Study of Ventilatory Function in Adults with Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 22 Ekim 1998;339(17):1194-200.
37. Shohaimi S, Welch A, Bingham S, Luben R, Day N, Wareham N, vd. Area deprivation predicts lung function independently of education and social class. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01 Temmuz 2004 [a.yer 24 Aralık 2022];24(1):157-61.
38. Lawlor DA. Association between self-reported childhood socioeconomic position and adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Thorax.* 01 Mart 2004;59(3):199-203.
39. Gartman E, Csiksz N. New developments in the assessment of COPD: early diagnosis is key. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* Şubat 2014;277.
40. Laucho-Contreras ME, Cohen-Todd M. Early diagnosis of COPD: myth or a true perspective. *European Respiratory Review.* 31 Aralık 2020;29(158):200131.
41. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, de Benedetto F, Roche N, vd. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their

relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res.* 21 Aralık 2014;15(1):122.

42. Roche N, Chavannes NH, Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir Res.* 2013;14(1):112.
43. O'Donnell DE, James MD, Milne KM, Neder JA. The Pathophysiology of Dyspnea and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med.* Haziran 2019;40(2):343-66.
44. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther.* Ocak 2020;37(1):41-60.
45. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, vd. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 Şubat 2012;185(4):435-52.
46. Madison JM, Irwin RS. Chronic Cough and COPD. *Chest.* Haziran 2020;157(6):1399-400.
47. Landt E, Çolak Y, Lange P, Laursen LC, Nordestgaard BG, Dahl M. Chronic Cough in Individuals With COPD. *Chest.* Haziran 2020;157(6):1446-54.
48. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 Mart 2016 [a.yer 01 Ocak 2023];193(6):662-72.
49. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *European Respiratory Journal.* 01 Kasım 2007;30(5):993-1013.

50. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, vd. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* [Internet]. 01 Aralık 2008 [a.yer 05 Ocak 2023];63(12):1046-51.
51. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Temmuz 1999;54(7):581-6.
52. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*. 01 Eylül 2009;34(3):648-54.
53. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of copd and their relationship to copd assessment test (CAT™) scores. *BMC Pulm Med*. 11 Aralık 2011;11(1):42.
54. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *European Respiratory Journal*. Eylül 2013;42(3):647-54.
55. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, vd. Acute exacerbation of COPD. *Respirology*. Ekim 2016;21(7):1152-65.
56. Smith M, Wrobel J. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Ağustos 2014;871.
57. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. Kasım 2015;20(8):1160-71.
58. Zou RH, Bon J. Reduced Dlco in GOLD I COPD. *Chest*. Eylül 2021;160(3):791-2.

59. Lacasse Y, Thériault S, St-Pierre B, Bernard S, Sériès F, Bernatchez HJ, vd. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Res* [Internet]. 01 Ekim 2021;7(4):00272-2021.
60. KELLY AM, MCALPINE R, KYLE E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med*. Mayıs 2001;95(5):336-40.
61. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, Burgos F, Gistau C, Foschino Barbaro MP, vd. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax*. Şubat 2017;72(2):117-21.
62. Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, Mabe SK, Martinu T, Welty-Wolf KE, vd. Six-Minute-Walk Distance and Accelerometry Predict Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc*. Mart 2015;12(3):349-56.
63. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *European Respiratory Journal*. 01 Ocak 2004;23(1):28-33.
64. Revill SM, Morgan MDL, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 01 Mart 1999;54(3):213-22.
65. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Haji T. Analysis of the Factors Related to Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Şubat 2003;167(4):544-9.
66. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397-415.

67. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, vd. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01 Kasım 2017;50(5):1700610.
68. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Mayıs 2019;199(10):1195-204.
69. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 03 Eylül 2015;10(9):e0136065.
70. Rossaki FM, Hurst JR, van Gemert F, Kirenga BJ, Williams S, Khoo EM, vd. Strategies for the prevention, diagnosis and treatment of COPD in low- and middle- income countries: the importance of primary care. *Expert Rev Respir Med*. 02 Aralık 2021;15(12):1563-77.
71. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 22 Temmuz 2002;2010(1).
72. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res*. 29 Aralık 2010;11(1):149.
73. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 15 Ekim 2013 [a.yer 22 Ocak 2023];(10).
74. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive

- pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 10 Ocak 2015 [a.yer 22 Ocak 2023];2017(3).
75. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, Hart L, Korducki L, De Salvo M, vd. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Temmuz 2014;697.
 76. Kemsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. Nisan 2013;26(2):256-64.
 77. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 04 Temmuz 2015;8(4):479-501.
 78. Montuschi P. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. Aralık 2006;1(4):409-23.
 79. Terry PD, Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Adv Ther*. 03 Mayıs 2020;37(5):1812-28.
 80. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 01 Eylül 2014;
 81. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. İçinde: Walters JA, editör. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [a.yer 28 Ocak 2023].

82. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. Mayıs 2011;163(1):53-67.
83. MacNee W, Calverley PMA. Chronic obstructive pulmonary disease . 7: Management of COPD. *Thorax*. Mart 2003;58(3):261-5.
84. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 20 Mayıs 2019;2020(3).
85. Cranston JM, Crockett A, Moss J, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 19 Ekim 2005;2008(4).
86. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. Mayıs 2020;166:105938.
87. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. Haziran 2015;3(6):435-42.
88. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, vd. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *New England Journal of Medicine*. 02 Temmuz 2020;383(1):35-48.
89. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, vd. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Aralık 2021;204(11):1251-8.

90. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, vd. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Şubat 2013;187(4):347-65.
91. O'Donnell DE. COPD exacerbation 3: Pathophysiology. *Thorax*. 01 Nisan 2006;61(4):354-61.
92. Ball P. Epidemiology and Treatment of Chronic Bronchitis and Its Exacerbations. *Chest*. Ağustos 1995;108(2):43S-52S.
93. Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, Hurst JR, Calverley PM, Vestbo J, vd. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res*. 2013;14(1):79.
94. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *European Respiratory Journal*. 01 Mart 2011;37(3):508-15.
95. Piquet J, Chavaillon JM, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *European Respiratory Journal*. Ekim 2013;42(4):946-55.
96. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, vd. Factors affecting mortality following emergency admission for chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 24 Aralık 2014;14(1):151.
97. Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, Wimmer BC, Peterson GM, Kinsman L, vd. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*. 30 Haziran 2020;29(156):190166.
98. Beeh KM, Burgel PR, Franssen FME, Lopez-Campos JL, Loukides S, Hurst JR, vd. How Do Dual Long-Acting Bronchodilators Prevent Exacerbations of Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Temmuz 2017;196(2):139-49.
99. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, vd. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *New England Journal of Medicine*. 03 Mayıs 2018;378(18):1671-80.
 100. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, vd. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *New England Journal of Medicine*. 02 Temmuz 2020;383(1):35-48.
 101. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, vd. Effect of Systemic Glucocorticoids on Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 24 Haziran 1999;340(25):1941-7.
 102. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, vd. Short-term vs Conventional Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*. 05 Haziran 2013;309(21):2223.
 103. Sethi S. Infectious Etiology of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest*. Mayıs 2000;117(5):380S-385S.
 104. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. Haziran 2000;117(6):1638-45.
 105. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. İçinde: Ram FS, editör. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [a.yer 04 Şubat 2023].
 106. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. Mart 2008;133(3):756-66.

107. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*. Aralık 2001;18(6):503-12.
108. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 18 Ekim 2010;341(oct18 2):c5462-c5462.
109. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, vd. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Mayıs 1994;149(5):1069-76.
110. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SEJ, Ward EM, Brown AM, vd. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *The Lancet [Internet]*. 19 Haziran 1993 [a.yer 05 Şubat 2023];341(8860):1555-7.
111. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, vd. Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 28 Eylül 1995;333(13):817-22.
112. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. Haziran 1995;151(6):1799-806.
113. Plant P, Owen J, Elliott M. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet [Internet]*. 03 Haziran 2000 [a.yer 05 Şubat 2023];355(9219):1931-5.

114. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud K v, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 13 Temmuz 2017 [a.yer 05 Şubat 2023];2017(7).
115. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, vd. Characteristics and Outcomes in Adult Patients Receiving Mechanical VentilationA 28-Day International Study. JAMA [Internet]. 16 Ocak 2002;287(3):345-55.
116. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, vd. Outcomes of Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the United States, 1998–2008. Am J Respir Crit Care Med. 15 Ocak 2012;185(2):152-9.
117. Gunen H. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. European Respiratory Journal. 01 Ağustos 2005;26(2):234-41.
118. Engel B, Schindler C, Leuppi JD, Rutishauser J. Predictors of re-exacerbation after an index exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the REDUCE randomised clinical trial. Swiss Med Wkly. 2017;147:w14439.
119. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, vd. Prevention of Acute Exacerbations of COPD. Chest. Nisan 2015;147(4):894-942.
120. Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. QJM. 01 Kasım 2010;103(11):817-29.
121. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Yaitanes A, Tabak YP. Validation of a Novel Risk Score for Severity of Illness in Acute Exacerbations of COPD. Chest. Kasım 2011;140(5):1177-83.
122. Shorr AF, Sun X, Johannes RS, Derby KG, Tabak YP. Predicting the need for mechanical ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary

- disease: Comparing the CURB-65 and BAP-65 scores. *J Crit Care*. Aralık 2012;27(6):564-70.
123. Stone PW, Minelli C, Feary J, Roberts CM, Quint JK, Hurst JR. "NEWS2" as an Objective Assessment of Hospitalised COPD Exacerbation Severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:763-72.
 124. Huang Q, He C, Xiong H, Shuai T, Zhang C, Zhang M, vd. DECAF score as a mortality predictor for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 30 Ekim 2020;10(10):e037923.
 125. Echevarria C, Steer J, Bourke SC. Comparison of early warning scores in patients with COPD exacerbation: DECAF and NEWS score. *Thorax*. Ekim 2019;74(10):941-6.
 126. Malik R, Sangwan V. Dyspnea, eosinopenia, consolidation, acidemia and atrial fibrillation score and BAP-65 score, tools for prediction of mortality in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A comparative pilot study. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. Ekim 2017;21(10):671-7.
 127. Gayaf M, Karadeniz G, Güldaval F, Polat G, Türk M. Which one is superior in predicting 30 and 90 days mortality after COPD exacerbation: DECAF, CURB-65, PSI, BAP-65, PLR, NLR. *Expert Rev Respir Med*. 03 Haziran 2021;15(6):845-51.
 128. Nafae R, Embarak S, Gad DM. Value of the DECAF score in predicting hospital mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease admitted to Zagazig University Hospitals, Egypt. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. Ocak 2015;64(1):35-40.
 129. Bansal A, Gaudet G. Predictors of mortality in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease using the dyspnea, eosinopenia, consolidation, acidemia and atrial fibrillation score. *Lung India*. 2020;37(1):19.

130. Omlor AJ, Trudzinski FC, Alqudrah M, Seiler F, Biertz F, Vogelmeier CF, vd. Time-updated resting heart rate predicts mortality in patients with COPD. *Clinical Research in Cardiology*. 16 Haziran 2020;109(6):776-86.
131. Engström G, Wollmer P, Hedblad B, Juul-Möller S, Valind S, Janzon L. Occurrence and Prognostic Significance of Ventricular Arrhythmia Is Related to Pulmonary Function. *Circulation*. 26 Haziran 2001;103(25):3086-91.
132. Warnier MJ, Rutten FH, de Boer A, Hoes AW, De Bruin ML. Resting Heart Rate Is a Risk Factor for Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, but Not for Exacerbations or Pneumonia. *PLoS One*. 26 Ağustos 2014;9(8):e105152.
133. Jensen MT, Marott JL, Lange P, Vestbo J, Schnohr P, Nielsen OW, vd. Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. *European Respiratory Journal*. Ağustos 2013;42(2):341-9.
134. Byrd JB, Newby DE, Anderson JA, Calverley PMA, Celli BR, Cowans NJ, vd. Blood pressure, heart rate, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the SUMMIT trial. *Eur Heart J*. 01 Eylül 2018;39(33):3128-34.
135. Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A, Toli K, Mantas I, Tzeis S, vd. Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. The RYTHMOS study. *Hellenic J Cardiol*. Mart 2012;53(2):118-26.
136. Zupanic E, Zivanovic I, Kalisnik JM, Avbelj V, Lainscak M. The Effect of 4-week Rehabilitation on Heart Rate Variability and QTc Interval in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 30 Aralık 2014;11(6):659-69.
137. Sarkar M, Rajta P, Khatana J. Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India*. 2015;32(2):142.

138. Jordan JG, Mann JR. Obesity and Mortality in Persons with Obstructive Lung Disease Using Data from the NHANES III. *South Med J*. Nisan 2010;103(4):323-30.
139. Lavie CJ, Schutter A De, Archer E, McAuley PA, Blair SN. Obesity and Prognosis in Chronic Diseases — Impact of Cardiorespiratory Fitness in the Obesity Paradox. *Curr Sports Med Rep*. 2014;13(4):240-5.
140. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* [Internet]. 2018;23(1):15-22.
141. Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, Mangoni AA, Zinellu E, Pirina P, vd. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives. *European Respiratory Review*. 31 Mart 2018;27(147):170113.
142. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *European Respiratory Journal*. Aralık 2014;44(6):1697-700.
143. Zysman M, Deslee G, Caillaud D, Chanez P, Escamilla R, Court-Fortune I, vd. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 03 Ağustos 2017;12:1819-24.
144. Rahimi-Rad MH, Asgari B, Hosseinzadeh N, Eishi A. Eosinopenia as a Marker of Outcome in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Maedica (Bucur)*. Mart 2015;10(1):10-3.
145. HOLLAND M, ALKHALIL M, CHANDROMOULI S, JANJUA A, BABORES M. Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. Ocak 2010;15(1):165-7.

146. Lonergan M, Dicker AJ, Crichton ML, Keir HR, Van Dyke MK, Mullerova H, vd. Blood neutrophil counts are associated with exacerbation frequency and mortality in COPD. *Respir Res.* 01 Aralık 2020;21(1):166.
147. Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* Ağustos 2017;Volume 12:2285-90.
148. Guo S. Logistic Regression Analysis of Clinical Characteristics for Differentiation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity. *Emerg Med Int.* 08 Şubat 2023;2023:1-8.
149. Lefrançois E, Looney MR. Platelet Biogenesis in the Lung Circulation. *Physiology.* 01 Kasım 2019;34(6):392-401.
150. Levine RF, Eldor A, Shoff PK, Kirwin S, Tenza D, Cramer EM. Circulating megakaryocytes: Delivery of large numbers of intact, mature megakaryocytes to the lungs. *Eur J Haematol.* 24 Nisan 2009;51(4):233-46.
151. Rahimi-Rad M, Soltani S, Rabieepour M, Rahimirad S. Thrombocytopenia as a marker of outcome in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Respir Med [Internet].* 2015;83(5):348-51.
152. Lopez-Delgado J, Rovira A, Esteve F, Rico N, Mañez M, Ballús N, vd. Thrombocytopenia as a mortality risk factor in acute respiratory failure in H1N1 influenza. *Swiss Med Wkly.* 18 Nisan 2013;
153. Le RJ, Larsen CM, Fenstad ER, McCully RB, Frantz RP, McGoon MD, vd. Thrombocytopenia independently predicts death in idiopathic PAH. *Heart & Lung.* Ocak 2019;48(1):34-8.
154. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, vd. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* Haziran 2020;18(6):1469-72.

155. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, vd. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. Haziran 2000;28(6):1871-6.
156. Clementi A, Virzì GM, Battaglia GG, Ronco C. Neurohormonal, Endocrine, and Immune Dysregulation and Inflammation in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med* [Internet]. 2019;9(5):265-73.
157. Kazory A. Emergence of Blood Urea Nitrogen as a Biomarker of Neurohormonal Activation in Heart Failure. *Am J Cardiol*. Eylül 2010;106(5):694-700.
158. Giri M, He L, Hu T, Puri A, Zheng X, Dai H, vd. Blood Urea Nitrogen Is Associated with In-Hospital Mortality in Critically Ill Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Propensity Score Matching Analysis. *J Clin Med*. 13 Kasım 2022;11(22):6709.
159. Chen L, Chen L, Zheng H, Wu S, Wang S. The association of blood urea nitrogen levels upon emergency admission with mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 21 Ocak 2021;18:147997312110600.
160. Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Ağustos 2017;Volume 12:2285-90.
161. Lu FY, Chen R, Li N, Sun XW, Zhou M, Li QY, vd. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Clinical Outcome of Severe Acute Exacerbation of COPD in Frequent Exacerbators. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Şubat 2021;Volume 16:341-9.
162. Teng F, Ye H, Xue T. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 28 Eylül 2018;13(9):e0204377.

163. Kumar P, Law S, Sriram KB. Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. Haziran 2017;9(6):1509-16.
164. Kurtipek E, Bekci TT, Kesli R, Sami SS, Terzi Y. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc*. Aralık 2015;65(12):1283-7.
165. İn E. The Importance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turk Thorac J*. 10 Haziran 2016;17(2):41-6.
166. Bilir B, Altıntaş N, Aydın M, Oran M, Özsu S, Tutar Ü. The Predictive Role of Neutrophil to Lymphocyte ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Electronic Journal of General Medicine*. 06 Nisan 2016;13(2).
167. Wang H, Yang T, Yu X, Chen Z, Ran Y, Wang J, vd. Risk Factors for Length of Hospital Stay in Acute Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Int J Gen Med*. Mart 2022;Volume 15:3447-58.
168. Zidan MH, Rabie AK, Megahed MM, Abdel-Khaleq MY. The usefulness of the DECAF score in predicting hospital mortality in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. Ocak 2015;64(1):75-80.
169. Yadavilli RK, Shah N, Craig C, Collier L. Does higher DECAF score increase length of hospital stay in acute exacerbation of COPD? *European Respiratory Journal* [Internet]. 01 Eylül 2016;48(suppl 60):PA3437.
170. Tabet R, Ardo C, Makhoul P, Hosry V. Application of Bap-65: a new score for risk stratification in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Respir Dis Care*. 2016;2(1):1247-2472.

171. Zhang Q, Liu JX, Bai JS, Wang JM, Fu AS, Liu RX, vd. D-Dimer and Procalcitonin Improve the Sensitivity of BAP-65 Score in Predicting AECOPD Patients Admission to ICU. Clin Lab [Internet]. 2023;69(2).
172. Stone PW, Minelli C, Feary J, Roberts CM, Quint JK, Hurst JR. "NEWS2" as an Objective Assessment of Hospitalised COPD Exacerbation Severity. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 31 Aralık 2022;17:763-72.
173. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, del Pozo Vegas C, Sánchez-Soberón I, Delgado-Benito JF, Martín-Conty JL, vd. Can the prehospital National Early Warning Score 2 identify patients at risk of in-hospital early mortality? A prospective, multicenter cohort study. Heart & Lung. Eylül 2020;49(5):585-91.
174. Forster S, McKeever T, Shaw D. Analysis of NEWS2 trend to predict risk of death in COPD. European Respiratory Journal [Internet]. 07 Eylül 2020;56(suppl 64):111.
175. Parras AMV, López ML, Chica GP, Bautista CL. Prediction of non-invasive mechanical ventilation need with the use of BAP-65, DECAF and CURB-65 scales in a retrospective cohort. European Respiratory Journal [Internet]. 01 Eylül 2017;50(suppl 61):PA2170.
176. Memon MA, Faryal S, Brohi N, Kumar B. Role of the DECAF Score in Predicting In-hospital Mortality in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Cureus. 04 Haziran 2019;
177. Brink A, Alsma J, Verdonschot RJCG, Rood PPM, Zietse R, Lingsma HF, vd. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. PLoS One. 25 Ocak 2019;14(1):e0211133.

