

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOAH ALEVLENME İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA
DECAF SKORU VE PROKALSİTONİN DÜZEYİNİN
MORTALİTE VE KÖTÜ SONLANIMI ÖNGÖRMEDEKİ ETKİNLİKLERİNİN
KIYASLANMASI

DR. GÜLCAN CANDEMİR ERGENE

ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOAH ALEVLENME İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA
DECAF SKORU VE PROKALSİTONİN DÜZEYİNİN
MORTALİTE VE KÖTÜ SONLANIMI ÖNGÖRMEDEKİ ETKİNLİKLERİNİN
KIYASLANMASI

DR. GÜLCAN CANDEMİR ERGENE

ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ
TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NURETTİN ÖZGÜR DOĞAN
13/01/2022 , KÜ GOKAEK-2022/01.21

2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iv
KISALTIMA DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
ÇİZİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Giriş ve Tanım	2
2.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji.....	3
2.4. Klinik Özellikler ve Değerlendirme.....	5
2.4.1. Hastanın Öyküsü	5
2.4.2. Fizik Muayene	8
2.4.3. Spirometri	9
2.5. Ayırıcı Tanılar	10
2.6. Yönetim ve Tedavi.....	10
2.6.1. Farmakolojik tedavi.....	11
2.6.1.1. Bronkodilatörler.....	11
2.6.1.1.1. Beta-2 Agonistler	11
2.6.1.1.2. Antimuskarinik İlaçlar	12
2.6.1.1.3. Metilksantinler	12
2.6.1.2. Kortikosteroidler	13
2.6.1.3. Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri.....	13
2.6.1.4. Mukolitik ve antioksidan ajanlar	14
2.6.1.5. Antibiyotikler.....	14
2.6.2. Non-farmakolojik tedaviler.....	14
2.7. KOAH Alevlenmesi.....	15
2.7.1. Tanı.....	15
2.7.2. Etiyoloji	16
2.7.3. Ayırıcı Tanı	16
2.7.4. Klinik Özellikler ve Değerlendirme.....	17
2.7.5. Yönetim ve Tedavi.....	17
2.7.5.1. Farmakolojik Tedavi	20
2.7.5.1.1. Bronkodilatörler.....	20
2.7.5.1.2. Kortikosteroidler	20
2.7.5.1.3. Antibiyotikler.....	21
2.7.5.2. Solunum Desteği.....	21

2.7.5.2.1.	Oksijen Tedavisi	21
2.7.5.2.2.	Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon	22
2.7.5.2.3.	İnvaziv Mekanik Ventilasyon.....	22
2.7.5.2.4.	Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi.....	23
2.7.6.	Taburculuk ve Yatış.....	23
2.7.6.1.	Acil Servisten Eve Taburculuk ve Takip	24
2.7.6.2.	Hastane ve Yoğun Bakıma Yatış Kriterleri.....	24
2.7.7.	Prognostik Belirteçler	25
2.7.7.1.	Biyobelirteçler	25
2.7.7.1.1.	C-reaktif protein (CRP).....	25
2.7.7.1.2.	Prokalsitonin (PCT).....	26
2.7.7.1.3.	Diğer Biyobelirteçler.....	27
2.7.7.2.	Risk Değerlendirme Araçları	27
2.7.7.2.1.	BODE Skorlaması	28
2.7.7.2.2.	BAP-65 Skorlaması	29
2.7.7.2.3.	ADO Skoru	30
2.7.7.2.4.	Ottawa KOAH Risk Skoru.....	31
2.7.7.2.5.	DECAF Skoru.....	32
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1.	Araştırma Dizaynı.....	34
3.2.	Araştırma Düzeni ve Popülasyonu	34
3.2.1.	Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri.....	34
3.2.2.	Araştırmadan Dışlama Kriterleri.....	34
3.3.	Araştırma Protokolü.....	35
3.4.	Sonlanım Ölçütleri	36
3.5.	Örneklem Büyüklüğü Analizi	36
3.6.	İstatistiksel Analiz	37
4.	BULGULAR	38
5.	TARTIŞMA	48
6.	KISITLILIKLAR.....	55
7.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
8.	ÖZET.....	57
9.	İNGİLİZCE ÖZET	58
10.	EK.....	59
10.1	Olgu Rapor Formu.....	59
11.	KAYNAKLAR.....	61

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık sürecim boyunca hem hekimlik bilgi ve tecrübeleri ile hem de tezimi yazdığım zorlu süreç boyunca tüm sorunlarımda her zaman desteğini hissettiğim danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN'a,

Kocaeli Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda bana kazandırmış oldukları tüm hekimlik bilgileri, tecrübeler ve deneyimler için her birine ayrı ayrı minnettar olduğum hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat PEKDEMİR'e, Sayın Prof. Dr. Serkan YILMAZ'a, Sayın Prof. Dr. Elif YAKA'ya ve Sayın Doç. Dr. İbrahim Ulaş ÖZTURAN'a,

Pandemi sürecinde bana evini açan, önce kıdemlim, sonrasında canım ev arkadaşım ve daha sonrasında baş nedimem olan sevgili meslektaşım Dr. Tuğçe ERGÜL'e,

Asistanlığım süresi boyunca tüm nöbetlerimde ve mesailerimde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel ekibine,

Her gün umutla uyanmamı sağlayan, hayatıma en güzel sıfatı ekleyen, neşe palamudum, canım kızım Güneş ERGENE'ye

Birlikte büyüdüğüm, her zaman sevgisini ve desteğini hissettiğim sevgili eşim Orhan ERGENE'ye,

Çocukluğuma dair ilk hatırladığım anımın başkahramanı, ilk ve en yakın arkadaşım, sevgili meslektaşım Dr. Gizem CANDEMİR'e,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, benim üzerimdeki emeklerinin yanında kızıma da aynı özveri ve sevgi ile bakan canım anneme ve canım babama,

Tüm kalbimle teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Gülcan CANDEMİR ERGENE

KISALTMA DİZİNİ

ADO : Yaş, Dispne, Hava yolu obstrüksiyonu

APACHE : Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

BAP-65 : BUN, Mental durum değişikliği, Nabız, Yaş

BİPAP : Bilevel Pozitif Hava yolu Basıncı [*Bilevel Positive Airway Pressure*]

BMI : Vücut Kitle İndeksi

BODE : Vücut kitle indeksi, Hava yolu obstrüksiyonu, Dispne, Egzersiz kapasitesi indeksi

BOLD : Obstrüktif Akciğer Hastalıklarının Yüğü [*The Burden of Obstructive Lung Diseases*]

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BUN : Kan Üre Azotu

CABG : Koroner Arter Bypass Greft

CAT : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları Değerlendirme Testi

CRP : C-Reaktif Protein

CURB-65 : Konfüzyon, Üre, Solunum sayısı, Kan basıncı, Yaş >65

DECAF : Dispne, Eozinopeni, Konsolidasyon, Asidemi, Atrial fibrilasyon

DM : Diabetes Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EAA : Eğri Altındaki Alan

EKG : Elektrokardiyografi

eMRCD : Genişletilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi [*Extended Medical Research Council Dyspnoea Score*]

FEV1 : Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim

FiO2 : Solunan Havadaki Oksijen Yüzdesi

FVC : Zorlu Vital Kapasite

GA : Güven Aralığı

GKS : Glasgow Koma Skalası

GOLD : KOAH için Global Girişim Programı [*Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease*]

HT : Hipertansiyon

ICD : Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması [*International Classification of Diseases*]

IMV : İnvaziv Mekanik Ventilasyon

IQR : Çeyrekler Aralığı [*InterQuartile Range*]

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

mMRC : Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi [*Modified British Medical Research Council*]

NIMV : Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

NLR : Negatif Olabilirlik Oranı [*Negative Likelihood Ratio*]

NPV : Negatif Öngörme Değeri [*Negative Predictive Value*]

O2 : Oksijen

ÖDİ : Ölçülü Doz İnhaler

PAAC : Postero-Anterior Akciğer Grafisi

PaCO2 : Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

PaO2 : Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PCT : Prokalsitonin

PLR : Pozitif Olabilirlik Oranı [*Positive Likelihood Ratio*]

PPV : Pozitif Öngörme Değeri [*Positive Predictive Value*]

proBNP : N-Terminal Pro-B-Typ Natriüretik Peptid

SD : Standart Sapma [*Standard Deviation*]

SFT : Solunum Fonksiyon Testi

SpO2 : Oksijen Satürasyonu

SVO : Serebro Vasküler Olay

YANO : Yüksek Akımlı Nazal Oksijen

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Modifiye MRC Dispne Skalası.....	7
Çizelge 2. KOAH Değerlendirme Testi	7
Çizelge 3. KOAH'ta Hava Akımı Obstrüksiyonunun Şiddeti Belirlenmesi	9
Çizelge 4. KOAH Alevlenme Tanımı.....	16
Çizelge 5. Alevlenme Şiddeti Sınıflaması	19
Çizelge 6. NIMV Endikasyonları	22
Çizelge 7. IMV Endikasyonları.....	23
Çizelge 8. KOAH Alevlenmelerindeki Potansiyel Yatış Endikasyonları	24
Çizelge 9. KOAH Alevlenmelerindeki Yoğun Bakım Ünitesine Kabul Endikasyonları .	25
Çizelge 10. BODE Skorlaması.....	28
Çizelge 11. BAP-65 Skoru.....	29
Çizelge 12. Orijinal ve güncellenmiş ADO skoru	30
Çizelge 13. Ottawa KOAH Risk Skoru	31
Çizelge 14. DECAF Skoru	33
Çizelge 15. Hasta Gruplarına Ait Temel Demografik Veriler	39
Çizelge 16. Hastaların Başvuru Vital Bulguları	40
Çizelge 17. Hastaların Başvuru Semptomları ve Fizik Muayene Bulguları	41
Çizelge 18. Hastaların Laboratuvar Sonuçları ve Akciğer Grafisi/ Bilgisayarlı Toraks Tomografi Sonuçları	42
Çizelge 19. Mortalite İçin Farklı Kesim Değerlerinde Prognostik Değişkenler	45
Çizelge 20. Hasta Gruplarına Ait Mortalite Dışı Sonlanım Değişkenleri	46
Çizelge 21. Mortalite Dışı 30 Günlük Sonlanımlara Göre Skorların Prognostik Performanslarının Değerlendirilmesi.....	47

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1. Araştırma Akış Şeması	38
Çizim 2. Hastalara İndeks Başvuru Sonrasında Antibiyotik Tedavi Başlanma Durumu	43
Çizim 3. Taburculuk Ya Da Hastanede Yatış Sırasında Tedavide Kullanılan Antibiyotikler.....	43
Çizim 4. Hastaların DECAF Skorlarının Dağılımı	44
Çizim 5. Mortalite İçin DECAF skoru ve Prokalsitonin ROC eğrileri	44
Çizim 6. Mortalite Dışı 30 Günlük Sonlanımlar İçin DECAF skoru ve Prokalsitonin ROC eğrileri.....	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara maruz kalma ile oluşan, konakçı özelliklerinden etkilenen, ilerleyici, kalıcı, hava akımı obstrüksiyonuna neden olan hava yollarındaki ve/veya alveollerde anormalliklere bağlı olarak kronik solunum semptomları ile karakterize bir akciğer hastalığıdır.¹

KOAH, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya üzerinde toplam ölümlerin %6'sından sorumludur ve üçüncü önde gelen ölüm nedenidir.² Ülkemiz ile ilişkili verilere bakıldığında ise KOAH en sık mortalite nedeni olarak dördüncü hastalıktır.^{3,4}

Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu 2022 Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre; KOAH Türkiye'de görülen toplam ölümlerin %4'ünden sorumludur, son 12 ay içinde 15 yaşından büyük kişilerin %6,5'ini etkilemiştir, KOAH'a bağlı kaybedilen yaşam yılı ise 2002'ye göre 2022 yılında %53,8 artmıştır.⁵

KOAH, artan ekonomik ve sosyal bir yük ile dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Küresel nüfusun yaşlanması ve risk faktörlerine maruziyetin artması nedeniyle ileriki senelerde KOAH'ın halk sağlığı üzerindeki etkisinin artarak devam edeceği öngörülmektedir.⁶⁻⁸

KOAH alevlenmeler ile seyreden, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Alevlenmeler hastalığın seyrini değiştirip hastane başvurusunu ve yatışını arttırmaktadır.¹

KOAH alevlenmesi ile başvuran bir hastada prognozu öngörmek amacıyla komorbid hastalıklar, biyobelirteçler ve bunlardan türetilmiş olan skorlama sistemleri bulunmaktadır.⁹ DECAF skoru KOAH akut alevlenme başvuran hastalarda, klinik ve laboratuvar bilgileri kullanarak hastane içi mortaliteyi öngören prognostik bir araçtır.^{10,11} Buna benzer şekilde, KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda prognostik değerlendirme açısından prokalsitonin de ön plana çıkan biyobelirteçlerdendir.⁹

Biz bu çalışmada DECAF skoru ve prokalsitonin düzeyinin, 30 gün içinde herhangi bir nedene bağlı mortalite, hastane yatışı, yoğun bakım yatışı ve acil servis başvurusu gibi sonlanımlar açısından etkinliklerini ve birbirlerine üstünlüklerini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş ve Tanım

KOAH, hava yolu ya da alveollerdeki anormalliklerden kaynaklı, nefes darlığı, öksürük, balgam gibi kronik solunum semptomları ile karakterize, persistan ve sıklıkla progresif hava akımı obstrüksiyonu ile seyreden heterojen bir durumdur.¹²

KOAH, bireyin yaşamı boyunca akciğerlere zarar verebilen ve/veya normal gelişim/yaşlanma süreçlerini değiştirebilen gen ve çevre etkileşimlerinden kaynaklanır. KOAH'a neden olan temel çevresel maruziyetler; sigara ve evdeki ve dış ortamdaki hava kirliliğinden kaynaklanan zehirli parçacık ve gazların solunmasıdır.¹³

Nefes darlığı, kronik öksürük, balgam çıkarma, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları öyküsü ve/veya hastalık için risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan herhangi bir hastada KOAH tanısı düşünülmelidir. Semptomlar günler yıllar içinde progresif olarak gelişebilir, günden güne değişiklik gösterebilir ve hava akımı kısıtlılığı gelişmesinden yıllar önce ortaya çıkabilir.¹

KOAH tanısı düşünülen bir hastada klinik tanıyı netleştirmek için spirometri uygulanmaktadır. Spirometri, soluk alıp verme döngüsünde oluşan akım ya da volüm değişikliklerinin zamanın türevi olarak ölçülmesi esasına dayanan en yaygın kullanılan solunum fonksiyon testidir.¹⁴ Hava akımındaki kısıtlanmayı gösteren, non-invaziv, kolayca bulunabilen ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Bronkodilatör sonrası yapılan spirometride $FEV_1/FVC < 0,7$ varlığını gösteren spirometri ölçümü KOAH tanısını doğrular.¹

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (*Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*), tüm dünyada KOAH farkındalığını arttırmak hastalığın risk faktörleri, tanı, değerlendirme ve tedavisi ile hastalıktan korunmaya yönelik yaklaşımları oluşturmak için bir araya gelmiş akademisyenlerden oluşan bir uluslararası kuruluştur. İlk GOLD kılavuzunu 2001 yılında yayınlamıştır ve düzenli aralıklarla KOAH'ta güncel stratejileri içeren kılavuzlar yayınlanmaktadır.¹⁵

2.2. Epidemiyoloji

KOAH günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur.¹ KOAH prevalansı, morbidite ve mortalite ülkelere göre değişir.^{16,17}

KOAH prevalansının mevcut verileri, tanı kriterleri, tanıda sadece spirometrinin kullanılması ve analitik yaklaşımdaki farklılıklar nedeniyle büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir.^{6,18}

1990-2004 yılları arasında 28 ülkede yapılan çalışmaları inceleyen bir meta-analizde, KOAH prevalansının sigara içenlerde ve eski sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere kıyasla, 40 yaş ve üstü olanlarda 40 yaş altındakilere kıyasla ve erkeklerde kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁹⁻²¹ Gelişmekte olan ülkelerde sigara kullanımı yaygınlığının artması ve yüksek gelirli ülkelerde yaşlanan nüfusla birlikte KOAH prevalansının artması beklenmektedir.²²

Dünya Sağlık Örgütü Küresel Hastalık Yüğü veri tabanının analizleri, 2001-2019 yılları arasında Avrupa Birliği'ndeki bazı ülkelerde KOAH prevalansının erkeklerde azalırken, kadınlarda genel bir artış olduğunu göstermektedir.²³

The Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD) programı, 40 yaş ve üzeri kişilerde küresel olarak KOAH prevalansını ve risklerini değerlendirmek için bronkodilatör öncesi ve sonrası spirometri ölçümü içeren standartlaştırılmış metodoloji kullanılan bir çalışmadır. BOLD çalışmasında hiç sigara içmeyenlerde KOAH prevalansı %3-11 olarak bildirilmiştir. BOLD çalışması genel KOAH prevalansını %8,5 olarak bildirilirken; erkekler için %11,8 ve kadınlar için %8,5 olarak bildirilmiştir. BOLD ve diğer büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalara dayanarak, küresel KOAH prevalansının %10,3 olduğu tahmin edilmektedir.²⁴⁻²⁶

DSÖ'nün 2020 yılında yayınlanan verilerine göre KOAH'a bağlı ölüm sayısı yaklaşık 1,3 milyondur. KOAH'a bağlı ölümler tüm gelir grupları arasında ilk beşte yer almaktayken, diğer gelir gruplarına kıyasla düşük gelirli ülkelerde özellikle nadirdir.²

Sağlık Bakanlığı'nın 2022'de yayınladığı verilere göre Türkiye'deki ölümlerin %14'ü solunum sistemi hastalıklarından ve bunların %4'ü KOAH'tan kaynaklanmaktadır. Ülkemizde KOAH'a bağlı ölümler erkek cinsiyette daha fazladır.⁵

2.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji

KOAH, bireyin yaşamı boyunca meydana gelen genetik ve çevresel etkileşimlerine bağlı olarak akciğerlerin zarar görmesi veya normal gelişim ve yaşlanma süreçlerinin değişmesinden kaynaklanır.¹³ KOAH etiyolojisinde yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum,

akciğer büyüme ve gelişmesi, zararlı gazlara maruziyet, hava yolu aşırı duyarlılığı, kronik bronşit ve enfeksiyonlar rol almaktadır.¹

Sigara kullanımı KOAH için en önemli çevresel risk faktörüdür, ancak ağır sigara içicisi olan bireylerin bile %50'sinden azında KOAH gelişmektedir.^{27,28} Diğer tütün türleri (pipo, puro, nargile)^{29,30} ve esrar³¹ kullanımı ve bu ürünlerin çevresel tütün dumanına pasif maruz kalma da solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine katkıda bulunabilir.^{32,33}

Organik ve inorganik tozlar, kimyasal ajanlar ve dumanlar dahil olmak üzere mesleki maruziyetler KOAH için önemi yeterince fark edilmemiş çevresel risk faktörüdür.^{34,35} Ozon, nitrojen veya kükürt oksitler, ağır metaller ve diğer sera gazlarından oluşan hava kirliliği dünya çapında KOAH'ın önemli bir nedenidir ve hiç sigara içmeyenlerde hava kirliliği KOAH için bilinen başlıca risk faktörüdür.³⁶

KOAH için en iyi belgelenmiş genetik risk faktörü, SERPINA1 genindeki mutasyonlar ve serin proteazların önemli bir dolaşım inhibitörü olan alfa-1 antitripsin kalıtsal eksikliğidir.^{37,38} Bunun dışında matris metalloproteinaz 12 (MMP-12), glutatyon S-transferaz, alfa-nikotinik asetilkolin reseptörü ve kirpi etkileşimli proteini (HIP) kodlayan genler de dahil olmak üzere yüzlerce genetik varyant, azalmış akciğer fonksiyonu ve KOAH riski ile ilişkilendirilmiştir ancak bu genlerin doğrudan KOAH'tan sorumlu olup olmadığı belirsizdir.^{39,40}

KOAH'lı hastalarda patolojik değişiklikler hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner vasküler yapılarda olabilir. Bu patolojik değişiklikler, hava akımı obstrüksiyonunun şiddetiyle artan ve sigarayı bıraktıktan sonra da devam edebilen inflamatuvar ve yapısal değişiklikleri içermektedir.⁴¹

KOAH'ta hava yolu obstrüksiyonu, küçük hava yolu hastalığı ve parankimal yıkımın karışımından kaynaklanır. Kronik inflamasyon sonucunda yapısal değişiklikler, küçük hava yollarının daralması, küçük hava yollarında luminal eksüdatlar ve akciğer parankiminde hasar oluşur, bu da küçük hava yollarına alveolar bağlantıların kaybına yol açar ve akciğer elastik geri çekilmesini azaltır.⁴² Küçük hava yollarının kaybı da hava akımı obstrüksiyonuna ve mukosilyer fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. Tüm bu değişiklikler zorlu ekspirasyon sırasında akciğerlerin boşalmasını sınırlar, FEV1'i ve FEV1/FVC oranını azaltır ve KOAH karakteristiği olarak gaz sıkışması ve hava akımında kısıtlılık gelişimine katkıda bulunur.⁴³

KOAH'lı hastalarda hava yolları, alveoller ve pulmoner dolaşımdaki yapısal anormallikler normal ventilasyon-perfüzyon dağılımını değiştirir ve alveolar gaz değişimi bozulur.⁴⁴ Bu durum sonucunda hiperkapni olmadan veya hiperkapni ile birlikte farklı derecelerde arteriyel hipoksemi görülebilir.⁴⁵

KOAH hastalarında kronik bronşit yaygın bir durumdur ve ardışık iki yıl içinde, yılda en az üç ay süre ile öksürük ve düzenli balgam üretimi ve bu durumun bir başka nedenle açıklanamaması olarak tanımlanmaktadır.¹ Kronik bronşit, hava akımı sınırlaması ile kesin ilişkili değildir.⁴⁶ Öksürük ve balgam üretimi, büyük hava yollarındaki mukus üretimiyle ilişkilidir. Akciğer sağlığı etkili mukus temizliğine bağlıdır.^{47,48} Öksürük ve nefes darlığı, mukoza temizliğinin bozulmasının başlıca belirtileridir.^{49,50}

KOAH'lı hastaların çoğunda, sigara içme, yaşlanma ve hareketsizlik gibi risk faktörleriyle bağlantılı olan ve hastanın sağlık durumu ve sağkalımı üzerinde önemli bir etkiye sahip eşlik eden kronik komorbid hastalıklar bulunur.⁵¹ Hava akımı obstrüksiyonu ve özellikle hiperinflasyon kalp fonksiyonunu etkiler.⁵² Dolaşımdaki inflamatuvar mediyatörler kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, normositer anemi, diyabet ve metabolik sendrom gibi komorbiditeleri başlatabilir veya kötüleştirebilir.¹

2.4. Klinik Özellikler ve Değerlendirme

KOAH'lı hastalarda nefes darlığı, hırıltı, göğüste sıkışma, yorgunluk, aktivite sınırlaması, balgam üretimi olan veya olmayan öksürük şikayetleri vardır. KOAH'lı hastaların eşlik eden hastalıkları nedeniyle sağlık durumlarını ve prognozlarını etkileyebilir ve özel tedavi gerektirebilir. Bu semptomları gösteren ve KOAH risk faktörleri olan bireyler, altta yatan nedenlerin araştırılması için ayrıntılı öyküsü alınmalı ve muayene edilmelidir.¹

KOAH değerlendirmesinin amacı, tedaviye rehberlik etmek için hava akımı obstrüksiyonunun şiddetini, hastalığın hastanın genel sağlık durumu üzerindeki etkisini ve gelecekteki alevlenmeler, hastane yatışları veya ölüm gibi olayların riskini belirlemektir. Hastalarda eşlik eden komorbid hastalıklar dikkatlice değerlendirilmeli ve mevcut olduğunda uygun şekilde tedavi edilmelidir, çünkü bunlar hastanın sağlık durumunu, hastaneye yatışları ve mortaliteyi etkiler.¹

2.4.1. Hastanın Öyküsü

KOAH'ın en karakteristik semptomu kronik nefes darlığıdır. Öksürük ve balgam çıkarma hastaların yaklaşık %30'unda mevcuttur. Bu semptomlar zamanla değişebilmektedir ve hava akımı kısıtlanmasından yıllar öncesinde semptomlar gelişebilir. KOAH hava akımı kısıtlanması zemininde tanımlanmaktadır ancak pratikte genellikle semptomların etkisine göre tedavi kararı belirlenir.¹

KOAH ön tanısı düşünölen veya daha önceden tanı almış bir hastada tıbbi öykü alınırken;

- Hastanın sigara içmesi ve çevresel, mesleki maruziyetler gibi risk faktörlerine maruz kalması,
- Erken yaşam olayları (annenin gebeliği sırasında sigara içmesi, bebeklik döneminde pasif sigara içimine maruz kalma), çocukluk çağında solunum yolu enfeksiyonları, astım, alerji, sinüzit veya nazal polipler dahil olmak üzere geçmiş tıbbi öykü,
- Ailede KOAH veya diğer kronik solunum yolu hastalığı öyküsü,
- Semptom gelişim şekli (KOAH tipik olarak yetişkinlikte gelişir, hastalar artan nefes darlığı, daha sık veya uzun süren “kış soğuk algınlığı” yaşarlar),
- Solunum sıkıntısı nedeniyle alevlenme öyküsü veya daha önce hastaneye yatış öyküsü,
- Kalp hastalığı, osteoporoz, kas-iskelet sistemi bozuklukları, anksiyete ve depresyon gibi komorbid hastalıkların varlığı,
- Aktivitenin kısıtlanması, sosyo-ekonomik etki, depresyon veya anksiyete duyguları gibi hastalığın hastanın yaşamı üzerindeki etkileri,
- Hastaya sunulan sosyal ve aile desteği,
- Sigarayı bırakma başta olmak üzere risk faktörlerini azaltma olanakları sorgulanmalıdır.¹

Dispne, KOAH’ın önemli bir belirtisidir ve patogeneğinde birçok mekanizma rol oynar.^{53,54}

KOAH hastaları nefes darlığını tipik olarak; nefes alma çabasında artış hissi , göğüste ağırlık hissi, hava açlığı veya nefes nefese kalma olarak tanımlar. Dispneyi tanımlamak için kullanılan terimler hem bireysel hem de kültürel olarak farklılık gösterebilir.⁵⁵

Hava akımı obstrüksiyonunun ciddiyeti ile hastanın yaşadığı semptomlar veya sağlık durumlarındaki bozulma arasında yalnızca zayıf bir korelasyon vardır.^{56,57} Bu nedenle doğrulanmış anketler kullanılarak semptomların resmi olarak değerlendirilebilir.¹

KOAH’lı hastalarda sağlık durumlarını, semptomların şiddetini değerlendirmek için çeşitli anketler kullanılabilir. Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi [*Modified British Medical Research Council*] (mMRC) dispne skalası (**Çizelge 1**) hastalardaki nefes darlığı şikayetinin şiddetini değerlendirmek kullanılabilir. mMRC dispne skalası hastaların sağlık durumlarını iyi bir şekilde belirler⁵⁸ ve gelecekteki mortalite riskini öngörebildiği için semptomların değerlendirilmesi açısından yeterli kabul edilir.^{59,60}

Çizelge 1. Modifiye MRC Dispne Skalası

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

mMRC: Modified British Medical Research Council

KOAH Değerlendirme Testi (CAT), KOAH'lı hastalarda sağlık durumunu değerlendiren 8 maddelik, doğrulanmış çeviriler çok çeşitli dillerde versiyonu olan dünya çapında uygulanabilir bir ankettir. Skor 0 ile 40 arasında değişmektedir.⁶¹⁻⁶³ **Çizelge 2'**de KOAH değerlendirme testi gösterilmiştir.

Çizelge 2. KOAH Değerlendirme Testi

Hiç öksürmüyorum	1	2	3	4	5	Sürekli öksürüyorum	
Göğsümde hiç balgam (mukus) yok	1	2	3	4	5	Göğsüm tamamen balgam (mukus) ile dolu	
Göğsümde hiç sıkışma hissetmiyorum	1	2	3	4	5	Göğsümde çok sıkışma hissediyorum	
Yokuş veya bir kat merdiveni çıktığımda nefesim kesilmiyor	1	2	3	4	5	Yokuş veya bir kat merdiveni çıktığımda nefesim kesiliyor	
Evde herhangi bir aktivite yapmakla sınırlı değilim	1	2	3	4	5	Evde aktivite yapma konusunda çok kısıtlıyım	
Akciğer rahatsızlığıma rağmen evimden ayrılırken kendime güveniyorum	1	2	3	4	5	Akciğer rahatsızlığım nedeniyle evimden ayrılırken kendime hiç güvenmiyorum	
Rahat uyuyorum	1	2	3	4	5	Akciğer rahatsızlığım nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Çok fazla enerjim var	1	2	3	4	5	Hiç enerjim yok	
Toplam skor							

Kronik öksürük, genellikle KOAH'ın ilk semptomudur ve hastalar tarafından genellikle sigara kullanımı ve/veya çevresel maruziyete bağlı olduğu düşünülerek sıklıkla dikkate alınmaz. Öksürük başlangıçta aralıklı olabilir, ancak daha sonra her gün, sıklıkla gün boyu devam edebilir. Ayrıca bazı durumlarda öksürük olmadan da ciddi hava akımı obstrüksiyonu gelişebilir.⁶⁴

KOAH hastalarında kronik öksürüğe eşlik eden balgam da olabilir. Balgam miktarındaki artış, büyük hava yollarında mukus üretimi ile ilişkilidir.⁴⁸ Hastalar kültürel ve cinsiyet farklılıklarına bağlı bir alışkanlıkları nedeniyle balgam çıkarmak yerine balgamı yutabilirler, bu durum balgam üretiminin değerlendirilmesini zorlaştırabilir.⁶⁵

İnspiratuvar ve/veya ekspiratuvar hışıltı ve göğüste sıkışma günler arasında ve aynı gün içinde değişebilen semptomlardır. Göğüs sıkışması sıklıkla efordan kaynaklanır, lokalizasyonu kötüdür ve interkostal kasların izometrik kasılmasından kaynaklanabilir.¹

Yorgunluk KOAH'lı kişilerin yaşadığı en yaygın ve en rahatsız edici semptomlardan biridir. Hastalar bu durumu “genel yorgunluk” hissi veya “bitmişlik” hissi olarak tanımlarlar ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini ve yaşam kalitesini etkilemektedir.⁶⁶⁻⁶⁸

Ağır ve çok şiddetli KOAH hastalarında kilo kaybı, anoreksi ve kas kütlesi kaybı sık görülmektedir.⁶⁹⁻⁷¹ Depresyon ve/veya anksiyete semptomları, KOAH'ta sık görülmektedir. Bu durum artan alevlenme riski ve acil hastaneye yatışla ilişkilidir ve tıbbi öykü alınırken özel olarak sorgulanmalı ve tedavi edilmelidir.^{72,73}

2.4.2. Fizik Muayene

KOAH fizik muayene nadiren tanısaldır ve normal fizik muayene bulguları KOAH tanısını ekarte ettirmez. Genellikle akciğer fonksiyonunda anlamlı bir bozulma oluşana kadar hava akımı obstrüksiyonunun fiziksel belirtileri ortaya çıkmaz.¹

Fizik muayenede inspeksiyonda hastanın fiçi göğüs, kaşeksi, solunum sıkıntısı, takipne, yardımcı solunum kasları kullanımı, siyanoz gibi bulgular değerlendirilebilir. Palpasyonda göğüs kafesinin solunumla genişlemesinde kısıtlanma tespit edilebilir fakat değerlendirilmesi güçtür ve tanıya katkısı sınırlıdır. Kor pulmonale gelişmiş kişilerde ise alt ekstremitelerde gode bırakan ödem, hepato-juguler reflü, asit ve hepatomegali bulunabilir. Perküsyonda spesifik bir bulgu olmamakla birlikte özellikle amfizemli hastalarda hiperinflasyonun derecesine bağlı olarak sonöritede artma ve timpanik ses duyulabilir.^{74,75}

KOAH'ta hem hastalık şiddetini hem de tedaviye yanıtı değerlendirmede en önemli muayene yöntemi akciğer oskültasyonudur. Dinlemekle hiperinflasyonun derecesine bağlı

olarak solunum seslerinde azalma ve ekspiryumda uzama tespit edilebilir. KOAH'lı hastalarda hava akımı obstrüksiyonu varlığına bağlı ronküs duyulabilir, ancak ronküs duyulması KOAH için spesifik değildir.⁷⁵

2.4.3. Spirometri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) standart cihazlar kullanarak akciğer fonksiyonlarını ölçmeye yönelik yapılan, spirometre adı verilen cihazlarla ölçülen testlerdir. Spirometride hızlı ve derin bir inspirasyon sonrası, zorlu ve maksimum ekspirasyon ile çıkarılan hava hacmi olan zorlu vital kapasite (FVC) ve bunun ilk saniyesinde ekspire edilen hava hacmi (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim, FEV1) ölçülür ve bunların oranlamalarına bakılır.^{1,14}

SFT'de referans değerler, akciğer hastalığı öyküsü bulunmayan, sigara veya çevresel hava kirleticiler gibi risk faktörlerine maruziyeti bulunmayan veya çok düşük düzeyde maruziyeti olan sağlıklı bireylerden oluşan büyük araştırma gruplarından elde edilen ölçümlerin istatistiksel analizine dayanmaktadır.⁷⁶ Ölçümler yaş, boy, cinsiyet ve ırka dayalı referans değerler karşılaştırılarak değerlendirilir.⁷⁷ Ülkemiz için de Avrupa Solunum Derneği ve Avrupa Çelik ve Kömür Topluluğu tarafından 1993 yılında yayımlanan referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir.¹⁴

KOAH'lı hastalarda hem FEV1 hem de FVC düşer. Bronkodilatör sonrası yapılan spirometride $FEV1/FVC < 0,7$ varlığını gösteren spirometri ölçümü KOAH tanısını doğrular.¹ İyi sensitivitesine rağmen, zayıf spesifisitesi nedeniyle tek tanısal test olarak güvenilir bir şekilde kullanılamaz.^{78,79}

GOLD 2024 kılavuzunda KOAH'taki hava akımı obstrüksiyonu şiddeti değerlendirmesinde bronkodilatör sonrası ölçülen FEV1 değerinin kullanılması önerilmektedir. (Çizelge 3) FEV1 değerine göre yapılan evreleme hastalığın şiddetinden farklı olabilir.¹

Çizelge 3. KOAH'ta Hava Akımı Obstrüksiyonunun Şiddeti Belirlenmesi

FEV1 / FVC'nin 0,70'in altında olduğu hastalarda		
GOLD Evresi		Spirometrik Değerler
GOLD 1	Hafif	FEV1 beklenenin %80 ve üzerinde
GOLD 2	Orta	FEV1 beklenenin %50 ile %80 arasında
GOLD 3	Ağır	FEV1 beklenenin %30 ile %50 arasında
GOLD 4	Çok Ağır	FEV1 beklenenin %30'unun altında

2.5. Ayırıcı Tanılar

KOAH hastalarında nefes darlığı ile seyreden astım, kalp yetmezliği, bronşiektazi, tüberküloz, obliteratif bronşit, diffüz panbronşit gibi hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.¹ KOAH alevlenme ayırıcı tanısında ise pulmoner tromboemboli, spontan pnömotoraks, pnömoni, dekompanze kalp yetersizliği, disritmiler göz önünde bulundurulmalıdır.⁹

KOAH ve en çok ortak klinik özelliklere sahip gösteren astım ile ayırım iyi yapılmalıdır ancak mevcut görüntüleme ve fizyolojik test teknikleri kullanılarak net bir ayırım yapmak zordur. KOAH sigara kullanımı, çevresel veya mesleki maruziyet öyküsü gibi risk faktörleri olan, daha çok orta yaşlarda bulgu veren ve progresif semptomlara sahip bir hastalıktır. Astım ise genellikle alerji, rinit ve aile öyküsü olan, daha erken yaşta bulgu veren ve semptomları günlük değişkenlik gösteren, sabah erken saatlerde ve geceleri kötüleşen bir hastalıktır.¹

2.6. Yönetim ve Tedavi

KOAH yönetiminde tedavi hedefleri; semptomları tedavi etmek, egzersiz toleransını arttırmak, sağlık durumunu geliştirmek, hastalık gidişatını düzeltmek, alevlenmeleri önlemek ve tedavi etmek ve mortaliteyi azaltmaktır. Hastalarda tedaviyi yönlendirmek amacıyla havayolu obstrüksiyonunun ciddiyeti, semptomlar, alevlenme geçmişi, risk faktörlerine maruz kalma ve komorbid hastalıklar değerlendirilmelidir.¹

KOAH'ta farmakolojik tedavinin yanı sıra risk faktörlerine maruz kalmanın tanımlanması ve azaltılması yönetimde değerlendirilmelidir. Sigara kullanımı en sık karşılaşılan risk faktörüdür ve KOAH'lı hastaların %40'ı sigara içmektedir.⁸⁰ Sigara kullanımının bırakılması hastalığın doğal seyrini etkilemesi, günlük semptomları iyileştirir ve alevlenme sıklığını azaltması nedeniyle sigara içen tüm bireylerin sigarayı bırakması sürekli olarak teşvik edilmelidir. KOAH'lı hastalarda sigara bırakma tedavisi için en etkili tedavi danışmanlık ve farmakoterapinin bir kombinasyonudur. Farmakolojik tedavide uzun süreli sigarayı bırakmayı amaçlayan kontrol edici ilaçlar (nikotin bandı, bupropion ve vareniklin) ve akut yoksunluk semptomlarını hızla hafifleten ilaçlar (kısa etkili nikotin) kullanılabilir.⁸¹⁻⁸³

Hastalar mesleki tozlara, dumanlara ve gazlara, ev içi veya ev dışı hava kirliliğine maruziyetin azaltılması, etkin havalandırma, potansiyel tahriş edici maddelere sürekli maruz kalmaktan kaçınmaları konusunda bilgilendirilmelidir.¹

KOAH'lı hastalarda komorbid hastalıklar ve geçmiş bağışıklama durumları değerlendirilerek influenza, pnömokok, respiratuvar sinsityal virüs, zoster ve COVID-19 aşılı yapılması önerilmektedir.¹

2.6.1. Farmakolojik tedavi

KOAH'ın yönetiminde semptomlara ve gelecekteki alevlenme sıklığının ciddiyetine göre hastaya özgü tedavi planı belirlenir. Tedavi takibinde nefes darlığının devam etmesi, alevlenmelerin sıklığı, tedavinin etkisi ve olası yan etkiler değerlendirilmeli ve komorbiditeler yeniden değerlendirilmelidir.¹

KOAH'ta hastalığının doğal seyrinde FEV1 düşüşü görülmektedir. KOAH'ta farmakoterapinin zaman içinde FEV1 değişimi üzerinde bir etkisi olup olmadığını değerlendirmek için yapılmış çalışmalarda farmakoterapinin FEV1 düşüş oranını azaltabileceği kesin olarak gösterilememiştir.⁸⁴⁻⁸⁸

Farmakolojik tedavide temel olarak bronkodilatör etkili ilaçlar, kortikosteroidler ve antibiyotikler kullanılmaktadır. KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu inhale şekilde verilir. İnhalasyon tedavisinin optimizasyonu için inhaler cihazların uygun kullanımı çok önemlidir. Bunun için tedavide uygun cihazın seçilmesi, hasta eğitimi, inhaler kullanımının düzenli olarak kontrol edilmesi ve gerektiğinde eğitim ve cihazın hastaya uygun olarak güncellenmesi gerekmektedir.¹

2.6.1.1. Bronkodilatörler

Bronkodilatörler; hava yolu düz kas tonusunu azaltan, hava yollarını genişleten, FEV1'i arttırarak ve/veya diğer spirometrik değişkenleri değiştirerek etki gösteren ilaçlardır. Bronkodilatörler, istirahatte ve egzersiz sırasında dinamik hava hapsini azaltır ve efor kapasitesini artırır. Bronkodilatör tedavide doz-yanıt eğrileri, tüm bronkodilatör sınıfları ile doğru ilişkilidir. Bronkodilatör tedavide toksisite doz bağımlıdır.^{1,89}

KOAH'ta bronkodilatör ilaçlar çoğunlukla semptomları önlemek veya azaltmak için düzenli olarak verilir. İn hale bronkodilatörler, oral bronkodilatörlere göre tercih edilmektedir. Bronkodilatör tedavi kendi içlerinde ve diğer ilaçlarla kombine şekilde verilebilir. Kombinasyon tedavileri tekli veya çoklu inhaler tedavi şeklinde olabilir. Tekli kombine inhaler tedavi daha uygun ve daha etkilidir. Farklı mekanizmalara ve etki sürelerine sahip bronkodilatörler birleştirilerek bronkodilatasyonun etkinlik derecesi artırılabilir.¹

2.6.1.1.1. Beta-2 Agonistler

Beta-2 agonistler; siklik adenosin mono fosfatı (cAMP) artıran ve bronkokonstriksiyona karşı fonksiyonel bir antagonizma oluşturan beta-2 adrenerjik reseptörleri uyararak hava yolu düz kasının gevşemesini sağlayan ilaçlardır.¹

Kısa etkili beta-2 agonistlerin etkisi genellikle 4-6 saattir.^{90,91} Fenoterol, levalbuterol, salbutamol, terbutalin kısa etkili ajanlardandır. Kısa etkili beta-2 agonistlerin düzenli ve doğru kullanımı FEV1'i ve semptomları düzeltir.⁹²

Uzun etkili beta-2 agonistlerin etkisi 12 saat veya daha fazladır.⁹³ Salmeterol, formoterol, arformoterol, indakaterol, olodaterol uzun etkili ajanlardandır. Formoterol ve salmeterol, günde iki kez kullanılır ve FEV1 ve akciğer hacmini, nefes darlığını, alevlenme oranını ve hastaneye yatış sayısını iyileştirirler ancak mortalite veya akciğer fonksiyonunun iyileşmesi üzerinde hiçbir etkileri yoktur.⁹⁴ İndakaterol, nefes darlığını, genel durumunu ve alevlenme oranını iyileştirir.^{95,96} Olodaterol ve vilanterol, akciğer fonksiyonlarını ve semptomları iyileştirir.^{97,98}

Beta-2 agonistlerin yan etkileri arasında istirahat halinde sinüs taşikardisi, ritim bozuklukları, tremor mevcuttur.¹ Tiyazid grubu diüretikler ile kullanıldığında hipokalemiye neden olabilir⁹⁹, konjestif kalp yetmezliği hastalarında istirahatte oksijen ihtiyacını artırabilir.⁷⁵

2.6.1.1.2. Antimuskarinik İlaçlar

Antimuskarinik ilaçlar, asetilkolinin havayolu düz kasında eksprese edilen M3 muskarinik reseptörler üzerindeki bronkokonstriktör etkilerini bloke eder.¹⁰⁰

İpratropium ve oksitropium, kısa etkili antimuskarinikler ajanlardır ve vagal olarak indüklenen bronkokonstriksiyona neden olabilen inhibitör nöronal reseptör M2'yi de bloke eder.¹⁰¹

Tiotropium, aklidinyum ve glikopironyum bromür, uzun etkili antimuskarinikler ajanlardır ve M3 üzerine uzun süre bağlanarak bronkodilatör etkinin süresini uzatırlar.¹⁰⁰ Bu ilaçlar semptomları ve genel durumu iyileştirirler.^{100,102,103} Ayrıca pulmoner iyileşmeyi artırarak^{104,105} alevlenmeleri ve buna bağlı hastaneye yatışları azaltırlar.¹⁰²

İnhale antikolinergik ilaçların emilimi zayıftır ve sistemik yan etkiler sınırlıdır. En belirgin yan etkileri ağızda kuruluştur.^{100,106,107}

2.6.1.1.3. Metilksantinler

Ksantin türevleri seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitörleri olarak hareket edebilirler, ancak aynı zamanda bronkodilatör olmayan etkiye sahip oldukları bildirilen veriler mevcuttur.^{108,109} Stabil KOAH'ta plaseboya kıyasla orta düzeyde bir bronkodilatör etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır.¹¹⁰

Teofilin en yaygın kullanılan metilksantin türevidir, sitokrom P450 karışık fonksiyonlu oksidazlar tarafından metabolize edilir. Klirensi yaşa, birçok fizyolojik değişkene ve ilaçlara bağlı değişir.¹⁰⁸ KOAH'ta teofilinin etkinliğini gösteren tüm çalışmalar sürekli salınlı preparatlarla gerçekleştirilmiştir. KOAH'ta geleneksel, hatta yavaş salınan ksantin preparatları için etki süresine ilişkin veriler eksiktir.¹

Ksantin türevlerinin toksisiteleri doz bağımlıdır ve terapötik aralıkları dardır. Yan etki olarak atriyal ve ventriküler aritmiler, önceki epileptik öyküden bağımsız olarak nöbet görülebilir. Diğer yan etkiler arasında baş ağrısı, uykusuzluk, bulantı ve dispeptik yakınmalar ortaya çıkabilir.^{1,109,110}

2.6.1.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler inflamasyonu azaltma üzerindeki etkileri nedeniyle KOAH hastalarında sistemik veya inhaler formlarda kullanılabilirler.¹

Sistemik kortikosteroidlerin, hastanede yatan hastalarda ve acil servise akut alevlenme ile başvuran hastalarda akciğer fonksiyonunu ve nefes darlığını iyileştirdiği, tedavi başarısızlığını azalttığı ve nüks oranını azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹¹ Ancak oral glukokortikoidler KOAH'lı hastalarda kas güçsüzlüğü ve steroid miyopatisi gibi solunum yetmezliğine neden olabilecek birçok yan etkisi neden olabilir, bu nedenle kronik günlük tedavide uzun süreli kullanımı önerilmemektedir.¹¹²⁻¹¹⁴

İnhale kortikosteroidler ile tek başına düzenli tedavinin FEV1 düşüşü ve mortaliteyi değiştirmediği birçok çalışmada gösterilmiştir.¹¹⁵ İnhale kortikosteroidlerin uzun etkili bronkodilatör ile birlikte verilmesi akciğer fonksiyonunu ve sağlık durumunu iyileştirmede, alevlenmeleri azaltmada tek başına kullanımlarından daha etkilidir.^{116,117} İnhale kortikosteroidler ile düzenli tedavinin oral kandidiyazis, boğuk ses, pnömoni gelişme riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur.¹¹⁸⁻¹²⁰

2.6.1.3. Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri

Fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörleri, hücre içi siklik AMP'nin parçalanmasını inhibe ederek inflamasyonu azaltırlar.¹²¹ Roflumilast akciğer fonksiyonlarını iyileştirir ve orta-ciddi alevlenmeleri azaltır. En sık görülen yan etkileri ishal, mide bulantısı, iştah azalması, kilo kaybı, karın ağrısı, uyku bozukluğu ve baş ağrısıdır.^{122,123}

2.6.1.4. Mukolitik ve antioksidan ajanlar

Antioksidan mukolitikler KOAH'ta yalnızca seçilmiş hastalarda önerilir. Erdosteine, karbosisteine ve N-asetilsisteine gibi mukolitiklerle düzenli tedavi, seçilmiş popülasyonlarda alevlenme riskini azaltabilir ve sağlık durumunu orta derecede iyileştirebilir.¹²⁴⁻¹²⁷

2.6.1.5. Antibiyotikler

KOAH'ta profilaktik, sürekli antibiyotik kullanımının alevlenme sıklığı üzerinde fayda sağlamadığını gösteren çalışmalar mevcuttur¹²⁸⁻¹³⁰ ancak daha sonraki çalışmalar, bazı antibiyotiklerin düzenli kullanımının alevlenme oranını azaltabileceğini göstermiştir.^{131,132} Alevlenmeye yatkın hastalarda azitromisin (250 mg/gün veya haftada üç kez 500 mg) veya eritromisin (2x250 mg/gün) bir yıl boyunca düzenli kullanımının, rutin tedaviye kıyasla alevlenme riskini azalttığı gösterilmiştir.¹³³⁻¹³⁵ Azitromisin tedavisinde bakteriyel direnç artabilir, QTc aralığının uzaması ve işitme bozuklukları görülebilir.¹³³

2.6.2. Non-farmakolojik tedaviler

KOAH'ta hastaları sağlık davranışlarını olumlu bir şekilde uyarlamaları ve hastalıklarını daha iyi yönetme becerileri geliştirmeleri için motive etmek gereklidir. Buna göre tedavi kişiselleştirilmeli, öz-yönetim müdahalesi yapılandırılmalıdır.¹³⁶

KOAH hastalarında fiziksel aktivitenin kısıtlanması, yaşam kalitesinde düşmeye, hastaneye yatış ve ölüm oranlarının artmasına neden olur.^{34,137} KOAH semptomları olan ve alevlenme riski yüksek olan tüm hastalarda pulmoner rehabilitasyon endikedir.¹ Pulmoner rehabilitasyon, stabil hastalarda nefes darlığını, sağlık durumunu ve egzersiz toleransını iyileştirir, anksiyete ve depresyon semptomlarında azalmaya yol açar. Pulmoner rehabilitasyon, yakın zamanda alevlenme yaşayan hastaların hastaneye yatış süresini azaltır.^{138,139}

2.7. KOAH Alevlenmesi

2.7.1. Tanı

KOAH alevlenme ile ilgili ilk tanımlama 1987 yılında Anthonisen ve ark.'nın ortaya koydukları ampirik tanım ve sınıflamadır.¹⁴⁰

Anthonisen KOAH alevlenmeleri semptomlara göre üç gruba ayırmıştır:

- Tip 1: Dispne, balgam miktarı ve pürülansında artış
- Tip 2: Bu semptomlardan ikisinin bir arada bulunması
- Tip 3: Bu semptomlardan birisinin bulunması ve son 5 gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu, başka nedeni olmayan ateş, hışıltı artışı, öksürük artışı, solunum sayısı veya kalp hızında bazale göre %20 artıştan herhangi birinin eşlik etmesi

GOLD 2024 kılavuzunda Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Alevlenmesi (ECOPD), 14 gün içerisinde ortaya çıkan ve genellikle takipne ve/veya taşikardi eşlik edebilen ve artan dispne ve/veya öksürük ve balgam ile karakterize bir durum olarak tanımlanmıştır.¹⁴¹

GOLD kılavuzu alevlenme tanımı hem semptom hem de olay temelli tanımlamaları birleştirmektedir. GOLD 2024 kılavuzu KOAH alevlenmeleri ağırlığını şu şekilde derecelendirmektedir:

- Hafif alevlenmeler: Sadece kısa etkili beta agonistler yeterli
- Orta alevlenmeler: Kısa etkili beta agonist ve antibiyotik ve/veya oral kortikosteroid ihtiyacı
- Ağır alevlenmeler: Acil servis başvurusu veya hastaneye yatış gerekliliği, akut solunum yetmezliği ilişkili olabilir

Alevlenmelerin tanımlanması için KOAH kliniği ve alevlenme fenotipleri, kişiselleştirilmiş tedavi prensipleri gibi birçok kriteri göz önünde bulunduran ancak henüz valide edilmemiş yeni bir tanımlama da mevcuttur.^{142,143} Bu tanımlama için kriterler **Çizelge 4**'te özetlenmiştir.

Çizelge 4. KOAH Alevlenme Tanımı

- Dispne artışı ≥ 5 (0-10 arasında değişen vizüel analog skalada)
- Stabil dönemdeki oksijen satürasyonunda en az %4 düşme veya bazal değer yoksa oksijen (O₂) satürasyonunun %90'ın altında olması
- C-reaktif protein (CRP) ≥ 3 mg/dL
- Periferik kan nötrofilleri $\geq 9000/\text{mm}^3$ veya periferik kan eozinofillerinin %2'nin üzerinde olması
- Akciğer görüntülemesinde kalp yetmezliği, pnömotoraks, plevral efüzyon, pnömoni olmaması
- Klinik risk kuralları uygulanarak (gerekliyse d-dimer ve bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografiyle) pulmoner tromboembolinin; elektrokardiyografi (EKG), proBNP ve/veya ekokardiyografi ile kalp yetmezliğinin dışlanması

proBNP: N-Terminal Pro-B-Type Natriüretik Peptid

2.7.2. Etiyoloji

Alevlenmeler genellikle viral solunum yolu enfeksiyonları ile tetiklenir, ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve kirlilik ve ortam sıcaklığı gibi çevresel faktörler de bu olayları başlatabilir ve/veya şiddetlendirebilir.¹⁴⁴ Rinovirüs, KOAH alevlenme sırasında en sık izole edilen virüstür ve alevlenme başlangıcından sonra bir haftaya kadar tespit edilebilir.¹⁴⁴ Alevlenmeler viral enfeksiyonla ilişkili olduğunda genellikle daha şiddetlidir, daha uzun sürer ve kış aylarında görüldüğü gibi daha fazla hastaneye yatışa neden olur.¹⁴⁵

2.7.3. Ayırıcı Tanı

KOAH alevlenmenin başlıca semptomları özgül değildir. Bazı hastalarda ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklardan biri veya daha fazlası klinik tabloya katkıda bulunabilir ve hastalar bu duruma uygun şekilde değerlendirilmelidir.⁹

KOAH'lı hastalar dekompanse kalp yetmezliği, pnömoni, disritmiler, pnömotoraks, pulmoner emboli gibi hastalıklar açısından artmış risk altındadır ve bu durumlar KOAH alevlenmelerini taklit edebilir veya şiddetlendirebilir. Bu hastalarda alevlenmenin klasik belirtileri olmadan solunum semptomları kötüleşebilir ya da sadece nefes darlığı şeklinde ortaya çıkabilir.¹

KOAH alevlenmelerinin en sık nedenleri bakteriyel ve viral alt solunum sistemi enfeksiyonlarıdır. Bu hastalarda özellikle eşlik eden pnömoni tanınmalı ve hastalar buna uygun şekilde tedavi edilmelidir.⁹

2.7.4. Klinik Özellikler ve Değerlendirme

KOAH alevlenmeleri, artan hava yolu inflamasyonu, mukus sekresyonu ile birlikte hava hapsi ile seyreden komplike bir olaydır. Bu değişiklikler, alevlenmenin temel semptomu olan dispnenin gelişmesi ve şiddetinin artmasına katkıda bulunurken, diğer semptomlar arasında artmış öksürük, hırıltılı solunum ve balgam pürülansında artış görülebilir.^{145,146}

KOAH alevlenmesi esnasında semptomlar genellikle 7 ila 10 gün arasında sürer, ancak bazı alevlenmeler daha uzun sürebilir. Hastaların %20'sinde alevlenme öncesi durumlarına dönemedikleri gösterilmiştir.¹⁴⁷ KOAH alevlenmeleri hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur ve aynı zamanda alevlenmede iyileşme yavaşsa hastalığın ilerlemesi daha olasıdır.¹

Bazı KOAH hastaları sık alevlenmelere özellikle duyarlıdır. “Sık alevlenme fenotipi” GOLD raporlarında yılda iki veya daha fazla alevlenme olarak tanımlanır.¹ Bu hastaların daha az sıklıkta alevlenmeleri olan hastalara göre daha kötü sağlık durumlarına ve morbiditeye sahip oldukları gösterilmiştir. Sık alevlenme geçiren hastalarda nefes darlığı hissi, diğerlerine göre daha fazladır. Hastanın bir önceki yıl geçirdiği alevlenme sayısı, gelecekteki alevlenme sıklığının en güçlü öngörücüsüdür.¹⁴⁸

2.7.5. Yönetim ve Tedavi

KOAH alevlenme yönetiminde ana tedavi hedefi, mevcut alevlenmenin olumsuz etkisini en aza indirmek ve sonraki alevlenmelerin gelişmesini önlemektir. Alevlenmeler şiddetine ve altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak göre yatarak veya ayaktan tedavi edilebilir.¹ Alevlenmelerin %80'den fazlası kortikosteroid, bronkodilatör ve antibiyotikler ile ayaktan tedavi edilebilir.¹⁴⁹

KOAH alevlenme hastalarında en sık görülen semptomlar nefes darlığında artış, balgam miktarı ve pürülansında artış, uykuya meyil, üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili semptomlardır. Nefes darlığında artış, KOAH alevlenme olduğu düşünülen hastaların genellikle ana başvuru semptomudur. Bu hastalar acil serviste yüksek öncelikli triyaj kategorisine alınarak monitörize yataklarda değerlendirilmelidir.⁹

Hastanın ilk olarak vital bulguları (kan basıncı, nabız, periferik oksijen satürasyonu, solunum sayısı ve vücut ısısı) ölçülmeli, hasta sürekli monitörize edilmeli, kritik olgularda 14-18 French branül ile en az iki damar yolu açılmalı ve kısa öyküsü alınmalıdır.⁹

Hastalarda öncelikle acil havayolu yönetimini gerektirecek ağır solunum yetmezliği bulguları olup olmadığı değerlendirilmelidir. Hastanın ilk değerlendirme ve tedavisinde hemodinamik stabilitenin sağlanması, oksijenizasyon ve olası hiperkapni ile mücadele öncelikli değildir.⁹

KOAH alevlenme ile başvuran hastada vital bulgulara taşikardi, takipne ve oksijen saturasyonunda düşüklük görülebilir. Fizik muayenede akciğer ve kalp sesleri dinlenmeli, yardımcı solunum kas kullanımı, bilinç durumu, siyanoz, interkostal çekilme, juguler venöz dolgunluk, pretibial ödem, bacaklar arasında çap ve renk değişiklikleri değerlendirilmelidir. Akciğer oskültasyonunda solunum seslerinde azalma, ronküs, wheezing sık görülen anormal bulgulardır. Hastalarda hiperkapni nedeniyle uykuya meyil olurken, kritik olgularda ise hipoventilasyon görülebilir.⁹

KOAH alevlenmesindeki acil servis tedavi politikasında, hipokseminin giderilmesi, alevlenmenin yaşamı tehdit edip etmediğinin belirlenmesi, artmış solunum yükünün ve bozulmuş gaz değişiminin non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) gerektirip gerektirmediğinin belirlemek için kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Kapsamlı değerlendirme sonrasında hastanın yoğun bakım takibi, servis yatışı veya acil servis tedavisi sonrası taburculuğu planlanabilir.¹

KOAH alevlenmesinin klinik prezentasyonunun heterojen olması nedeniyle GOLD kılavuzu hastanede yatan hastalarda alevlenmenin şiddetinin hastanın klinik belirtilerine dayanarak sınıflandırmayı önermiştir.¹ Hastaneye yatırılan hastaların alevlenme şiddeti sınıflaması **Çizelge 5**'te gösterilmiştir.

Çizelge 5. Alevlenme Şiddeti Sınıflaması

• Solunum yetmezliği yok ○ Solunum hızı dakikada < 24 soluk ○ Kalp hızı dakikada < 95 atım ○ Aksesuar solunum kaslarının kullanılmaması ○ Mental durumda değişiklik olmaması ○ Venturi maskesi ile verilen %24-35 FiO₂ ek oksijen ile hipokseminin düzelmesi ○ PaCO₂'da artış olmaması • Akut solunum yetmezliği – yaşamı tehdit etmeyen ○ Solunum hızı dakikada > 24 soluk ○ Aksesuar solunum kasları kullanılıyor ○ Mental durumda değişiklik yok ○ Venturi maskesi ile verilen > %35 FiO₂ ek oksijen ile hipoksemi düzelmesi ○ Hiperkarbi (PaCO₂ başlangıca göre artmış veya 50-60 mmHg'ya yükselmiş) • Akut solunum yetmezliği – yaşamı tehdit eden: ○ Solunum hızı dakikada > 24 soluk, ○ Aksesuar solunum kaslarının kullanılması, ○ Mental durumda akut değişiklikler, ○ Venturi maskesi yoluyla ilave oksijenle düzelmeyen veya FiO₂ > %40 gerektiren hipoksemi, ○ Hiperkarbi (PaCO₂'nin başlangıca göre artması veya > 60 mmHg yükselmesi) veya asidoz varlığı (pH < 7,25).
--

FiO₂: Solunan Havadaki Oksijen Yüzdesi, PaCO₂: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

KOAH alevlenme ile başvuran hastada hastane ve acil serviste uygulanan tedavilerde hedef normal kan pH düzeyi hedeflenerek yeterli oksijenizasyonu sağlamak, havayolu obstrüksiyonu ve bronkospazmı azaltmaktır. Bu durumlar için oksijen tedavisi, bronkodilatörler, kortikosteroidler, antibiyotikler ve mekanik ventilasyon desteği sağlanır.¹

2.7.5.1. Farmakolojik Tedavi

KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda farmakolojik tedavide en sık kullanılan üç ilaç sınıfı bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir.¹

2.7.5.1.1. Bronkodilatörler

KOAH alevlenmesindeki nefes darlığının temel nedeni havayollarındaki inflamasyona bağlı oluşan bronkokonstrüksiyondur. Bu durumun tedavisinde havayolu düz kas kasılmasını inhibe ederek bronkodilatasyona neden olan kısa etkili beta-2 agonistler, kısa etkili antikolinergikler ve metilksantinler kullanılabilir.⁹

KOAH alevlenmesinde başlangıç tedavisinde kısa etkili inhale beta2-agonistlerin tek başına veya kısa etkili antikolinergiklerle kombinasyon halinde kullanılması önerilmektedir.^{150,151} Bu tedavi, özellikle ilk birkaç saat içinde, ölçülü doz inhaler (ÖDİ) kullanılarak her saat başı veya iki saatte bir uygulanmalı; hastanın durumuna göre sonrasında her 2-4 saatte bir kullanıma geçilmelidir. Bu yöntem, ilaçların doğrudan solunum yollarına ulaşmasını sağlayarak hızlı bir rahatlama sunar ve sistemik yan etkileri minimize eder.¹

KOAH alevlenmeleri sırasında kısa etkili bronkodilatör ilaçlar ÖDİ veya nebulizerle verilebilmektedir. ÖDİ cihazlarının kullanımının nebulizatör kullanımı ile eşit etkililiğe sahip olduğuna dair kanıtlara mevcuttur ancak birçok hastanın alevlenme durumunda uygun ÖDİ tekniğini kullanmakta zorlanması nedeniyle nebulizatör kullanımı tercih edilmektedir.¹⁵² Ayrıca hiperkapniye yol açma riski nedeniyle nebulizatör maskesinin oksijen kaynağına bağlanması yoluyla uygulanması önerilmemektedir.⁹

2.7.5.1.2. Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler KOAH alevlenmelerinde hastaların iyileşme süresini kısaltır, akciğer fonksiyonunu (FEV1) iyileştirir, oksijenizasyonu artırır, hastanede kalma kısaltır. Kortikosteroidlerin oral ile parenteral kullanımları arasında tedavi başarısızlığı, relaps veya mortalite açısından fark gösterilememiştir.¹¹¹

KOAH alevlenme tedavisinde oral prednizolon ile tedavi, intravenöz uygulamaya eşit derecede etkilidir ve tedavide günde 40 mg prednizolon 5 gün süreyle kullanımı önerilmektedir.^{1,153} Nebülize budesonidin tek başına kullanımının bazı hastalarda alevlenmelerin tedavisi için uygun bir alternatif olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^{154,155}

2.7.5.1.3. Antibiyotikler

Özellikle üç temel semptomu olan (dispne, balgam miktarı ve pürülansındaki artış), orta veya ağır KOAH alevlenmesi olan hastalara veya mekanik ventilasyon gerektiren durumlarda antibiyotik tedavisi önerilmektedir.^{1,156}

Önerilen tedavi süresi genellikle 5-7 gündür ve antibiyotik seçimi yerel bakteriyel direnç paternine göre yapılmalıdır. Başlangıç tedavisi olarak genellikle klavulanik asit içeren aminopenisilin, makrolid, tetrasiklin veya florokinolonlar tercih edilebilir.¹

GOLD stratejisinde hastanın belirttiği semptomlara dayanan antibiyotik tedavi başlanma kararının yaygın şekilde uygulanması, KOAH alevlenmelerinde aşırı antibiyotik kullanımına neden olabilir. Gereksiz antibiyotik reçete edilmesi tıbbi maliyetin, yan etkilerin ve antibiyotiklere karşı direncin artmasına neden olmaktadır. CRP, prokalsitonin gibi biyobelirteçler kılavuzluğunda antibiyotik kullanımı, KOAH alevlenmesi olan hastalarda zarara neden olmadan gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmayı sağlayabilir.⁹

2.7.5.2. Solunum Desteği

KOAH alevlenmelerinde solunum desteği; oksijen tedavisi, yüksek akımlı nazal oksijen ve mekanik ventilatör ile sağlanabilir.¹

2.7.5.2.1. Oksijen Tedavisi

KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda hipoksemi durumlarında yeterli oksijen uygulanması hayati önem taşır. Başlangıç tedavide satürasyon düzeyi %88-92 arasında olacak şekilde hedeflenmelidir. Oksijen tedavisi, venturi maskesi veya nazal kanül ile (1-2 L/dk) düşük akımda başlanmalı ve titre edilmelidir.⁹

Titre edilmeden uygulanan oksijen inhalasyon tedavisi hastanın prognozu için zararlı olabilecek karbondioksit retansiyonuna yol açabilir, bu nedenle rutin olarak yüksek miktarda oksijen tedavisi uygulanmamalı ve tedavi bireyselleştirilmelidir.^{157,158}

Nabız oksimetresi, oksijen satürasyonunu (SpO₂) non-invaziv bir şekilde ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir araçtır. Ancak, hastanın cilt tonu, ekstremit ısısı, periferik dolaşımın bozulması gibi faktörler nedeniyle nabız oksimetresinin doğruluğu konusunda bazı sınırlamalar bulunabilir.¹ Ek olarak oksijen satürasyonu $\leq$ %92 ise, nabız oksimetresi ve arteriyel kan gazı ile tespit edilen oksijen satürasyonu arasındaki korelasyonun bozulmaktadır.¹⁵⁹ Bu nedenlerle kritik durumlar ve solunum yetmezliği olan hastaların takibinde oksijenizasyon durumunu ve karbondioksit retansiyonunu daha doğru bir şekilde değerlendirebildiği için arteriyel kan gazı analizi tercih edilmelidir.¹

2.7.5.2.2. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV); nazal, oronazal, tam yüz maskesi gibi non-invaziv bir arayüz aracılığıyla iletilen pozitif basınçlı ventilasyon desteğidir. KOAH alevlenmesi, akut kardiyojenik pulmoner ödem ve immun sistemi baskılanmış kritik hastalarda gelişen akut solunum yetmezliğinin tedavisinde NIMV yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁶⁰

NIMV, inspiratuvar kas iş yükünü azaltır, atelektatik akciğer alanları azaltır, alveolar ventilasyonu artırır ve gaz alışverişine katkı sağlar, solunum sisteminin karbondioksite yanıtını artırır ve solunum merkezi duyarlılığı artır.¹

KOAH alevlenmesinde hastaların yaklaşık olarak %20'sinde hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmektedir¹⁶¹ ve bu hasta grubunda kontraendikasyonu bulunmayan tüm hastalarda öncelikli olarak NIMV uygulaması denenmelidir.¹ GOLD 2024 kılavuzunda belirtilen KOAH alevlenmesi sırasında NIMV endikasyonları **Çizelge 6**'da gösterilmiştir.

Çizelge 6. NIMV Endikasyonları

Aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

- Respiratuvar asidoz ($\text{PaCO}_2 \geq 6,0$ kPa veya 45 mmHg ve arteriyel $\text{pH} < 7,35$)
- Aksesuar solunum kaslarının kullanımı, paradoksal karın hareketi veya interkostal aralıkların retraksiyonu gibi solunum kas yorgunluğu, artmış solunum işi veya her ikisini düşündüren klinik belirtilerle birlikte şiddetli dispne
- Ek oksijen tedavisine rağmen devam eden hipoksemi

PaCO_2 : Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

2.7.5.2.3. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

KOAH alevlenmesinde ağır solunum yetmezliği tablosunda başvuran ve solunum arrestine gidebilecek hastalarda hava yolu güvenliğinin sağlanması için ilk seçenek entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyondur. Solunum yetmezliği bulgusu olmayan veya hafif solunum yetmezliği kliniği ile başvuran hastalarda öncelikli olarak NIMV ile solunum desteğine başlanması ve hasta takibinde klinik bulgular ve/veya kan gazı değerlendirmesinde düzelme olmaması durumunda entübasyon ve IMV düşünülmelidir.⁹

KOAH alevlenmede akut solunum yetmezliği tedavisinde solunum desteği amacıyla NIMV ile başarılı şekilde uygulanması sonrasında invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ihtiyacı azalmıştır.¹⁶² IMV uygulanan hastalarda hastaneden kalış süresi, morbidite ve mortalite daha fazladır. Ayrıca ventilatör ilişkili pnömoni, barotravma ve trakeostomi riski de daha yüksektir.¹ GOLD 2024 kılavuzunda belirtilen KOAH alevlenmesi sırasında IMV endikasyonları **Çizelge 7**'de gösterilmiştir.

Çizelge 7. IMV Endikasyonları

- NIMV'yi tolere edememesi veya NIMV başarısızlığı
- Solunum veya kardiyak arrest sonrası durumlar
- Bilinç bulanıklığı, sedasyona ile kontrol altına alınamayan psikomotor ajitasyon
- Masif aspirasyon ve inatçı kusmalar
- Solunum sekresyonlarını uzaklaştırmada kalıcı yetersizlik
- Sıvı ve vazoaktif ilaçlara yanıtsız ciddi hemodinamik instabilite
- Ciddi ventriküler ve supraventriküler aritmiler
- NIMV'yi tolere edemeyen hastada yaşamı tehdit eden hipoksemi

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

2.7.5.2.4. Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi

Yüksek akımlı nazal oksijen (YANO), ısıtılmış ve nemlendirilmiş hava-oksijen karışımlarını yüksek akış hızlarında sunarak solunum sıkıntısını azaltan ve gaz değişimini iyileştiren kritik hasta popülasyonunda oksijen ve solunum desteği sağlayan özel bir cihazdır.¹⁶³ Bu yöntem, solunum yolu direncini azaltır, alveolar ventilasyonu artırır ve oksijenizasyonu iyileştirir. Ayrıca, hastanın kendiliğinden solunum çabasını destekleyerek solunum yorgunluğunu azaltır ve solunum işini hafifletir.¹

Akut solunum yetmezliği kliniği ile başvuran ve hiperkapnisi olmayan hastalarda rezervuar maske tedavisine bir alternatif olarak YANO kullanılabilir.¹⁶⁴

2.7.6. Taburculuk ve Yatış

KOAH alevlenmeleri her hastada farklı klinik prezentasyon göstermektedir. Alevlenmelerinin ardından taburculuk veya yatış kararının verilmesi hastaların komorbiditeleri, hastanede kalma süreleri, sosyal destekleri gibi birden çok değişkene bağlıdır ve bireyselleştirilmelidir.⁹

2.7.6.1. Acil Servisten Eve Taburculuk ve Takip

Klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları stabil olan, ilk tedavi sonrasında semptomlarında düzelme olan ve yeterli sosyal desteği bulunan hastalar eve taburculuk sonrasında ayaktan takip edilebilir.⁹09.06.2024 18:34:0009.06.2024 18:34:00

Taburculuk öncesinde hastalara sigara bırakma ve diğer risk faktörlerine maruziyetin azaltılması konusunda bilgilendirilmeli, taburculukta düzenli kullandığı tedavilerin yanında akut dönemde kullanılacak kortikosteroidler ve/veya antibiyotik gibi tedaviler planlanmalıdır. Hasta beslenme, aşılama, yaşam biçimi, fiziksel aktivite ve/veya pulmoner rehabilitasyon konusunda bilgilendirilmelidir.⁹

Taburculuk sonrasında 1 - 4 hafta içinde hastanın poliklinik kontrolü planlanmalı ve kontrol muayenesinde sigara kullanımı, medikal tedavi uyumu, hastanın yaşam biçimi, aşılama, pulmoner rehabilitasyon, oksijen tedavisi gerekliliği değerlendirilmelidir.⁹

2.7.6.2. Hastane ve Yoğun Bakıma Yatış Kriterleri

KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda solunum yetmezliği bulguları olan, hemodinamisi stabil olmayan, ilk tedavi sonrasında yeterli klinik iyileşme yanıtının alınamadığı ve eşlik eden ciddi komorbid ek hastalıkları olan hastalar hastaneye yatış kararı açısından değerlendirilmelidir.⁹

GOLD 2024 kılavuzunda KOAH alevlenmesi sırasında potansiyel hastaneye yatış ihtiyacını değerlendirme endikasyonları **Çizelge 8**'de ve yoğun bakım ünitesine kabul endikasyonları **Çizelge 9**'da gösterilmiştir.

Çizelge 8. KOAH Alevlenmelerindeki Potansiyel Yatış Endikasyonları

- Dispne artışı, artmış solunum sayısı, oksijen saturasyonunda düşme, konfüzyon ve uyuşukluk gibi semptomların aniden kötüleşmesi
- Akut solunum yetmezliği
- Siyanoz ve periferik ödem gibi yeni fiziksel belirtilerin başlaması
- Bir alevlenmenin başlangıçtaki tıbbi tedaviye yanıt vermemesi
- Kalp yetmezliği, yeni ortaya çıkan aritmiler gibi ciddi komorbiditelerin varlığı
- Yetersiz ev bakımı

Çizelge 9. KOAH Alevlenmelerindeki Yoğun Bakım Ünitesine Kabul Endikasyonları

- Başlangıçtaki acil tedaviye yetersiz yanıt veren şiddetli nefes darlığı
- Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, letarji, koma)
- İlave oksijen ve NIMV rağmen kalıcı veya kötüleşen hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 5,3 \text{ kPa}$ veya $< 40 \text{ mmHg}$) ve/veya şiddetli/kötüleşen respiratuvar asidoz ($\text{pH} < 7,25$)
- İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı
- Hemodinamik instabilite vazopressör ihtiyacı

NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon, PaO_2 : Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

2.7.7. Prognostik Belirteçler

KOAH alevlenmesi ile hastaneye başvuran hastanın yönetimini planlamak ve prognozu tahmin etmek için kullanılan birçok biyobelirteç ve bu biyobelirteçlerin hastaya ait demografik özellikler, mevcut komorbid hastalıklar ile kombinasyonlarından türetilmiş olan skorlama sistemleri bulunmaktadır.⁹

2.7.7.1. Biyobelirteçler

KOAH alevlenme tanımı olaya dayalı bir tanımlamadır. Alevlenme tanısını doğrulamak ve yönetimini standardize etmek amacıyla kullanılan laboratuvar testleri ve biyobelirteç çalışmalarının sonuçları tartışmalıdır.⁹ Bununla birlikte biyobelirteçler alevlenme ayırıcı tanısında, etiyolojinin belirlenmesinde, hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesinde, antibiyotik kullanımına kılavuzlukta, hastanede yatış süresi ve komplikasyonların belirlenmesinde, rekürrens ve mortalitenin tahmininde kullanılabilirler.¹⁶⁵ Prokalsitonin ve CRP, KOAH hastalarında stabil dönem ve alevlenme döneminde prognostik değerlendirme açısından en çok ön plana çıkanlar biyobelirteçlerdir.⁹

2.7.7.1.1. C-reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), doku hasarı veya inflamasyon yanıtı olarak ağırlıklı olarak hepatositler tarafından sentezlenen bir akut faz proteinidir ve klinik bakımda sık kullanılmaktadır.¹⁶⁶ CRP, pulmoner inflamasyona bağlı stabil KOAH'ta veya alevlenmeler sırasında artabilir.¹⁶⁷ CRP ve balgam pürülansı artışının birlikte değerlendirilmesi, bakteriyel KOAH alevlenme fenotipinin tanımlanması, prognozu ve olumsuz sonuçları öngörmek için kullanılabilir.^{168–170}

KOAH alevlenme fenotipini belirlemek için 36 plazma biyobelirteci ile 90 KOAH hastasını stabil ve alevlenme döneminde değerlendiren bir çalışmada, CRP için eşik değeri 27,6 mg/L olarak alındığında alevlenme tanısı için sensitivite %40 ve spesifisite %90 bulunmuştur. Aynı çalışmada CRP en seçici biyobelirteç olarak bulunmuş ancak alevlenme tanısını doğrulamak için tek başına yeterli olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada serum CRP değerinin 8 mg/mL ve üzeri sonucu ile bir ana semptom (artan dispne, balgam hacmi veya pürülansı) birlikteliğinin alevlenme tanısı için sensitivitesi %57 ve spesifisitesi %95 bulunmuştur.¹⁷⁰

KOAH alevlenmelerinde CRP yüksekliğinin bakteriyel etiyolojiye ile ilişkisi için literatürde çelişkilidir sonuçlar mevcuttur. CRP eşik değeri 10 mg/L olarak alındığı bir çalışmada bakteriyel etiyoloji için duyarlılık %84, seçicilik %38 olarak bulunmuştur. Buna balgamdaki TNF- α düzeyleri ilave edildiğinde CRP'nin de tanısal değerliliği artmaktadır.^{171,172}

Çalışmalarda artmış CRP düzeylerinin yeniden hastaneye başvuru ve alevlenme sıklığını artırdığına dair veriler bulunmaktadır ancak komplikasyon gelişimi ve mortalite üzerine etkisi olduğu kanıtlanmamıştır.^{165,173,174}

CRP kılavuzluğunda antibiyotik kullanımı ile ilgili daha önceki çalışmalarda çelişkili bulgular mevcuttur.¹ Randomize bir çalışma, Birleşik Krallık'ta birinci basamak ayaktan tedavi hastalarında, hasta başı CRP testi tarafından yönlendirilen antibiyotik reçetelerinin KOAH alevlenmeli hastalar için tedavi başarısızlığında artış olmadan antibiyotik reçete edilmesinde belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir.¹⁷⁵ Hollanda'da KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda yapılan başka bir çalışmada, düşük CRP düzeyleri olduğunda antibiyotik kullanımının güvenli bir şekilde %77,4'ten %47,7'ye düşürülebileceği gösterilmiştir.¹⁷⁶

2.7.7.1.2. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin, tiroid dokusunda C hücreleri tarafından üretilen kalsitonin prekürsörüdür. Sağlıklı bireylerde kalsitonin ekspresyonu nöroendokrin hücrelerde yapılmaktadır. Patolojik şartlarda ise üretim; bakteriyel lipopolisakkaritler, mikrobiyal toksinler ve inflamatuvar tetikleyiciler (IL-6, TNF- α) yardımıyla adipoz doku tarafından yapılmaktadır.^{177,178} Sağlıklı bireylerde kanda düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktür (<0,01 ng/mL) ve bazen non-infeksiyöz durumlarda artabilir ancak düzeyi 0,5 ng/mL'yi nadiren geçer. Yarı ömrü 30 saattir.¹⁷⁹

PCT kılavuzluğunda hasta yönetimi yaklaşımlarını içeren araştırmalarda KOAH alevlenmeleri genellikle alt solunum yolu enfeksiyonları alt grubu olarak ele alınmıştır.⁹

KOAH alevlenmelerinde PCT bazlı protokollerin kullanılmasını inceleyen bir meta-analizde; antibiyotik tedavisi uygulamasını ve antibiyotik uygulanan gün sayısını azalttığı, ancak hastanede toplam yatış süresine ve mortaliteye etkisinin olmadığı görülmüştür.¹⁸⁰ Başka bir çalışmada ise PCT bazlı protokollerin kullanılmasının KOAH'ın pnömonik transformasyonunu engellediği, antibiyotik uygulanma süresini kısalttığı ancak mortaliteye etkisinin olmadığı belirtilmiştir.¹⁸¹

KOAH alevlenmesi yönetiminde PCT kılavuzluğunda antibiyotik kullanımı, standart yönetime göre mortaliteyi azaltmaması nedeniyle rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Güncel çalışmalardaki veriler doğrultusunda, PCT kılavuzluğunda hasta yönetimi; alevlenme etiyojisinin belirlenmesinde yardımcı olabilir, antibiyotik kullanım süresini kısaltabilir ve yeniden başvuru oranlarını azaltabilir, bu nedenlerle hastanın değerlendirilmesinde kullanılabilir.⁹

2.7.7.1.3. Diğer Biyobelirteçler

Alevlenmelerde tanısallık için değerlendirilen en sık kullanılan diğer biyobelirteçler; IL-6, sTREM-1, BNP, pro-ANP, neopterin, copeptin ve proADM'dir.^{9,165,170,182-185} Ancak bu biyobelirteçler, eldeki kanıtlara göre alevlenme ile başvuran hastaların kısa dönem yönetiminde ve taburculuğu sırasında kötü sonlanımı öngörmeye yeterince yüksek doğruluğa sahip değildir.⁹

2.7.7.2. Risk Değerlendirme Araçları

KOAH alevlenmelerinde prognozu belirlemek, alevlenme sürecinin doğru yönetimi ve tedavi planlanması açısından çok önemlidir. KOAH hastalarında hastalığın mortalitesini, ciddiyetini, kısa ve uzun vadeli advers olayları öngörebilmek için yapılan çalışmalar ile birçok risk değerlendirme aracı oluşturulmuştur. BAP-65, DECAF ve Ottawa KOAH skorları; alevlenmelerde mortalite sonlanımı için sık kullanılan ve validasyonu yapılmış olan risk skorlamalarıdır.^{10,186,187}

2.7.7.2.1. BODE Skorlaması

BODE (*Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index*) skorlaması (**Çizelge 10**); Celli ve ark. tarafından 2004 yılında, 207 stabil KOAH hastası ile yapılan, bir yıllık mortalite ile ilişkili çoklu değişkenlerin bağımsız olarak değerlendirilmesinin sonucunda geliştirilmiştir. Bu değerlendirme KOAH'ın solunumsal ve sistemik belirtilerini değerlendiren çok boyutlu bir derecelendirme sisteminin, bu hastalardaki sonuçları daha iyi kategorize edip tahmin edebileceği varsayılarak yapılmıştır.¹⁸⁸ Skorlama validasyon çalışması, aynı yazarlar tarafından yapılan, ABD, İspanya ve Venezuela'daki merkezlerde 625 hastada ileriye dönük çalışma ile doğrulanmıştır.¹⁸⁹

Yapılan çalışmalar sonucunda dört faktörün mortaliteyi öngördüğü bulunup ve doğrulanmıştır. Bu faktörler; vücut kitle indeksi (B), hava akımı obstrüksiyonu derecesi (O) ve nefes darlığı (D) ve altı dakikalık yürüme testi ile ölçülen egzersiz kapasitesi (E)dir. BODE skorlaması, mortaliteyi öngörmek için kullanılır ve hasta yönetimine rehberlik etmesi için tasarlanmamıştır.¹⁸⁸

Çizelge 10. BODE Skorlaması

Değişken	BODE skoru puanları			
	0	1	2	3
FEV1 (tahmin edilen %)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
6 dakikada yürüdüğü mesafe (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
mMRC Dispne Skalası	0-1	2	3	4
BMI	> 21	≤ 21		

FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim, mMRC: *Modified British Medical Research Council*, BMI: *Body-Mass Index* - vücut kitle indeksi

Skorlamada her bir puanlık artışta herhangi bir nedene bağlı mortalite 1,34 oranında artarken, solunum nedenlerine bağlı mortalite 1,62 oranında artmaktadır. BODE skorlamasının, KOAH'lı hastalarda herhangi bir nedene bağlı mortaliteyi tahmin etmede FEV1'den daha iyi olduğu belirlenmiştir.¹⁸⁸

2.7.7.2.2. BAP-65 Skorlaması

BAP-65 (*BUN, Altered mental status, Pulse, Age*) skoru (**Çizelge 11**); Tabak ve ark. tarafından yapılan, KOAH alevlenmesinde mortaliteyi öngörmek amacıyla yapılan bir kohort çalışması sonucunda geliştirilmiştir. 88.074 hastadan oluşan bu çalışmada, mortalite için en yüksek ayırt edici güce sahip dört değişken seçilmiş ve BAP-65 skoru oluşturulmuştur.¹⁸⁶

BAP-65 skoru sıfır olan bir hastanın hastane içi mortalitesi % 0,3 aynı hasta grubu için 48 saat içerisinde entübasyon gereksinimi oranı % 0,3 olarak bulunmuştur. Skoru üç olan bir hastada ise mortalite oranı %14,1, entübasyon gereksinimi ise %12,4 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda ise erken non-invaziv ventilasyon ve/veya yoğun bakım yatışı düşünülmelidir.¹⁸⁶

BAP-65 skoru orijinal çalışmadan farklı bir veri tabanı kullanılarak, Shorr ve ark. tarafından 34.669 hastadan oluşan retrospektif bir kohort ile harici olarak doğrulanmıştır.¹⁹⁰

Çizelge 11. BAP-65 Skoru

Değişken	Puanlama
BUN > 25 mg/dL	1
Mental durum değişikliği (GKS < 14)	1
Nabız > 109/dk	1
Yaş > 65	1

BUN: Kan üre azotu, GKS: Glasgow Koma Skalası

BAP-65 skoru hastaları ölüm riskine ve MV ihtiyacına göre sınıflandırmaktadır.¹⁸⁶ Düşük skora sahip hastaların mekanik ventilasyona ihtiyacının azalacağı, hastane içi mortalite oranlarının düşük olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların gözlem veya erken taburculuk için uygunluğu öngörülmektedir.¹⁹¹

2.7.7.2.3. ADO Skoru

ADO (*Age, Airflow Obstruction and Dyspnea*) skoru mortaliteyi öngörmek için orta-şiddetli KOAH hastalarından oluşan bir kohort çalışması sonucunda geliştirilmiştir. ADO skorunu iki yıllık mortalitenin bir öngörücüsü olarak doğrulamak amacıyla bir çalışmada, GOLD'a göre evre 1-4 olan 646 KOAH hastası, pratisyen hekimler tarafından kaydedilmiş ve 2 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu çalışmada ADO skorunda her bir puan artışı başına ölüm oranı 1,5 kat arttığı saptanmıştır ve ADO skoru mortalitenin iyi bir öngörücüsü kabul edilmiştir.¹⁹²

ADO skorunu daha büyük ve daha çeşitli KOAH popülasyonlarında doğrulamak amacıyla bir çalışmada skora güncellenmiştir ve KOAH'ta 3 yıllık mortaliteyi doğru bir şekilde tahmin edip, hastaların prognozları, yapılan tıbbi müdahalelerin yarar zarar değerlendirmesi hakkında fikir vermektedir.¹⁹³ Orijinal ve güncellenmiş ADO skoru **Çizelge 12'**de verilmiştir.

Çizelge 12. Orijinal ve güncellenmiş ADO skoru

Puanlama	0	1	2	3	4	5	7
Orijinal ADO Skoru							
FEV1 (%)	≥ 65	36-64	≤ 35				
Dispne (mMRC, 0-4)	0-1	2	3	4			
Yaş (yıl)	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥ 90	
Güncellenmiş ADO Skoru							
FEV1 (%)	≥ 81	65-80	51-64	36-50	≤ 35		
Dispne (mMRC, 0-4)	0	1-2	3	4			
Yaş (yıl)	40-49		50-59		60-69	70-79	≥ 80

FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim, mMRC: Modified British Medical Research Council

2.7.7.2.4. Ottawa KOAH Risk Skoru

Ottawa KOAH risk skoru (**Çizelge 13**); Stiell ve ark. tarafından, 945 hasta ile, acil serviste kısa süreli ciddi sonuçlar açısından yüksek risk taşıyan hastaları belirlemek için yapılmış bir prospektif kohort çalışması sonucunda geliştirilmiştir. Çalışmada hastalara ait standart klinik değişkenlerin, ölüm, entübasyon gereksinimi, monitörlü gözlem ünitesinde takip veya acil servise tekrar başvuru gibi ciddi advers olayları öngörmedeki değerlilikleri ölçülmüştür.¹⁸⁷

Ottawa KOAH risk skoru validasyon çalışması, Stiell ve ark. tarafından, Mayıs 2011 ve Aralık 2013 tarihleri arasında, 1415 hasta ile, 6 hastanede yürütülen çok merkezli prospektif bir kohorttur. Bu çalışmada katılımcıların %9,5'inde kısa vadeli ciddi sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur.¹⁹⁴

Çizelge 13. Ottawa KOAH Risk Skoru

Parametreler	Puanlama
1. İlk değerlendirme	
a) Koroner by-pass (CABG) öyküsü	1
b) Periferik arter hastalığına müdahale öyküsü	1
c) Solunum sıkıntısı nedeni ile entübasyon öyküsü	2
d) Acil servise başvuruda kalp atım hızı >110 atım/dk	2
2. Gözlem	
a) EKG'de akut iskemik değişiklikler	2
b) Akciğer grafisinde pulmoner konjesyon görüntüsü	1
c) Hemogloblin < 10 g/dl	3
d) BUN > 34 mg/dL	1
e) Serum CO ₂ > 35 mEq/L	1
3. Acil servisteki tedavisinden sonra tekrar değerlendirme	
a) Acil serviste yürüyemeyecek durumda (oda havasında SpO ₂ < %90 veya 3 dakikalık yürüme testinden sonra kalp atım hızı >120atım/dk)	2
TOPLAM SKOR (0-16)	

CABG: Koroner Arter Bypass Greft, EKG: Elektrokardiyografi, BUN: Kan üre azotu, CO₂: Karbondioksit, SpO₂: Oksijen Satürasyonu

Ottawa KOAH risk skoru 0-2 puan alan hastalar ciddi olay görülme riski açısından düşük-orta risk, 3-4 puan alanlar yüksek risk, ≥5 alanlar ise çok yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Düşük-orta riskli grubun taburculukları halinde ciddi olay görülme olasılığı %7,2 olarak bulunmuştur.¹⁸⁷

2.7.7.2.5. DECAF Skoru

DECAF (*Dyspnea, Eosinopenia, Consolidation, Acidemia, Atrial fibrillation*) skoru (Çizelge 14); Steer ve ark. tarafından mevcut klinik ve laboratuvar veriler kullanılarak oluşturulmuş ve hastaneye yatışı gerektiren alevlenmelerinde kullanılabilen en önemli prognostik araçlardan birisidir.¹⁰ 9.06.2024 18:34:00

DECAF skoru yatak başında uygulanabilen ve kolay hesaplanabilen bir skordur. DECAF skorunda hastanın olağan nefes darlığı düzeyinin ve işlevinin değerlendirilmesinde Genişletilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi [*Extended Medical Research Council Dyspnoea Score*] (eMRCD) kullanılmaktadır. eMRCD skoru 5, evden yardım almadan çıkamayacak hastaları kapsamaktadır. Hastanın alevlenme sırasındaki nefes darlığı değil, son 3 ayda iyi hissedilen bir günde nefes darlığı düzeyi sorulmalıdır ve hastanın kendini ifade edemediği durumlarda (mekanik ventilatörde veya mental durum değişikliği olması), güncel poliklinik kayıtları, hasta yakınları, bakıcılar veya hastanın birinci basamak hekiminden bilgi alınabilir. Ev içi aktivitelerde hastanın kişisel yıkanma ve/veya giyinme konusunda bağımsız olması durumunda skor 5a olarak puanlanmaktadır. Hastanın nefes darlığı nedeniyle kişisel yıkanma ve giyinme gibi aktivitelerde dahi yardıma ihtiyacı olması durumunda skor 5b olarak puanlanmaktadır.¹¹

Steer ve ark. tarafından yapılan çalışmada; DECAF skorunun hastane içi mortaliteyi tahmin etmede Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II prognostik indeksi ve BAP-65 skorundan daha iyi bir performans gösterdiği bulunmuştur. Yine aynı çalışmada; KOAH alevlenmesini komplike eden akciğer konsolidasyonu olan hastalarla yapılan alt grup analizinde, DECAF skorunun CURB-65'ten daha iyi mortalite öngörücüsü olduğu saptanmıştır. Bu nedenlerle DECAF skorunun KOAH alevlenme ile hastaneye yatırılan hastaları klinik olarak ilgili risk kategorilerine ayırabileceği ve klinisyenlerin ölümcül durumu yönetmesine yardımcı olabileceği öne sürülmüştür.¹⁰

DECAF skoru validasyon çalışması; Echevarria ve ark. tarafından yapılan, internal ve eksternal kohortlarda 880 ve 845 hasta üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmada; DECAF skoru 30 günlük mortalite tahmininde CURB-65, APACHE II ve BAP-65 skorlamalarından daha üstün bulunmuştur. Hastane içi mortalitede ise APACHE II hariç diğerler skorlamalardan üstün bulunmuştur.¹¹

21 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde; DECAF skorunun KOAH alevlenmesinde hastane içi mortalite için sensitivite ve spesifisite sırasıyla %74 ve %76 olarak ve 30 günlük mortalite için ise; sensitivite ve spesifisite sırasıyla %72 ve %83 olarak saptanmıştır. Bu

metaanalizde hastaların kabulü sırasında DECAF skorunun etkili bir prognostik araç olarak kullanılması önerilmiştir.¹⁹⁵

Çizelge 14. DECAF Skoru

Parametreler	Puan
Dispne düzeyi:	
eMRCD 1-4: Evinden çıkamayacak kadar dispneik değil.	0
eMRCD 5a: Evinden çıkamayacak kadar dispneik, ama giyinme ve yıkanma gibi işleri kendi yapabiliyor.	1
eMRCD 5b: Evinden çıkamayacak durumda; giyinme ve yıkanma gibi işlerini de kendi yapamıyor.	2
Eozinopeni: $<0,05 \times 10^9 /L$	1
Akciğer grafisinde konsolidasyon	1
Asidemi (pH<7,30)	1
Atriyal fibrilasyon (paroksizmal Af dahil)	1

eMRCD: *Extended Medical Research Council Dyspnoea Score*, Af: Atriyal fibrilasyon

Düşük riskli DECAF skorları (0-1), düşük mortalite riskiyle ilişkilidir ve bu hastalar erken taburcu olmaya aday olabilir. Yüksek riskli DECAF skorları (3-6), hem yüksek mortalite riskiyle hem de kısa ölüm süresiyle ilişkilidir. Bu hastalar için daha yakın gözlem ve takip veya daha erken aşamalarda palyatif bakım gerektirebilir.¹¹

Literatürde prognozu tahmin etmek için çeşitli risk skorlamalarının ve biyobelirteçlerin karşılaştırıldığı çok sayıda araştırma mevcuttur. DECAF skoru hastaneye yatışı ve mortaliteyi öngörmeye yardımcı olan skorlamalardan biridir. KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda herhangi bir biyobelirtecin hastalığın klinik seyrini görmede tek başına kullanılması önerilmemektedir; ancak güncel çalışmalarda prokalsitoninin KOAH alevlenme ile başvuran hastaların yönetiminde kullanılabileceği yönünde veriler mevcuttur. Biz bu çalışmada DECAF skoru ve prokalsitonin düzeyinin, KOAH alevlenme ile başvuran hastaların yönetiminde mortalite ve diğer kötü sonuçları öngörme performanslarını kıyaslamayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Dizaynı

Bu araştırma Mart 2019 ile Ocak 2022 tarihleri arasında, yıllık yaklaşık 70 bin hasta başvurusu olan Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisinde; tek merkezli, retrospektif kohort olarak gerçekleştirilen bir çalışmadır. Araştırmaya Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13/01/2022 tarihinde onay alınmasını takiben başlandı (Karar No: KÜ GOKAEK-2022/01.21 Proje No: 2022/17).

3.2. Araştırma Düzeni ve Popülasyonu

Bu araştırma, acil servise nefes darlığı şikayeti ile başvuran hastalardan KOAH alevlenme tanısına uyan hastalar ile gerçekleştirildi. KOAH alevlenme tanısı araştırmanın başlangıç tarihinde mevcut olan GOLD 2022 kılavuzuna göre belirlendi. Buna göre KOAH alevlenmesi 'hastaların solunum semptomlarında ek tedavi gereksinimi oluşturan düzeyde akut kötüleşmenin olması' olarak tanımlandı.¹⁹⁶

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

- Mart 2019 ile Ocak 2022 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisine KOAH alevlenme ile başvuran 18 yaş ve üstü tüm hastalar

3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- KOAH alevlenme ile acil servise başvuru sırasında prokalsitonin düzeyi çalışılmamış hastalar
- Hastane Bilgi Sistemi üzerinden taranan hasta verilerine ulaşılamaması
- Prokalsitonin düzeyini artırabilecek, hasta verilerinden ulaşılabilen kronik enfeksiyon veya medüller tiroid karsinomu olan hastalar

3.3. Araştırma Protokolü

Mart 2019 ile Ocak 2022 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisine nefes darlığı ile başvurmuş olan hastalar hastane bilgi sistemi üzerinden tarandı.

Araştırma için hastane bilgi sistemi arşiv taramasında Dispne (ICD 10 – R06.0), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, diğer (ICD 10 – J44), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, akut alt solunum yolu enfeksiyonu ile (ICD 10 – J44.0), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, akut alevlenmelerle, tanımlanmamış (ICD 10 – J44.1), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, diğer, tanımlanmamış (ICD 10 – J44.8), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, diğer, tanımlanmamış (ICD 10 – J44.9) tanı kodları girilmiş hastalar çalışma için incelendi.

Çalışmanın yapıldığı acil servisimizde hastalar acil servise nefes darlığı ile başvurduğunda ilk olarak triyajda acil tıp teknisyeni/paramedik tarafından değerlendirilmektedir, monitörlü gözlem alanında ilgili yatağa alınmaktadır. Hasta yatağa alındıktan sonra acil servis hemşiresi tarafından monitörlene edilmekte, vital bulguları alınarak dosyasına kaydedilmektedir. Hasta acil serviste nöbetçi doktoru tarafından anamnezi alınmakta ve fizik muayenesi yapılmaktadır. İlk değerlendirme sonrasında ön tanılarına göre doktoru tarafından hasta için uygun gördüğü tetkikler istenmektedir. KOAH alevlenme tanısı konulan hastalara tetkikler ile eşzamanlı olarak hastanın ilk alevlenme tedavisi başlanmaktadır.

Hastanın ilk alevlenme tedavisi sonrasında klinik durumu, vital bulguları, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme sonuçları ile güncel kılavuzlara göre değerlendirilmekte; buna göre hastanın taburculuk, servis ve yoğun bakım yatışına karar verilmektedir.

Bu süreçte acil servis doktoru tarafından hasta dosyasına başvuru şikayeti, geçmiş hastalıklar, geçirdiği operasyonlar, kullandığı ilaçlar, alerji durumu, sigara kullanımı, vital bulgular, öykü, fizik muayene, ön tanı, tetkik sonuçları, hasta takibi sırasındaki gelişmeler ve hastanın sonlanımı ile bilgiler kayıt altına alınmaktadır.

Hastanemiz acil servisinde çalışmanın yapıldığı zaman aralığında KOAH alevlenme ile başvuran hastalar ilgili klinisyen tarafından değerlendirildikten sonra ayaktan takip, hastaneye veya yoğun bakım ünitesine yatırılarak tedavi ve antibiyotik tedavi başlanma durumu, başlanılan antibiyotik türü, antibiyotik kullanım süresi gibi kararlar güncel kılavuzlara göre belirlendi. Bu süreçte hastalar DECAF veya prokalsitonin kılavuzluğunda yönetilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastane bilgi sistemine kaydedilmiş olan dosyaları inceleyerek; hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar, semptomları, fizik muayene bulguları, vital bulguları (ateş, nabız, kan basıncı, solunum sayısı, satürasyon),

laboratuvar sonuçları ve görüntüleme sonuçları (postero-anterior akciğer grafisi (PA AC) ve/veya Toraks BT) taranarak ilgili bilgiler olgu rapor formuna işlendi.

Hastaların acil servis başvurusundaki ve 30 gün sonraki hastane bilgi sistemindeki kayıtlar incelenerek bu süre içindeki mortalite, acil servise yeniden başvuru, antibiyotik tedavi başlanma durumu, hangi antibiyotik başlandığı, antibiyotik kullanım süresi, servise ve yoğun bakım ünitesine yatış bilgileri incelendi ve bu bilgiler olgu rapor formuna işlendi. Hastaların indeks başvuru sonrasında 30 gün içerisindeki ikinci kez acil servise başvurması “acil servise yeniden başvuru” olarak kabul edildi.

Hastane bilgi sistemindeki kayıtlar incelendiğinde hastalara ait öykü, klinik semptomlar, DECAF skoru verileri, prokalsitonin düzeyi ve mortalite verilerine ulaşılamaması durumunda hastalar çalışmadan dışlandı. Hasta verilerinden ulaşılabilen prokalsitonin düzeyini artıracak, kronik enfeksiyon veya medüller tiroid karsinomu olan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.4. Sonlanım Ölçütleri

Araştırmanın birincil sonlanım ölçütü; hastanın acil servis ziyaretinden sonra 30 gün içindeki herhangi bir nedene bağlı mortalite idi.

İkincil sonlanım ölçütleri ise; acil servis ziyaretinden sonra 30 gün içindeki acil servise tekrar başvuru, servis yatışı, yoğun bakım ünitesi yatışı gibi kötü sonlanımlar olarak belirlendi. Bunun dışında acil servis indeks başvuruda hastanın servis yatışı, yoğun bakım ünitesi yatışı ve hastaya antibiyotik tedavi başlanma durumları da değerlendirildi.

3.5. Örneklem Büyüklüğü Analizi

Araştırma için gerekli örneklem büyüklüğünün hesaplanabilmesi için yapılan literatür taramasında daha önce DECAF skoru ile prokalsitonin değerlerinin mortalite üzerine prognostik etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Bunun üzerine ilk değerlendirilen 53 hastanın verisiyle bir pilot çalışma gerçekleştirildi. Bu çalışmanın sonuçları G-Power 3.1.9.6 for Mac OS X (Heinrich Heine Universität Düsseldorf, 2022) yardımıyla analiz edildi. Buna göre %80 güç, 0,57 etki büyüklüğü ile, toplam 100 hastanın dahil edileceği bir örneklemin gerektiği görüldü.

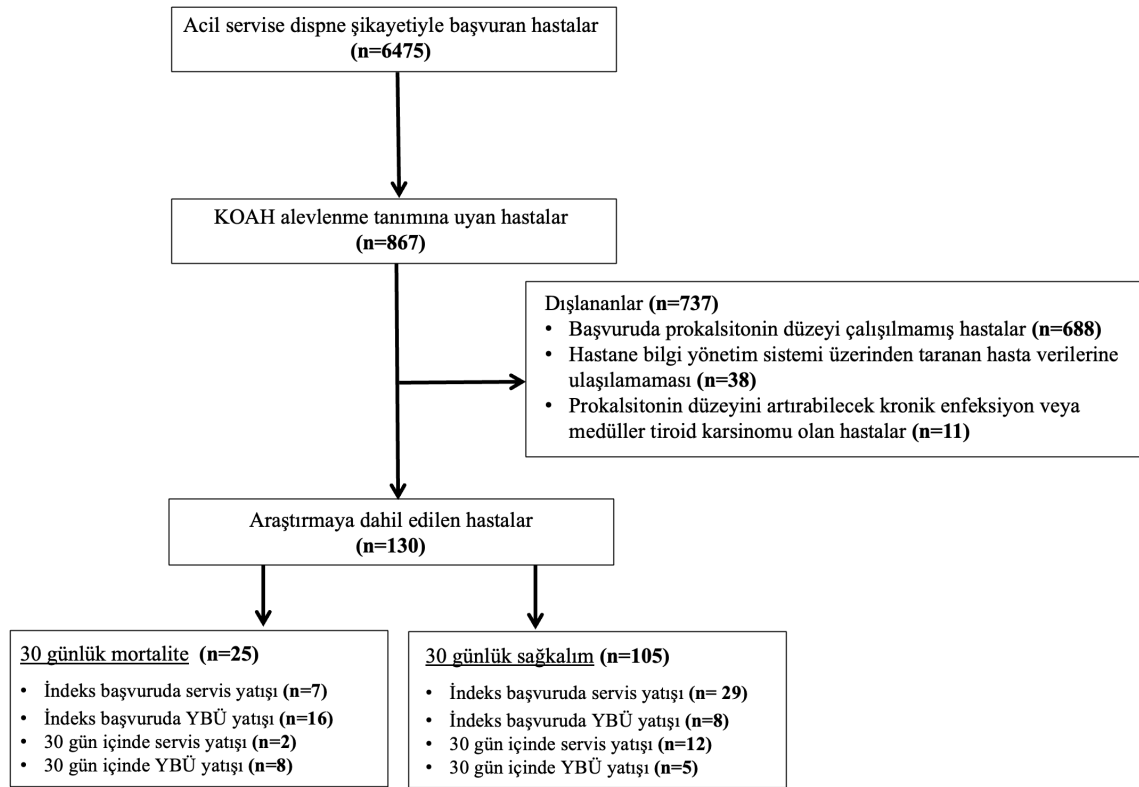
3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırmadaki verilerin analizi, R tabanlı Jamovi istatistik programı (Jamovi Project, ver. 1.6, <https://www.jamovi.org>) yardımıyla gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin analizi için Student-t testi kullanıldı ve veriler ortalama/standart sapma (SD) ile ifade edildiler. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin analizi için Mann Whitney U testi kullanıldı ve veriler ortanca/çeyreklikler aralığı (InterQuartile Range, IQR) ile ifade edildiler. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı; veriler sayı/yüzde ile ifade edildiler. DECAF skoru ve prokalsitonin düzeylerinin ayrı ayrı tanısal performans değerlendirmesi için ROC eğrisi çizildi ve eğri altında kalan alanlar (EAA) hesaplanarak De-Long yöntemiyle karşılaştırıldı. Farklar %95'lik güven aralığı (GA) ile ifade edildi. Farkların güven aralığı, negatif prediktif değer (NPV), pozitif prediktif değer (PPV), pozitif olabilirlik oranı (PLR), negatif olabilirlik oranı (NLR) ve bunların güven aralıkları (GA) EasyROC ver.1.3.1 ile analiz edildi (<http://biosoft.erciyes.edu.tr/app/easyROC/>). $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmada acil servise nefes darlığı şikayetiyle başvurmuş olan 6475 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan KOAH alevlenme tanımına uyan 867 hasta çalışma için incelendi. Değerlendirilen hastalardan; 688 hasta KOAH alevlenme ile acil servise başvuru sırasında prokalsitonin düzeyi çalışılmamış olması, 38 hasta hastane bilgi sistemi üzerinden taranan gerekli hasta verilerine ulaşamaması, 11 hasta prokalsitonin düzeyini artırabilecek kronik enfeksiyon veya medüller tiroid karsinomu olması nedeniyle toplam 737 hasta çalışmaya alınmadı. Araştırmada toplam 130 hastanın analizi (**Çizim 1**) gerçekleştirildi.

Çizim 1. Araştırma Akış Şeması



Hastaların yaşlarının median değeri 70 (IQR: 64-79) olarak saptandı. Hastaların 95'i (%73,1) erkek, 55'i (%26,9) kadın idi. Hastaların eşlik eden hastalıkları arasında en sık hipertansiyon (%68,5), koroner arter hastalığı (%60,0) ve kalp yetmezliği (%40) görülmekteydi. Mortalite grubundaki hastalarda sağkalım grubuna göre daha fazla hastanın BİPAP kullandığı görüldü. Hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, atriyal fibrilasyon, kronik böbrek hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler olay ve koroner arter bypass greft öyküsü mortalite açısından kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Hasta gruplarına ait temel demografik veriler **Çizelge 15**'te verildi.

Çizelge 15. Hasta Gruplarına Ait Temel Demografik Veriler

	Tüm hastalar (n=130)	30 günlük mortalite (n=25)	30 günlük sağkalım (n=105)	p değeri
Yaş, median (IQR)	70 (64-79)	78 (67-85)	68 (64-78)	0,014
Erkek cinsiyet, n (%)	95 (%73,1)	22 (%88,0)	73 (%69,5)	0,061
Hipertansiyon, n (%)	89 (%68,5)	18 (%72,0)	71 (%67,6)	0,672
KAH, n (%)	78 (%60,0)	13 (%52,0)	65 (%61,9)	0,364
Kalp yetmezliği, n (%)	52 (%40,0)	7 (%28,0)	45 (%42,9)	0,173
Diyabetes mellitus, n (%)	51 (%39,2)	9 (%36,0)	42 (%40,0)	0,713
Atriyal fibrilasyon, n (%)	51 (%39,2)	11 (%44,0)	40 (%38,1)	0,587
KBH / KBY, n (%)	16 (%12,3)	1 (%4,0)	15 (%14,3)	0,306
SVO, n (%)	6 (%4,6)	3 (%12,0)	3 (%2,9)	0,085
CABG, n (%)	5 (%3,8)	2 (%8,0)	3 (%2,9)	0,245
Oksijen konsantratörü, n (%)	70 (%53,8)	13 (%52,0)	57 (%54,3)	0,837
BİPAP, n (%)	12 (%9,2)	6 (%24,0)	6 (%5,7)	0,005
Son 1 yıl içinde KOAH alevlenme nedeniyle acil servise başvuru sayısı, n (%)	77 (%59,2)	12 (%48,0)	65 (%61,9)	0,258
Son 1 yıldaki NIMV, n (%)	11 (%8,5)	4 (%16,0)	7 (%6,7)	0,221
Son 1 yıldaki IMV, n (%)	9 (%6,9)	4 (%16,0)	5 (%4,8)	0,069

IQR: InterQuartile Range-Çeyrekler Aralığı, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, SVO: Serebrovasküler Olay, CABG: Koroner Arter Bypass Greft, BİPAP: Bilevel Positive Airway Pressure-Bilevel Pozitif Hava yolu Basıncı, NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon, IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Hastaların acil servise başvurusundaki ilk vital bulguları **Çizelge 16**'da verildi. Mortalite grubunda hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçüm sonuçları daha düşüktü. Mortalite grubunda hastalar daha takipneikti. Hastalar oksijen satürasyonları açısından değerlendirildiğinde mortalite grubundaki hastaların sağkalım grubundaki hastalara göre daha hipoksik olduğu görüldü, mortalite grubunda oksijen satürasyonu median değeri %83 (IQR: 65-92) iken, sağkalım grubunda %92 (IQR: 84-95) idi ($p=0,009$). Diğer bulgulara mortalite açısından kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (**Çizelge 16**).

Çizelge 16. Hastaların Başvuru Vital Bulguları

	Tüm hastalar (n=130)	30 günlük mortalite (n=25)	30 günlük sağkalım (n=105)	p değeri
Ateş (°C), median (IQR)	36,6 (36,2-36,9)	36,7 (36,2-36,9)	36,6 (36,3-36,9)	0,747
Nabız (atım/dakika), median (IQR)	100 (86-119)	106 (91-123)	98 (86-116)	0,249
Sistolik kan basıncı (mmHg), median (IQR)	142 (122-162)	126 (112-144)	144 (125-163)	0,024
Diyastolik kan basıncı (mmHg), median (IQR)	80 (69-90)	71 (63-84)	81 (71-94)	0,004
Oksijen satürasyonu (%), median (IQR)	90 (82-95)	83 (65-92)	92 (84-95)	0,009
Solunum sayısı (soluk/dakika), median (IQR)	32 (26-36)	34 (28-40)	30 (26-36)	0,022

IQR: InterQuartile Range-Çeyrekler Aralığı

Hastaların başvuru semptomları ve diğer fizik muayene bulguları **Çizelge 17**'de gösterildi. Semptom sorgulamasında; balgam miktarında artış, bilinç değişikliği, fizik muayene bulgularında; aksesuar solunum kası kullanımı, sessiz akciğer, siyanoz mortalite grubunda daha fazla görülmekteydi. Diğer bulgularda mortalite açısından kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çizelge 17. Hastaların Başvuru Semptomları ve Fizik Muayene Bulguları

	Tüm hastalar (n=130)	30 günlük mortalite (n=25)	30 günlük sağkalım (n=105)	p değeri
Dispne, n (%)	129 (%99,2)	25 (%100,0)	104 (%99,0)	1,000
Öksürük, n (%)	123 (%94,6)	23 (%92,0)	100 (%95,2)	0,619
Balgam miktarında artış, n (%)	114 (%88,7)	25 (%100,0)	89 (%84,8)	0,041
Balgam pürülansında artış, n (%)	96 (%73,8)	22 (%88,0)	74 (%70,5)	0,082
Göğüs ağrısı, n (%)	23 (%17,7)	2 (%8,0)	21 (%20,0)	0,243
Bilinç değişikliği, n (%)	13 (%10,0)	9 (%36,0)	4 (%3,8)	<0,001
Ronküs, n (%)	118 (%90,8)	22 (%88,0)	96 (%91,4)	0,595
Ekspiryum uzaması, n (%)	66 (%50,8)	12 (%48,0)	54 (%51,4)	0,758
Ral, n (%)	63 (%48,5)	16 (%64,0)	47 (%44,8)	0,084
Aksesuar solunum kası kullanımı, n (%)	26 (%20,0)	12 (%48,0)	14 (%13,3)	<0,001
Sessiz akciğer, n (%)	16 (%12,3)	6 (%24,0)	10 (%9,5)	0,048
Siyanoz, n (%)	12 (%9,2)	6 (%24,0)	6 (%5,7)	0,005
Periferik ödem, n (%)	46 (%35,4)	7 (%28,0)	39 (%37,1)	0,390

Çalışmada değerlendirmeye alınan hemogram, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, akut faz reaktanları, kan gazı ve akciğer radyografisi, bilgisayarlı toraks tomografisi sonuçları ile ilgili veriler **Çizelge 18**'de gösterildi. C-reaktif Protein median değeri mortalite grubunda 143 mg/L (IQR: 38-279) iken, sağkalım grubunda 35 mg/L (IQR: 11-78) olarak sonuçlandı (p<0,001). Prokalsitonin median değeri mortalite grubunda 0,26 ng/mL (IQR: 0,11-2,77) iken, sağkalım grubunda 0,08 ng/mL (IQR: 0,04-0,21) olarak sonuçlandı (p<0,001).

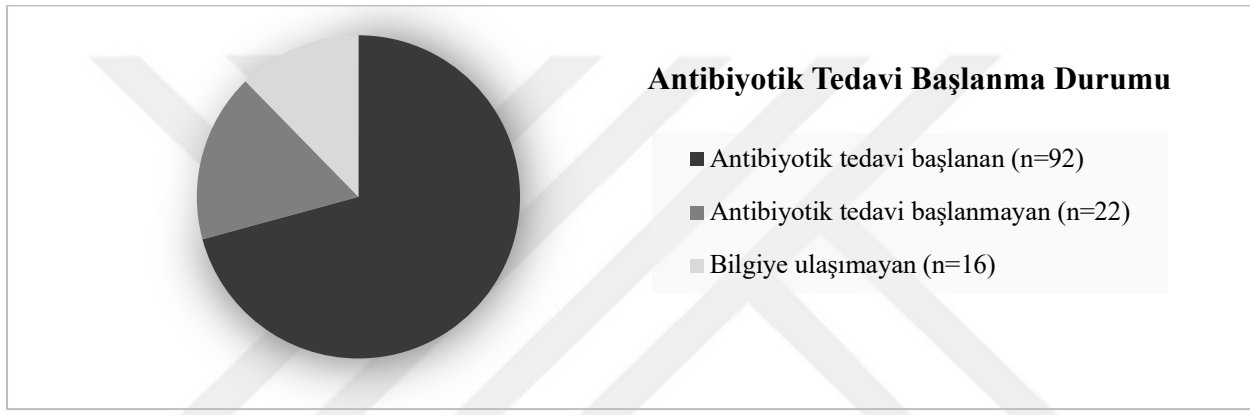
Çizelge 18. Hastaların Laboratuvar Sonuçları ve Akciğer Grafisi/ Bilgisayarlı Toraks Tomografi Sonuçları

	Tüm hastalar (n=130)	30 günlük mortalite (n=25)	30 günlük sağkalım (n=105)	p değeri
Hemoglobin (g/dL), median (IQR)	12,4 (9,9-14,0)	10,6 (9,0-12,8)	12,8 (10,8-14,1)	0,004
Hematokrit (%), median (IQR)	38 (31-42)	33 (28-38)	39 (33-43)	0,014
Platelet sayısı (10 ³ /μL), median (IQR)	241 (179-313)	244 (169-313)	237 (182-312)	0,843
Lökosit sayısı (10 ³ /μL), median (IQR)	10,6 (7,8-14,6)	9,9 (7,7-14,6)	10,7 (8,4-14,6)	0,605
Glukoz (mg/dL), median (IQR)	125 (106-169)	140 (110-180)	123 (104-160)	0,195
Kan üre azotu (mg/dL), median (IQR)	21 (13-33)	31 (15-39)	19 (13-30)	0,081
Kreatinin (mg/dL), median (IQR)	0,9 (0,7-1,4)	1,0 (0,8-1,5)	0,9 (0,7-1,3)	0,369
Sodyum (mmol/L), median (IQR)	137 (134-139)	134 (131-137)	137 (135-139)	0,164
Potasyum (mmol/L), median (IQR)	4,7 (4,3-5,2)	4,8 (4,2-5,2)	4,7 (4,3-5,2)	0,976
C-reaktif Protein (mg/L), median (IQR)	41 (14-102)	143 (38-279)	35 (11-78)	<0,001
Prokalsitonin (ng/mL), median (IQR)	0,10 (0,04-0,26)	0,26 (0,11-2,77)	0,08 (0,04-0,21)	<0,001
pH, median (IQR)	7,37 (7,32-7,41)	7,38 (7,34-7,43)	7,36 (7,32-7,41)	0,306
HCO ₃ (mmol/L), median (IQR)	25 (22-29)	26 (24-30)	25 (22-29)	0,552
Laktat (mg/dL), median (IQR)	17 (11-22)	21 (13-26)	16 (11-21)	0,059
İnfiltrasyon, n (%)	84 (%64,6)	20 (%80,0)	64 (%61,0)	0,073
Plevral effüzyon, n (%)	37 (%28,5)	11 (%44,0)	26 (%24,8)	0,055

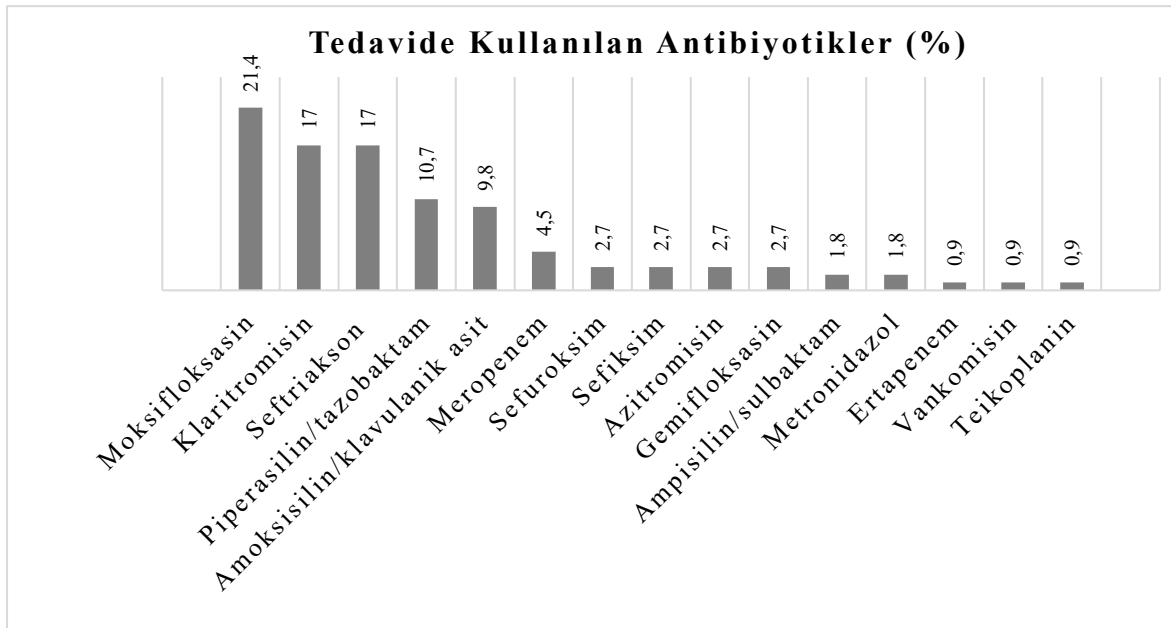
IQR: InterQuartile Range-Çeyrekler Aralığı

Çalışmamız retrospektif olarak hastane bilgi sistemindeki kayıtlar incelenerek yapıldı, çalışmaya dahil edilen hastaların antibiyotik tedavi başlanma durumu, başlanılan antibiyotik türü, antibiyotik kullanım süresi bilgilerinin tamamına erişilemedi. Hastalara indeks başvuru sonrasında antibiyotik tedavi başlanma durumu **Çizim 5**'te, hastanın taburculuğu ya da hastanede yatışı sırasında tedavide kullanılan antibiyotiklere ait bilgiler **Çizim 6**'da gösterildi. İndeks başvuru sırasında hastaların 92'sine (%80,7) antibiyotik tedavisi başlanmıştı (**Çizim 5**). Mortalite grubunda 22 (%95,7), sağkalım grubunda 70 (%76,9) hastaya antibiyotik tedavi başlanmıştı ($p=0,043$). Antibiyotik kullanım süresi ortalama 6,8 gün olarak bulundu.

Çizim 2. Hastalara İndeks Başvuru Sonrasında Antibiyotik Tedavi Başlanma Durumu

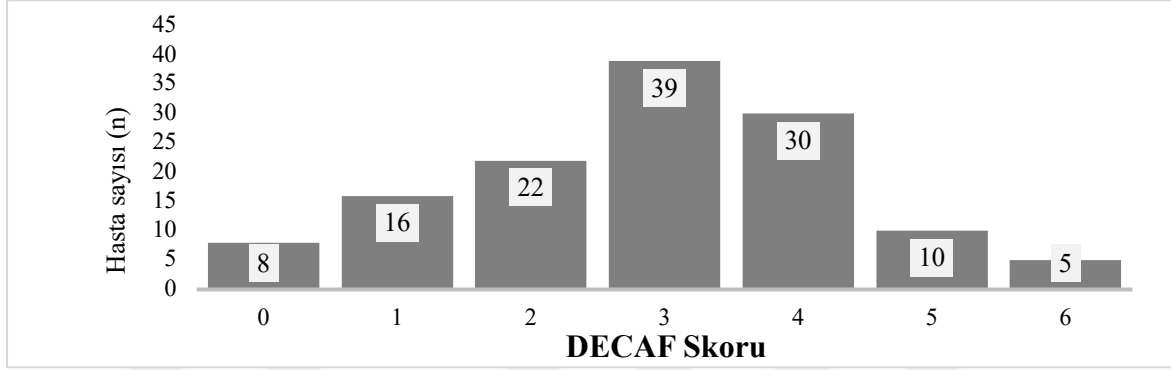


Çizim 3. Taburculuk Ya Da Hastanede Yatış Sırasında Tedavide Kullanılan Antibiyotikler



Hastaların DECAF skor puanlamalarına göre dağılımı **Çizim 2**'de gösterildi. DECAF skoru median değeri tüm hastalarda 3 (IQR: 2-4) iken; mortalite grubunda 4 (IQR: 3-4) ve sağkalım grubunda 2 (IQR: 2-4) olarak bulundu ($p<0,001$).

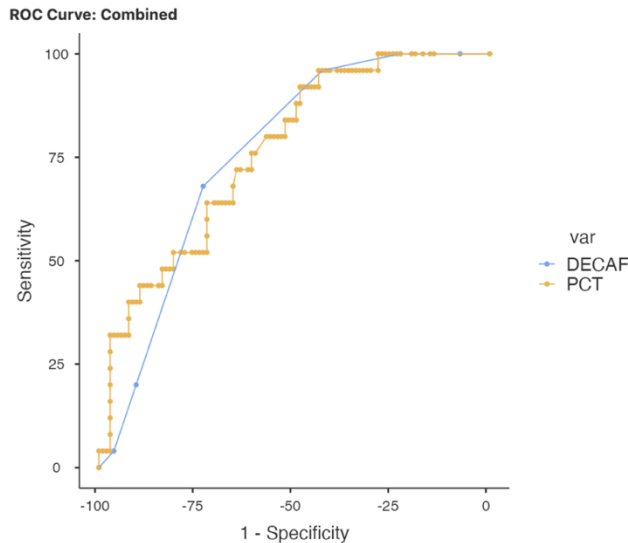
Çizim 4. Hastaların DECAF Skorlarının Dağılımı



30 günlük mortalite tahmini için, prokalsitonin ve DECAF skorlarının karşılaştırılmasına yönelik olarak ROC eğrileri çizildi (**Çizim 3**). Buna göre DECAF skoru için EAA: 0,758 (%95 GA: 0,673-0,842) olarak bulunurken, prokalsitonin için EAA: 0,764 (%95 GA: 0,668-0,860) olarak bulundu. Buna göre eğri altında alan kalanlar arasındaki fark 0,006 (%95 GA: -0,140 ile 0,127) olarak bulundu ($p=0,927$) (**Çizim 3**).

Mortalite için farklı kesim değerleri için prognostik değişkenler aşağıdaki **Çizelge 19**'da sunuldu. DECAF Skoru=3 için NPV %97,8, Prokalsitonin=0,075 ng/mL için NPV %96,2 olarak sonuçlandı.

Çizim 5. Mortalite için DECAF skoru ve Prokalsitonin ROC eğrileri



Çizelge 19. Mortalite İçin Farklı Kesim Değerlerinde Prognostik Değişkenler

Skor	Puan/ Değer	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV	PLR	NLR	Youden indeksi*
DECAF	2	%100,0 (86,3-100,0)	%22,9 (15,2-32,1)	%23,6 (15,8-100,0)	%100,0 (85,8-100,0)	1,30 (1,17-1,44)	0,00 (0,00-100,0)	
DECAF	3	%96,0 (79,6-99,9)	%42,9 (33,2-52,9)	%28,6 (21,0-94,3)	%97,8 (88,0-98,5)	1,68 (1,40-2,02)	0,09 (0,01-0,65)	
DECAF	4	%68,0 (46,5-85,1)	%73,3 (63,8-81,5)	%37,8 (38,0-61,9)	%90,6 (79,7-93,9)	2,55 (1,68-3,87)	0,44 (0,24-0,78)	0,413 (optimal)
DECAF	5	%20,0 (6,8-40,7)	%90,5 (83,2-95,3)	%33,3 (20,7-57,9)	%82,6 (58,2-91,1)	2,10 (0,79-5,60)	0,88 (0,72-1,09)	
DECAF	6	%0,4 (%0,0-20,0)	%96,2 (90,5-99,0)	%20,0 (8,6-60,5)	%80,8 (9,3-94,0)	1,05 (0,12-8,99)	1,00 (0,91-1,09)	
PCT (ng/mL)	0,075	%92,0 (74,0-99,0)	%48,6 (38,7-58,5)	%29,9 (22,2-78,8)	%96,2 (86,3-97,4)	1,79 (1,44-2,23)	0,17 (0,04-0,63)	0,406 (optimal)
PCT (ng/mL)	0,166	%64,0 (42,5-82,0)	%72,4 (62,8-80,7)	%35,6 (26,2-58,6)	%89,4 (77,8-93,1)	2,32 (1,51-3,55)	0,50 (0,29-0,85)	

PPV: *Positive Predictive Value*-Pozitif Öngörme Değeri, NPV: *Negative Predictive Value*-Negatif Öngörme Değeri,

PLR: *Positive Likelihood Ratio*-Pozitif Olabilirlik Oranı, NLR: *Negative Likelihood Ratio*-Negatif Olabilirlik Oranı

* Boş bırakılan kısımlarda en iyi kesim noktasını belirleme tahmini EasyROC ver 1.3.1'deki R tabanlı tahmin metotlarına göre yapılmıştır.

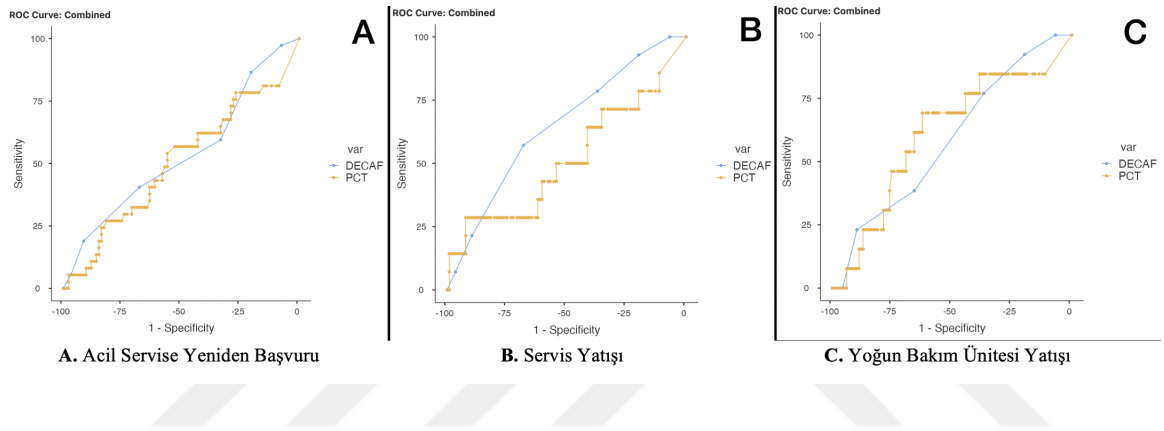
Araştırmaya dahil edilen 130 hasta; indeks başvuru ve 30 günlük takipte mortalite, hastaneye yatış ve yoğun bakım ünitesine yatış açısından incelendi. Hasta gruplarına ait mortalite dışı sonlanım değişkenleri bilgileri **Çizelge 20**'de verildi. İndeks başvuru sırasında 36'sı (%27,7) hastaneye yatırıldı, 24'ü (%18,5) yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yapılan 30 günlük değerlendirmede; hastaların 37'sinin (%28,5) acil servise yeniden başvurduğu, bu başvuruların tümünün dispne nedeniyle olduğu, hastaların 14'ünün (%10,8) servis yatışının gerçekleştiği, 13'ünün (%10,0) yoğun bakım ünitesine yattığı, 25'inin (%19,2) öldüğü görüldü.

Çizelge 20. Hasta Gruplarına Ait Mortalite Dışı Sonlanım Değişkenleri

	Tüm hastalar (n=130)	30 günlük mortalite (n=25)	30 günlük sağkalım (n=105)	p değeri
İndeks başvuruda hastanın servis yatışı, n (%)	36 (%27,7)	7 (%28,0)	29 (%27,6)	0,842
İndeks başvuruda hastanın yoğun bakım ünitesi yatışı, n (%)	24 (%18,5)	16 (%64,0)	8 (%7,6)	<0,001
30 gün içinde acil servise tekrar başvuru, n (%)	37 (%28,5)	3 (%12,0)	34 (%32,4)	0,042
30 gün içinde hastanın servise yatışı, n (%)	14 (%10,8)	2 (%8,0)	12 (%11,4)	1,000
30 gün içinde hastanın yoğun bakım ünitesi yatışı, n (%)	13 (%10,0)	8 (%32,0)	5 (%4,8)	<0,001

30 günlük mortalite dışındaki diğer sonlanımlar için prokalsitonin ve DECAF skorlarının karşılaştırılmasına yönelik olarak ROC eğrileri çizildi (**Çizim 4**). 30 günlük acil servise yeniden başvuru, servis yatışı ve yoğun bakım ünitesi yatışı sonlanımları açısından yapılan değerlendirme **Çizelge 21**'de sunuldu. Buna göre mortalite dışındaki diğer sonlanımlar için hem DECAF skorunun hem de prokalsitoninin prognostik performansları düşüktü ve birbirlerine benzerdi (**Çizim 4** ve **Çizelge 21**).

Çizim 6. Mortalite Dışı 30 Günlük Sonlanımlar İçin DECAF skoru ve Prokalsitonin ROC eğrileri



Çizelge 21. Mortalite Dışı 30 Günlük Sonlanımlara Göre Skorların Prognostik Performanslarının Değerlendirilmesi

Sonlanım	Skor	Kesim değeri	Sensitivite	Spesifisite	PPV	NPV	Youden indeksi	EAA	EAA farkı ve p değeri
30 gün içinde acil servise tekrar başvuru	DECAF	5	%18,9	%91,4	%46,7	%73,9	0,103	0,537	0,031 (%95 GA : -0,125 ile 0,187), p=0,697
	PCT (ng/mL)	0,109	%54,1	%55,9	%32,8	%75,4	0,100	0,506	
30 gün içinde hastanın servise yatışı	DECAF	4	%57,1	%68,1	%17,8	%92,9	0,252	0,648	0,134 (%95 GA : -0,096 ile 0,363), p=0,254
	PCT (ng/mL)	1,130	%28,6	%92,2	%30,8	%91,5	0,208	0,514	
30 gün içinde hastanın yoğun bakım ünitesi yatışı	DECAF	3	%76,9	%36,8	%11,9	%93,5	0,137	0,584	0,025 (%95 GA : -0,275 ile 0,226), p=0,847
	PCT (ng/mL)	0,128	%69,2	%62,4	%17,0	%94,8	0,316	0,609	

PPV: *Positive Predictive Value*-Pozitif Öngörme Değeri, NPV: *Negative Predictive Value*-Negatif Öngörme Değeri,

EAA: Eğri Altındaki Alan, GA: Güven Aralığı

5. TARTIŞMA

Acil servise KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda DECAF skorunun ve prokalsitonin düzeyinin 30 günlük süre içinde mortalite, hastane yatışı, yoğun bakım yatışı ve yeniden acil servis başvurusu gibi sonlanımları öngörmede etkinliklerini ve birbirlerine üstünlüklerini araştırdığımız bu çalışmada; DECAF skorunun ve prokalsitonin düzeyinin mortaliteyi ve diğer kötü sonlanımları öngörmede benzer olduğu bulundu. Hem DECAF skorunun hem de prokalsitonin düzeyinin; kötü prognoz tahmininde değil ekartasyonunda başarılı oldukları görüldü.

Araştırmamızdaki gruplar arasındaki bazal karakteristiklere bakıldığında, hastaların büyük çoğunluğu erkek cinsiyet ve yaşlı hastalardan oluşmakta idi. Mortalite ve sağkalım grupları arasında komorbid hastalıklara bakıldığında belirgin farklılık yoktu. Mortalite grubundaki hastaların daha taşikardik, takipneik ve hipoksik olduğunu gördük. Her iki grupta da hastalarda en sık görülen semptom dispne ve en sık görülen fizik muayene bulgusu ronküstü. Mortalite grubunda laboratuvar sonuçlarında daha yüksek CRP ve PCT değerleri olduğu görüldü, bu grupta hastaneye yatış oranının da daha fazla olduğu görüldü.

DECAF skoru ve prokalsitonin KOAH alevlenme ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde önem taşıyan iki prognostik belirteçtir. DECAF skoru, KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda hastane içi mortaliteyi öngörmek için sık kullanılan prognostik skorlamalardan biridir.^{195,197,197,198,198-201} Prokalsitoninin de, literatürde KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımını belirlemek için kullanılabileceğini öneren birçok çalışma bulunmaktadır^{177,179-181,202-208}; bu çalışmaların çelişkili sonuçları olması nedeniyle GOLD 2024 kılavuzunda gelecekte bu konuyla ilgili doğrulayıcı çalışmaların yapılması önerilmiştir.¹

Literatürde bizim araştırmamıza benzer DECAF skoru ve prokalsitonin düzeylerini karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan prospektif olarak Kawamatawong ve ark. tarafından 2014-2015 tarihleri arasında bir hastanenin acil servisine KOAH alevlenme ile başvuran 62 hasta ile gerçekleştirilen çalışmada; DECAF skoru ve serum biyobelirteçlerinin (PCT ve CRP); hastane içi mortalite, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ve hastanede kalış süresi üzerine etkisi araştırılmıştır. Araştırmada 62 hastadan sadece ikisi ölmüştür. Çalışmaya az sayıda hasta dahil edilmiş olup, DECAF skorunun mortalite ve invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi olan ve olmayan hastaları ayırt edemediği bulunmuştur. Bu çalışmada DECAF skoru median değeri hastane içi mortalite grubunda 2 (IQR: 2-2) ve sağkalım grubunda 2 (IQR: 1-5) (p=0,401); PCT düzeyi median değeri mortalite grubunda 1,175 ng/mL (IQR: 0,47-1,88) ve sağkalım grubunda 0,11 ng/mL

(IQR: 0,03–19,29) ($p=0,121$) olarak bulunmuştur.²⁰⁹ Bizim araştırmamızda 30 günlük mortalite için DECAF skoru median değeri mortalite grubunda 4 (IQR: 3-4) iken; sağkalım grubunda 2 (IQR: 2-4) ($p<0,001$) olarak bulundu. PCT düzeyi median değeri ise mortalite grubunda 0,26 ng/mL (IQR: 0,11-2,77) iken; sağkalım grubunda 0,08 ng/mL (IQR: 0,04-0,21) ($p<0,001$) olarak bulundu. Araştırmamız mortaliteyi öngörmek için DECAF skoru ve prokalsitoninin düzeyinin birbirlerine üstünlükleri olmadığını ve mortalitenin ekartasyonunda güvenilir bir doğruluk ile kullanılabileceğini göstermektedir. Araştırmamızda mortalite grubunda DECAF skoru median değerinin daha yüksek puan olması; bu çalışmaya göre daha geniş bir hasta popülasyonu ve mortalite ile sonuçlanan daha fazla sayıda hastamızın olması, hastalarımızın daha kötü kliniğe sahipken başvurması ve ek komorbid hastalıklarının daha fazla olması ile açıklanabilir.

DECAF skoru ve prokalsitonin düzeylerini karşılaştıran bir diğer çalışma ise; Chen ve ark. tarafından retrospektif olarak 171 hasta ile yapılmıştır.²¹⁰ Bu çalışma PCT, lökosit sayısı, Kreatinin ve DECAF skorunu kullanarak hastaların servis ya da yoğun bakım ünitesine yatışı üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla incelenmiştir. Bu çalışmada 36 (%21) hastada yoğun bakım ünitesine yatış gerekmiş ve prognostik belirteçler ayrı ayrı değerlendirdiğinde; DECAF skoru için EAA: 0,88 (95% GA: 0,81-0,94), PCT için EAA: 0,71 (95% GA: 0,61-0,81), lökosit sayısı için EAA: 0,64 (95% GA: 0,52-0,75) ve Kreatinin için EAA: 0,74 (95% GA: 0,63-0,84) olarak sonuçlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Bu prognostik belirteçlerin sensitiviteleri sırasıyla; 0,61, 0,61, 0,56 ve 0,91 ve spesifisiteleri ise sırasıyla; 0,76, 0,67, 0,88 ve 0,74 olarak sonuçlanmıştır. Ayrıca DECAF skoru ve biyobelirteçler ayrı ayrı kombinasyonlar ile değerlendirilmiştir; PCT-DECAF skoru için EAA: 0,92 (95% GA: 0,86-0,97), lökosit sayısı-DECAF skoru için EAA: 0,89 (95% GA: 0,84-0,94) ve Kreatinin-DECAF skoru için EAA: 0,91 (95% GA: 0,85-0,96) olarak sonuçlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Bu kombinasyonların sensitiviteleri sırasıyla; 0,92, 0,86 ve 0,94 ve spesifisiteleri ise sırasıyla; 0,97, 0,78 ve 0,74 olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında; prokalsitoninin, KOAH alevlenme hastalarının yoğun bakım ünitesine yatış olasılığını öngörmeye DECAF skorunun doğruluğunu ve sensitivitesini artırdığı bulunmuştur. Bununla birlikte prokalsitonin, DECAF skorunun sensitivitesini ve spesifisitesini iyileştirmede diğer indekslerden üstün olarak bulunmuştur. Bizim araştırmamızda indeks başvuru YBÜ yatışı oranı bu çalışmadaki ile benzer olarak bulunmuştur; sonuçlarımız hem DECAF skorunun hem de prokalsitoninin YBÜ yatış ihtiyacını belirlemede kullanılabileceğini desteklemektedir.

Literatürde KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda DECAF skorunun kötü sonlanımları öngörmesi için farklı biyobelirteç ve skorlamalar ile karşılaştıran birçok randomize kontrollü çalışma, sistematik derleme ve metaanaliz vardır. Echevarria ve ark. tarafından Ocak 2012 ve Mayıs 2014 yılları arasında, 6 farklı hastanede, DECAF skorunun validasyonu; internal ve eksternal kohortlarda toplamda 880 ve 845 hasta üzerinde çalışılmıştır.¹¹ Bu çalışmanın sonuçlarına göre DECAF skorunun hastane içi mortalite için EAA: 0,82 (%95 GA: 0,79-0,85) ve 30 günlük mortalite için EAA: 0,79 (%95 GA: 0,75-0,83) olarak bulunmuştur. Hastane içi mortalite için; DECAF skoru eşik değeri 3 olarak alındığında sensitivite 0,73 ve spesifisite 0,78 iken; eşik değeri 4 olarak alındığında; sensitivite 0,39 ve spesifisite 0,94 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarında DECAF skoru, düşük riskli hastaların belirlenmesinde sürekli olarak yüksek hassasiyet göstermiş ve yüksek DECAF puanı ölüm riskiyle ilişkili olarak bulunmuştur.¹¹ Bizim araştırmamızda ise DECAF skorunun hem eşik değeri 3 için hem de eşik değeri 4 için, sensitivitesinin yüksek ve spesifisitesinin düşük olduğu görüldü. Eşik değeri olarak 3 alındığında hastalarımızın çoğu kapsamaktaydı, bu eşik değere göre sensitivite oldukça yüksekti ve mortaliteyi dışlamada başarılıydı.

KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda hastane içi mortalite için DECAF skorunun öngörücü faydasını değerlendiren ilk metaanaliz; Shen ve ark. tarafından yapılmıştır.¹⁹⁵ 2021 yılında yayınlanmış olan bu metaanalize; acil servis, göğüs hastalıkları bölümü ve yoğun bakım ünitelerinde yapılmış olan 21 çalışma dahil edilmiş ve KOAH'lı hastalarda DECAF skorunu sağkalımın belirleyicisi olarak değerlendirmiştir. Metaanalizde toplamda 6429 hastadan elde edilen veriler; DECAF skorunun prognozu belirlemedeki faydası, hastaların hastane içinde ve 30 günlük mortalitesi, mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından değerlendirilmiştir. DECAF skorunun orijinal çalışması ve validasyon çalışmaları da bu metaanalize dahil edilmiştir. Metaanalize dahil edilen çalışmalarda DECAF skoru için farklı eşik değerler bulunmaktadır ancak çoğu çalışmada hastane içi veya 30 günlük mortaliteyi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını öngörmek için DECAF puanının 3 ve üzeri kesme değeri kullanılmıştır. Metaanalize dahil edilen 4 çalışma DECAF skorunun 30 günlük mortalite açısından prognostik faydasını bildirmiş ve mortaliteyi tahmin etmek için DECAF skorunun birleştirilmiş sensitivitesi %72 (%95 GA: %59-82), spesifisitesi %83 (%95 GA: %67-93) ve EAA: 0,77 (%95 GA: 0,73-0,81) olarak bulunmuştur. Bu metaanaliz sonucunda, DECAF skorunun prognoz tahmininde orta derecede sensitivite ve spesifisite gösterdiği; ancak hasta yönetiminde etkili bir prognostik araç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.¹⁹⁵ Bizim araştırmamızda mortalite için DECAF skorunda eşik değeri 3 puan alındığında; sensitivitesinin yüksek, spesifisitesinin düşük olduğu bulundu. Ayrıca mortaliteyi tahmin etmede EAA bu

araştırmadakine benzer olarak bulundu. Bu durum, DECAF skorunun mortaliteyi dışlamada başarılı şekilde kullanılabileceğini desteklemektedir.

KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda DECAF skoru ile hastalık prognozu arasındaki ilişkiyi ve bu skorlamanın farklı eşik değerleri için etkinliğini değerlendiren bir diğer sistematik derleme ve metaanaliz; Huang ve ark. tarafından 2020 yılında yayınlanmış ve toplamda 17 çalışma dahil edilmiştir.¹⁹⁷ Bu metaanalize dahil edilen çalışmaların çoğu Shen ve ark. tarafından yapılan metaanalizdekiler ile aynıdır.¹⁹⁵ Metaanalize dahil edilen toplam hasta sayısının 3084 olduğu, 5 çalışma; DECAF skorunu 30 günlük mortalite açısından değerlendirilmiş ve mortaliteyi tahmin etmek için DECAF skorunun birleştirilmiş sensitivitesi %71 (%95 GA: %53-84), spesifisitesi %75 (%95 GA: %58-86) ve EAA: 0,79 (%95 GA: 0,76-0,83) olarak bulunmuştur. Yapılan alt grup analizinde 30 günlük mortalite için; DECAF skorunda eşik değeri 3 puan kabul eden 4 çalışmanın (n=1361) havuzlanmış sensitivitesi %77 (%95 GA: %70-82), spesifisitesi %76 (%95 GA: %67-84), PLR değeri 3,2 (%95 GA: 2.40-4.40) ve NLR değeri 0,31 (%95 GA: 0.25-0.37) bulunmuştur.¹⁹⁷ Bizim araştırmamızda 30 günlük mortalite için DECAF skorunda eşik değeri 3 puan iken mortalite için; sensitivite daha yüksek, spesifisite daha düşük olarak bulundu. PLR ve NLR ise daha düşük olarak bulundu. Bizim araştırmamızın sonuçlarında da DECAF skorunun kesme değerlerinde puan artışı ile birlikte sensitivitenin giderek düştüğü, spesifisitenin ise arttığı görüldü. Aynı zamanda 2'den 4'e kadar olan kesme değerleri için PLR değerlerinin arttığı ve DECAF skorunun kesme değerlerinde puan azaldıkça NLR değerlerinin giderek azaldığı görüldü. Bizim araştırmamızın sonuçları; DECAF skorunun eşik değeri azaldıkça kötü sonuçları öngörmede dışlayıcılığının arttığını göstermektedir.

Alevlenmelerde skorlamalar gibi biyobelirteçlerin de özellikle enfektif kökenli alevlenmeleri tanıyabileceği, prognoz göstergesi olabilecekleri öne sürülmektedir. Prokalsitonin, son yıllarda bakteriyel enfeksiyonların tanısı için umut verici bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır ve ABD'de akut alt solunum yolu enfeksiyonlarında prokalsitonin rehberliğinde tedavinin kullanımının yaygınlaştırılması ile yılda 1,6 milyar ABD doları tasarruf sağlanabileceği tahmin edilmektedir.²¹¹ 2004'ten beri, akut solunum yolu hastalıklarında prokalsitonin rehberliği konusunda çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve sistematik derleme yapılmıştır.^{144,203,212,213}

Prokalsitonin ile ilgili yapılan araştırmaların çoğu alt solunum yolu enfeksiyonları ve KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda, prokalsitonin kılavuzluğunda antibiyotik tedavi yönetimi konusunu ele almıştır.^{177,179–181,202–208} Literatürde prokalsitonin düzeylerini KOAH alevlenme ve stabil dönem KOAH hastaları ile karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur.^{185,214–217}

Pazarlı ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, PCT düzeyleri alevlenme hastalarında stabil KOAH hastalarına göre daha yüksek bulunmuş ve alevlenme ile başvuran hastaların %59'unda PCT düzeyi 0,05 ng/mL'nin üzerinde bulunmuştur.²¹⁵ Pantzaris ve ark. çalışmasında, serum prokalsitonin ölçümünün KOAH alevlenme ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde ve tedavisinde bir araç olarak kullanılabileceğini ancak etkilenen popülasyonun heterojenliğinin yanı sıra hastalığın karmaşık patobiyolojisine bağlı olarak literatürdeki çalışmaların değerlendirilmesinde bu sonuçların değişken olabileceğinin göz önünde bulundurulması önerilmiştir.²¹⁴

KOAH alevlenmesi nedeniyle Temmuz 2018 ve Mart 2019 tarihleri arasında hastaneye yatırılan 160 hastanın incelendiği, Koç ve ark. tarafından 2022 yılında yayınlanan çalışmada²¹⁸; 6 aylık takipte çalışmaya dahil edilen hastaların 24'ü (%15) ölmüş, 101'i (%63,1) KOAH alevlenmesi nedeniyle yeniden acil servise başvurmuş, 55'i (%34,4) KOAH alevlenmesi nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Mortalite grubundaki hastaların 6'sı (%3,75) ilk 1 aylık süre içinde ölmüştür. Bu araştırmada mortalite, KOAH alevlenme nedeniyle yeniden başvuru, YBÜ yatış ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda PCT median düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.²¹⁸ Bizim araştırmamızın popülasyon büyüklüğü bu çalışmadaki ile benzer olup; 30 günlük mortalite oranımız daha yüksek bulunmuştur, bu durumun araştırmamızdaki hastaların daha yaşlı olması ve komorbid hastalıklarının daha fazla olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca her iki çalışmadaki acil servise yeniden başvuru ve YBÜ yatış oranları arasındaki fark, sonlanım sürelerinin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Prokalsitonin rehberliğinde antibiyotik tedavi planlanması konusunda Schuetz ve ark. tarafından yapılan sistematik derleme; 2012 yılında yayınlanmış ve toplamda 14 randomize kontrollü çalışmadan 4221 katılımcının verilerini içermektedir.²¹⁹ Bu sistematik derlemedeki çalışmaların çoğu acil servis ortamında yapılmıştır ve sistematik derlemeye dahil edilen hastaların %13,8'i KOAH alevlenme ile başvurmuştur. Çalışmada, prokalsitonin rehberliğinde yönetilen hastalarda PCT median değeri 0.3 ng/mL (IQR: 0.1-0.9) olarak sonuçlanmış ve kontrol grubuna göre tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında fark olmadığı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre KOAH alevlenme ile başvuran ve prokalsitonin rehberliğinde yönetilen hastaların %48'ine, kontrol grubunda ise %73'üne antibiyotik tedavisi başlanmıştır ($p < 0,001$). PCT grubunda antibiyotik kullanım süresi median değeri 6 gün (IQR: 3-9), kontrol grubunda ise 8 gün (IQR: 6-10) olarak bulunmuştur ($p < 0,001$).²¹⁹ Picart ve ark. çalışmasında ise KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda antibiyotik reçetelenmesine rehberlik edecek prokalsitonin tabanlı bir algoritmanın tanıtım protokolü

öncesi 124 hasta ve sonrasında 121 hasta incelenmiştir. Her iki grupta da başlangıç prokalsitonin düzeyi 0,25 ng/mL'nin altında olan hastalar çoğunluğu oluşturmuştur. Protokol öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda mortalite, yoğun bakıma kabul, yeniden hastane kabulü, hastanede kalış süresi ve antibiyotik kullanım süresi (8,3 güne karşı 8,7 gün) arasında anlamlı fark bulunmamış, ancak protokolün uygulanması sonrasında antibiyotik reçetelenmesinde %41 azalma görülmüştür.²²⁰

KOAH alevlenmelerinde prokalsitoninin prognozu belirleyici bir biyobelirteç olarak kullanıldığı birçok çalışmada, prokalsitoninin sepsis ile ilgili çalışmalarına benzer sonuçlara sahip olduğu gösterilmiş ve yüksek prokalsitonin düzeyleri hastanede kalış süresinin daha uzun olması ve yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı gibi hastane içi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.^{177,178} KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda prokalsitoninin prognostik değerini bildiren ilk çalışmalardan biri olan; Stolz ve ark. tarafından 2007 yılında yayınlanan çalışmada acil servise KOAH alevlenme ile başvuran 167 hastanın verileri analiz edilmiştir. PCT düzeyi 0,25 ng/mL'nin altında olan hastaların %5,9'unda YBÜ yatış ihtiyacı gelişmiş iken; PCT düzeyi 0,25 ng/mL'nin üzerinde sonuçlanan hastaların %25,8'inde YBÜ yatış ihtiyacı gelişmiştir. Aynı çalışmada YBÜ yatış ihtiyacı olan hastalarda PCT düzeyi median değeri 0,233 ng/mL (IQR: 0,086-0,408) iken; olmayanlarda 0,094 ng/mL (IQR: 0,064-0,164) olarak sonuçlanmıştır (p=0,005).¹⁷⁴ Daubin ve ark. tarafından KOAH alevlenme nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilen 39 hasta ile yapılan prospektif bir kohort çalışmasında; başvuruda ilk ölçülen median prokalsitonin düzeyi 0,096 ng/mL (IQR: 0,065–0,178) olarak bulunmuş, 33 (%85) hastaya ilk başvuru sırasında antibiyotik tedavi başlanmıştır. Çalışmada tüm nedenlere bağlı toplamda 4 hasta ölmüş, mortalite ile sonlanan hastaların tümünde PCT düzeyi 0,25 ng/mL'nin üzerinde sonuçlanmış ve PCT düzeyinin yüksek olması mortalite ile ilişkilendirilmiştir.²²¹

Literatürde prokalsitonin düzeyini mortalite için değerlendiren çalışmaların çoğunda eşik değer olarak 0,25 ng/mL alınmıştır. Bizim araştırmamızda da prokalsitonin düzeylerinin mortalite grubunda, literatürdeki daha önceki veriler ile benzer olduğu görüldü.^{204,206–208,212,217,222} Prokalsitonin düzeylerinin mortalite grubunda, sağkalım grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Ayrıca prokalsitonin düzeyinin kesme değerlerindeki artış ile birlikte sensitivite ve NPV'nin giderek düştüğü; spesifisitenin ise arttığı görüldü. Bizim araştırmamızın sonuçları da yüksek prokalsitonin düzeylerinin mortalite ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Prokalsitonin düzeyi eşik değeri 0,075 ng/mL olarak alındığında sensitivitesi %92, NPV %96,2 ve NLR 0,17 olarak sonuçlanmıştır; bu durum mortalitenin dışlanması için kullanılabileceğini göstermektedir. Prokalsitonin; diğer kötü

sonlanımları öngörmeye zayıf prognostik performans göstermektedir. Araştırmamızda 30 gün içinde YBÜ yatışını öngörmeye PCT düzeyi eşik değeri 0,128 ng/mL iken NPV %94,8 olarak sonuçlanmıştır, durum YBÜ yatış ihtiyacının dışlanması başarılarını desteklemektedir.

Bizim araştırmamızda antibiyotik tedavisi ile ilgili eksik verilerimizin fazla olması nedeniyle, antibiyotiklerle ilgili tanımlayıcı veriler dışında istatistiksel analiz yapılamadı; fakat indeks başvuru antibiyotik tedavi başlanması ve antibiyotik kullanım sürelerinin literatürdeki daha önceki veriler ile benzer olduğu görüldü.²¹⁹⁻²²¹

Araştırmamızda hastaların 25'inin (%19) bir aylık sürenin sonunda öldüğü görüldü. Echevarria ve ark. çalışmasında mortalite oranı %7,7 bulunmuşken¹¹ ve Huang ve ark. tarafından yapılan metaanalizde değerlendirilen çalışmalarda mortalite oranı %2,4 ile %33,9 arasında bildirmiştir.¹⁹⁷ Araştırmalardaki mortalite oranlarının değişken sonuçlar göstermesi; hastalara ait demografik verilerdeki farklılıklar, alevlenmeye pnömoninin eşlik etmesi ve hastanın kuruma bakım alması gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bizim araştırmamızdaki mortalite oranının yüksek olmasının; acil servisimizin şehir merkezinden uzak ve üçüncü basamak bir hastane olması, hastanemize yakın mesafede hasta bakım kurumlarının olması ve bu kurumlarda kalan hastaların acil servisimize sık başvurularının olması, çalışmanın yapıldığı zaman diliminde COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaların rutin kontrollerini aksattığı ve enfekte olma korkusu nedeniyle durumlarının daha kötüleştiği evrede hastaneye başvuruları gibi sebeplerden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

6. KISITLILIKLAR

Araştırmamız tek merkezli ve retrospektif yapılan bir çalışmadır. Araştırma için hastane bilgi yönetim sisteminde yapılan taramada birincil tanı kodu Dispne ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan hastalar çalışma için incelenmiştir. KOAH alevlenme ile başvuran ancak sistem üzerine diğer tanı kodları girilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olabilir. Bu da çalışmadaki popülasyonumuzu daraltmış olabilir.

Araştırmamıza dahil edilen bütün hastaların kan gazı sonuçları mevcuttur ancak alınan örneğin arteriyel veya venöz olup olmaması, numunenin alım zamanı ve numunenin alınması sırasında tüm hastaların oksijenizasyon yöntemleri ile ilgili net bilgilere ulaşamamıştır. Bu nedenle çalışmada kan gazı analizinde sadece pH, bikarbonat, laktat değerlendirildi.

Araştırmamızın yapıldığı merkezdeki KOAH alevlenme hastalarının yönetimi diğer bölge ve hastanelerde farklılık gösteriyor olabilir. Bu yüzden sonuçlarımız genellenebilir değildir, ileride yapılacak çok merkezli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilir.

Araştırmamızın yapıldığı zaman aralığında COVID-19 pandemisi mevcuttu. Pandemi döneminde hastalar rutin sağlık kontrollerini aksatmış olabilir, bu süreçteki kısıtlılıklar hastaların KOAH alevlenme sıklığını ve prognozlarını etkilemiş olabilir. Bu dönemde başvurmuş olan hastalar COVID-19 bulaş riski nedeniyle klinik durumları daha kötüleşene kadar hastaneye gelmekte gecikmiş olabilir, bu durum çalışmamızda mortalite oranının yüksek saptanmış olmasına neden olmuş olabilir. Bu süreçte hastanelerde uygulanan pandemi tedbirleri nedeniyle hastaların yatış ve taburculuk kararları mevcut hastane koşulları, hastaların yatışı kabul edip etmemesi ve değerlendiren klinisyenin görüşüne bağlı olarak farklılık göstermiş olabilir.

Araştırmamızın yapıldığı zaman aralığında acil servisimizde hangi hastada prokalsitonin çalışılacağı klinisyenin takdirindeydi; hastaların yönetimi ve antibiyotik tedavi başlanması rutin olarak prokalsitonin kılavuzluğunda yapılmamaktaydı ancak hastanın yönetimi ile ilgili kararlarda prokalsitonin sonuçları klinisyeni yönlendirmiş olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda DECAF skoru ve prokalsitoninin düzeyinin, 30 günlük mortalite ve yoğun bakım yatış gereksiniminin öngörülmesinde birbirlerine benzer ve orta düzeyde performans gösterdikleri bulundu. Bununla birlikte acil servise tekrar başvuru ve servis yatışı gibi farklı sonlanımlar için DECAF skoru ve de prokalsitonin düzeyinin prognostik performansları birbirlerine benzer ve düşüktü.

DECAF skoru; eşik değer 3 olarak alındığında, araştırmamızdaki hastaların çoğunu kapsayacak şekilde; hem mortalite, hem de yoğun bakım ünitesine yatışı dışlama performansı açısından başarılı bulundu. Prokalsitonin düzeyi ise eşik değer 0,075 ng/mL olarak alındığında, benzer şekilde mortalitenin ve yoğun bakım ünitesine yatış gereksiniminin dışlanmasında başarılı bulundu. Acil servise KOAH alevlenme ile başvuran hastalarda kötü prognozu öngörmeye her iki prognostik belirteç de kullanılabilir.

Literatürde biyobelirteçler ve skorlamalar ile ilgili yapılmış çok sayıda araştırma mevcuttur; ancak birbirlerine kıyaslandıkları çalışmaların sayısı azdır. Gelecekte biyobelirteçlerin skorlamalara entegre edilmesi ile yapılacak araştırmalar KOAH alevlenmelerinin acil servisten güvenli eve taburculuklarını sağlayabilir, gereksiz antibiyotik tedavileri ve hastane yatışlarını önleyebilir.

8. ÖZET

KOAH Alevlenme ile Acil Servise Başvuran Hastalarda DECAF Skoru ve Prokalsitonin Düzeyinin Mortalite ve Kötü Sonlanımı Öngörmedeki Etkinliklerinin Kıyaslanması

Giriş ve Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), alevlenmelerle seyreden, artan ekonomik ve sosyal bir yük ile dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. KOAH alevlenmelerinin önemli bir kısmı acil servislere başvurmakta ve yönetiminde, prognoz belirlenmesinde çeşitli biyobelirteçler ve skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu araştırmada DECAF skoru ve prokalsitonin düzeyinin, çeşitli kötü sonlanımlar açısından prognostik performanslarını kıyaslamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma Mart 2019 ile Ocak 2022 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisinde retrospektif kohort yöntemle gerçekleştirildi. Araştırmaya KOAH alevlenme ile başvuran 18 yaş ve üstü tüm hastalar dahil edilirken; veri eksikliği olan veya prokalsitonin düzeyini etkileyebilecek ek durumları olan hastalar dışlandı. Araştırmada; başvurudaki ve 30 gün sonraki hastane bilgi sistemindeki kayıtlar incelenerek bu süre içindeki mortalite, acil servise yeniden başvuru, antibiyotik tedavi başlanma durumu, antibiyotik türü ve süresi, servise ve yoğun bakım ünitesine yatış bilgileri incelendi ve kayıt edildi. Bu verilere göre hastalarda DECAF skoru ve prokalsitonin düzeyinin kötü sonlanım ile olan ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmada KOAH alevlenme tanımına uyan 867 hasta incelendi; dışlama kriterleri sonrasında 130 hastanın verileri analiz edildi. 30 günlük süre sonunda hastaların 25'inde (%19) mortalite geliştiği, 37'sinin (%28,5) acil servise yeniden başvurduğu, bu başvuruların tümünün dispne nedeniyle olduğu, 14'ünün (%10,8) servis yatışının gerçekleştiği ve 13'ünün (%10,0) yoğun bakım ünitesine yattığı görüldü. Primer sonlanım noktası olan mortalite için çizilen ROC eğrilerine göre DECAF skoru için eğri altında kalan alan (EAA): 0,758 (%95 GA: 0,673-0,842) olarak bulunurken, prokalsitonin için EAA: 0,764 (%95 GA: 0,668-0,860) olarak bulundu. Mortalite tahmini için DECAF skoru ve prokalsitonin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,927$).

Sonuç: KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastalarda mortalite açısından DECAF skoru ve prokalsitonin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı, hem mortalitenin hem de yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacının dışlanmasında her iki prognostik belirtecin de yüksek negatif prediktif değer ile kullanılabileceği bulundu.

Anahtar Kelimeler: KOAH alevlenme, DECAF skoru, prokalsitonin, risk yönetimi, acil servis

9. İNGİLİZCE ÖZET

Comparison of the Efficacy of DECAF Score and Procalcitonin Level in Predicting Mortality and Poor Outcome in Patients Who Present to the Emergency Department with COPD Exacerbation

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide, with exacerbations and an increasing economic and social burden. A significant portion of COPD exacerbations present to emergency departments (EDs), and various biomarkers and scoring systems are used in their management and prognosis determination. In this study, we aimed to compare the prognostic performance of DECAF score and procalcitonin level in terms of various poor outcomes.

Materials and Methods: This retrospective cohort study was conducted at the ED of Kocaeli University Hospital between March 2019 and January 2022. While all patients aged 18 and over who presented with COPD exacerbation were included in the study, patients with missing data or additional conditions that could affect procalcitonin levels were excluded. In the study, the records in the hospital information system at the time of admission and 30 days later were evaluated. During this period; mortality data, re-admission to the ED, initiation of antibiotic treatment, type and duration of antibiotics, and admission to the ward and intensive care unit were recorded. According to these data, the relationship between DECAF score and procalcitonin level and poor outcome in patients were evaluated.

Results: In the study, a total of 867 patients were evaluated who met the definition of COPD exacerbation. After exclusion criteria were implemented, data from 130 patients were analyzed. At the end of the 30-day period, 25 (19%) patients died, 37 (28.5%) patients re-admitted to the ED (all of these admissions were due to dyspnea), 14 (10.8%) patients were hospitalized and 13 patients (10.0%) were hospitalized to the intensive care unit. According to the ROC curves drawn for mortality; the area under the curve (AUC) for the DECAF score was found to be 0.758 (95% CI: 0.673 to 0.842), while the AUC for procalcitonin was found to be 0.764 (95% CI: 0.668 to 0.860). There was no statistically significant difference between DECAF score and procalcitonin in terms of mortality prediction ($p=0.927$).

Conclusion: No statistically significant difference was observed between DECAF score and procalcitonin in terms of mortality in patients presenting to the emergency department with COPD exacerbation. It was found that both prognostic markers can be used with high negative predictive value for mortality and the need for admission to the intensive care unit.

Key Words: COPD exacerbation, DECAF score, procalcitonin, risk management, emergency department

10. EK

10.1 Olgu Rapor Formu

KOAH Alevlenme ile Acil Servise Başvuran Hastalarda DECAF Skoru ve Prokalsitonin Düzeyinin Mortalite ve Kötü Sonlanımı Öngörmedeki Etkinliklerinin Kıyaslanması

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servis'ine KOAH alevlenme (GOLD 2021 KOAH alevlenme tanımına göre) ile başvuran 18 yaş ve üstü tüm hastalar

DIŞLAMA KRİTERLERİ

- Nucleus sistemi üzerinden taranan hasta verilerine ulaşılamaması
- KOAH alevlenme ile acil servise başvuru sırasında Prokalsitonin düzeyi çalışılmamış hastalar
- Prokalsitonin düzeyini etkileyebilecek medüller tiroid karsinomu veya kronik enfeksiyonu olan hastalar

ORF Kod:		DM	☐	HT	☐	Konsantratör kullanımı Var ☐ / Yok ☐
Başvuru tarihi:		KAH	☐	CABG	☐	
No:		KY	☐	AF	☐	Ev tipi BiPAP kullanımı Var ☐ / Yok ☐
		KBH	☐	SVO	☐	
Yaş:		Kullandığı ilaçlar:				Son 1 yıl içinde KOAH alevlenme nedeniyle acil servise başvuru sayısı
Cinsiyet:	Kadın ☐ Erkek ☐					
Aktif sigara kullanımı:	Var ☐ Yok ☐					Son 1 yıl içinde uygulanan invaziv/noninvaziv MV sayısı/.....
Sigara:	 paket / yıl					

Ateş	Nabız	Solunum	Kan basıncı	SPO2
..... °C	 /dk	 /dk	 mmHg	%

Hastanın Şikayetleri (birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)							
Dispne derinliğinde artış	Balgam miktarında artış	Balgam pürülansında artış	Öksürük	Göğüs ağrısı	Bilinç değişikliği		
Hastanın Fizik Muayenesi (birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)							
Doğal	Ekspirium uzaması	Ral	Ronküs	Aks. solunum kası kull.	Ciddi b.spazm (sessiz AC)	Siyanoz	Periferik ödem
Akciğer radyografisi / toraks BT (çekildiyse)							
Doğal ☐		İnfiltrasyon		Plevral effüzyon			
		Var ☐	Yok ☐	Var ☐	Yok ☐		

Laboratuvar Değerleri						
WBC	NEU	LYM	EOS	Hb	HCT	PLT
GLUKOZ	BUN	ÜRE	KREA	NA	K	CRP
PH	PaCO2	PaO2	HCO3	SPO2	LACTAT	COHb
TROPONİN	BNP	PROK	FERRİTİN	D-DİMER	LDH	

DECAF Skoru	
Dispne düzeyi:	
• eMRCD 1-4: Evinden çıkamayacak kadar dispneik değil.	0
• eMRCD 5a: Evinden çıkamayacak kadar dispneik, ama giyinme ve yıkanma gibi işleri kendi yapabiliyor.	1
• eMRCD 5b: Evinden çıkamayacak durumda; giyinme ve yıkanma gibi işlerini de kendi yapamıyor.	2
Eozinopeni : < 0.05 10 ⁹ /L	1
Akciğer grafisinde konsolidasyon	1
Asidemi (pH<7.3)	1
Atrial fibrilasyon (paroksizmal AF dahil)	1
Toplam skor	

MRC 1-4 olan hastalar için
- MRC 1: Yoğun egzersizle dispneik - MRC 2: Tırmanırken-kat çıkarken dispneik - MRC 3: Yaşlılarına göre daha yavaş yürüyor, düz zeminde yürürken duraklıyor - MRC 4: Birkaç dakika ya da 90 metre yürüdükten sonra dispneik

Takip Bulguları ve Sonuçları			
Acil servis ziyaretinden sonraki 30 gün içinde mortalite (tüm nedenlere bağlı ölüm)	☐ Var	☐ Yok	☐ Bilgiye ulaşılamadı
30 gün içinde acil servise tekrar başvuru	☐ Var	☐ Yok	☐ Bilgiye ulaşılamadı
30 gün içinde acil servise dispne nedeniyle tekrar başvuru	☐ Var	☐ Yok	☐ Bilgiye ulaşılamadı
Antibiyotik reçete edildi mi?	☐ Var	☐ Yok	☐ Bilgiye ulaşılamadı
Hangi antibiyotik reçete edildi?			☐ Bilgiye ulaşılamadı
Kaç gün antibiyotik kullanıldı?			☐ Bilgiye ulaşılamadı
İndeks başvuru hastanın servis yatışı	☐ Var	☐ Yok	☐ Bilgiye ulaşılamadı
30 gün içinde hastanın servise yatışı	☐ Var	☐ Yok	☐ Bilgiye ulaşılamadı
İndeks başvuru hastanın yoğun bakım ünitesi yatışı	☐ Var	☐ Yok	☐ Bilgiye ulaşılamadı
30 gün içinde hastanın yoğun bakım ünitesi yatışı	☐ Var	☐ Yok	☐ Bilgiye ulaşılamadı

11. KAYNAKLAR

1. 2024 GOLD Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Web sitesi: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> Erişim tarihi: 14 Nisan 2024.
2. The top 10 causes of death. Web sitesi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Erişim tarihi: 20 Nisan 2024.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-1222.
4. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ ve ark. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *int j tuberc lung dis*. 2019;23:1131-1141.
5. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK İSTATİSTİKLERİ YILLIĞI 2022. Web sitesi: <https://www.saglik.gov.tr/TR-103184/saglik-istatistikleri-yilligi-2022-yayinlanmistir.html> Erişim tarihi: 14 Nisan 2024.
6. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLOS Medicine*. 2006;3:e442.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K ve ark. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128.
8. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M ve ark. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163-2196.
9. Doğan NÖ, Varol Y, Köktürk N ve ark. 2021 Guideline for the Management of COPD Exacerbations: Emergency Medicine Association of Turkey (EMAT) / Turkish Thoracic Society (TTS) Clinical Practice Guideline Task Force. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2021;21:1-137.
10. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67:970-976.
11. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K ve ark. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2016;71:133-140.
12. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision | *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Web sitesi: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202204-0671PP> Erişim tarihi: 20 Nisan 2024.
13. Agustí A, Melén E, DeMeo DL ve ark. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary

disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *The Lancet Respir Med*. 2022;10:512-524.

14. Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş ve ark. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. *Turk Thorac J*. 2019;20:69-89.

15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Web sitesi: <https://goldcopd.org/> Erişim tarihi: 20 Nisan 2024.

16. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL ve ark. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370:758-764.

17. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER ve ark. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:301-310.

18. Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N ve ark. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011–2013. *Respir Med*. 2015;109:1553-1561.

19. Adeloye D, Chua S, Lee C ve ark. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*. 2015;5:020415.

20. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L ve ark. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *COPD*. 2018;13:1507-1514.

21. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E ve ark. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 2019;25:47-57.

22. Fallahzadeh A, Sharifnejad Tehrani Y, Sheikhy A ve ark. The burden of chronic respiratory disease and attributable risk factors in North Africa and Middle East: findings from global burden of disease study (GBD) 2019. *Respiratory Research*. 2022;23:268.

23. Marshall DC, Al Omari O, Goodall R ve ark. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: an observational study of the global burden of disease database, 2001–2019. *BMC Pulm Med*. 2022;22:289.

24. Toelle BG, Xuan W, Bird TE ve ark. Respiratory symptoms and illness in older Australians: the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Medical Journal of Australia*. 2013;198:144-148.

25. Burney P, Patel J, Minelli C ve ark. Prevalence and Population-Attributable Risk for

Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:1353-1365.

26. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM ve ark. COPD in Never Smokers: Results From the Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *Chest*. 2011;139:752-763.
27. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A ve ark. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:3-10.
28. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet*. 2006;367:1216-1219.
29. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ ve ark. Effects of Water-Pipe Smoking on Lung Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2011;139:764-774.
30. She J, Yang P, Wang Y ve ark. Chinese Water-Pipe Smoking and the Risk of COPD. *Chest*. . 2014;146:924-931.
31. Tan WC, Lo C, Jong A ve ark. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*. 2009;180:814-820.
32. Chen P, Li Y, Wu D ve ark. Secondhand Smoke Exposure and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1067-1076.
33. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK ve ark. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370:751-757.
34. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D ve ark. An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:693-718.
35. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374:733-743.
36. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223-1249.
37. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ ve ark. Siblings of Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Have a Significant Risk of Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1419-1424.
38. Stoller JK, Aboussouan LS. α 1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365:2225-2236.
39. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y ve ark. MMP12, Lung Function, and COPD in High-Risk Populations. *N Engl J Med*. 2009;361:2599-2608.

40. Ding Z, Wang K, Li J ve ark. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clinical Genetics*. 2019;95:53-62.
41. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease | Annual Reviews. Web sitesi: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145> Erişim tarihi: 28 Mayıs 2024.
42. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M ve ark. Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2011;365:1567-1575.
43. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S ve ark. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2645-2653.
44. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA ve ark. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *Journal of Applied Physiology*. 2009;106:1902-1908.
45. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA ve ark. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1384-1394.
46. Oca MM de, Halbert RJ, Lopez MV ve ark. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J*. 2012;40:28-36.
47. Hogg JC, Chu FSF, Tan WC ve ark. Survival after Lung Volume Reduction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:454-459.
48. Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I ve ark. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histopathology*. 2004;45:477-484.
49. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR ve ark. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:1235-1239.
50. Saetta M, Turato G, Facchini FM ve ark. Inflammatory Cells in the Bronchial Glands of Smokers with Chronic Bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1633-1639.
51. Miller J, Edwards LD, Agustí A ve ark. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107:1376-1384.
52. Parker CM, Voduc N, Aaron SD ve ark. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:420-428.
53. Lapperre T, Bodtger U, Klein DK ve ark. Dysfunctional breathing impacts symptom burden in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Eur Respir J*. 2020;56.
54. Vidotto LS, de Carvalho CRF, Harvey A ve ark. Dysfunctional breathing: what do we

know? J Bras Pneumol. 2019;45:20170347.

55. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A ve ark. The Language of Breathlessness: Use of Verbal Descriptors by Patients with Cardiopulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:826-832.
56. Jones, P. W. Health Status and the Spiral of Decline. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2009;6:59–63.
57. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D ve ark. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *The Lancet Respir Med*. 2013;1:43-50.
58. Bestall JC, Paul EA, Garrod R ve ark. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581-586.
59. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M ve ark. Dyspnea Is a Better Predictor of 5-Year Survival Than Airway Obstruction in Patients With COPD. *Chest*. . 2002;121:1434-1440.
60. Sundh J, Janson C, Lisspers K ve ark. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2012;21:295-301.
61. Jones PW, Harding G, Berry P ve ark. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-654.
62. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R ve ark. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far? *Chest*. . 2016;149:413-425.
63. The COPD Assessment Test (CAT). Web sitesi: <https://www.catestonline.org/hcp-homepage.html> Erişim tarihi: 13 Mayıs 2024.
64. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG ve ark. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2016;37:131-140.
65. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC ve ark. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:662-672.
66. Goërtz YMJ, Looijmans M, Prins JB ve ark. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FANTASIGUE study. *BMJ Open*. 2018;8:e021745.
67. Small SP, Lamb M. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *International Journal of Nursing Studies*. 2000;37:127-133.
68. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive

airways disease: a phenomenological enquiry. *International Journal of Nursing Studies*. 1997;34:44-53.

69. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2010;1:1-5.
70. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM ve ark. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1151-6.
71. Attaway AH, Welch N, Hatipoğlu U ve ark. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology*. 2021;26:62-71.
72. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW ve ark. Determinants of Depression in the ECLIPSE Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:604-611.
73. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA ve ark. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1343-1353.
74. Atasever A, Erdinç E. Early Diagnosis of COPD. *Toraks Dergisi*, 2003;4:82-87
75. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL ve ark. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*. 2007;30:993-1013.
76. Ruppel GL, Enright PL. Pulmonary Function Testing. *Respiratory Care*. 2012;57:165-175.
77. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V ve ark. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948-968.
78. Çolak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J ve ark. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J*. 2019;54.
79. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ*. 2003;327:653-654.
80. Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clinics in Chest. Medicine*, 2020;41:495-512
81. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC ve ark. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD010744.
82. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT ve ark. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax*.

2010;65:711-718.

83. Wei X, Guo K, Shang X ve ark. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies*. 2022;136:104362.
84. Pauwels Romain A, Löfdahl Claes-Göran, Laitinen Lauri A ve ark. Long-Term Treatment with Inhaled Budesonide in Persons with Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Continue Smoking. *New England Journal of Medicine*. 1999;340:1948-1953.
85. Vestbo J, Sorensen T, Lange P ve ark. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1819-23.
86. Tashkin Donald P., Celli Bartolome, Senn Stephen ve ark. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:1543-1554.
87. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW ve ark. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297-1303.
88. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP ve ark. Effects of Smoking Intervention and the Use of an Inhaled Anticholinergic Bronchodilator on the Rate of Decline of FEV1: The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272:1497-1505.
89. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F ve ark. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:832-840.
90. Bg H, Rm P, S C. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *The Eur Respir J*. 1991;4.
91. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P ve ark. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:850-5.
92. Sestini P, Renzoni E, Robinson S ve ark. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD001495.
93. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P ve ark. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med*. 2013;107:848-853.
94. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD010177.
95. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2013;13:26.

96. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R ve ark. Indacaterol, a once-daily beta₂-agonist, versus twice-daily beta₂-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD010139.
97. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A ve ark. 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*. 2014;9:697-714.
98. Kempsford 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*. 2013;26:256-64.
99. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG Sequelae of Combined Beta-Agonist/Diuretic Therapy: Protection by Conventional Doses of Spironolactone but Not Triamterene. *Chest*. . 1990;98:811-815.
100. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8:479-501.
101. Khmour, M., Hallak, H., Abdeen, H. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Handbook of Healthcare in the Arab World*. 2019:1-21.
102. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:CD009285.
103. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC ve ark. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2022;31:210196.
104. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:127-136.
105. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB ve ark. Improvement in Exercise Tolerance With the Combination of Tiotropium and Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD. *Chest*. . 2005;127:809-817.
106. Tashkin, Donald P. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010;16:97-105.
107. Disse B, Speck GA, Rominger KL ve ark. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci*. 1999;64:457-64.
108. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest. Med*. 1988;9:311-324.

109. McKay SE, Howie CA, Thomson AH ve ark. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1993;48:227-232.
110. Ram FS, Jones P, Jardim J ve ark. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002.
111. Walters JA, Tan DJ, White CJ ve ark. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.
112. Manson SC, Brown RE, Cerulli A ve ark. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med*. 2009;103:975-994.
113. Renkema TE, Schouten JP, Koëter GH. Effects of Long-term Treatment With Corticosteroids in COPD. *Chest*. 1996;109:1156-1162.
114. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F ve ark. Withdrawal of Chronic Systemic Corticosteroids in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:174-178.
115. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA ve ark. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD002991.
116. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ ve ark. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD006826.
117. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD006829.
118. Yang IA, Clarke MS, Sim EH ve ark. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD002991.
119. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J ve ark. Pneumonia Risk with Inhaled Fluticasone Furoate and Vilanterol Compared with Vilanterol Alone in Patients with COPD. *Annals ATS*. 2015;12:27-34.
120. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA ve ark. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med*. 2017;131:27-34.
121. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*. 2011;163:53-67.
122. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM ve ark. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685-694.
123. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL ve ark. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two

randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:695-703.

124. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7).

125. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD001287.

126. Rogliani P, Matera MG, Page C ve ark. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res*. 2019;20:104.

127. Cazzola M, Calzetta L, Page C ve ark. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24:451-461.

128. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of Bronchitis. *Br Med J*. 1961;2:979-985.

129. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in Chronic Bronchitis. *Br Med J*. 1960;1:297-303.

130. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH ve ark. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J*. 1969;4:265-269.

131. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.

132. Ni W, Shao X, Cai X ve ark. Prophylactic Use of Macrolide Antibiotics for the Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0121257.

133. Albert RK, Connett J, Bailey WC ve ark. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689-698.

134. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW ve ark. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respir Med*. 2014;2:361-368.

135. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR ve ark. Long-term Erythromycin Therapy Is Associated with Decreased Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1139-1147.

136. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J ve ark. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J*. 2016;48:46-54.

137. Pitta F, Troosters T, Spruit MA ve ark. Characteristics of Physical Activities in Daily

- Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:972-977.
138. McCarthy B, Casey D, Devane D ve ark. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
139. Sahin H, Naz I, Varol Y ve ark. Is a pulmonary rehabilitation program effective in COPD patients with chronic hypercapnic failure? *Expert Review of Respir Med*. 2016;10:593-598.
140. Pauwels R, Calverley P, Buist AS ve ark. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir Med*. 2004;98:99-107.
141. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD ve ark. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:1251-1258.
142. Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *Eur Respir J*. 2018;52.
143. Agustí A, Faner R, Celli B ve ark. Precision medicine in COPD exacerbations. *The Lancet Respir Med*. 2018;6:657-659.
144. Woodhead M, Blasi F, Ewig S ve ark. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1-59.
145. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP ve ark. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
146. Spies R, Potter M, Hollamby R ve ark. Sputum Color as a Marker for Bacteria in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals ATS*. 2023;20:738-748.
147. Seemungal T a. R, Donaldson GC, Bhowmik A ve ark. Time Course and Recovery of Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1608-1613.
148. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E ve ark. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax*. 2017;72:117-121.
149. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29:1224-1238.
150. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
151. Celli BR, MacNee W, Agustí A ve ark. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-

946.

152. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ ve ark. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD011826.

153. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R ve ark. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2223-31.

154. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J ve ark. Comparison of Nebulized Budesonide and Oral Prednisolon with Placebo in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:698-703.

155. Ställberg B, Selroos O, Vogelmeier C ve ark. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res*. 2009;10:11.

156. Stockley RA, O'Brien C, Pye A ve ark. Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117:1638-1645.

157. Austin MA, Wills KE, Blizzard L ve ark. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5462.

158. Kopsaftis Z, Carson-Chahhoud KV, Austin MA ve ark. Oxygen therapy in the pre-hospital setting for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020:CD005534.

159. Lacasse Y, Thériault S, St-Pierre B ve ark. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Res*. 2021;7:00272-02021.

160. Nava, S. Stefano, and Francesco Fanfulla. *Non invasive artificial ventilation*. Springer, 2014.

161. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ ve ark. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax* 2011;66:43-48.

162. Conti G, Antonelli M, Navalesi P ve ark. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2002;28:1701-1707.

163. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices. *Respiratory Care*. 2019;64:735-742.

164. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J ve ark. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72:1-90.

165. Koutsokera A, Stolz D, Loukides S ve ark. Systemic Biomarkers in Exacerbations of COPD: The Evolving Clinical Challenge. *Chest*. 2012;141:396-405.
166. Clark TW, Medina MJ, Batham S ve ark. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2015;45:76-86.
167. Dahl M, Vestbo J, Lange P ve ark. C-reactive Protein As a Predictor of Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:250-255.
168. Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:214-9.
169. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL ve ark. Inflammatory Biomarkers and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*. 2013;309:2353-2361.
170. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR ve ark. Use of Plasma Biomarkers at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:867-874.
171. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O ve ark. C-Reactive Protein Levels in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Infection. *Medical Principles and Practice*. 2008;17:202-208.
172. Sethi S, Wrona C, Eschberger K ve ark. Inflammatory Profile of New Bacterial Strain Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:491-497.
173. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA ve ark. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29:527-534.
174. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG ve ark. Copeptin, C-Reactive Protein, and Procalcitonin as Prognostic Biomarkers in Acute Exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131:1058-1067.
175. Peng C, Tian C, Zhang Y ve ark. C-Reactive Protein Levels Predict Bacterial Exacerbation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2013;345:190-194.
176. Butler CC, Gillespie D, White P ve ark. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381:111-120.
177. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011;9:107.
178. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S ve ark. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017;5:51.

179. Bassetti M, Russo A, Righi E ve ark. Role of procalcitonin in predicting etiology in bacteremic patients: Report from a large single-center experience. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13:40-45.
180. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A ve ark. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2017;26.
181. Hankey B, Riley B. BET 1: use of a procalcitonin algorithm to guide antimicrobial therapy in COPD exacerbations can reduce antibiotic consumption with no increase in rates of treatment failure or mortality. *Emerg Med J*. 2015;32:493-495.
182. Phua J, Koay ESC, Zhang D ve ark. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in acute respiratory infections. *Eur Respir J*. 2006;28:695-702.
183. Müller B, Süess E, Schuetz P. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *J Intern Med*. 2006;260:568-576.
184. Celli BR, Locantore N, Yates J ve ark. Inflammatory Biomarkers Improve Clinical Prediction of Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1065-1072.
185. Lacoma A, Prat C, Andreo F ve ark. Biomarkers in the management of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18:96-104.
186. Tabak YP, Sun X, Johannes RS ve ark. Mortality and need for mechanical ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: development and validation of a simple risk score. *Arch Intern Med*. 2009;169:1595-602.
187. Stiell IG, Clement CM, Aaron SD ve ark. Clinical characteristics associated with adverse events in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *CMAJ*. 2014;186:193-204.
188. Celli BR, Cote CG, Marin JM ve ark. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-1012.
189. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C ve ark. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med*. 2009;103:373-378.
190. Shorr AF, Sun X, Johannes RS ve ark. Validation of a novel risk score for severity of illness in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2011;140:1177-1183.
191. Shorr AF, Sun X, Johannes RS ve ark. 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*. 2012;27:564-570.

192. Abu Hussein N, ter Riet G, Schoenenberger L ve ark. The ADO Index as a Predictor of Two-Year Mortality in General Practice-Based Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohorts. *Respiration*. 2014;88:208-214.
193. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P ve ark. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open*. 2012;2:e002152.
194. Stiell IG, Perry JJ, Clement CM ve ark. Clinical validation of a risk scale for serious outcomes among patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in the emergency department. *CMAJ*. 2018;190:E1406-E1413.
195. Shen MH, Qiu GQ, Wu XM ve ark. Utility of the DECAF score for predicting survival of patients with COPD: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:4037-4050.
196. 2022 GOLD Reports - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Web sitesi: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/> Erişim tarihi: 20 Nisan 2024.
197. Huang Q, He C, Xiong H ve ark. DECAF score as a mortality predictor for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e037923.
198. Ahmed N, Jawad N, Jafri S ve ark. DECAF versus CURB-65 to Foresee Mortality among Patients Presenting with an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cureus*. 2020 Jan 9;12:e6613.
199. Shen MH, Qiu GQ, Wu XM ve ark. Utility of the DECAF score for predicting survival of patients with COPD: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:4037-4050.
200. N, Srikanth & Sasank, Surapaneni & Preetham, K. Decaf Score in Predicting Prognosis of Acute Exacerbation of Copd in Patient Required Hospital and ICU Admission. *Malays J Med Sci*. 2022;18:161-164.
201. Unal A, Bayram B, Ergan B. Comparison of two scores for short-term outcomes in patients with COPD exacerbation in the emergency department: the Ottawa COPD Risk Scale and the DECAF score. *ERJ Open Research*. 2023;9.
202. Schuetz P. Procalcitonin Algorithms for Antibiotic Therapy Decisions: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Recommendations for Clinical Algorithms. *Arch Intern Med*. 2011;171:1322.
203. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R ve ark. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-

randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600-607.

204. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A ve ark. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1381-9.

205. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R ve ark. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Sep 9;302:1059-66.

206. Wang JX, Zhang SM, Li XH ve ark. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis*. 2016;48:40-45.

207. Verduri A, Luppi F, D'Amico R ve ark. Antibiotic Treatment of Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Procalcitonin: A Randomized Noninferiority Trial. *PLoS ONE*. 2015;10:e0118241.

208. Ulrich RJ, McClung D, Wang BR ve ark. Introduction of Procalcitonin Testing and Antibiotic Utilization for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Infect Dis*. 2019;12:1178633719852626.

209. Kawamatawong T, Apiwattanakorn A, Siricharoonwong W. Serum inflammatory biomarkers and clinical outcomes of COPD exacerbation caused by different pathogens. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1625-1630.

210. Chen Y, Li L, Ge Y ve ark. Procalcitonin (PCT) Improves the Accuracy and Sensitivity of Dyspnea, Eosinopenia, Consolidation, Acidemia and Atrial Fibrillation (DECAF) Score in Predicting AECOPD Patients Admission to ICU. *Clin Lab*. 2020;66.

211. Schuetz P, Balk R, Briel M. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53:583-592.

212. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R ve ark. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1059-66.

213. Saura O, Luyt CE. Procalcitonin as a biomarker to guide treatments for patients with lower respiratory tract infections. *Expert Review of Respir Med*. 2023;17:651-661.

214. Pantzaris ND, Spilioti DX, Psaromyalou A ve ark. The Use of Serum Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Literature Review Update. *J Clin Med Res*. 2018;10:545-551.

doi:10.14740/jocmr3458w

215. Pazarli AC, Koseoglu HI, Doruk S ve ark. Procalcitonin: Is it a predictor of noninvasive positive pressure ventilation necessity in acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation? *J Res Med Sci.* 2012;17:1047-1051.
216. Chang C, Yao WZ, Chen YH ve ark. The changes and clinical implications of serum procalcitonin in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2006 Jul;29:444-7.
217. Song W, Wang Y, Tian F ve ark. Clinical Significance of Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 in Helping Guide the Antibiotic Use for Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Dis Markers.* 2021;2021:8879401.
218. Koç Ç, Şahin F. What Are the Most Effective Factors in Determining Future Exacerbations, Morbidity Weight, and Mortality in Patients with COPD Attack? *Medicina (Kaunas).* 2022;58:163.
219. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M ve ark. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD007498.
220. Picart J, Moiton MP, Gaüzère BA ve ark. Introduction of a PCT-based algorithm to guide antibiotic prescription in COPD exacerbation. *Med Mal Infect.* 2016 ;46:429-435.
221. Daubin C, Parienti JJ, Vabret A ve ark. Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2008;8:145.
222. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R ve ark. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9-19.