T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA BEYHEKİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) ALEVLENMESİ İLE SERVİSE YATAN HASTALARDA SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ'NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Hüseyin SATIRLI

KONYA/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA BEYHEKİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) ALEVLENMESİ İLE SERVİSE YATAN HASTALARDA SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ'NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Hüseyin SATIRLI

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İbrahim SOLAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan tez danışmanım Aile Hekimliği Kliniği Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. İbrahim SOLAK' a, çalışma sırasında desteklerini esirgemeyen Göğüs Hastalıkları uzmanı Sayın Uzm. Dr. Faysal Duksal'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin ilk 14 ayında görev aldığım Konya Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği'ndeki eğitim sürecimde her türlü bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sayın Doç. Dr. Duygu İlke YILDIRIM'a ve Sayın Doç. Dr. Selma PEKGÖR'e teşekkür ederim. Ayrıca Selçuk üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'na, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Nazan KARAOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Fatma Gökşin CİHAN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nur DEMİRBAŞ'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice KÜÇÜKCERAN'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca daima desteklerini ve sevgilerini hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin SATIRLI

Konya, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**

ÖZET ..... **vi**

ABSTRACT ..... **viii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. TANIM **2**

2.2 EPİDEMİYOLOJİ **2**

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ **2**

2.4. PATOGENEZ **4**

2.5. KLİNİK **5**

2.6. TANI **7**

2.7. TEDAVİ **8**

2.8. KOAH ALEVLENMESİ **10**

2.8.1. Tanımı **10**

2.8.2. Risk Faktörleri **10**

2.8.3. Alevlenme Değerlendirilmesi **12**

2.8.4. Alevlenme Tedavisi **13**

2.9. TABURCULUK VE İZLEM **17**

2.10. KOAH' TA EOZİNOFİL VE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ **18**

3. GEREÇ VE YÖNTEM **20**

3.1. ETİK KURUL İZNİ 20

3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI 20

3.3. ÇALIŞMANIN PARAMETRELERİ 20

3.4. DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ 20

3.4.1. Dahil Etme Kriterleri 21

3.4.2. Dışlama Kriterleri 21

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 21

4. BULGULAR 22

5. TARTIŞMA 29

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 34

7. KAYNAKLAR 36

EK 1. ÖZGEÇMİŞ ..... Error! Bookmark not defined.

EK 2. ETİK KURUL KARARI ..... Error! Bookmark not defined.

EK 3. TEZ KONUSU ONAY FORMU ..... Error! Bookmark not defined.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATS: American Thoracic Society

APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi=Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

BAL: Bronkoalveoler Lavaj

BODE indeksi: Beden kitle indeksi, Obstrüksiyon, Nefes darlığı, Egzersiz kapasitesi=Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity

CAT: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CRP: C-Reaktif Protein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyografi

ERS: European Respiratory Society

FEV1: Zorlu Ekspirasyonun 1. Saniyesinde Atılan Volüm

Fİ02: Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GOLD: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İçin Küresel Girişim

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

L: Lenfosit

LT-B4: Lökotrien-B4

mMRC: Modified British Medical Research Council

N: Nötrofil

NİMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

P: Platelet

SII: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi= Systemic Immune Inflammation Index

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru=Sequential Organ Failure Assessment Score

TNF-a: Tümör Nekroz Faktör

TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Nefes Darlığı Şiddetini Belirlemede Kullanılan Modifiye MRC Anketi .. 6
Tablo 2. CAT Testi 6
Tablo 3. Alevlenme Risk Faktörleri. 11
Tablo 4. Alevlenme Nedenleri 11
Tablo 5. KOAH Alevlenmelerinin Sınıflandırılması 13
Tablo 6. KOAH Alevlenmelerinde Yoğun Bakıma Yatış Endikasyonları 16
Tablo 7. NİMV Uygulanması Kontrendike Durumlar 16
Tablo 8. İnvaziv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları 17
Tablo 9. Alevlenme Sonrası Taburculuk Kriterleri 17
Tablo 10. KOAH İle Yatışı Yapılan Hastalarda Kronik Hastalıkların Dağılımı . 22
Tablo 11. Çalışmaya Alınan Hastaların Hastane Sonlanımı 23
Tablo 12. Hastaların Tedavi Gördüğü Yere Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması 23
Tablo 13 Çalışmaya Alınan Hastaların Sonlanımına Göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması 24
Tablo 14. Hastaların 1 Ay İçindeki Sağ Kalım Durumlarına Göre Laboratuvar Değerleri 25
Tablo 15. Hastaların Yatış Gün Sayısının SII ve Eozinofil Değerleriyle Korelasyonu 25
Tablo 16. Hastaların Ex ve Taburcu Olma Durumuna Kronik Hastalıkların Etkisi 26
Tablo 17. KOAH Nedeniyle Yatan Hastaların Ex Olmalarını Gösteren Testlerin Prediktif Özelliklerine Ait ROC Analizleri 28

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hastaların Prognozu İçin SII Parametresinin ROC Analizi 27
Şekil 2. Hastaların Prognozu İçin Eozinofil Parametresi ROC Analizi 28

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenmesi ile Servise Yatan Hastalarda Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi'nin Prognostik Önemi

Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) nedeniyle yatışı yapılan hastalarda klinik gidişat ve prognoz hakkında bilgi veren kanıtlanmış bir biyo-belirteç bulunmamaktadır. KOAH' ta yapılan son çalışmalar inflamasyonun akciğerler ile sınırlı kalmayıp sistemik olarak gerçekleştiğini göstermektedir. Bu çalışmada KOAH alevlenmesi nedeniyle servise yatan hastalarda sistemik inflamasyonun göstergesi olan Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)'nin hastalığın prognozu ve sağ kalım arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 01.09.2022-01.03.2023 tarihleri arasında Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları servisinde KOAH tanılı ile yatan 18 yaş üstü ve dışlama kriterlerine uyan toplam 274 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmadır. Hastaların ilk alınan kanlarından hemogram (nötrofil, platelet, lenfosit, eozinofil) düzeylerine bakıldı. SII değerleri hesaplanan hastaların, hastane sonlanma (taburculuk, yoğun bakıma yatış, ölüm) ve bir ay sonraki sağ kalım durumları arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 62 (%22,6)'si kadın, 212 (%77,4)'si erkek olmak üzere toplam 274 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortancası 69 (28-91) yıl olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastalar; tedavi yeri, hastane sonlanım durumları ve taburculuk sonrası 1 ay içindeki sağ kalım durumlarına göre ayrı ayrı gruplandıralarak incelendi. Yoğun bakıma yatışı yapılan hastaların serviste yatan hastalara göre, nötrofil ($p<0,001$) ve SII ($p<0,001$) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek, eozinofil ($p<0,001$) ve lenfosit ($p=0,003$) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken; platelet ($p=0,759$) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür. Hastanede yatışı sırasında eksitus olan hastaların taburcu olan hastalara göre, SII ($p=0,028$) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek, eozinofil ($p=0,023$) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken; platelet ($p=0,956$), nötrofil ($p=0,051$) ve lenfosit ($p=0,317$) değerleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Taburcu olduktan sonra 1 ay içinde tekrar alevlenme sonucu eksitus olan hastaların hala yaşayan hastalara göre, eozinofil (p=0,050) ve lenfosit (p=0,009) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, SII (p=0,003) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken; nötrofil (p=0,097) ve platelet (p=0,316) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Hastanede yatış gün sayısı ile SII değerinin ilişkisini incelediğimizde SII değerleri ile hastanede yatış gün sayısı arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (r=0,122 p<0,044). SII ve eozinofil değerleri arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (r=-0,230 p≤0,001). Çalışmamızda SII ve eozinofil düzeylerinin hastaların ex olma durumunu göstermek için yapılan analizlerinde SII (p=0,010) ve eozinofil (p=0,009) düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, SII≥2291,72 cut-off değerinin ölümü %87,5 duyarlılık ve %72,6 özgüllükle, eozinofil≤0,045 cut-off değerinin ölümü %57,9 duyarlılık ve %87,5 özgüllükle öngörebildiği tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda yoğun bakıma yatışı yapılan hastaların serviste yatan hastalara göre, nötrofil ve SII değerleri arasındaki fark anlamlı yüksek, eozinofil ve lenfosit değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken; platelet değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği görülmüştür. Hastanede yatışı sırasında eksitus olan hastaların taburcu olan hastalara göre, eozinofil değerleri arasında anlamlı düşük ve SII değerleri arasında anlamlı yüksek fark varken; platelet, nötrofil ve lenfosit değerleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Taburcu olduktan sonra 1 ay içinde tekrar alevlenme sonucu eksitus olan hastaların hala yaşayan hastalara göre, eozinofil, lenfosit ve SII değerleri arasında anlamlı yüksek fark bulunurken; nötrofil ve platelet değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. SII, eozinofil ve değerlerinin ex olmayı gösterebileceğini öngörebilmek için yapılan analizlerde her iki parametrenin de prediktif değerinin olduğu görülmüştür. Hastaneye yatışı yapılan KOAH hastaları SII değerlerinin sağ kalımı öngörmede kullanılabileceği, yüksek SII değerlerinin kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi, Prognoz

ABSTRACT

Prognostic Importance of Systemic Immune Inflammation Index in Patients Admitted to the Department with Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Aim: There is no proven biomarker that provides information about the clinical course and prognosis in patients hospitalized due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Recent studies in COPD show that inflammation is not limited to the lungs but occurs systemically. This study aimed to investigate the relationship between Systemic Immune Inflammation Index (SII), which is an indicator of systemic inflammation, and prognosis of the disease and survival in patients hospitalized due to COPD exacerbation.

Materials and Methods: This study is a retrospective study conducted between 01.09.2022 and 01.03.2023 with a total of 274 patients who were diagnosed with COPD and were over the age of 18 and met the exclusion criteria. Hemogram (neutrophil, platelet, lymphocyte, eosinophil) levels were checked from the patients' first blood samples. The relationship between hospitalization (discharge, admission to intensive care unit, death) and one-month later survival of the patients for whom SII values were calculated was examined.

Results: A total of 274 patients, 62 (22.6%) female and 212 (77.4%) male, were included in the study. The median age of the patients included in the study was 69 (28-91) years. Patients included in the study; They were grouped and examined separately according to treatment location, hospital outcomes, and survival within 1 month after discharge. The difference between neutrophil ($p<0.001$) and SII ($p<0.001$) values of patients admitted to intensive care is statistically significantly higher, and the difference between eosinophil ($p<0.001$) and lymphocyte ($p=0.003$) values is statistically significant compared to patients hospitalized in the ward. While it is found to be low; It was observed that platelet ($p = 0.759$) values did not show a statistically significant difference. While the difference between SII ($p=0.028$) values of patients who died during hospitalization was statistically significantly higher and the difference between eosinophil ($p=0.023$) values was statistically significantly lower than the discharged patients; No statistically significant difference was detected between

platelet (p=0.956), neutrophil (p=0.051) and lymphocyte (p=0.317) values. While eosinophil (p=0.050) and lymphocyte (p=0.009) values were statistically significantly lower and SII (p=0.003) values were statistically significantly higher in patients who died as a result of re-exacerbation within 1 month after discharge, compared to patients who were still alive; No statistically significant difference was found between neutrophil (p=0.097) and platelet (p=0.316) values. When we examined the relationship between the number of days of hospitalization and the SII value, it was observed that there was a positive correlation between the SII values and the number of days of hospitalization ($r=0.122$ $p<0.044$). It was observed that there was a negative correlation between SII and eosinophil values ($r=-0.230$ $p\leq0.001$). In our study, in the analysis of SII and eosinophil levels to show the death status of the patients, SII ($p = 0.010$) and eosinophil ($p = 0.009$) levels were found to be statistically significant, and the cut-off value of SII≥2291.72 had a sensitivity of 87.5% and a sensitivity of 72%. With a specificity of .6, it was determined that the cut-off value of eosinophil≤0.045 could predict death with 57.9% sensitivity and 87.5% specificity.

Conclusion: In our study, the difference between neutrophil and SII values was found to be significantly higher and the difference between eosinophil and lymphocyte values was statistically significantly lower in patients admitted to intensive care compared to patients hospitalized in the ward; It was observed that platelet values did not show a statistically significant difference. There was a significantly lower difference in eosinophil values and a significantly higher difference in SII values of patients who died during hospitalization compared to patients who were discharged; No significant difference was detected between platelet, neutrophil and lymphocyte values. While there was a significantly higher difference in eosinophil, lymphocyte and SII values of patients who died as a result of re-exacerbation within 1 month of discharge compared to patients who were still alive; No significant difference was found between neutrophil and platelet values. In the analyzes performed to predict whether SII, eosinophil and values might indicate death, it was seen that both parameters had predictive value. It was thought that SII values of patients hospitalized with COPD could be used to predict survival and that high SII values were associated with poor prognosis.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Systemic Immune Inflammation Index, Prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), zararlı gaz ve tehlikeli partiküllere maruz kalma sonucu çeşitli solunum yolu belirtilerinin görüldüğü hava akımı obstrüksiyonu ve akciğerlerde inflamasyon ile karakterize sıkça görülen, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1).

Sigara kullanımına bağlı artış gösteren KOAH, hastaneye yatış ve mortalite ile dünya çapında sosyo-ekonomik yüke neden olmaktadır. Patogenezinde temel mekanizmalardan biri inflamasyondur. KOAH alevlenme dönemlerinde ise sistemik ve hava yolu inflamasyon artışı belirgin olarak gözlenmektedir. Hastalığın ve inflamasyonun ciddiyetini belirleyen yeni biyo-belirteçler olmasına rağmen bunların çoğu, zaman alıcı ve pahalıdır (1).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında beden kitle indeksi, obstrüksiyon, nefes darlığı, egzersiz kapasitesi (BODE=Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity) indeksi mortalite ve hastalık şiddeti hakkında bilgi veren bir indeks olsa da prognostik önemi tartışmalıdır (2, 3). Heterojen sonuçlara neden olmaktadır. Yine benzer olarak prokalsitonin ve C- reaktif protein (CRP) hastalık gidişatını değerlendirmek amacıyla araştırılan diğer parametrelerdir (2, 3). Bu belirsizlik ve heterojeniteden dolayı prognozu öngörmede yardımcı yeni biyo-belirteç arayışları sürmektedir. İnflamasyonun meydana gelmesinde nötrofillerin, lenfositlerin ve trombositlerin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (4). Literatürde daha çok onkoloji alanında prognostik araç olarak kullanılan Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII), sistemik inflamasyonun seyrettiği hastalıklarda yükselen bir parametredir. SII, inflamasyonu ve hastalığın ciddiyetini belirleyen platelet(P), nötrofil(N) ve lenfosit(L) sayılarını kombine eden (P x N/ L) bir parametre olup yeni bir biyo-belirteç olarak kabul edilmektedir (5).

Biz de bu çalışmada KOAH alevlenmesi ile servise yatışı yapılan hastaların SII değerlerinin prognozla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, zararlı gaz ve tehlikeli partiküllere maruz kalma sonucu çeşitli solunum yolu belirtilerinin görüldüğü hava akımı obstrüksiyonu ve akciğerlerde inflamasyon ile karakterize sıkça görülen, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1).

Kronik hava yolu kısıtlanmasındaki nedenleri incelediğimizde KOAH' ın oluşumundaki iki önemli neden; küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ve akciğer parankiminde hasardır (amfizem). Hastalık boyunca farklı oranlarda görülen bu iki neden (amfizem ve küçük hava yolu hastalığı) KOAH başlangıcında her vakada birlikte görülmeyebilir. KOAH patolojisinde görülen alveollere havanın iletilememesi ve alveollerin hava yolları ile olan bağlantılarının kesilmesi küçük hava yolu hastalığı ve akciğer parankimal hasarı ile ilişkilidir (5). Küçük hava yollarındaki bu değişiklikler sonucunda akciğer elastisitesi azalır ve mukosiliyer fonksiyon bozukluğu da eşlik eder.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı dünyada en sık ölüme sebebiyet veren hastalıklar içinde üçüncü sırada yer almaktadır (6). Küresel çapta mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biridir. Hastalığın yeterince bilinmemesi, yeterince tanı ve tedavi edilememesi, yaşlı nüfusta giderek artış olması, sigara ve tütün içme oranı, çevre kirliliği ve fosil yakıt kullanımı KOAH görülme sıklığındaki artışın sebeplerindendir.

Dünya sağlık örgütü (DSÖ)'nün son yayınladığı belgelere göre takriben 600 milyon kişinin KOAH hastası olduğu ve KOAH' a bağlı ölümlerin ise yıllık yaklaşık 2,3 milyon olduğu belirlenmiştir (7).

Türkiye'de elde edilen verilere bakıldığında; yapılan küresel hastalık yükü çalışmasına göre KOAH hastalığı 2019 yılında Türkiye'de en çok mortalite nedeni olan 4. Hastalıktır (8).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Sigara kullanımı en sık karşılaşılan çevresel risk faktörüdür (9). Sigara içme öyküsü 15-20 paket yılın üzerinde olanlarda birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) değerinde yıllık azalma meydana gelmiştir. Bu kişilerde KOAH gelişme riski ve mortalitesi daha yüksek saptanmıştır (10).

Sigara içimi KOAH tanısı almış hastaların %80' inden sorumlu tutulmakla birlikte sigara kullanımı tek başına etkili değildir (8). Ağır sigara içicilerinde sadece %50' sinden daha az oranda KOAH hastalığı görülmüştür (11). Ayrıca sigara ve zararlı gaz maruziyeti olmayan hastalarda bile kronik hava kısıtlaması ve enflamasyon meydana gelmiştir (12). Sigara kullanan ve kullanmayan kişiler kendi aralarında karşılaştırıldığında hastalığın semptom, alevlenme ve inflamasyon gibi bulguları sigara kullananlarda daha fazla saptanmıştır (13). Sonuç olarak KOAH çevresel faktörler ve genetik faktörlerinde etkili olduğu multifaktöriyel nedenlere dayanan bir hastalıktır (11).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişiminde genetik risk faktörlerini incelediğimizde 14. kromozom yerleşimli, otozomal resesif geçişli, etkisi kanıtlanabilmiş tek kalıtsal faktör alfa-1-antitripsin eksikliğidir (14, 15). KOAH risk faktörleri arasında %1-3'lük dilimden sorumludur. Alfa-1-antitripsin eksikliğinde ağır seyreden vakalarda karakteristik tutulum şekli olan panlobüler amfizem gelişimi görülmektedir (16).

Dokumacılık, madencilik (kömür, silika vb.), metal işçiliği gibi sektörlerde meydana gelen organik ve inorganik tozlara maruziyet KOAH riskinde artışın bir başka sebebidir. Mesleki maruziyet %15-20 oranında etkili olup önemli risk faktörlerindendir (17,18). Ek olarak havalandırmanın yetersiz olduğu yerlerde odun, kömür ve hayvan artıklarının pişirilmede kullanılması hastalık gelişimine sebebiyet vermektedir (19, 20).

Bir başka risk faktörü yaşam süresi uzunluğudur. Yaş ilerledikçe akciğer parankiminde dejenerasyon, hava yollarında daralma, solunum kaslarında zayıflama ve akciğer kapasitesindeki düşüş KOAH oluşumunu tetikler (21). Çalışma şartları ve sigara kullanımının fazla olmasından dolayı erkeklerde daha çok görülür. Fakat son 20 yılda kadınlarda sigara kullanımının yaygınlaşması sonucu hastalığın mortalite oranı erkek cinse göre daha çok artmıştır (22, 23).

Kesin bir araştırma ile kanıtlanmamasına rağmen bebeklerde ve çocuklarda geçirilen enfeksiyonların KOAH oluşumu ile bağlantısı olduğu düşünülmektedir. Bronkopulmoner displazi geçiren preterm infantlar ve düşük doğum ağırlığına sahip çocukların uzun dönemde KOAH' a yakalanma riskinin arttığı gözlenmiştir (24, 25).

2.4. PATOGENEZ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında irritan maddelerin etkisiyle başlayan inflamatuar süreç; proksimal ve distal havayollarının, akciğer parankimi ve vasküler yapıların tutulumuna neden olur. Kronik inflamasyonun devamı ile akciğer parankiminde yıkım görülür, havayollarında bağ dokuda artış sonucu meydana gelen fibrozis ile karakteristik komponentler oluşur. Anti-proteaz aktivitesinin azalmasında rol alan alfa-1-antitripsin eksikliği ve oksidatif stres gibi etkenler KOAH' taki kronik inflamasyonun artmasına neden olur (8, 26, 27).

Genel olarak baktığımızda meydana gelen patolojik değişiklikler gaz değişim anormallikleri, hava akımı kısıtlanması, hava hapsi, silyer disfonksiyon, mukus hipersekresyonu, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale olarak sıralanabilir (27).

Periferik hava yollarında inflamatuar hücrelerin etkisiyle meydana gelen bronş duvarlarında kalınlaşma, hava yollarında daralma ile hava yollarında inflamasyon sonucu oluşan amfizem ve fibrozis; akciğer parankiminde yıkım ve tahribata neden olur, gaz transferini engeller ve hava akımı kısıtlanır (28, 29). Böylece FEV1 azalır, ekspirasyon sonunda kademeli olarak gaz hapsi meydana gelir. Bu tablo hiperinflasyon, yüzeyel solunum ve solunum yetmezliği ile sonuçlanır (30, 31).

Öksürüğün başlıca nedeni olan KOAH' taki mukus hipersekresyonu ise şiddetli lenfosit ve nötrofil inflamasyonu sonucu artan goblet hücre artışı ve submukozal bezlerin hipertrofisi ile meydana gelir (32, 33).

KOAH patogenezinde inflamasyon ile ilişkili hücreler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akciğer parankiminin zedelenmesi sonucu epitel hücreleri aktivasyonu ile salgı üretimi artışı olur. Böylece inflamasyondan sorumlu nötrofil, makrofaj ve lenfositlerin hücre göçü uyarılır. Hücrelerin uyarılmasıyla küçük hava yollarındaki anormal inflamatuar yanıt başlamış olur (34 ,35).

Makrofajlar: Akciğerlerdeki temel savunma hücrelerinden olan makrofajlar KOAH patolojisinde esas rol oynarlar. Yapılan ölçümlerde KOAH' ta parankim ve hava yollarında yaklaşık 5-10 kat artmıştır. Sigara içen KOAH hastalarında makrofajların daha çok uyarıldığı ve sayılarının daha fazla olduğu görülmüştür. Makrofajların uyarılmasıyla salınan sitokinler, Tümör nekroze faktör-alfa (TNF-α) interlökin-8 (IL-8), lökotrien-B4 (LTB4) ve oksijen radikallerinin parankim harabiyetini arttırdığı gözlenmiştir (36).

Nötrofiller: KOAH hastalarında hava yollarında mukozal ve epitelyal alanda sayıları artmıştır. Alevlenme dönemlerinde balgam ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde fazla miktarda görülür. Makrofajlar gibi sitokinleri ve oksijen radikallerini uyararak parankim yıkımına neden olur (37).

Lenfositler: KOAH hastalarında hava yollarında ve kanda lenfositlerin miktarı artar. Sitotoksik T-lenfositlerin sayısı hava yollarındaki obstrüksiyonun ciddiyeti ile korelasyon gösterir. Perforin, granzyme-b, TNF-α gibi sitotoksik T-lenfositlerin üretmiş olduğu yapılar alveolar yıkıma neden olur (38, 39). B-lenfositlerin ise KOAH stabil dönemde bronşlarda sayılarının arttığı ve humoral yanıtın gelişmesinde rol oynadığı görülmüştür (40, 41).

2.5. KLİNİK

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı en sık semptomlarına baktığımızda öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum ve balgamda artış görülmektedir (42). Risk faktörleri ve inflamasyonun etkisiyle, ilk semptom olarak kronik öksürük meydana gelir. Hasta bu öksürüğü sigara ve çevresel faktörlere bağladığından hastaneye geç başvurur. Aralıklı başlayan öksürük kronik hale gelir ve öksürüğe balgam da eşlik edebilir. Koyu-yeşil balgam çıkarma ve öksürük şikayetleri daha çok sabahleyin meydana gelir ve hastalık alevlenmesi durumunda artar (8).

Dispne; başta eforla, ilerleyen dönemlerde istirahatte bile oluşan KOAH' nın temel semptomudur. Hava akımı kısıtlanması ve akciğer parankimindeki harabiyet sonucu gelişen nefes darlığı, hastalık ilerledikçe artar ve daimî hale gelir (43).

Hastalığın alevlenme dönemlerinde dispne, öksürük ve balgam çıkarmada artış gözlenir. Yoğun öksürük sonrası meydana gelen tahriş ile hemoptizi de görülebilir.

Her hastada gözlenmeyen, KOAH' na özgü olmayan ve çoğunlukla eforla meydana gelen semptomlar ise wheezing ve göğüste sıkışma hissidir (44).

Semptomların değerlendirilmesine yönelik Modified British Medical Research Council (mMRC) ve Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assesment Test (CAT) kullanılmaktadır. KOAH' nın semptomatik olduğunu gösteren Modifiye MRC skorunun 2 ve üzerinde, CAT skorunun 10 ve üzerinde olması derecelendirmede kullanılan parametrelerdir. Tablo 1' de modifiye MRC, Tablo 2' de ise CAT skorlaması gösterilmiştir.

Tablo 1. Nefes Darlığı Şiddetini Belirlemede Kullanılan Modifiye MRC Anketi

Grade 0	Sadece ağır egzersiz esnasında nefesim daralıyor
Grade 1	Sadece hafif yokuş çıkarken ya da düz yolda hızlı yürürken nefesim daralıyor
Grade 2	Nefes darlığım nedeniyle yaşıtlarıma göre daha yavaş yürüyorum ya da ara ara durmak zorunda kalıyorum
Grade 3	Düz yolda 1 dakika içinde ya da 100 metre yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
Grade 4	Nefes darlığım nedeniyle evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefesim daralıyor

Tablo 2. CAT Testi

Değerlendirilen Parametreler	**Derecelendirme**	**Değerlendirilen Parametreler**
Hiç öksürmüyorum	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Akciğerlerim balgamla dolu
Göğsümde hiç daralma yok	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Göğsümde çok daralma var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çok çekiniyorum
Rahat uyuyorum	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Rahat uyuyamıyorum

Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	Hiç enerjim yok

2.6. TANI

Dispne, balgam çıkarma ve öksürük şikayetleri olan hastada KOAH akla gelmeli ve tanıda altın standart olarak kullanılan spirometrik değerlendirme yapılması gereklidir. Kısa etkili bronkodilatör sonrası FEV1'in zorlu vital kapasiteye (FVC) oranı <0.70 altında olması gaz hapsini ve hava akımı kısıtlılığını işaret eder. Eşlik eden semptomlarla birlikte KOAH tanısı konur (45).

Fizik muayene bulguları KOAH tanısında çok yararlı değildir. Hastalarda fizik muayene bulgularının gözlemlenmesi için ciddi bir hava akımı kısıtlanması meydana gelmelidir ve bu değişimler hastalığın ileri evrelerinde oluşur. Ciddi hava akımı kısıtlanması sonucu ileri dönemde santral siyanoz görülebilir. Yine ileri dönemde amfizem sonucu fıçı göğüs olarak adlandırılan göğüs ön arka çapında artış ve göğüs kafesinde genişleme meydana gelir (46). Amfizemden kaynaklı oskültasyon bulguları ise solunum seslerinde azalma, ekspiryumda uzama, ral ve ronküstür (8).

Ayrıcı tanıda akla gelmesi gereken hastalıklar; astım, bronşiektazi, obliteratif bronşiolit, bronş karsinomu, konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz ve kistik fibrozistir (47).

Spirometri: KOAH tanısında altın standart yöntemi olan spirometri ile yapılan solunum fonksiyon testleri (SFT) hastalık tanısı ve prognozu hakkında bilgi verir (47, 48). Yapılan Spirometrik ölçümler yaş, cinsiyet, ırk, boy gibi özelliklere göre değişkenlik gösterir. Bu durum, belirlenmiş referans değerlerine göre inceleme yapmayı gerektirir (49, 50).

KOAH 'ta incelenen iki temel solunum fonksiyon testi; FEV1 ve FVC' dir. KOAH' ta FEV1 ve FVC değeri azalır ve FEV1 değeri hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılır. Hava yolu obstrüksiyonunu gösteren FEV1/FVC oranının %70' ten küçük olması ise belirlenmiş sabit bir orandır ve bu oran diğer solunum fonksiyon testleri gibi referans değerlerinden etkilenmez. Dünya genelinde kullanılan bu oran hava yolu obstrüksiyonun erken dönemde tespit edilmesini sağlar. Ancak yaşla birlikte bu oranda giderek azalmakta ve yanlış tanılara neden

olabilmektedir. Bu nedenle KOAH tanısı koyarken risk faktörleri, mevcut semptomlar ve spirometrik değerlendirmeler bir bütün halinde incelenmelidir (8).

2.7. TEDAVİ

KOAH tedavisinde başlıca hedefler; hastalığın ilerlemesini önlemek, risk faktörlerine karşı önlem almak ve semptomatik ilaç tedavisini gerçekleştirmektir. Böylece mortalite azalır yaşam kalitesini artar. Tedavide hastaların temel risk faktörü olan sigarayı bırakma konusunda bilgilendirilip eğitilmesi önem taşır. Efor kapasitesinde artışa neden olduğu için egzersizler ve influenza ile aşılama da tedavide yer alır (45).

Alevlenme sıklığı ve semptomlara göre farmakolojik tedavi düzenlenmelidir. Bronkodilatör tedavi olarak beta-2 agonistler, antikolinerjikler ve teofilin KOAH tedavisinin temelini oluşturur. Çoklu ilaç tedavisi tekli uygulamaya göre, uzun etkili bronkodilatörler ise kısa etkililere göre semptomları ve alevlenmeyi azaltmada daha etkindir. Kombine tedavide uzun etkili beta-2 agonistler ve uzun etkili antimuskarinikler sıklıkla kullanılır. Sıklıkla alevlenmelerde kullanılan diğer ilaçlar ise inhale kortikosteroidler, oral glukokortikoidler, fosfodiesteraz inhibitörleri, mukolitik ve antibiyotik ajanlardır (8).

Bronkodilatör tedavi hastanın durumuna ve semptomlarına göre düzenlenmelidir. Atak tedavisinde ilk tercih olarak kısa etkili beta-2 agonistler ya da kısa etkili antikolinerjikler kullanılır (51,52). Alevlenme esnasında uzun etkili bronkodilatörler tercih edilmez (1).

Beta-2 agonistler: Beta 2 agonistler havayollarındaki beta-2 reseptörlerini uyararak hücre içinde bir dizi olayı başlatır. Hücre içi kalsiyum miktarının düşmesiyle birlikte bronş düz kaslarında gevşeme meydana gelir. Kısa etkili beta-2 agonistlerden en çok kullanılanları salbutamol ve terbutalinin etkisi dakikalar içinde başlayıp 4-6 saate kadar sürer (53, 54). Uzun etkili beta-2 agonistler ise en az 12 saat etkili olup salmeterol ve formoterol en iyi örnekleridir. Uzun etkili beta-2 agonistlerin akciğer fonksiyonlarını düzeltme ve mortalite üzerinde pozitif etkisi olmasa da nefes darlığını şikayetini düzelttiği, FEV1' i arttırdığı ve alevlenmeleri azalttığı gözlemlenmiştir (55, 56).

Yan etkileri: taşikardi, aritmi ve tremordur.

Antikolinerjikler: Antikolinerjik ajanlar muskarinik reseptörlere bağlanarak asetilkolinin etkisini inhibe eder ve küçük hava yollarında bronkodilatasyona neden olurlar. Kısa etkili antikolinerjikler ipratropium ve oksitropium bromid, uzun etkili antikolinerjikler ise aklidinyum bromid, tiotropium, glikopironyum bromid. Etkisi 8 saate kadar süren kısa etkili antikolinerjikler, kısa etkili beta-2 agonistlere göre daha avantajlıdır (57, 58).

Yan etkileri: Ağız kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu ve glokoma neden olabilirler.

Metilksantinler: Önemli yan etkileri ve bronkodilatör etkisinin daha az olması nedeniyle kullanımı ağır hastalarla sınırlıdır. En önemli örneği olan teofilinin etki mekanizması fosfodiesteraz inhibisyonudur (59).

Yan etkileri: Sıklıkla baş ağrısı ve bulantı-kusma yapar. Serum düzeyleri arttıkça konvülsiyonlara, ölümcül atriyal ve ventriküler aritmilere sebebiyet vermektedir (59).

Kortikosteroidler: Astımda belirgin inflamasyon azaltıcı etkisi bulunan steroidlerin KOAH hastalığındaki faydaları halen tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda FEV1 değerinde belirgin bir artış yapamadığı gözlenmiş ve tedavideki yeri kesinleşmemiştir (60, 61).

Sistemik ve inhaler kullanımı mevcut olan steroidlerden; KOAH stabil dönemlerinde inhaler kortikosteroidler tercih edilirken, alevlenme dönemlerinde ise sistemik ve inhaler steroidler birlikte kullanılabilir. Stabil dönemde kombine şekilde kullanılan inhaler kortikosteroid tedavisinin semptomların ve alevlenmelerin azalmasında etkili olduğu ancak devamlı kullanımında akciğer enfeksiyonu riskini arttırdığı bildirilmiştir (62, 63). Atak esnasında kullanılan sistemik steroidler ise alevlenme sırasındaki semptomları azaltıp, tedavi süresini kısaltır (64, 65).

Yan etkileri: İnhale steroidler öksürük, ses kısıklığına ve orofaringeal kandidiyasize neden olur. Sistemik steroidler deride incelme, kilo alımı, osteoporoz, glikoz intoleransı gibi yan etkilere neden olabilir (62, 63).

Oksijen tedavisi: Alevlenmelerde sıkça başvurulan tedavi yöntemidir. Oksijen tedavisi satürasyon değeri 88 altında ve solunum yetmezliği olan hastada mortaliteyi azaltır. Hipoksemi gelişen hastada aralıklı bakılan kan gazı tetkikleriyle asidoz kontrol edilmelidir (66, 67).

Respiratuar destek: Respiratuar asidoz, interkostal çekilmelerin eşlik ettiği ciddi nefes darlığı, düzeltilemeyen hipoksi durumlarında non-invaziv mekanik ventilasyona (NİMV) başvurulur. Amaç oksijen miktarını arttırmak ve solunumsal asidozu düzeltmektir. NİMV tedavisi sağ kalım oranını arttırmaktadır. NİMV tedavisine yanıtsız hipoksemiler, ciddi aritmiler, arrest sonrasında tedavide invaziv mekanik ventilasyona (İMV) geçilir (68-70).

2.8. KOAH ALEVLENMESİ

2.8.1. Tanımı

KOAH alevlenmesi; ek tedaviye gerek duyacak şekilde KOAH' a özgü semptomların en az 24 saat boyunca artışı ile karakterize, hastane yatışı ve mortaliteden sorumlu, ani gelişen progresif kötüleşmedir (9).

Alevlenme sırasında hava akımı kısıtlanması, hava hapsi ve şiddetli inflamasyon artışı meydana gelir (71). Alevlenme şiddetini standardize edebilmek için uygulanan ek tedaviler üzerinden hafif, orta ve şiddetli atak olarak sınıflandırması yapılmıştır;

Hafif atak: Kısa etkili bronkodilatörler ile tedavi edilebilen alevlenmeler.

Orta atak: Kısa etkili bronkodilatörlerin yetersiz kaldığı ancak acil servis veya hastaneye yatışın gerçekleşmediği alevlenmeler.

Ciddi atak: Acil servise veya hastaneye yatışın gerçekleştiği ataklar.

Birçok ek hastalıkla birlikte olabilen KOAH hastalığının; alevlenmeleri klinik olarak benzer hastalıklardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Ayrıcı tanıda pulmoner emboli, pnömoni, pnömotoraks, kardiyak aritmiler ve akut koroner sendrom gibi hastalıklar düşünülmeli ve ekarte edilmelidir (72).

2.8.2. Risk Faktörleri

Yılda 1-4 arası atak geçirme sıklığı olan KOAH hastalarında yaş ilerledikçe atak sayısı ve süresinde artış meydana gelmektedir. Alevlenmelere neden olan diğer risk faktörleri Tablo 3 'te belirtilmiştir (73, 74)

Tablo 3. Alevlenme Risk Faktörleri

- İleri yaş
- KOAH süresi
- Son bir yıl içinde atak sonrası hastaneye yatış
- 2 yıl içinde üç veya daha fazla atak geçirmek
- Eşlik eden bir veya birden fazla komorbid hastalık
- Bronkodilatör veya kortikosteroid kullanımında artış
- FEV1 değerinin düşük olması

Alevlenme etyolojisi

Ayırıcı tanı ile KOAH alevlenmesi belirlendikten sonra etyolojiye yönelik araştırma yapılmalıdır. Alevlenmelerdeki temel etiyoloji viral kaynaklı enfeksiyonlardan rhinovirüs olup; bakteriyel nedenler, mesleki maruziyet ve çevresel risk faktörleri de sıklıkla neden olabilir. Hastanede yatış süresini en çok arttıran ve en şiddetli alevlenmelere neden olan kaynak viral enfeksiyonlardır (72). Kış aylarında alevlenmeler daha sıklıkla görülür (45). Alevlenmeler sırasında artmış pürülan balgam sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlara işaret eder ve uygun antibiyotik tedavisi için balgam kültürü alınabilir. En sık bakteriyel nedenler haemophilus influenza, streptococcus pneumonia ve moraxella catarhalis olarak gösterilmektedir. Sıklıkla 1 hafta içinde sonlanan alevlenmeler daha uzun da sürebilir. İleri seviye KOAH hastalarında alevlenmelerin süresi ve sıklığı daha fazladır (72).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında atakların yarıdan fazlasında alevlenme sebebi bulunamamakla birlikte olası diğer nedenler Tablo 4 içinde gösterilmiştir.

Tablo 4. Alevlenme Nedenleri

- Trakeobronşial enfeksiyonlar
- Hava kirliliği ve mesleki maruziyet
- Kalp yetmezliği
- Pulmoner emboli
- Pnömotoraks
- Reflü veya aspirasyon
- Kardiyak aritmiler
- Oksijen tedavisinin düzenli kullanılmaması

- İlaçlar (hipnotikler, diüretikler)

2.8.3. Alevlenme Değerlendirilmesi

Alevlenmeler hastanın akciğer fonksiyonlarını bozan yaşam kalitesini düşüren mortalite ile sonuçlanabilecek kadar ciddi ek tedavi gerektiren durumlardır. Bu yüzden hasta hikayesi ve semptomlarıyla değerlendirilmeli; laboratuvar testleri ile tanı ve tedavisi yapılmalıdır.

Anamnezde alevlenme sırasındaki semptomları ve semptomların ne kadar süredir olduğu, geçmiş atakları ve tedavileri, hastaneye yatış öyküsü detaylıca sorgulanmalıdır. Fizik muayenede akciğer dinleme bulgularına bakılmalıdır. Ağır ataklarda yardımcı solunum kaslarının kullanımı, hemodinamik bozulma, siyanotik görünüm, mental durumun kötüleşmesi görülen fizik muayene bulgularındandır (45).

Alevlenme sırasında hastanın monitörizasyonu oksijen değerleri kontrolü açısından önemlidir ve sıklıkla pulse oksimetreden faydalanılır. Ölçülen değerlere göre oksijen tedavisi ayarlanır (76). Solunum yetmezliğinin ciddiyetini belirlemek, asit-baz dengesini, oluşan hipoksi ve hiperkarbi gibi tabloların takibini yapmak için arteryel kan gazına bakılmalıdır. Kan gazı takipleri atak yönetimi ve tedavisinde yol göstericidir.

Akciğer grafisi temel olarak ayrıcı tanı için kullanılır ve pnömoni, pnömotoraks, dekompanse kalp yetmezliği gibi tanıları dışlamada önemli yer tutar (77, 78). Hemodinamik bozulmalarda ve ciddi alevlenmelerde elektrokardiyografi (EKG) çekilmeli ve akut koroner sendromlar ekarte edilmelidir (79, 80). Alevlenme dönemlerinde yükselen CRP ve lökosit değerleri inflamasyonun göstergesidir ve atak döneminde kontrol edilmelidir (81).

Tanı ve tedavi yerinin belirlenmesinde kullanılan KOAH alevlenmelerini değerlendiren American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) tarafınca yapılan gruplandırma Tablo 5' te gösterilmiştir (82).

Tablo 5. KOAH Alevlenmelerinin Sınıflandırılması

Klinik bulgular	Seviye I (Evde tedavi)	Seviye II (Hastanede tedavi)	Seviye III (Yoğun bakımda tedavi)
Eşlik eden hastalık	+	+++	+++
Alevlenme sıklığı	+	+++	+++
KOAH' ın şiddeti	Hafif/orta	Orta/ağır	Ağır
Hemodinami	Stabil	Stabil	Stabil/unstabil
Takipne, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, paradoksal solunum	Yok	++	+++
Sağ kalp yetmezliği bulguları	Yok	++	+++
Bilinç durumundaki değişiklik	Yok	Yok	Var
Tedavi sonrası semptomların devam etmesi	Hayır	++	+++

(+: muhtemelen yok, ++: olması olası, +++: büyük olasılıkla var)

2. 8. 4. Alevlenme Tedavisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinin tedavisi alevlenme şiddeti, semptomları ve eşlik eden hastalıklara göre belirlenir. Hasta, alevlenmenin derecesine göre ayaktan veya hastaneye yatışı yapılarak tedavi edilir (76). Artan inflamasyonu ve alevlenmeyi durdurmak tedavinin ana hedefi olmakla birlikte, tedavi değişiklikleriyle sonraki atakları engellemek de önemli bir yer tutar (83).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesinde mortalite; solunum yetmezliği, solunumsal asidoz ve eşlik eden hastalıklarla ilişkilidir (76).

Atakların yaklaşık %80'i farmakolojik tedavi verilerek ayaktan takip ile gerçekleştirilir (7). Ağır atak ile gelen hastaların tedavisi hastaneye yatışı yapılarak gerçekleştirilir. Alevlenme ile başvuran ve hastaneye yatışı yapılacak olan hastaların belirlenmiş endikasyonları şunlardır;

1. İstirahatte artmış nefes darlığı, takipne ve bilinç durumunda değişiklik olması
2. Kalp yetmezliği veya yaşamı tehlikeye sokan aritmilerin gelişmesi
3. Verilen ilk tedaviye yanıt alınamaması
4. Akut solunum yetmezliği veya yardımcı solunum kaslarının eşlik ettiği solunum

5. Hastada siyanoz veya periferik ödem gelişmesi
6. Hastada sosyal desteğin az olmasıdır (8).

Yatışı yapılacak olan hastalara hızlıca oksijen tedavisi verilmelidir ve solunum yetmezliğinin ciddiyetine göre yoğun bakıma alınarak NİMV tedavisi düşünülmelidir (8).

Alevlenme sırasında yatışı yapılacak hastaların solunum yetmezliğine bağlı olarak sınıflandırılması 3 grupta yapılır.

Solunum yetmezliği bulunmayan hastalar; solunuma yardımcı solunum kaslarının dahil olmadığı ve dakikada 20-30 solunum sayısı olan hastalardır. Mental durum değişikliği ve hiperkarbi görülmez. Bu grupta %28-%35 FiO2 oksijen tedavisi ile hipoksi düzelir (71).

Hayatı tehdit edici olmayan solunum yetmezliği mevcut hastalar; yardımcı solunum kaslarının solunuma dahil olduğu ve solunum sayısı 30'dan fazla olan hastalar bu grupta değerlendirilir. Mental durum değişikliği ve hiperkarbi gözlenmez. Bu gruptaki hastalarda da %28-%35 FiO2 oksijen tedavisi ile hipoksi düzelir (71).

Hayatı tehdit edici solunum yetmezliği bulunan hastalar; yardımcı solunum kasları solunuma eşlik eder ve solunum sayısı 30'dan fazladır. Bu grupta mental durum değişikliği ve hiperkarbi mevcuttur. Oksijen tedavisi ile hipoksinin düzeltilmesi için %40'tan fazla FiO2 gerekmektedir (71).

Farmakolojik tedavi: Tedavide en çok kullanılan farmakolojik ajanlar kortikosteroidler, bronkodilatörler ve antibiyotiklerdir (72).

Alevlenme tedavisinde kısa etkili beta-2 agonistler, kısa etkili antikolinerjikler ile kombine veya tek başına verilmelidir. Etkisi dakikalar içinde başlar ve 4-6 saat devam eder. Bronkodilatörler atak esnasındaki semptomları ve FEV1 i iyileştirir.

Atak tedavisinde verilen sistemik kortikosteroidler atak süresini kısaltmada etkin rol oynayarak hastane yatış süresini azaltır. FEV1 seviyelerinde düzelme sağlayarak akciğer fonksiyonlarını ve oksijenizasyonu iyileştirir. Tavsiye edilen uygulama dozu 40 mg prednizonun 5 gün boyunca oral veya intravenöz olarak

verilmesidir. Yapılan araştırmalarda kan eozinofil düzeyi yüksek hastalarda alevlenme tedavisinde kortikosteroidlerin daha etkili olduğu gözlenmiştir (72).

Antibiyotik tedavisi: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesinde etkenin bakteri veya virüs kaynaklı olmasına göre tedavi belirlenir. Eğer bakteriyel kaynaklı bir olgu ise antibiyoterapi uygulanması önerilmektedir (84,85). Stabil hastalarda yapılan çalışmalarda profilaktif antibiyotik tedavisinin atak sayılarını azaltmadığı gözlemlenmiştir ve tedavideki yeri belirlenmemiştir (86,87).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenmenin 3 kardinal semptomu ilerleyici dispne, balgam pürülansında artış ve balgam miktarında artıştır. Balgam renginde koyulaşma ve miktarında ciddi artış bakteriyel kaynaklı bir alevlenme olduğunun işaretidir ve tedavide antibiyotik başlanır. Yine artan nefes darlığı şikayetleri de antibiyotik başlama nedenidir (59,60). Alevlenmenin 3 kardinal semptomlarından 3'ünden 2'si varsa antibiyotik tedavisi verilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında invaziv veya non-invaziv mekanik ventilasyon kullanımı antibiyoterapinin kesin endikasyonudur. Mekanik ventilasyon kullanan hastalarda hastane kökenli akciğer enfeksiyon riski artmaktadır ve antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (88).

Hem bakteriyel hem viral enfeksiyonlarda yükselen CRP, KOAH atak tedavisinde antibiyotik başlamak için tek başına yeterli değildir. Ancak CRP yüksekliği olan hastalarda verilen antibiyotik tedavisinin etkili olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Prokalsitonin ve CRP 'nin tedavide birlikte değerlendirilmesi gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmaktadır (89).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı atak esnasında oksijen satürasyon değerleri 88-92 arası hedeflenir ve oksijen tedavisi atak tedavisinin temelini oluşturur. Kontrolsüz verilen oksijen tedavisi ile karbondioksit retansiyonu ve buna bağlı olarak asidoz meydana gelebilir. Hasta tedavi sırasında, takipte altın standart olarak kabul edilen arteriyel kan gazı tetkikleriyle kontrol edilmelidir (66,67).

Ağır solunum yetmezliği ile gelen ciddi atağı olan hastaların yoğun bakımda tedavisi gerçekleştirilir. Alevlenmelerde yoğun bakıma yatış endikasyonları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. KOAH Alevlenmelerinde Yoğun Bakıma Yatış Endikasyonları

Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen nefes darlığı
Bilinç değişikliği
Oksijen tedavisine ve non-invaziv mekanik ventilasyona rağmen yanıt alınmayan hipoksemi (PaO_2 <40 mmHg) veya hiperkapni ($PaCO_2$> 60 mmHg) veya respiratuar asidoz (pH <7,25)
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olması
Hemodinamik bozulma/ vazopressör ihtiyacı

Non invaziv mekanik ventilasyon

Non invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) endikasyonları; respiratuar asidoz, tedaviye yanıt vermeyen hipoksi, interkostal çekilmelerin ve yardımcı solunum kaslarının eşlik ettiği ciddi nefes darlığı olmasıdır. 3 endikasyondan 1'inin olması NİMV tedavisini alması için yeterlidir. Respiratuar asidozu ve solunumu düzeltici etkisi olan NİMV, hastanede yatış süresini kısaltır. Yapılan araştırmalarda NİMV tedavisinin entübasyon ve mortalite oranlarını düşürdüğü gözlenmiştir (68-70).

Non invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) uygulanması kontrendike durumlar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. NİMV Uygulanması Kontrendike Durumlar

Solunum arresti
Unstabil kardiyovasküler durumlar (hipotansiyon, miyokardiyal enfarktüs, aritmiler)
Aşırı yapışkan koyu sekresyon
Mental durumda değişiklik
Yakın zamanda üst havayolu ve/veya özofagus cerrahisi ve/veya kafa travması geçirmiş olması
Diğer (yanık, aşırı obezite)

İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Tablo 8. İnvaziv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları

NİMV yapılamadığı veya hastanın tolere edemediği durumlar
NİMV yapılmasına rağmen hayatı tehdit eden hipoksi varlığı
Masif aspirasyon veya inatçı kusma
Solunum veya kardiyak arrest
Mental durumda bozulma
Oluşan sekresyonların temizlenmesinde yetersizlik
Ciddi ventriküler aritmiler

NİMV başarısız olduğu veya kullanılamadığı durumlarda tercih edilen İMV alevlenmenin kötü gidişatını gösterir ve mortalite ile ilişkilidir. İMV sonrası gelişebilecek komplikasyonlar pnömoni, barotravma, trakeostomi ihtiyacı ve spontan solunuma geçiş yapılamamasıdır (90).

2.9. TABURCULUK VE İZLEM

Alevlenmeler yaklaşık 7-10 gün sürmekte olup alevlenmeler sonrası hastanede tedavi süresinin ne kadar olacağı konusunda yeterli bilgi yoktur. Alevlenme sırasında hipoksemi gelişen hastalarda taburculukta ve ilk kontrollerinde arteriyel kan gazı ile yeniden değerlendirilmelidir. Devam eden hipoksemilerde hastaya uzun süreli oksijen tedavisi başlanmalıdır. Taburculuk sonrası rehabilitasyon programlarına katılan hastaların daha iyi bir egzersiz kapasitesine sahip olduğu ve yaşam kalitesinin arttığı gözlemlenmiştir (91).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İçin Küresel Girişim (GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) kriterlerine göre alevlenme sonrası taburculuk ölçütleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Alevlenme Sonrası Taburculuk Kriterleri

Hasta son 12-24 saat içinde klinik olarak stabil olmalı
Arteriyel kan gazı son 12-24 saat içinde stabil olmalı
Hastanın rahatça yemeğini yemesi ve gece nefes darlığı olmadan uyuyabilmesi
Daha önce yürüyen hastanın oda içinde yürüyebilmesi

Kısa etkili inhale beta 2 agonist kullanım ihtiyacının 4 saatten daha uzun süreli olması

Hastanın bakımının evde yapılabileceğine kanaat getirilmesi

Hasta veya bakıcısının evde kullanacağı ilaçları öğrenmiş olması

2.10. KOAH' TA EOZİNOFİL VE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ

Alevlenme sırasında KOAH hastalarında artan eozinofil kolayca bakılan ve yaygın olarak kullanılan bir biyo-belirteçtir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı stabil döneminde %37 oranında eozinofil seviyelerinde artış saptanmıştır ancak araştırmalar daha çok alevlenme dönemlerinde yükseldiğini göstermektedir. İnhale steroid tedavisinin kan eozinofil düzeyinin %2' den fazla olduğu hastalarda daha etkili olduğu bildirilmiştir. Genellikle astıma spesifik olarak artış gösteren eozinofillerin KOAH patogenezindeki işlevleri tam olarak bilinmemektedir. Özellikle inflamasyonun başlatılması ve modülasyonunda önemli rol oynamaktadır (92-94).

İnflamasyon ve stresör etkiler sonrasında dolaşımda lenfosit miktarının azaldığı, nötrofil sayısının arttığı gözlenmiştir. Tümör hücrelerinin hareketini ve çoğalmasını engelleyen lenfositler, vücut savunmasının temel bileşenlerinden biridir. Plateletler ise büyüme faktörlerini indükleyerek bağışıklık mekanizmasının devreye girmesini sağlar (95,96). Son yapılan araştırmalarla trombosit miktarının doku hasarı ve inflamasyon gibi durumlarda artış gösterdiği görülmüş, agresif tümörlü hastalarda erken evrede yükselişi mortalite ile ilişkilendirilmiştir (97,98). Lökosit alt türleri ve trombositlerin ayrı ayrı mortalite üzerindeki ilişkisi araştırılmıştır (97,98).

Dolaşımda kan hücrelerinin birbirleriyle etkileşime girmesi ve kronik inflamasyonla başa çıkmada önemli roller oynaması çeşitli bileşik indekslerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. SII; son zamanlarda kullanılmaya başlanılan nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarına dayalı sistemik inflamasyon ve dengesini yansıtan bir indekstir (99).

Hemogram ile elde ettiğimiz SII; trombosit sayısı x nötrofil sayısı / lenfosit sayısı şeklinde hesaplanmaktadır. Kolayca hesaplanması dehidratasyon ve fiziksel aktiviteden etkilenmemesi kullanımını avantajlı hale getirmektedir. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic

Health Evaluation II=APACHE II) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sepsis-related Organ Failure Assessment=SOFA) gibi sepsis skorlamaları ile bakıldığında SII'nin hastalığın prognozu ve şiddeti ile uyumlu olduğu görülmüştür (95,96).

Sistemik inflamasyon yanıtında rol oynayan interlökin-6 (IL-6), IL-8 gibi sitokinlerin yüksek düzey SII ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek SII düzeyine sahip hastalarda reaktif nitrojen ve oksijen türlerinin arttığı, hücre yaşlanmasının hızlandığı tespit edilmiştir. Ortaya çıkan bu veriler yüksek SII düzeyinin kötü klinik gidişat ile ilişkili olduğunu göstermektedir (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Çalışma için KTO Karatay Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul'undan 02.03.2023 tarihinde 2023/013 kayıt numarası ile onay alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI

Etik kurul onayı alındıktan sonra 01.09.2022-01.03.2023 tarihleri arasında Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisine yatan 18 yaş üstü ve dahil edilme kriterlerine uyan KOAH tanılı 274 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmamız hastane elektronik bilgi sistemi üzerinden yapılmıştır. Tüm veriler retrospektif olarak incelenmiş olup belirlenen tarih aralığına ait hasta listesi ve veri kullanımı için Beyhekim Eğitim Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurul'undan E-79735520-799 sayı ve 05.04.2023 tarih ile onay alınmıştır.

Çalışma süresi boyunca göğüs hastalıkları servisimize KOAH nedeni ile yatışı yapılan dahil etme kriterlerine sahip olan hastaların verileri hastanenin elektronik bilgi sistemi kullanılarak ve gözlem dosyaları detaylı bir şekilde incelenerek veriler toplanmış olup kayıt sistemi oluşturulmuştur.

3.3. ÇALIŞMANIN PARAMETRELERİ

Serviste mevcut hastalıkları ve şikayetleri neticesinde yatış kanlarına bakılan 367 hastadan dışlama kriterlerini taşıyan 93 hasta çıkarılmış olup 274 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan ilk ve rutin alınan kanlarından; arteriyel kan gazı (SpO2, PaO2, PaCO2 ve pH değeri), CRP, hemogram (nötrofil, platelet, lenfosit, eozinofil) düzeyine bakıldı. Hastaların hastane sonlanma (taburculuk, yoğun bakıma yatış, ölüm) ve bir ay sonraki sağ kalım durumlarına bakıldı. Hastaların hemogram parametrelerinde platelet, nötrofil ve lenfosit değerleri ile SII (platelet X nötrofil / lenfosit) hesaplandı.

3.4. DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

3.4.1. Dahil Etme Kriterleri: 18 yaş ve üzerinde olan hastalar, 01.09.2022-01.03.2023 tarihleri arasında göğüs servise yatışı yapılan hastalar, KOAH alevlenme tanısı almış olma, solunum sıkıntısına neden olabilecek başka hastalık varlığının olmaması, malignite ve hematolojik hastalık öyküsünün olmaması, pnömoni infiltrasyon varlığının olmaması, verileri tam olan hastalar.

3.4.2. Dışlama Kriterleri: 18 yaşın altında olan hastalar, KOAH öyküsü olmayan hastalar , KOAH dışındaki solunum bozukluklarının varlığı, diğer akut nedenlerle ilişkili solunum semptomlarının alevlenmesi (Dekompanse kalp yetmezliği vb.), aktif malignite öyküsü olan hastalar, hematolojik bozuklukları olan hastalar, sistemik otoimmün bozuklukları olan hastalar, klinik ve radyolojik olarak kanıtlanmış pnömonisi olan hastalar, belirlenen tarih aralığında göğüs servise yatışı olmayan hastalar, verileri eksik olan hastalar.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 25,0 (Statistical Packet for The Social Science) bilgisayar programında yapılmıştır. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) olarak, normal dağılan veriler ortalama standart hata, normal dağılmayan veriler medyan (minimum-maksimum) değerler şeklinde sunuldu. Verilerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro wilk testleriyle karar verildi. Normal dağılmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal veriler arası ilişki seviyelerinin ölçümünde Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Sürekli parametrelere ait kesim noktaları ROC analizinden yararlanılarak elde edilmiştir. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 62 (%22,6)'si kadın, 212 (%77,4)'si erkek olmak üzere toplam 274 hasta alınmıştır. Hastaların yaşlarının medyan değeri 69 (28-91) yıldır.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle servise yatışı yapılan hastaların kronik hastalıkları incelendiğinde; 117 (%42,7)'sinde hipertansiyon, 105 (%38,3)'inde koroner arter hastalığı, 107 (%39,1)'sinde diyabetes mellitus, 48 (%17,5)'inde kalp yetmezliği, 14 (%5,1)'ünde kronik böbrek yetmezliği ve 8 (%2,9)'inde ek hastalık olarak bulunmaktadır. Kronik hastalıklara göre hastaların dağılımı Tablo 10' da gösterildi.

Tablo 10. KOAH ile Yatışı Yapılan Hastalarda Kronik Hastalıkların Dağılımı

	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Hipertansiyon	117	%42,7
Koroner arter hastalığı	105	%38,3
Diabetes mellitus	107	%39,1
Kalp yetmezliği	48	%17,5
Kronik böbrek yetmezliği	14	%5,1
Serebrovasküler olay	8	%2,9

Çalışmaya alınan hastaların 33 (%12,0)'ü yoğun bakıma alınmıştır. Hastaların 8 (%2,9)'i yatışları esnasında ex olmuş, 266 (%97,1)'sı ise taburcu edilmiştir. Hastaların 14 (%5,3)'ü taburculuk sonrası bir ay içinde tekrar hastanemizde tedavi gördükleri esnada ex olmuştur. Çalışmaya alınan hastaların hastane sonlanımı ile ilgili bilgileri Tablo 11' de gösterildi.

Tablo 11. Çalışmaya Alınan Hastaların Hastane Sonlanımı

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavi yeri	Yoğun bakım	33	%12,0
	Servis	241	%88,0
Hastane sonlanımı	Taburcu	266	%97,1
	Ex	8	%2,9
Taburculuk sonrası bir ay içinde ex olma durumu	Var	14	%5,3
	Yok	252	%94,7

Çalışmaya alınan 274 hastanın yatış yerlerine göre laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Çalışmadaki yoğun bakımda yatan grubun; lökosit (p<0,001), nötrofil (p<0,001), SII (p<0,001) değerleri serviste yatan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup, eozinofil (p<0,001), lenfosit (p=0,003) değerleri ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu grupların hemoglobin (p=0,063), hematokrit (p=0,134) ve platelet (p=0,759) değerleri arasında ise istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur. Çalışmaya alınan hastaların yatış yerlerine göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 12' de gösterildi.

Tablo 12. Çalışmaya Alınan Hastaların Tedavi Gördüğü Yere Göre Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Servis n=241 (%88,0)	**Yoğun bakım** n=33 (%12,0)	**p**
Hemoglobin (g/dl)	13,70 (6,60-18,90)	13,10 (7,70-16,50)	0,063
Hemotokrit (%)	42,10 (21,90-60,20)	40,50 (25,00-52,80)	0,134
Lökosit (10^3/µL)	8,75 (3,85-27,13)	11,14 (2,54-23,51)	**<0,001**

Nötrofil (10^3/µL)	6,82 (1,92-25,48)	9,55 (3,04-25,52)	**<0,001**
Eozinofil (10^3/µL)	0,08 (0,00-2,54)	0,01 (0,00-0,63)	**<0,001**
Lenfosit (10^3/µL)	1,40 (0,21-4,491)	0,79 (0,37-3,18)	**0,003**
Platelet (10^3/µL)	235,50 (60,00-536,00)	262,00 (72,00-383,00)	0,759
SII	1140,52 (101,80-9529,66)	2847,45 (533,85-12547,83)	**<0,001**

Mann Whitney U, g/dl: gram/desilitre, µL: mikrolitre

Çalışmaya alınan 274 hastanın hastane sonlanımlarına göre laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Ex olan hastaların taburcu olan hastalara göre; eozinofil (p=0,023) ve SII (p=0,028) değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken; hemoglobin (p=0,088), hematokrit (p=0,380), lökosit (p=0,629), nötrofil (p=0,051), lenfosit (p=0,317) ve platelet (p=0,956) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Hastaların hastane sonlanımına göre laboratuvar değerleri Tablo 13' de gösterildi.

Tablo 13 Çalışmaya Alınan Hastaların Sonlanımına Göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Taburcu n=266 (%97,1)	**Ex** n=8 (%2,9)	**p**
Hemoglobin (g/dl)	13,70 (6,60-18,90)	12,40 (10,90-16,10)	0,088
Hemotokrit (%)	41,80 (21,90-60,20)	39,65 (35,90-50,30)	0,380
Lökosit (10^3/µL)	8,91 (2,54-27,13)	9,42 (6,91-11,67)	0,629
Nötrofil (10^3/µL)	6,93 (1,92-25,48)	8,45 (6,32-17,10)	0,051
Eozinofil (10^3/µL)	0,06 (0,00-2,54)	0,00 (0,00-0,07)	**0,023**
Lenfosit (10^3/µL)	1,36 (0,21-4,91)	0,82 (0,37-2,24)	0,317
Platelet (10^3/µL)	238,00 (60,00-536,00)	214,00 (123,00-373,00)	0,956
SII	1235,55 (101,80-12547,83)	2637,84 (1003,79-4262,33)	**0,028**

Mann Whitney U, g/dl: gram/desilitre, µL: mikrolitre

Hastalar 1 ay içindeki sağ kalım durumlarına göre yaşıyor ve ex olarak iki gruba ayrıldı. Her 2 grubun; hemoglobin (p=0,002), hemotokrit (p=0,013), eozinofil (p=0,050), lenfosit (p=0,009) ve SII=(p=0,003) değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunurken; lökosit (p=0,796), nötrofil (p=0,097) ve platelet (p=0,316) değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Hastaların 1 ay içindeki sağ kalım durumlarına göre laboratuvar değerleri Tablo 14' te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların 1 Ay İçindeki Sağ Kalım Durumlarına Göre Laboratuvar Değerleri

	Yaşıyor n=252 (%94,7)	**Ex** n=14 (%5,3)	**p**
Hemoglobin (g/dl)	13,70 (7,70-18,90)	11,45 (6,60-17,70)	**0,002**
Hemotokrit (%)	42,40 (25,00-60,20)	37,35 (21,90-56,70)	**0,013**
Lökosit (10^3/µL)	8,91 (2,54-23,51)	8,10 (4,81-27,13)	0,796
Nötrofil (10^3/µL)	6,91 (1,92-22,52)	7,86 (3,00-25,48)	0,097
Eozinofil (10^3/µL)	0,07 (0,00-2,54)	0,01 (0,00-0,26)	**0,050**
Lenfosit (10^3/µL)	1,40 (0,27-4,91)	0,62 (0,21-2,10)	**0,009**
Platelet (10^3/µL)	239,00 (60,00-536,00)	198,00 (73,00-364,00)	0,316
SII	1155,75 (101,80-12547,83)	2572,59 (906,82-7746,95)	**0,003**

Mann Whitney U g/dl: gram/desilitre, µL: mikrolitre

Hastaların yatış gün sayıları arttıkça SII değerlerinin yüksek çıktığı görüldü. Yatış gün sayısı; SII (r=0,122 p=0,044) değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki bulunurken eozinofil (r=0,034 p=0,570) değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. SII değeri ile eozinofil değerleri arasındaki ilişkiye baktığımızda ise istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (r=-0,230 p≤0,001) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Yatış Gün Sayısının SII ve Eozinofil Değerleriyle Korelasyonu

		SII	Yatış gün sayısı	Eozinofil
SII	r		0,122	-0,230
	p		**0,044**	**≤0,001**
Yatış gün sayısı	r	0,122	1	0,034
	p	**0,044**		0,570
Eozinofil	r	-0,230	**0,034**	1
	p	**≤0,001**	0,570	

Spearman korelasyon testi

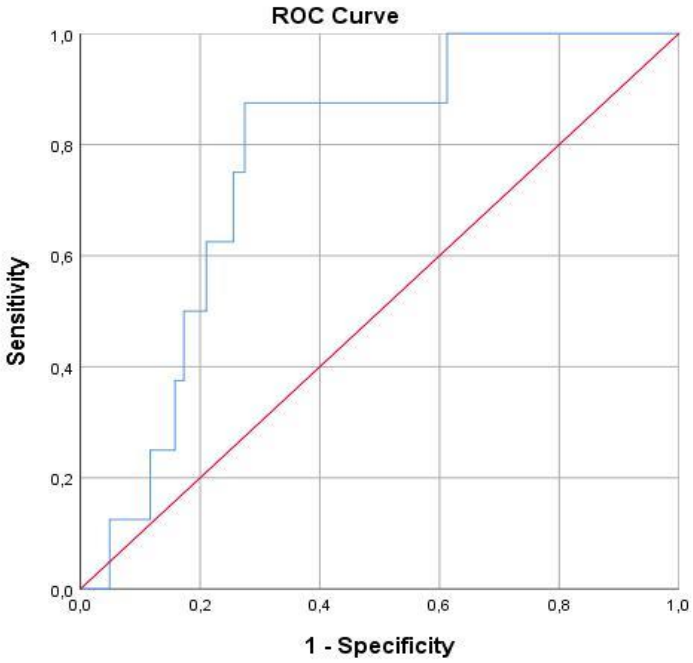
Hastaların taburculuk ve ex olma durumlarına eşlik eden kronik hastalıkların ilişkisi araştırılmış; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve serebro vasküler hastalıkların ex ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Hastaların ex ve taburcu olma durumuna kronik hastalıkların etkisi Tablo 16' da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların Ex ve Taburcu Olma Durumuna Kronik Hastalıkların Etkisi

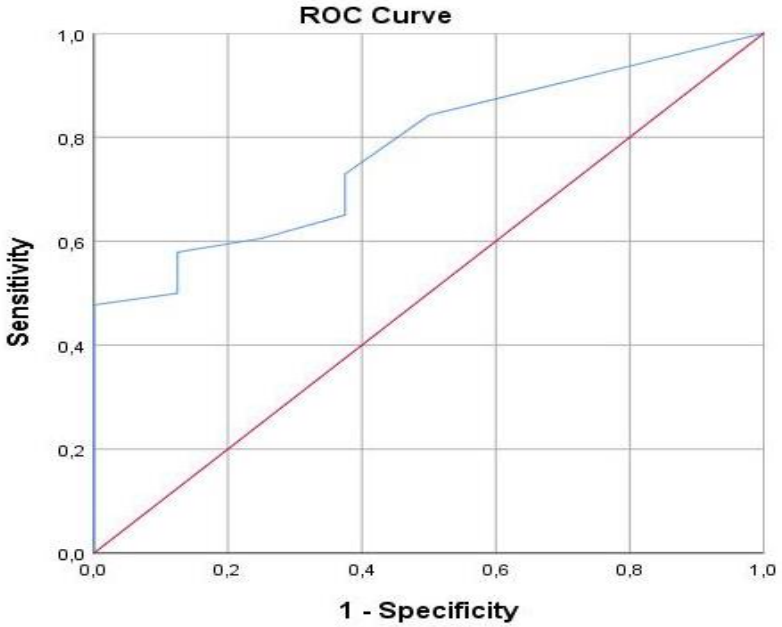
		Taburculuk Durumu		
		Ex n=8 (%2,9)	**Taburcu** n=266 (%97,1)	**p**
Hipertansiyon	Yok	3 (%37,5)	154 (%57,9)	0,253
	Var	5 (%62,5)	112 (%42,1)	
Koroner arter hastalığı	Yok	7 (%87,5)	162 (%60,9)	0,159
	Var	1 (%12,5)	104 (%39,1)	
Diabetes mellitus	Yok	4 (%50)	163 (%61,3)	0,715
	Var	4 (%50)	103 (%38,7)	
Kalp yetmezliği	Yok	7 (%87,5)	219 (%82,3)	0,693
	Var	1 (%12,5)	47 (%17,7)	
Kronik böbrek yetmezliği	Yok	8 (%100)	252 (%94,7)	0,356
	Var	0 (%0,0)	14 (%5,3)	
Serebro vasküler hastalık	Yok	7 (%87,5)	259 (%97,4)	0,215
	Var	1 (%12,5)	7 (%2,6)	

Ki kare

Çalışmada SII ve eozinofil değerlerinin ex olmayı göstermek için yapılan i ROC analizlerinde her iki parametrenin de prediktif değerinin olduğu görülmüştür. Buna göre ex olmayı göstermek için hesaplanan SII değerlerinin AUC= 0,769 (0,652-0,886), SH=0,060 p=0,010 olduğu ve SII≥2291,72 cut-off değerinin ölümü %87,5 duyarlılık ve %72,6 özgüllükle öngörebildiği tespit edilmiştir (Şekil 1), (Tablo 17). Ex olmayı göstermek için hesaplanan eozinofil değerlerinin AUC= 0,772 (0,649-0,896), SH=0,063 p=0,009 olduğu ve eozinofil≤0,045 cut-off değerinin ölümü %57,9 duyarlılık ve %87,5 özgüllükle öngörebildiği tespit edilmiştir (Şekil 2), (Tablo 17).



Şekil 1. Hastaların Prognozu İçin SII Parametresinin ROC Analizi



Şekil 2. Hastaların Prognozu İçin Eozinofil Parametresi ROC Analizi

Tablo 17. KOAH Nedeniyle Yatan Hastaların Ex Olmalarını Gösteren Testlerin Prediktif Özelliklerine Ait ROC Analizleri

	AUC (%95 CI)	p	SH	Cutoff	Sensitivity	Specificity
SII	0,769 (0,652-0,886)	**0,010**	0,060	≥2291,72	0,875	0,726
Eozinofil	0,772 (0,649-0,896)	**0,009**	0,063	≤0,045	0,579	0,875

AUC: Area under the curve SH: Standart hata Cut-off: Kesme değeri

5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, zararlı gaz ve tehlikeli partiküllere maruz kalma sonucu çeşitli solunum yolu belirtilerinin görüldüğü hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize sıkça görülen, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Akciğerlerde yoğun inflamasyon gelişimi KOAH hastalarında sıklıkla gözlenmektedir (1,28,29). Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda solunum yollarından ziyade sistemik bir inflamasyonun mevcut olduğu gösterilmiştir (100). Bu çalışmada KOAH alevlenmesi nedeniyle servise yatan hastalarda SII ile hastalığın prognozu ve sağ kalım arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Son yıllarda kadınlarda ve gençlerde KOAH görülme sıklığı giderek artsa da özellikle ileri yaş, KOAH için önemli bir risk faktörüdür (21). Van De Geijn ve ark. yaptığı çalışmada hastaneye yatışı yapılan hastaların ortalama yaşı 72 olarak bulunmuştur (101). Retrospektif olarak yapılan başka bir çalışmada ise 467 hastanın yaş ortalaması 56,9 olarak bulunmuştur (102). Bizim çalışmamızda ise hastalarda yaş ortalaması 69 olarak bulundu. Çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları literatürle benzerdi.

Yapılan çalışmalarda KOAH olanlarda cinsiyet dağılımına bakıldığında farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Özkaya S. ve ark. Samsun' da yaptığı çalışmaya 7832 hasta dahil edilmiştir ve bunların %80,2'si erkek, %19,2'si kadın olduğu bildirilmiştir (103). Vogelmeier ve ark. tarafından geniş çaplı yapılan araştırmada 400 bin KOAH tanılı hasta taranmış ve hastaların %54' ünün erkek olduğu bildirilmiştir (104). Bizim çalışmamızda ise hastaların %77,4'ü erkek olarak saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda ve yaptığımız çalışmada KOAH' nın erkeklerde daha çok görüldüğü söylenebilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; görülme sıklığı giderek artan tedavi maliyetleri ile ekonomik ve sosyal yüke neden olan önemli bir hastalıktır. Hastalığın oluşturduğu ekonomik yükün çoğunluğu hastanede kalış süresi ile ilişkilidir. Blanchette ve ark. yaptığı bir çalışmada ortalama yatış süresi 8,7 gün olarak bildirilmiştir (105). Türkiye' de Göçmen H. ve ark. yaptığı bir çalışmada ise hastanede ortalama yatış süresi 11,2 gün olarak bildirilmiştir (106). Çalışmamızdaki hastaların

hastanede ortalama kalış günleri 8,69 gün olup Balnchette ve ark. yaptığı çalışma ile uyumlu idi.

Mannio ve ark. yaptığı çalışmada 20,296 KOAH' lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında komorbidite olarak, hastaların %40,1'inde hipertansiyon, %15,2'sinde kardiyovasküler sistem hastalığı, %12,7'sinde diabetes mellitus olduğunu bildirmişlerdir (107). Incalzi ve ark. yaptığı bir çalışmada ise en sık eşlik eden hastalıklar; hipertansiyon %28, diabetes mellitus (%14) ve iskemik kalp hastalığı (%10) olarak bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda ise komorbidite olarak hastaların %42,7'sinde hipertansiyon %39,1'inde diabetes mellitus ve %38,3 ünde koroner arter hastalığı mevcuttu. Çalışmamızda KOAH 'a en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon olup literatür verileri ile uyumlu bir sonuç ortaya çıksa da diabetes mellitus ve koroner arter hastalıklarındaki farklılıklar beslenme alışkanlıkları ve bölgesel farklılıklarla ilişkili olabilir.

KOAH dünya genelinde mortalite ve morbidite nedeni olan önemli bir hastalıktır. KOAH genel popülasyonda dördüncü ölüm nedeni olarak gösterilmektedir. KOAH nedeniyle 2012 senesinde 3 milyondan fazla insan ölmüştür (109). Amerika'da yapılan prospektif bir çalışmada KOAH ile hastaneye yatışı yapılan 1016 hasta incelenmiş, mortalite oranı %11 olarak saptanmıştır. Hollanda'da 171 hastanın dahil edilmesiyle yapılan bir araştırmada hastanede kalışı esnasında ölüm oranı %8 iken hastaların 1 yıl boyunca takip edilmesiyle bu oran %23'e çıkmıştır (110). Türkiye'de yapılan 205 hastanın dahil edilip 3 yıl boyunca takip edildiği başka bir araştırmada ise mortalite oranı %8,3 olarak bulunmuştur (111). Çalışmamızda hastane içi mortalite oranı literatürden düşük çıkmıştır. Hastane içi mortalite oranımızın literatüre göre düşük olmasının sebebinin KOAH dışında solunum sistemini etkileyecek başka bir patolojik bozukluğu, multiorgan yetmezliği, sistemik otoimmün hastalık ya da malignitesi olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesinden ve çalışmamızın sadece yatış esnasındaki ya da taburculuk sonrası 1 aylık kısa bir zaman dilimini kapsamasından kaynaklı olduğunu düşünüyoruz.

Bilir B. ve ark. yaptığı bir çalışmada KOAH atak hastalarında nötrofil ve lökosit sayısı yüksek ve lenfosit sayısı daha düşük saptanmıştır (102). Ogan N. ve ark. da atak ile yatışı yapılan hastalarda lökosit ve nötrofil sayısını stabil hastalara göre daha yüksek bulmuştur (112). Bizim çalışmamızda yoğun bakımda yatışı yapılan

hastalarda serviste yatan hastalara göre lökosit, nötrofil değerleri anlamlı yüksek, lenfosit değerleri ise anlamlı düşük çıkmıştır. KOAH alevlenmesi sonucuyla yatışı yapılan hastalardan; sonlanım durumuna göre eksitus olan hastaların taburcu olan hastalara göre lökosit ve nötrofil değerlerinin ortancası daha yüksek; lenfosit değerleri ise düşük çıkmış olup literatürle benzerdir (102).

Daha çok alerjik ve paraziter durumlarda artış gösteren eozinofil seviyesi, inflamasyon ve sepsis gibi durumlarda azalır. İnflamasyonun baskın olduğu durumlarda, hücre göçünün engellenmesi ve hücre yıkımının artmasıyla belirgin şekilde eozinofillerin azaldığını görülür. Bu bilgiler ışığında eozinopeni ile KOAH'lı hastaların mortalitesi arasında bir ilişki olabileceği belirtilmiştir (5).

Duman D. ve ark. 1704 hastayı inceledikleri çalışmalarında eozinofilisi olan ve olmayan olarak hastaları iki gruba ayırmışlardır (113). Duman D. ve ark. bu iki grupta mortalite oranları ve hastaneye tekrar yatış oranlarını değerlendirmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %2'si eozinofilik grupta yer almıştır. Eozinofilik olmayan grupta hastane yatış süreleri uzun ve hastaneye başvurma sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiş ancak mortalite oranlarına bakıldığında her iki grup arasında bir farklılık saptanmamıştır (113). Bizim araştırmamızda da eozinofil seviyesi düştükçe prognozda kötüleşme ve mortalite oranında artış gözlenmiştir. Servise yatışı yapılan hastaların yoğun bakımda takip edilen hastalara göre eozinofil değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Hastane içi yatışlarda taburcu olan hastalarda ex olan hastalara göre eozinofil değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Taburculuk sonrası 1 ay içinde hala yaşayan hastaların ex olan hastalara göre eozinofil seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

Hye Seon Kang ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada KOAH nedeniyle servise yatışı yapılan 605 hasta eozinofilik ve nötrofilik şeklinde 2 grupta incelenmiştir. 380 hasta nötrofilik, 177 hasta eozinofilik grupta yer almış olup; nötrofilik grupta yer alan hastaların klinik gidişatın ve prognozunun daha kötü olduğu saptanmıştır. Taburcu olan hastalarda eozinofil seviyelerinin yüksek olduğu görülmüştür (114). Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Servise yatışı yapılan hastaların yoğun bakımda yatışı olan hastalara göre nötrofil değerleri anlamlı düşüktü. Servise yatışı yapılan hastaların yoğun bakıma yatışı yapılan hastalara göre eozinofil değerleri

anlamlı yüksekti. Hastane içi yatışı sırasında eksitus olan hastaların taburcu olan hastalara göre ve taburcu olduktan 1 ay içinde tekrar alevlenme sonrası eksitus olan hastaların hala yaşayan hastalara göre eozinofil değerleri anlamlı düşükken; nötrofil değerleri ortancası yüksek çıkmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Taburcu edilen hastalarımızda eozinofil seviyesi yüksek nötrofil seviyesi düşük olarak saptanmıştır. Verilerimiz yüksek nötrofil, düşük eozinofil seviyelerinin KOAH'ın seyrinde olumsuz sonuçlara yol açabileceğini ve prognostik açıdan yol gösterici olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Prokalsitonin ve CRP gibi parametreler KOAH 'ta inflamasyon ve prognozu araştırmak için çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Ancak kılavuzlarda mortalite ve prognoz hakkında net bir biyo-belirteç bulunmamaktadır (2). Son zamanlarda onkoloji hastalarında SII kötü gidişatı gösteren bir araç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle mide kanseri, mesane kanseri, özofagus kanseri ve hepatoselüler kanser gibi çeşitli onkolojik vakalarda hastalığın prognozu ile ilişkilendirilen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan Jin ve ark. 85.154 kişide 10 yıl boyunca üzerinde çalıştığı genel toplumda tüm nedenlere bağlı ölüm riskini, yüksek SII düzeyleri ile ilişkilendirmiş ve mortalitenin önemli bir belirteci olduğu gösterilmiştir (115).

Li H. ve ark. yaptığı kohort çalışmasında orta yaşlı ve yaşlı popülasyonlarda SII 'in mortalite üzerine etkisi araştırıldı. Yaklaşık 55 bin kişinin katıldığı araştırmada ölen kişilerin hayatta kalanlara göre SII ve nötrofil düzeyleri yüksek bulundu (116). Abete I. ve ark. araştırmalarında kanserde kötü prognozun ilk belirleyicilerinden biri olarak SII 'i göstermişler ve sistemik inflamasyon ile ilişkilendirmişlerdir (117, 118).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında SII üzerine çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bazı çalışmalarda KOAH alevlenme durumunu öngörmede yardımcı olduğu görülmüştür. Kanter E. ve ark. yaptığı çalışmada alevlenme ile başvuran 177 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan 22' si servise, 32' si yoğun bakıma alınmıştır. Hastaneye yatışı yapılan hastalarda SII değeri belirgin seviyelerde yüksek ölçülmüştür. Çalışmada 2282,54 ve üzeri SII değerinin hastaneye yatış kararında kullanılabilecek bir parametre olduğu sonucuna varılmış ve SII değerinin yüksekliği, yatış ve taburculuk açısından istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (119). Benz ve ark. KOAH ve Astım hastalarında SII 'nin mortaliteyi öngörmede ne kadar etkin olduğunu araştırdılar. SII düzeyi yüksek olan kişilerde ölüm riskinin, düşük SII düzeylerine

sahip kişilere göre daha yüksek olduğunu saptadılar (120). Çalışmamızda yoğun bakımda yatan hastalarda serviste yatan hastalara göre, hastane içi yatışlarda eksitus olan hastalarda taburcu olan hastalara göre ve taburculuk sonrası 1 ay içinde eksitus olan hastalarda hala yaşayan hastalara göre SII değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Hastanede yatış gün sayısı ile SII' in ilişkisini incelediğimizde, SII ile hastanede kalış zamanı arasında pozitif bir korelasyon olduğu gözlemlendi. SII ve eozinofil değerleri arasındaki ilişkiye baktığımızda ise negatif yönde anlamlı korelasyon gözlemlendi. Çalışmamızda SII ve eozinofil değerlerinin KOAH alevlenmesi nedeniyle yatan hastalarda ex olmayı göstermek için prediktif değerinin olduğu bulunmuştur. Çalışmamız KOAH hastalarında yüksek SII değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Yüksek SII değerleri yoğun bakım yatışı ve eksitus olma durumuyla ilişkili bulunmuş ve uzun vadede sağ kalım oranlarını negatif yönde etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle SII'nin, KOAH ile takipli hastalarda hastalığın prognozunu belirlemede potansiyel bir indeks olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Aile hekimliği pratiğinde, KOAH alevlenmesi nedeniyle Aile Sağlığı Merkezine gelen hastaların SII ve eozinofil değerlerine bakılarak (uzmanlık dernekleri tarafından kabul edilen bir cut-off değerleri oluşturulabilirse) hastanın hastaneye yatış için sevk edilip edilmeyeceği belirlenebilir veya hastanın prognozu hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar ise; çalışmayı retrospektif olarak tek kurumda gerçekleştirmemiz, hasta sayısının sınırlı olması sayılabilir. Çalışmamızda SII değeri sadece ilk yatış esnasında ölçülmüş olup yatış sırasındaki değişiklikleri yansıtmamış olabilir. SII değerini yatış süresince takip etmek ve değişiklikleri kaydetmek daha fazla bilgi verebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında SII' in prognozla ilişkisini tam anlamıyla doğrulamak için daha ileri, birden çok merkezde gerçekleştirilen, daha büyük popülasyonları içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisinde KOAH tanısı ile yatışı yapılan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile hastaların klinik gidişatı ve mortaliteyi öngörmede SII'nin yeterliliğini değerlendirmek amacıyla yapılan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya toplam 274 hasta alınmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre:

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların 62 (%22,6)'si kadın, 212 (%77,4)'si erkek idi.
2. Hastaların yaşlarının en az 28 yaş, en çok 91 yaşında olup yaş ortancası 69 olarak bulundu.
3. Çalışmaya alınan hastaların, eşlik eden hastalıklarına bakıldığında sıklık sırasına göre 117 (%42,7)'sinde hipertansiyon, 105 (%38,3)'inde koroner arter hastalığı, 107 (%39,1)'sinde diabetes mellitus, 48 (%17,5)'inde kalp yetmezliği, 14 (%5,1)'ünde kronik böbrek yetmezliği ve 8 (%2,9)'inde serebro vasküler olay ek hastalık olarak bulunmaktadır.
4. Hastalarımızın 241 (%88)'i serviste, 33 (%12)'ü yoğun bakımda takip edildi.
5. Hastaların 8 (%2,9)'i yatışları esnasında ex olurken, 266 (%97,1)'sı ise taburcu edilmiştir. Hastaların 14 (%5,3)'ü taburculuk sonrası bir ay içinde tekrar başvuru sonrası tedavi gördükleri esnada ex olmuştur.
6. Çalışmamızda hastanede mortalite oranı %2,9 ve 1 ay içinde mortalite oranı ise %5,3 olarak bulundu.
7. Çalışmamızda ortalama yatış süresi 8,69 gün olarak bulundu.
8. Çalışmamızda yoğun bakımda yatışı yapılan hastaların serviste yatışı yapılan hastalara göre nötrofil, lökosit, lenfosit ve SII değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

9. Servise yatışı yapılan hastaların yoğun bakımda yatışı yapılan hastalara göre eozinofil değerleri anlamlı yüksekti.
10. Hastane içi yatışlarda taburcu olan hastaların eksitus olan hastalara göre eozinofil değerleri anlamlı yüksekken; SII değerleri anlamlı düşüktü.
11. 1 ay içinde eksitus olan hastaların hala yaşayan hastalara göre eozinofil değerleri anlamlı düşükken; SII ve lenfosit değerleri anlamlı yüksekti.
12. Hastanede yatış gün sayısı ve SII değerleri arasında anlamlı pozitif yönde ilişki olduğu görüldü.
13. Çalışmamızda SII değerleri ve eozinofil değerleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu görüldü.
14. Çalışmamızda analizlerimiz sonucunda SII≥2291,72 olan değerlerinin ölümü %87,5 duyarlılık ve %72,6 özgüllükle öngörebildiği istatistiksel anlamlı olarak tespit edilmiştir.
15. Çalışmamızda analizlerimiz sonucunda eozinofil≤0,045 olan değerlerin ölümü %57,9 duyarlılık ve %87,5 özgüllükle öngörebildiği istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda KOAH tanısı ile hastaneye yatışı yapılan hastalarda SII ve eozinofil değerlerinin prognoz ve mortalite hakkında yol gösterici olabileceği görülmüştür. Eozinofil düşüklüğünün ve SII yüksekliği kötü klinik gidişat ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Bu parametrelerin sağ kalımı öngörmede kullanılabileceği ancak birden fazla merkezde, geniş örneklemli, daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017.
2. Bafadhel M, Umar I, Gupta S, Raj JV, Vara DD, Entwisle JJ et al. The Role of CT Scanning in Multidimensional Phenotyping of COPD. Chest, 2011. 140(3), 634-642.
3. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The Body-Mass İndex, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity İndex in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The New England Journal of Medicine. March 4, 2004; 350(10), 1005-1012.
4. Karauda T, Kornicki K, Jarri A, Antczak A, Milkowska-Dymanowska J, Piotrowski WJ et al. Eosinopenia and neutrophil to lymphocyte count ratio as prognostic factors in exacerbation of COPD. Sci Rep. 2021 Feb 26;11(1):4804.
5. Wang K, Diao F, Ye Z, Zhang X, Zhai, E, Ren H et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer. Chinese Journal of Cancer. 2017;36(75):1-7.
6. Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC. Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management. London: Academic Press, 2002: 261-71.
7. 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. The Lancet. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222.
8. Ferkol T, Schraufnagel D. The Global Burden of Respiratory Disease. Annals of the American Thoracic Society, 2014. 11(3): p. 404-406.
9. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Raporuna Bakışı Web sitesi: https://toraks.org.tr/site/community/news/10329).

10. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford E.S, Redd S.C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance- United States, 1971-2000. MMWR surveill summ 2002; 51:116

11. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gülbaş G, Mutlu L.C, Pehlivan E. Prevalence of COPD: First epidemiological study of a large region in Turkey. Eur J Intern Med 2008; 19: 499504.

12. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. Lancet Respir Med 2013; 1(7): 543-50.

13. Guerra S, Sherrill D.L, Venker C, Ceccato C.M, Halonen M, Martinez F.D. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. 2009. 64(10): p. 894-900.

14. Kim, V, Han M.K, Vance G.B, Make B.J, Newell J.D, Hokanson J.E et al. The Chronic Bronchitic Phenotype of COPD: An Analysis of the COPDGene Study. 2011. 140(3): p. 626-633.

15. Stoller JK, Aboussouan LS, Alpha 1-antitripsin deficiency. Lancet 2005; 365:22252236.

16. Blanco I, De Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravitlleset M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in EUROPEAN countries. Eur respir j 2006;27: 77-84.

17. Demir R. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Tanım, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi 2003; 1 (1): 1–6

18. Ucan es, kocabas a. Toraks Derneği Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks dergisi. 2000; 6-54.

19. Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, Stock S.R, Hnizdo E, Lange H.J. Occupational Dust Exposure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Overview of the Evidence. Am Rev Respir 1993; 148: 38–48.

20. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of Ambient Air Pollution with Chronic Obstructive Pulmonary

Disease Hospitalization and Mortality. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(7): 721-7.

21. Zhou Y, Zou Y, Li X, Chen S, Zhao Z, He F et al. Lung Function and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Improved Cooking Fuels and Kitchen Ventilation: A 9-Year Prospective Cohort Study. PLoS Med 2014; 11(3): e1001621.

22. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. Thorax 2015; 70(5): 482-9.

23. Kâmil F, Pinzon I, Foreman MG, Sex and race factors in early onset COPD. Curr opin pulm med 2013; 19:140-4.

24. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino D.M. COPD and gender differences: an update. Trans res 2013, may 15 [epub ahead of print].

25. Özlü T. Eds. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya D. Göğüs Hastalıkları El Kitabı. 1. Baskı, Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2012, s. 345-362.

26. Wong, P.M, Lees A. N, Louw J, Lee F.Y, French N, Gain K et al., Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. 2008. 32(2): p. 321-328.

27. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu Web sitesi: https://www.toraks.org.tr/site/sf/documents/pre_migration/061a5f1eea564 cf82d8e4951d0d3b17aa329df5d04ada2e82f0662b1c6586482.pdf

28. KOAH Patogenezi ve Fizyopatolojisi. İlknur Başyiğit Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye Web sitesi: https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/693

29. Rabe, K.F. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. American journal of respiratory and critical care medicine, 2007. 176(6): p. 532-555.

30. Elbehairy A.F, Ciavaglia C.E, Webb K.A, Guenette J.A, Jensen D, Mourad S.M et al., Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. Implications for dyspnea and exercise intolerance. 2015. 191(12): p. 1384-1394.

31. Rodríguez-Roisin, R, Drakulovic M, Rodríguez D.A, Roca J, Barbera J.A, Wagner P.D Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. 2009. 106(6): p. 1902-1908.

32. Casaburi, R, Maltais F, Porszasz J, Albers F, Deng Q, Iqbal A et al. Effects of Tiotropium on Hyperinflation and Treadmill Exercise Tolerance in Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. 11(9): p. 1351-1361.

33. Butler, A., G.M. Walton, E. Sapey. Neutrophilic Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Copd, 2018. 15(4): p. 392-404.

34. Vestbo, J., E. Prescott, P. Lange. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. Am J Respir Crit Care Med, 1996. 153(5): p. 1530-5.

35. Hogg, J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. The Lancet, 2004. 364(9435): p. 709-721.

36. Hogg, J.C, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot W.M, Buzatu L et al., The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. New England Journal of Medicine, 2004. 350(26): p. 2645-2653.

37. Willemse B.W, Hacken N.H, Rutgers B, Postma D.S, Timens W. Association of current smoking with airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asymptomatic smokers. Respiratory research, 2005. 6(1): p. 38.

38. Quint JK, Wedzicha JA, The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. J allergy clin. immunol 2007; 119:1065-71.

39. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferraresso A, Drigo R, Potena A et al. Activated T-Lymphocytes and Macrophages in Bronchial Mucosa of Subjects with Chronic Bronchitis. Am rev respir dis. 1993 feb;147(2):301-6.

40. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. İstanbul üniversitesi cerrahpaşa tıp fakültesi göğüs hastalıkları anabilim dalı kitap dizisi-4. Sema U, nurhayat Y. İstanbul 2005: 41-42.

41. Agusti, A., MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: Does COPD have an autoimmune component? 2003, BMJ Publishing Group Ltd.

42. Bathoorn, E, Kerstjens H, Postma D, Timens W, MacNee W. Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2008. 3(2): p. 217.

43. Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. Eur Respir J. 2011 Feb;37(2):264-72.

44. Miravitlles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, Benedetto FD Roche N et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patientreported outcomes: results from the ASSESS study. Respir Res. 2014 Oct 21;15(1):122.

45. Wouters, E.F., Local and Systemic İnflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proceedings of the American Thoracic Society, 2005. 2(1): p. 26-33.

46. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2011.

47. Holleman DR Jr, Simel DL. Does the Clinical Examination Predict Airflow Limitation? JAMA. 1995 Jan 25;273(4):313-9. Erratum in: JAMA 1995 May 3;273(17):1334.

48. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2016.

49. Celli, B.R et al., Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. 2004. 23(6): p. 932-946.

50. Lindberg, A, Berne E, Gunnar LL, Eva R, Thomas S, Bo L et al. Seven-Year Cumulative İncidence of COPD in an Age-Stratified General Population Sample. 2006. 129(4): p. 879-885.

51. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al., Series ‘‘ATS/ERS task force: Standardisation of spirometry’’. 2005.

52. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al., Interpretative strategies for lung function tests. 2005. 26(5): p. 948-968.

53. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. https://www.nice.org.uk/guidance/cg101.

54. Celli BR, MacNee V, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Resp J 2004; 23: 932-46.

55. Petty TL. In Chronic Obstructive Pulmonary Disease, a Combination of İpratropium and Albuterol Is More Effective Than Either Agent Alone. An 85-Day Multicenter Trial. Combivent inhalation aerosol study group. Chest 1994; 105:1411-9.

56. Van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, Weel CV. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. Thorax 1991; 46:355-9.

57. Mahler DA. The effect of inhaled β2-agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. J allergy clin ımmunol 2002; 110:298-303.

58. Sovani MP, Whale CI, Tattersfield AE. A Benefit-Risk Assessment of İnhaled Longacting B 2-Agonists in the Management of Obstructive Pulmonary Disease. Drug safety 2004; 27:689-715.

59. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, Miquel G et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in copd patients: the attaın study. Eur respir j. 2012;40(4):830-6.

60. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database syst rev 2012 sep 12;9:cd009157.

61. Aubier M. Pharmacotherapy of Respiratory Muscles. Clin chest med 1988; 9:311- 24.

62. Global Strategy for Asthma Management And Prevention, Revised 2014.

63. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in copd. Eur respir j 2004; 23:698- 702.

64. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murhpy DJ, Fan E. Inhaled Corticosteroids in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Jama 2008; 300:2407-16.

65. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH et al. Reported Pneumonia in Patients With Copd: Findings From the INSPIRE Study. Chest 2011; 139:505-12

66. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Lancet 1999; 354(9177): 456-60.

67. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(2 Pt 1): 407-12.

68. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. BMJ 2010; 341: c5462.

69. McKeever TM, Hearson G, Housley G, Reynolds C, Kinnear W, Harrison TW et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. Thorax 201; 71(3): 210-5.

70. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, Neidert S et al. Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract İnfections: The ProHOSP Randomized Controlled Trial. JAMA 2009; 302(10): 1059-66.

71. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics Are Associated With Lower Relapse Rates in Outpatients With Acute Exacerbations of COPD. Chest 2000; 117(5): 1345-52.

72. Miravitlles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship Between Bacterial Flora in Sputum and

Functional İmpairment in Patients with Acute Exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. Chest 1999; 116(1): 40-6.

73. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfıeld ES, Harding GKM, Nelson NA et al. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Intern Med 1987; 106(2): 196-204.

74. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021 48 Report.

75. Gülbaş G, Günen H. KOAH Alevlenmesi Tanımı ve Epidemiyolojisi. Solunum 2009; KOAH Alevlenmesi Ek Sayısı: 2-6.

76. Sercan EÖ. KOAH' ta Alevlenme Nedenleri ve Alevlenmenin Değerlendirilmesi. Solunum 2009; KOAH Alevlenmesi Ek Sayısı: 7-10.

77. Sethi S, Muphy TF. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2008; 359: 2355-65.

78. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of copd, global initiative for chronic obstructive lung disease (gold) updated 2016.

79. Washko GR. Diagnostic İmaging in COPD. Semin Respir Crit Care Med 2010; 31: 276-85.

80. Takasugi J, Godwin J. Radiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Radiol Clin North Am 1998; 36: 29-55.

81. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Daniel MD, André PhD, Christian PhD et al. Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. Am Heart J 2006; 151(2): 471-7.

82. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD-Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. Respir Med 2008; 102(9): 1243-7

83. Vestbo J. Clinical Assessment, Staging, and Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. Proc Am Thorac Soc 2006; 3:252-6.

84. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2010.

85. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 101-24.

86. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, 12: Cd010257.

87. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD. Chest 2000; 117(6): 1638-45.

88. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis: influence of penicillin and tetracylcline administered daily, or intermittently for exacerbations. Bmj 1961; 2:979-85.

89. Fletcher CM, Ball JD, Carstairs LW. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the medical research council by their working party on trials of chemotherpay in early chronic bronchitis. In: bmj; 1966:1317-22.

90. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001; 358(9298): 2020-5.

91. Feng JR, Qiu X, Wang F, Chen PF, Gao Q, Peng YN et al. Diagnostic Value of Neutrophil-toLymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Crohn’s Disease. Gastroenterol Res Pract. 2017; 2017:3526460.

92. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA et al Outcomes of Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the United States, 1998-2008. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185(2): 152-9.

93. Singh, D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR et al, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. Eur Respir J, 2019. 53(5).

94. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J. 2003 Oct;22(4):672-88

95. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 1;186(1):48-55.

96. Bafadhel M, Davies L, Calverley PMA, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. Eur Respir J. 2014 Sep;44(3):789-91.

97. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015; 65(2): 87-108.

98. Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, El-Ekiaby M. The platelet-cancer loop. European journal of internal medicine. 2013; 24(5): 393-400.

99. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5-14. English, Slovak.

100. DiGangi C. Neutrophil-lymphocyte ratio:Predicting cardiovascular and renal complications in patients with diabetes. J Am Assoc Nurse Pract. 2016 Aug;28(8):410-4.

101. Van de Geijn GM, Denker S, Meuleman-van Waning V, Koeleman H. G. M., Birnie E., Braunstahl G.-J. Et al. Evaluation of new laboratory tests to discriminate bacterial from nonbacterial chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Int J Lab Hematol. 2016; 38: 616-28.

102. Bilir B, Altıntaş N, Aydın M, Oran M, Özsu S, Tutar Ü. The Predictive Role of Neutrophil to Lymphocyte ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur J Gen Med. 2016; 13: 105-10

103. Ozkaya S, Findik S, Atici AG. The costs of hospitalization in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Clinicoecon Outcomes Res. 2011; 3:15-8. doi:

104. Vogelmeier CF, Kostikas K, Fang J, Tian H, Jones B, Morgan CL et al. Evaluation of exacerbations and blood eosinophils in UK and US COPD populations. Respir Res. 2019;20(1):178

105. Blanchette CM, Gutierrez B, Ory C, Chang E, Akazawa M (2008). .Economic burden in direct costs of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma in a Medicare Advantage population. J Manag Care Pharm. Mar;14(2):176-85.

106. Gocmen H, Ediger D, Uzaslan E, Ege Ercument. (2009). Stabil KOAH'lı Hastalarda Hastanede Yatış Anamnezi ile Spirometrik Değerler ve Amfizem Paterni Arasındaki ilişki. Cilt 14, Sayı 4, Sayfa(lar) 254-259.

107. Mannio DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J. 2008 Oct;32(4):962-9.

108. Incalzi RA, Fuso L, Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997; 10: 2794-800

109. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell Jr FE, Desbiens N, Fulkerson WJ et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). Am J Respir Crit C.

110. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortalityrelated factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. Chest. 2003 Aug;124(2):459-67.

111. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors Affecting Survival of Hospitalised Patients with COPD. Eur Respir J. 2005 Aug;26(2):234-41.

112. Ogan N, Uzunget S, Ekici B. The Relationship Between Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Neutrophile-To-Lymphocyte Ratio, Serum Uric Acid and Gamma-Glutamyl Transferase Levels. Turk J Clin Lab. 2017; 8(3): 105-12.

113. Duman D, Aksoy E, Agca MC, Kocak ND, Ozmen I, Aktürk UA ve ark. The Utility of Inflammatory Markers to Predict Readmissions and Mortality in COPD Cases with or Without Eosinophilia. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015; 10:2469–2478.

114. Kang HS, Rhee CK, Kim SK, Kim JW, Lee SH, Yoon HK et al. Comparison of the Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients Requiring Hospital Admission to Treat Eosinophilic and Neutrophilic Exacerbations of COPD. 57 Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 Oct 3; 11:2467-2.

115. Jin Z, Wu Q, Chen S, Gao J, Li X, Zhang X et al. (2021). The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A TenYear Follow-Up Study in 85,154 Individuals. Journal of İnflammation Research. 14, 131–140.

116. Li H, Wu X, Bai Y, Wei W, Li G, Fu M et al. (2021). Physical Activity Attenuates The Associations of Systemic İmmune-İnflammation İndex with Total and Causespecific Mortality Among Middle-Aged and Older Populations. Scientific Reports. 11(1), 12532.

117. Abete I, Lu Y, Lassale C, Verschuren WMM, van der Schouw Y, & Bueno-de-Mesquita B. White Cell Counts in Relation to Mortality in a General Population of Cohort Study in the Netherlands: A Mediating Effect or Not? BMJ Open, 9(10), e030949.

118. Lassale C, Curtis A, Abete I, van der Schouw YT, Verschuren WMM, Lu Y, et al. Elements of the Complete Blood Count Associated with Cardiovascular Disease İncidence: Findings from the EPIC-NL Cohort Study. Scientific Reports. 8(1), 3290.

119. Kanter E, Payza U, Coşkun SM, Kaymaz E. The Prognostic Importance of the Systemic Immune Inflammation Index (SII) in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Güncel Tıbbi Araştırmaları Dergisi 3(2): 43-52.

120. Benz E, Wijnant SRA, Trajanoska K, T.Arinze J, Roos EW, Ridder M, et al. Sarcopenia, Systemic İmmune-İnflammation İndex and All-Cause

Mortality in Middle-Aged and Older People with COPD and Asthma: A Population-Based Study. ERJ Open Research 2022.8(1), 00628-2021.