

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE KOAH AKUT ALEVLENMEYLE BAŞVURAN
HASTALARDA, YATIŞ KARARININ VERİLMESİNDE LAKTAT KLİRENSİNİN
DEĞERLİLİĞİ**

Dr. Uğur DURMUŞ

Acil Tıp Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE KOAH AKUT ALEVLENMEYLE BAŞVURAN
HASTALARDA, YATIŞ KARARININ VERİLMESİNDE LAKTAT KLİRENSİNİN
DEĞERLİLİĞİ**

Dr. Uğur DURMUŞ

Acil Tıp Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN

Etik Onay: KOU/KA EK 2015/309

2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	4
KISALTMALAR DİZİNİ	5
TABLolar DİZİNİ	7
ŞEKİLLER DİZİNİ	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. KOAH Tanımı ve Genel Bakış	11
2.2. Hastalığın Epidemiyolojisi ve Dünyada KOAH	11
2.3. KOAH Risk Faktörleri	13
2.3.1. Klinik Risk Faktörleri	13
2.3.2. Genetik ve Moleküler Risk Faktörleri	15
2.4. KOAH Patofizyolojisi	16
2.5. KOAH'ta Tanı ve Sınıflama	17
2.5.1. Semptomlar	18
2.5.2. Tıbbi Öykü	19
2.5.3. Fizik Muayene	19
2.5.4. Spirometri	19
2.5.5. Değerlendirme	20
2.5.6. Tanıda Yardımcı Diğer Yöntemler	21
2.6. Stabil Dönem KOAH Yönetimi	22
2.6.1. Farmakolojik Tedavi	22
2.6.2. Non-farmakolojik Tedavi	26
2.7. KOAH Alevlenmelerinin Tanı ve Yönetimi	28
2.7.1. Alevlenme Tanısı	28
2.7.2. Tedavi Seçenekleri	29
2.7.2.1. Farmakolojik Tedavi	31
2.7.2.1.1. Bronkodilatörler	32
2.7.2.1.2. Glukokortikoidler	32

2.7.2.1.3. Antibiyotikler	32
2.7.2.2. Non-farmakolojik Tedavi	33
2.7.2.2.1. Oksijen Tedavisi	33
2.7.2.2.2. Ventilasyon Desteği	33
2.7.2.2.2.1. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon	34
2.7.2.2.2.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon	35
2.7.3. Taburculuk ve Takip	35
2.8. KOAH Alevlenmelerinde Biyobelirteçler ve Laktat	36
2.9. Laktat ve Laktat Klirensi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Araştırma Dizaynı	40
3.2. Araştırma Düzeni ve Populasyonu	40
3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri	41
3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri	41
3.3. Araştırma Protokolü ve Uygulanan Girişimler	42
3.4. Sonlanım Ölçütleri	43
3.5. İstatistiksel Yöntem	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIşMA	52
Kısıtlılıklar	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. ÖZET	60
8. İNGİLİZCE ÖZET	62
9. EKLER	63
9.1. Olgu Rapor Formu	63



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Nurettin Özgür Doğan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren, her konuda destek olan hocalarım, Prof. Dr. Murat Pekdemir, Doç. Dr. Serkan Yılmaz, Doç. Dr. Elif Yaka'ya,

Çalışmam süresince her türlü yardım, destek, ilgi ve sabırlarını esirgemeyen ve yanımda olan annem, babam ve ablama,

Çalışmam süresi boyunca ilgisini, desteğini, içtenlik ve samimiyetle hissettirip her daim yüzümü güldürmeyi başaran ve hep yanımda olan sevgili eşim Merve Sultan Durmuş'a,

Acil Tıp alanına beni yönlendirerek, çok sevdiğim ve keyif aldığım bu işi yapmamda bana yol gösteren meslektaşım ve manevi abim Yrd. Doç. Dr. Ömer Turan'a,

Bilim ve ilim arasında bocaladığım zamanlarda bana her anlamda fikir vererek olgunlaşmama yardımcı olan büyüğüm ve manevi babam Ecz. Mehmet Tıgılı'ya,

Çalışmam süresince bana yardımcı olan, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve acil servisin kıymetli diğer çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Uğur DURMUŞ

KISALTMALAR DİZİNİ

AKG: Arteryel Kan Gazı

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CO₂: Karbondioksit

CPAP: Sürekli Pozitif Hava Basıncı

CRP: C Reaktif Protein

DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EPAP: Ekspiratuvar Pozitif Hava Basıncı

FEV₁: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiryum Hacmi

FiO₂: Fraksiyone İnspiryum Oksijeni

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GA: Güven Aralığı

GOLD: KOAH için Global Girişim

HCO₃: Bikarbonat

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

IPAP: İnspiratuvar Pozitif Hava Basıncı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

kPa: kilo Pascal

LK: Laktat Klirensi

mMRC Dispne Skalası: Modifiye Tıbbi Araştırma Kurulu Dispne Skalası

NHLBI: (Amerikan) Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü

NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

OR: Odds Oranı

pCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

pO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

PDE4: Fosfodiesteraz 4

SaO₂: Oksijen Satürasyonu

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 – KOAH’ta havayolu kısıtlamasının şiddetinin derecelendirmesi	20
Tablo 2 – KOAH alevlenmelerinde hastaneye yatış endikasyonları	30
Tablo 3 – Şiddetli fakat yaşamı tehdit etmeyen alevlenmelerin yönetimi	31
Tablo 4 – KOAH alevlenmelerinde yoğun bakıma yatış endikasyonları	34
Tablo 5 – Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) endikasyonları	34
Tablo 6 – İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) endikasyonları	35
Tablo 7 – KOAH alevlenmelerinde taburculuk kriterleri	36
Tablo 8 – Araştırmaya katılan hastaların temel demografik özellikleri	46
Tablo 9 – Hastaların KOAH alevlenme karakteristikleri ve temel muayene bulguları	47
Tablo 10 – Hastaların kan sayımı ve temel biyokimyasal parametreleri	48
Tablo 11 – Hastalara ait başvuruda ve son değerlendirmedeki arteriyel kan gazı değerleri	49
Tablo 12 – Hastaların başvurudaki ve son değerlendirmedeki arteriyel laktat değerleri ile laktat değerleri arasındaki farklar (delta laktat)	50
Tablo 13 – KOAH akut alevlenme ile başvuran hastalarda, hastane yatışını öngördüren parametrelerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmesi	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 – Araştırma akış şeması	45
Şekil 2 – Yatış endikasyonu olan ve taburcu edilen hastaların delta laktat değerlerinin dağılımı	50
Şekil 3 – Delta laktat değerinin taburculuğu öngördürmesiyle ilgili olarak uygulanan ROC eğrisi	52



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hava akımı kısıtlılığı ile karakterize, toplumda sık görülen solunumsal bir hastalıktır.^{1,2} Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre KOAH, dünya genelinde ölümlerin en sık dördüncü sebebi olup, 2020 senesinde en sık üçüncü sebep olacağı öngörülmektedir.³

KOAH, yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkili olup toplumun %5'inden fazlasını etkilemektedir.⁴ 2012'de KOAH nedeniyle dünyada 3 milyondan fazla insan ölmüş olup, bu tüm ölümlerin %6'sını oluşturmaktadır. KOAH, hem önlenbilir hem de tedavi edilebilir önemli bir halk sağlığı sorunu olup, aynı zamanda tüm dünyada kronik morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Birçok kişi bu hastalıkla yıllarca mücadele etmekte ve gerek hastalığın kendisinden, gerekse komplikasyonlarından ötürü erken ölmektedir. Küresel olarak KOAH probleminin, KOAH risk faktörlerine maruz kalmanın ve nüfusun yaşlanmasının devam etmesi nedeniyle; gelecekteki yıllarda artacağı öngörülmektedir.⁵

Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) ve DSÖ'nün birlikte başlattığı bir proje olan KOAH için Global Girişim'e (GOLD) göre KOAH: "Sıklıkla zararlı partikül ya da gazlara belirgin maruziyetin neden olduğu, havayolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlı olarak inatçı solunumsal semptom ve havayolu kısıtlanması ile karakterize, önlenbilir ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalıktır." KOAH'ı karakterize eden kronik hava akımı kısıtlılığı, küçük havayolu hastalıklarının (örn. kronik bronşit ve obstrüktif bronşiolit) ve parankimal hasarın (amfizem) birleşmesinden kaynaklanmaktadır ve bu bileşenlerin patogeneze katkıları kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir.⁶

Türkiye'de de dünya genelindeki verilere paralel biçimde artan KOAH sıklığına eşlik eden ve hastaların mortalite ve morbiditeleri üzerine ciddi etkisi olan hastalık alevlenmeleri dikkat çekmektedir.⁷ KOAH alevlenmesi, akciğer fonksiyonundaki düşüşü hızlandırdığı gibi⁸, KOAH hastalarındaki ölüm riskini de artırmaktadır.⁹ Alevlenmeler ve komorbiditeler, bireysel olarak hastalığın şiddetine doğrudan etki etmektedir.⁶ Bu nedenle alevlenme sıklığındaki artış, hastalık prognozunda kilit rol oynamaktadır ve alevlenmenin önlenmesi, KOAH yönetim stratejilerinin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir.¹⁰ Alevlenmelerin nedeni, şiddeti, etkisi, tedavisi ve süresi, hastadan hastaya ve toplumdaki tedavi kurumlarına göre değişir ve yönetim stratejileri ise ülkeden ülkeye farklılık gösterir.

Buna bağı olarak taburculuk zamanlamasına ve niteliğine uygulanabilecek standartlar bulunmamakta ve ayrıca kısa süreli tekrar hastane yatışlarına neden olan tekrarlayan alevlenmelerin ve artmış tüm nedenlere bağı mortalitenin, akut bir alevlenme atağı için ilk hastaneye yatışla ilişkili olduğı bilinmektedir.⁶

Birçok kronik hastalıkta olduğı gibi KOAH için de taburculuk zamanlaması ve niteliğine uygulanabilecek standartların olmaması, aynı zamanda hastanın klinik durumu haricinde bu kararlar açısından daha objektif bir dayanak noktası arayışları, son dönemde bilim dünyasını biyobelirteçler üzerinde araştırma yapmaya yönlendirmiştir.

1961'de Huckabee ve ark.'nın periferik dolaşım bozukluğı olan hastalarda tespit ettikleri laktik asit yüksekliğı bilim dünyasında laktik asidozun bir biyobelirteç olarak kullanılabilereğı ile ilgili ilk soru işaretlerini oluşturmaya başlamıştır.¹¹ Daha sonra 1984'te Cowan ve ark.'nın yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatmakta olan şok hastaları üzerinde yaptıkları çalışmayla, şokun erken dönemlerinde laktatın seri ölçümlerinin; geleneksel idrar çıkışı miktarı, ateş vb. gibi ölçümlere kıyasla hastanın kliniğı hakkında klinisyenlere daha doğru bilgiler verdiğı ortaya konmuştur.¹² Son olarak Nguyen ve ark.'nın 2004'te yaptıkları çalışmada, acil servise başvuran ve sonrasında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen ciddi sepsis ve septik şok hastalarında tespit edilen global doku hipoksisinin düzelmesiyle, seri ölçümlerle tespit edilen laktat klirensi değerlerinin birbiriyle doğru orantılı olduğı tespit edilmiştir.¹³

Biz de bu bilimsel veriler ışığında, acil servise KOAH akut alevlenmeyle başvuran hastalarda yatış kararının verilmesinde, hipoksinin düzelmesiyle birlikte laktat klirensi değerlerindeki değişimi değerlendirerek, bunun yatış ve taburculuk kararında etkili olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH Tanımı ve Genel Bakış

KOAH, solunum yolunun tekrar eden semptomlarıyla seyreden, genellikle zararlı partikül veya gazlara belirgin maruziyete bağlı gelişen, kronik inflamasyonun yol açtığı hava yolu ve/veya alveol anormalliklerinden kaynaklanan hava akımı kısıtlılığı ile karakterize, önlenemeyen ve tedavi edilemeyen yaygın bir hastalıktır.⁶

KOAH'a ait en önemli karakteristik özellik olan kronik hava akımı kısıtlılığı, küçük hava yolu hastalıklarının (ör., obstrüktif bronşiolit) ve akciğer parankiminin yıkımının (amfizem), kişiden kişiye değişkenlik gösteren oranlarda ve hastalığın gelişim sürecini etkileyen bir karışımından meydana gelmektedir.⁶

Hastalığın en sık görülen semptomları nefes darlığı, kronik öksürük ve kronik balgam çıkarmadır. Kronik solunumsal semptomların, hava akımı kısıtlılığının gelişiminden önce meydana gelebileceğinin ve akut solunum yolu olaylarının gelişimiyle ilişkili olabileceğinin bilinmesi önemlidir.¹³ Hava akımı kısıtlılığı; akciğer fonksiyonunun değerlendirildiği, yaygın kullanılan ve tekrarlanabilir bir test olan spirometri ile değerlendirilir. Ancak kronik solunumsal semptomlar, normal spirometri değerlerine sahip kişilerde de mevcuttur ve hava akımı kısıtlaması olmayan önemli miktardaki sigara içicisindeki amfizem varlığı, havayolu duvar kalınlaşması ve gaz tuzaklanması, bu akciğer hastalığının yapısal kanıtı olarak kabul edilir.^{13,14}

2.2. Hastalığın Epidemiyolojisi ve Dünyada KOAH

20. yüzyılın başlarında dünya çapında ortalama yaşam beklentisi 31 yıl iken, mortalitenin en sık nedeni çocukluk ve erişkin dönem enfeksiyöz hastalıklarıydı.¹⁵ Yine 20. yüzyılın ilk dekadının sonlarında keşfedilen antibiyotiklerin seri üretimi, büyük gruplar üzerinde kullanımı ve mortalite üzerindeki yüz güldürücü devasa etkileriyle, ne yazık ki yaklaşık 30 sene gecikmeyle İkinci Dünya Savaşı yıllarında farkedilmiş ve dünya çapında yaşam beklentisi 48 yıla kadar yükselmişti.¹⁵ Enfeksiyöz etmenlerle mücadele zaman içerisinde gelişerek devam etmiş ve beklenen hayat süresi 21. yüzyılın ilk dekadının ortalarında dünya çapında 65'e kadar yükselmişti. Ancak mevcut hastalıkların önlenmesi ve tedavilerindeki başarı oranlarıyla birlikte artan yaşam süresi, yaşlanmanın doğal

sürecine ait kronik hastalıkları beraberinde getirmiş, yaşam standartlarının değişmesine bağlı olarak ortaya çıkan yeni risk faktörlerine (tütün ürünlerinin kullanımı, hava kirliliği, mesleki maruziyet, fiziksel aktivitede kısıtlılık ve obezite vb. gibi) bağlı olarak, kronik hastalıkları günümüzde mortalite ve morbiditenin en ciddi sebepleri haline getirmiştir.

2015 yılına gelindiğinde, tüm dünyadaki ölümlerin %70'inin bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklandığı görülmektedir. Bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında değerlendirilen kronik hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklar 17.6 milyon (%31.2) kişiyle kronik hastalıklar arasında ölümün baş aktörüyken, malignitelerden 8.7 milyon (%15.4), solunum sistemi hastalıklarından 3.9 milyon (%6.9) kişi hayatını kaybetmiştir. Bunlar arasından da KOAH nedeniyle 3.1 milyon ölüm (%5.4) gerçekleştiği izlenmektedir.¹⁶ Avrupa'da ise 2013 yılında ölümlerin %8'i solunumsal hastalıklar nedeniyle meydana gelmiştir. Aynı dönemde Türkiye'de solunumsal hastalıklar nedeniyle 35.100 kişi hayatını kaybetmiştir; bu sayı tüm ölüm nedenlerinin % 9.9'unu oluşturmaktadır.⁷

KOAH'ın mortalitesi kadar morbiditesiyle ilişkili istatistikler de dikkat çekici niteliktedir. Beklenen yaşam süresinin artması ve çevresel etmenlerin de etkisiyle tüm kronik hastalıklar gibi KOAH da, DSÖ'nün önlem almaya yönelik çalışmalar yapmasına neden olmuştur. Sayılı birkaç ülke dışında tüm dünyada prevalansı artmakta olan KOAH, Türkiye'de de gittikçe ciddi bir sağlık sorunu olarak dikkat çekmeye başlamıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından 2013 yılında yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması sonuçlarına göre, doktor tanısı veya solunum fonksiyon testi (SFT) sonucuna dayalı KOAH prevalansı %5 olarak bildirilmiştir.¹⁷

KOAH ataklar şeklinde seyrettiğinden, kronik hastalıklar arasında doğrudan ya da dolaylı yollardan sosyoekonomik anlamda yükleriyle de ciddi bir sorundur. Sağlık hizmetlerinin doğrudan masrafları; hem hastanede yatan hasta maliyetleri, hem de ayaktan hastaların yönetimiyle ilgili maliyetler (ilaçlar ve oksijenizasyon & ventilasyon cihazları) ile ilgilidir. Dolaylı maliyetler arasında ise iş gücü kaybı ve erken emeklilik nedeniyle kaybedilen üretim maliyetleri yer alır, ayrıca sosyal yardım ödemeleri ve hasta yakınlarının maddi ve manevi kayıpları da eklendiğinde sorunun gerçek büyüklüğü ortaya çıkmaktadır.

2.3. KOAH Risk Faktörleri

KOAH, klinik ve genetik-moleküler risk faktörleri arasındaki karmaşık etkileşimin bir sonucudur.^{6,18} İki farklı kişi aynı klinik risk faktörlerine sahip olsa bile, yalnızca birinde KOAH gelişmesi bu etkileşimin sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle KOAH için risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunların etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması, KOAH prevalansını azaltacak stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

2.3.1. Klinik Risk Faktörleri

KOAH için kesin risk faktörleri arasında sigara ve havayolu reaktivitesinde artış sayılabilir.¹⁹⁻²¹ Son yıllarda yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, sigara KOAH için bilinen ve en önemli risk faktörü gibi görünse de, sigara içmeyen kişilerde de gelişebilen kronik hava akımı kısıtlılığı sigaranın tek risk faktörü olmadığını göstermektedir.²² Sigara dışındaki diğer çevresel maruziyetler, atopi ve antioksidan eksikliği de risk faktörleri arasında sayılabilir. Başlıca risk faktörleri aşağıda ele alınmıştır:

- *Sigara:* Birçok epidemiyolojik çalışma, tütün ürünlerinin tüketiminin KOAH için en önemli risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır.²³⁻²⁶ Sigara içmeyenlerle nargile içenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, nargile içenlerde KOAH riskinin daha yüksek olduğu ve tütün dumanının su yoluyla filtrelenmesinin koruyucu özelliği olmadığı gösterilmiştir.²⁷ Sigara dumanına pasif maruz kalınması, solunum semptomlarına ve KOAH'a, akciğerin solunan parçacık ve gaz toplam yükünü arttırarak katkıda bulunabilir.²⁸ Bununla birlikte, genetik etkiler de kişinin sigara dumanının zararlı etkilerine duyarlılığını artırabilir. Tütün ürünlerinin esrarla birlikte tüketilmesi, sinerjistik olarak KOAH ve solunum yolu semptomları riskini arttırır.²⁹
- *Astım ve Havayolu Hiperreaktivitesi:* Astım, kronik hava akımı kısıtlaması ve KOAH gelişimi için bir risk faktörü olabilir.⁵ (5). Bununla birlikte, yetişkinlerde astımı KOAH'tan ayırmak bazen klinik olarak zordur.⁶ Havayolu aşırı duyarlılığı, klinik bir astım tanısı olmadan mevcut olabilir ve yapılan çalışmalarda, KOAH ve solunum yollarına bağlı mortalitenin bağımsız bir belirteci^{30,31} olduğu gibi, hafif KOAHlılarda akciğer fonksiyonlarındaki gerilemenin bir göstergesidir.³² Havayolu hiperreaktivitesi ve sigaranın KOAH için bağımsız risk faktörleri olduğu kesin

olarak bilinse de, çelişkili veriler nedeniyle bu iki faktörün etkileşim içerisinde olup olmadıkları netleştirilememektedir.

- *Çevresel Maruziyet ve Hava Kirliliği*: Birçok çalışma; partikül madde, toz, gaz, duman veya organik antijenlere çevresel maruziyetin KOAH için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.^{33,34} KOAH aynı zamanda kapalı alan biyokütle dumanına maruz kalan kişilerde (özellikle kadınlarda) sık görülmektedir.^{35,36} Yüksek düzeyde kentsel hava kirliliği, mevcut kalp veya akciğer hastalığı olan bireylere zararlıdır. Açık alanlardaki hava kirliliğinin KOAH için bir risk faktörü olarak rolü açık değildir; ancak yetişkinlerdeki rolünün sigara içmeye kıyasla nispeten daha az olduğu görülmektedir.¹⁹
- *Yaş*: İleri yaş genellikle KOAH için bir risk faktörü olarak belirtilir. Sağlıklı yaşlanmanın KOAH'a neden olup olmadığı ya da yaşın, kümülatif maruziyetin sonucu olarak KOAH'a neden olup olmadığı bilinmemektedir.³⁷ Yaşlanmayla birlikte solunum yollarının ve akciğer parankiminin de yaşlanması, KOAH ile ilişkili bazı yapısal değişiklikleri taklit eder.³⁷
- *Cinsiyet*: Kadınlar erkeklere oranla KOAH ve amfizem gelişimine daha yatkın görünmektedirler.^{38,39} Tartışmalı olmasına rağmen, bazı araştırmalar kadınların erkeklere kıyasla tütün dumanının etkilerine karşı daha duyarlı olduklarını belirtmektedir ki, bu da eşdeğer miktarda sigara için daha ağır hastalık gelişmesinin önünü açabilir.⁴⁰⁻⁴²
- *Sosyoekonomik Durum*: Düşük sosyoekonomik durum, KOAH gelişme riski artışı ile ilişkilidir, ancak katkıda bulunan sosyoekonomik duruma ait bileşenler belirsizdir.⁴³ Bununla birlikte, iç ve dış hava kirlleticilerine maruz kalma, kalabalık, zayıf beslenme ve enfeksiyon gibi etmenlerin düşük sosyoekonomik duruma ilişkin diğer faktörleri yansıtmayı yansıtmadığı açık değildir.⁶
- *Akciğer Gelişimi*: Gebelik, doğum, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde maruz kalınan süreçler akciğer büyümesini etkiler.^{44,45} Gebelik ve çocukluk döneminde akciğer büyümesini etkileyen herhangi bir faktör, bireyin KOAH gelişme riskini artırma potansiyeline sahiptir.⁶
- *Atopi*: Gottlieb ve ark.'nın yaptığı gözlemsel bir çalışmanın sonucunda atopinin bireyin KOAH riskini arttırabileceği belirtilmiştir.⁴⁶ Ayrıca yapılmış hayvan

çalışmaları da atopi ve KOAH'ın ilişkili olduğuna dair daha fazla kanıt sunmaktadır.⁴⁷

- *Antioksidan Eksikliği:* Teorik olarak antioksidan vitaminlerin eksikliği sonucunda, kişi, hem eksojen (örneğin sigara dumanı), hem de endojen (fagosit fonksiyonları) yoldan oluşan oksijen radikallerinin zararlı etkilerine karşı yetersiz savunma gösterecektir. Antioksidan vitaminlerin eksikliğinin (örneğin C ve E vitaminleri) KOAH için bir risk faktörü olabileceğini düşündüren sınırlı veri bulunmaktadır.⁴⁸⁻⁵⁰
- *Bronkopulmoner Displazi:* Bronkopulmoner displazi, yenidoğanın kronik akciğer hastalığı olarak da bilinir ve preterm doğuma bağlı olarak doğum sonrası ilk 28 gün sonrasında bile destek oksijen tedavisine bağımlı olma durumudur. Orta ve ciddi derecede hastalığa sahip genç erişkinlerde, radyografik amfizem ve SFT'de hava akımı kısıtlılığı tespit edilmiştir.⁴⁹
- *Kronik Bronşit:* Yapılan ilk çalışmalarda kronik bronşitin akciğer fonksiyonlarının hızlı düşüşüyle ilgisi olmadığı belirtilse de^{51,52}, daha sonraki çalışmalarda mukus hipersekresyonuyla birlikte artan FEV₁ düşüşü arasında bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir ve sigara içen genç erişkinlerde kronik bronşit varlığı, KOAH riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir.^{53,54}
- *Enfeksiyonlar:* Çocukluk döneminde ciddi solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, yetişkinlikte azalmış akciğer fonksiyonu ve artan solunum yolu semptomları ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁵ Enfeksiyonlara yatkınlık KOAH alevlenmelerinde rol oynamaktadır, ancak hastalık gelişimine olan etkisi daha az belirgindir.⁶ HIV enfeksiyonunun sigara ile ilişkili amfizem ve KOAH'ın başlamasını hızlandırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır.⁵⁶ Tüberküloz da KOAH için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.⁵⁷

2.3.2. Genetik ve Moleküler Risk Faktörleri

Gözlemsel çalışmalar, KOAH için genetik ve moleküler risk faktörleri olduğunu göstermektedir.⁵⁸⁻⁶²

- *Alfa-1 Antitripsin Eksikliği:* KOAH ile ilişkili en iyi belgelenen genetik risk faktörüdür.⁶³ Alfa-1 antitripsin, akciğer dokusunda bulunan elastini yıkan nötrofil elastazın inhibitörü olup, eksikliğinde amfizem oluşur. Özellikle, sigara içimi ve

enfeksiyonlar, akciğerdeki elastaz üretimini artırarak akciğerdeki doku yıkımını kolaylaştırır.⁶⁴

- *Gen Polimorfizmleri:* KOAH riskini artırabileceği öne sürülen çeşitli gen polimorfizmleri belirtilmiştir. Bunların başlıcaları; TGF Beta-1 ve Serpine-2'dir.^{65,66}
- *Antioksidan İlişkili Enzimler:* Antioksidan enzim fonksiyonlarında veya regülasyonundaki genetik değişikliklerin KOAH oluşumu üzerine etkili olabileceği öne sürülmektedir.⁶⁷

2.4. KOAH PATOFİZYOLOJİSİ

Sigara dumanı başta olmak üzere zararlı parçacıkların solunması ile akciğerde meydana gelen inflamasyon yanıtı, KOAH gelişen hastalarda modifiye edilmiş görünen normal bir yanıtıdır. Hastalığın seyri esnasında gelişen bu kronik enflamatuvar yanıt, parankimal doku yıkımıyla amfizeme ve normal tamir / savunma mekanizmalarının bozulmasıyla küçük havayollarında fibrozise neden olabilir.

KOAH'ın patolojik bulguları havayollarında, parankimde ve pulmoner vasküler yapılarda gözlenir.⁶⁸ Genel anlamda havayollarındaki inflamatuvar ve yapısal değişiklikler hastalığın şiddetiyle artmakta ve sigara bırakılsa bile devam etmektedir. En çok bilinen neden olan sigaraya ek olarak, oksidatif stres ve akciğerdeki proteinaz fazlalığı gibi bileşenlerle birlikte inflamasyon daha da derinleşebilir.

KOAH'ın patofizyolojisi ise birçok durumun birbiriyle etkileşimi sonucunda şekillenir:

- *Hava Akımı Kısıtlaması ve Gaz Tuzaklanması:* Küçük hava yollarındaki inflamasyon, fibrozis ve lümen içi eksüdaların derecesi, FEV₁ ve FEV₁/FVC oranındaki azalma ile korelasyon gösterir.⁶⁹ Bu periferik havayolu kısıtlaması, ekspiryumda kademeli olarak havayı tuzaklayarak hiperinflasyona neden olur; bu da zamanla solunum kaslarının asıl kontraktıl özelliklerinin bozulmasına katkıda bulunur. Hiperinflasyonun hastalığın erken dönemlerinde geliştiği ve egzersiz dispnesinin ana mekanizması olduğu düşünülmektedir.^{70,71}

- *Gaz Değişimi Anormallikleri:* Hastalık ilerledikçe oksijen-karbondioksit transferi gittikçe kötüleşir. Bu azalmış ventilasyon, ventilatuar tetik mekanizmasının veya ölü boşluk ventilasyonunun artmasına bağlı olabilir.⁷¹ Solunum kaslarının zayıflamasına ek olarak, hiperinflasyona bağlı ciddi hava kısıtlanması sonucunda gelişen artmış solunum eforu, azalmış ventilasyonla birleştiğinde karbondioksit retansiyonuna neden olabilir. Alveolar ventilasyonla birlikte pulmoner vasküler hipoperfüzyon, ventilasyon / perfüzyon oranında kötüleşmeye neden olur.⁷²
- *Mukus Hipersekresyonu:* Kronik bronşitin bir özelliği olup hava akımı kısıtlılığıyla doğrudan ilişkili değildir. Sigara dumanı veya diğer zararlı gazlar nedeniyle oluşan kronik havayolu irritasyonu ve büyüme faktörlerinin etkisiyle artmış goblet hücresi ve büyümüş submukozal bezlerden kaynaklanır.⁶
- *Pulmoner Hipertansiyon:* Küçük pulmoner arterlerin vazokonstrüksiyonuna bağlı olarak, KOAH'ın geç dönemlerinde ortaya çıkan intimal hiperplazi ve düz kas hipertrofi/hiperplazisini içeren yapısal değişiklikler sonucunda oluşur.⁷³ Havayollarında görülen inflamatuvar yanıtın benzeri, damar yatağında da söz konusudur. Progresif pulmoner hipertansiyon sağ ventrikül hipertrofisine ve sonuç olarak sağ kalp yetmezliğine yol açabilir.⁶
- *Alevlenmeler:* Solunum yolu enfeksiyonları, çevresel kirlenmeler veya bilinmeyen faktörler tarafından tetiklenen alevlenmeler, hastalığın patofizyolojisinde kritik öneme sahiptir.⁶ Hem ekspiryumdaki hava çıkışının azalmasıyla oluşan hiperinflasyon, hem de ventilasyon perfüzyon oranındaki kötüleşmeyle oluşan hipoksemi nedeniyle dispne derinleşir.^{74,75} Pnömoni, tromboemboli ve akut kalp yetmezliği gibi durumlar alevlenmeyi taklit edebilir veya kötüleştirebilir.
- *Sistemik Durumlar:* Sigara, fiziksel aktivitede azalma ve yaşlanma gibi ortak risk faktörlerine eşlik eden kronik hastalıklar KOAH hastalarının genel durumu ve sağkalımları üzerine ciddi etki gösterirler.⁶

2.5. KOAH'TA TANI VE SINIFLAMA

Dispne, kronik öksürük veya balgam çıkarma ve/veya hastalığın risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan herhangi bir hastada KOAH düşünülmelidir.⁶ Spirometri, bu klinik bağlamda tanı koymak için gereklidir.¹ Bronkodilatör sonrası spirometrik

ölçümlerde; 1. saniyede zorlu ekspiriyum hacminin (FEV₁), zorlu vital kapasiteye (FVC) oranının < 0.70 olması, uygun semptomları olan ve zararlı uyarılara önemli derecede maruz kalmış hastalarda, kalıcı hava akımı kısıtlılığı ve dolayısıyla KOAH varlığını teyit eder.⁶

2.5.1. Semptomlar

Kronik ve progresif dispne KOAH'ın en belirgin semptomudur. Balgam ile öksürük hastaların %30'unda mevcuttur.⁶ Bu semptomlar günden güne değişebilir ve hava akımı kısıtlamasının gelişiminden yıllar önce ortaya çıkabilir.⁷⁶ Kronik solunum sıkıntısı ve/veya öksürük ve balgam çıkışı olmaksızın önemli hava akımı kısıtlaması oluşabileceği gibi, tam tersi de söz konusu olabilir.⁷⁷ KOAH hava akımı kısıtlamasına göre tanımlansa da, pratikte hastalara tıbbi destek verme kararı genelde semptomların etkisiyle belirlenir.⁶

- *Dispne*: KOAH'ın temel semptomu olan dispne, nefes açlığı olarak kabaca tarif edilecek olsa bile, hastalar tarafından kullanılan terimler hem bireysel, hem de kültürel olarak değişebilir.⁷⁸
- *Öksürük*: Kronik öksürük sıklıkla KOAH'ın ilk semptomu ve sigara içimi ve/veya çevresel maruziyetlerin beklenen bir sonucudur.⁶ KOAH'ta kronik öksürük produktif ya da non-produktif olabilir, bazı durumlarda öksürük olmadan da önemli hava akımı kısıtlılığı gelişebilir.⁶
- *Balgam*: KOAH hastaları genellikle öksürükle birlikte az miktarda balgam çıkarırlar. Pürülan balgamın varlığı, inflamatuvar mediyatörlerdeki artışı yansıtmaktadır ve gelişimi bakteriyel alevlenmenin başlangıcını tanımlayabilir, ancak bu ilişki nispeten zayıftır.⁷⁹⁻⁸¹
- *Hışıltı ve göğüs gerginliği*: Gün içerisinde ya da günler arasında değişebilir, ancak KOAH için patognomonik değildir. Duyulabilir hışıltı laringeal seviyeden kaynaklanıp herhangi bir oskültasyon bulgusu vermeyebilirken, yaygın inspiratuar ve ekspiratuar hışıltı oskulte edilebilir.⁶ Göğüs gerginliği, egzersizi takip eden dönemde, iyi lokalize edilemeyen, musküler vasıfta ve interkostal kasların izometrik kasılmalarından kaynaklanabilir.⁶

Şiddetli hastalık durumunda hastalarda bazı ek özelliklere de rastlanır: Ağır ve çok şiddetli KOAH'lı hastalarda yorgunluk, kilo kaybı ve anoreksiya sık görülen

problemlerdir.^{82,83} Prognostik önemi olan ve ayrıca tüberküloz veya akciğer kanseri gibi diğer hastalıkların bir işareti olabilen bu bulgular daima araştırılmalıdır. Öksürük döneminde senkop, öksürük atakları uzun süre devam ettiği sürece intratorasik basıncın hızlı bir şekilde artması nedeniyle ortaya çıkar. Depresyon ve/veya anksiyete belirtileri, KOAH'ta yaygın olup alevlenme ve kötü sağlık bakımı ile ilişkilidir.⁸⁴

2.5.2. Tıbbi Öykü

KOAH' tan şüphelenilen bir hastanın ayrıntılı tıbbi hikayesinde; risk faktörleri, semptomlar ve komorbiditeler mutlaka yer almalıdır.

2.5.3. Fizik Muayene

KOAH, fizik muayeneyle nadiren tanı konulabilen hastalıktır. Hava akımı kısıtlılığının fiziki bulguları, akciğer fonksiyonunda belirgin bir bozulma olana kadar bulunmaz ve bu nedenle fizik muayene nispeten düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.^{85,86} Hastalarda KOAH' ta sık rastlanan birkaç fiziki bulgu olabilir, ancak bunların yokluğu tanıyı dışlayamaz.⁶

2.5.4. Spirometri

Spirometri, hava akımı kısıtlamasının en objektif ve tekrarlanabilir ölçümünü sağlayan noninvaziv bir testtir.⁶ Düşük spesifitesi nedeniyle, pik ekspiratuvar akım ölçümünün tek başına tanısal bir test olarak kullanılması, testin yüksek sensitivitesine rağmen mümkün değildir.⁸⁷ Spirometri yalnızca KOAH tanısında değil, hastalığın takibinde de kullanılır.⁶

Spirometri, maksimum inspirasyon sonrasında zorlu ekspiratuvar hava hacmini (FVC), bu ekspirasyonun ilk 1. saniyesi içerisinde dışarı verilen zorlu ekspiratuar havasının hacmini (FEV₁) ve bu iki değer birbirine olan oranını ölçer.⁶ Sonra bu ölçümler; yaş, boy, cinsiyet ve ırk temel alınarak referans değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir.⁸⁸ KOAH' lı hastalar tipik olarak hem FEV₁, hem de FVC'de bir düşüş gösterirler.⁶

Spirometri, değişkenliği en aza indirmek için, yeterli miktarda en az bir kısa etkili inhale bronkodilatör uygulandıktan sonra uygulanmalıdır.⁶

2.5.5. Değerlendirme

KOAH tedavisini yönlendirmek ve atak sayısını minimuma indirmek için hastaya ait spirometrik anormalliklerin varlığı ve şiddeti, semptomlarının şiddeti, alevlenme geçmişi ve riski, son olarak da eşlik eden komorbiditelerin varlığının değerlendirilmesi gereklidir.

KOAH' ta havayolu kısıtlamasının şiddetine göre yapılan sınıflama Tablo 1'de gösterilmiştir.⁶

Tablo 1 – KOAH'ta havayolu kısıtlamasının şiddetinin derecelendirmesi

FEV₁/FVC < 0.70 olan hastalarda:		
GOLD 1	Hafif	FEV ₁ beklenenin %80 ve üzerinde
GOLD 2	Orta	FEV ₁ beklenenin ≥ %50'si ile < %80'i arasında
GOLD 3	Ciddi	FEV ₁ beklenenin ≥ %30'u ile < %50'si arasında
GOLD 4	Çok Ciddi	FEV ₁ beklenenin < %30'u

Semptomların Şiddeti: KOAH'ın en sık semptomu olan dispnenin değerlendirilmesi için çok sayıda skala olmakla birlikte, genellikle hastanın genel sağlık durumu ve gelecekteki mortalite riskini de öngören Modifiye İngiliz Tıbbi Araştırma Kurulu (mMRC) Dispne Skalası kullanılır.⁸⁹

Alevlenme Riski: KOAH alevlenmeleri, ek tedavi ihtiyacıyla sonuçlanan solunum semptomlarının akut derecede kötüleşmesi olarak tanımlanır.⁶ Alevlenmeler; ilerleyen bölümlerde anlatılacağı şekilde hafif, orta veya ağır alevlenme şeklinde sınıflandırılır. Şiddetli alevlenmeler ayrıca akut solunum yetmezliği ile ilişkili olabilir. GOLD, spirometrik derecelendirme sistemleri kullanılarak sınıflandırılan hastalar da dahil olmak üzere bir dizi büyük çalışma yapılmıştır⁹⁰⁻⁹² ancak alevlenmelerin meydana gelme oranının

hastalar arasında büyük ölçüde değiştiği ortaya çıkmıştır.⁹² Sık alevlenmelerin (yilda iki veya daha fazla alevlenme olarak tanımlanır) en önemli prediktörü, daha önce tedavi edilen hastaya ait alevlenmelerin öyküsüdür.⁹² Buna ek olarak, kötüleşen hava akımı kısıtlılığı; alevlenmelerin sıklığındaki artış, hastane yatışı ve ölüm riski ile ilişkilidir.⁹³⁻⁹⁵ Bir KOAH alevlenmesinde hastaneye yatma, kötü prognoz ve artmış ölüm riski ile ilişkilidir.⁹⁶ Spirometrik şiddet ile alevlenme ve ölüm riski arasında da anlamlı bir ilişki vardır. Hastanın dahil olduğu GOLD derecesi arttıkça, alevlenme sıklığı ve şiddeti de artmaktadır.^{92,6}

Eşlik Eden Komorbiditeler: KOAH'lı hastalar genellikle tanı sırasında önemli eşlik eden kronik hastalıklara sahiptir ve KOAH, özellikle yaşlılarda yaygın risk faktörlerine (ör. yaşlanma, sigara, alkol, diyet ve hareketsizlik) yanıt olarak, çoklu hastalık gelişiminin önemli bir bileşenidir.⁹⁶⁻⁹⁹ KOAH'ın kendisi de kilo kaybı, beslenme anormallikleri ve iskelet kası disfonksiyonu gibi önemli ekstrapulmoner etkilere sahiptir.⁶ Sık görülen komorbiditeler; kardiyovasküler hastalıklar, iskelet kası disfonksiyonu, metabolik sendrom, osteoporoz, depresyon, anksiyete ve akciğer kanseridir.¹⁰⁰

2.5.6. Tanıda Yardımcı Diğer Yöntemler

- *Radyolojik Görüntüleme:* Akciğer grafisi KOAH'ta tanı koymak için yararlı değildir, ancak alternatif tanıları dışlamak ve eşzamanlı akciğer (pulmoner fibroz, bronşektazi, plevra hastalıkları), kalp (örneğin kardiyomegali) ve iskelet (örneğin kifoskolyoz) gibi yapılardaki önemli komorbiditelerin varlığının saptanması açısından faydalıdır⁶, ancak yine de tanıda yardımcı olabilir. KOAH ile ilişkili radyolojik değişiklikler arasında akciğer hiperinflasyonu (düzleşmiş diyafram ve retrosternal hava boşluğunun hacminde artış) belirtileri, akciğerlerin hiperlüksensisinde artış ve vasküler işaretlerin azalması gibi belirtiler vardır.⁶ Akciğer kanseri risk değerlendirmesi kriterlerini karşılayan bronşektazi ve KOAH'ın saptanması haricinde, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) rutin olarak önerilmemektedir. Tıpkı akciğer grafisi gibi, toraks BT de eşlik eden hastalıkların bulunduğu ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.⁶
- *Akciğer Hacimleri ve Difüzyon Kapasitesi Ölçümü:* KOAH hastalarında, hastalığın erken dönemlerinden itibaren akciğerlerde hava hapsi (rezidüel hacimde artış)

gözlenir ve hava akımı sınırlaması kötüleştiğinde statik hiperinflasyon (toplam akciğer kapasitesinde artış) oluşur.⁶ Bu değişiklikler vücut pletismografisi veya helyum inceltme akciğer hacmi ölçümü ile daha az doğru bir şekilde belgelenebilir. Bu ölçümler KOAH şiddetinin karakterize edilmesine yardımcı olur, ancak hasta yönetimi için gerekli değildir.⁶ Difüzyon kapasitesinin ölçümü (DLCO), amfizemin KOAH'taki fonksiyonel etkileri hakkında bilgi sağlar ve hava akımı kısıtlılığının derecesine orantısız görünen nefes darlığı olan hastalarda genellikle yararlıdır.⁶

- *Oksimetre ve Arteriyel Kan Gazı Ölçümü:* Nabız oksimetre, bir hastanın arteriyel oksijen saturasyonunu ve ek oksijen tedavisi ihtiyacını değerlendirmek için kullanılabilir.⁶ Periferik arteriyel oksijen saturasyonu arteriyel veya kapiller kan gazı yardımıyla değerlendirilmelidir.^{101,102}

2.6. STABİL DÖNEM KOAH YÖNETİMİ

KOAH tanısı konduktan sonra, hastalığın stabil olduğu dönemdeki mevcut yönetimi; hem mevcut semptomları, hem de alevlenmelerin gelecekteki risklerini azaltmak için bireyselleştirilmiş bir değerlendirmeye dayalı olmalıdır. Yönetim stratejileri farmakolojik tedavilerle sınırlı değildir ve uygun olan non-farmakolojik müdahaleler ile tamamlanmalıdır.

KOAH'ın tedavisinde ve önlenmesinde, risk faktörlerine maruz kalmanın tanımlanması ve bu maruziyetlerin azaltılması önemlidir. Bunların en önemlileri sigaranın bırakılması, hava kirliliğinden kaçınılması ve potansiyel iritanlardan uzak durulmasıdır.⁶ Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri aşağıda özetlenmiştir:

2.6.1. Farmakolojik Tedavi

Tedavide kullanılan ilaçlar; bronkodilatörler, antimuskarinikler, metilksantinler, inhale kortikosteroidler, oral glukokortikoidler, fosfodiesteraz 4 inhibitörleri, antibiyotikler, mukolitikler, antioksidanlar ve diğer anti-inflamatuvar ilaçlar gibi geniş bir yelpazede yer almaktadır. Tüm seçenekler; ilacın bulunabilirliğine, maliyetine ve yan etkilerine karşı dengelenmiş olumlu klinik yanıtı bağlıdır. Belirtilerin şiddeti, hava akımı

kısıtlaması ve alevlenmelerin şiddeti hastalar arasında farklılık gösterebildiğinden, her tedavi rejiminin bireyselleştirilmesi gerekir.

Bronkodilatörler

Bronkodilatörler FEV₁'i artıran ve/veya diğer spirometrik değişkenleri değiştiren ilaçlardır.⁶ Havayolu düz kas tonusunda değişiklik yaparak etki ederler ve ekspirasyon akışındaki gelişmeler, akciğer elastisitesindeki değişiklikler yerine solunum yollarının genişlemesini yansıtır. KOAH'taki bronkodilatör ilaçlar, çoğunlukla semptomları önlemek veya azaltmak için düzenli olarak verilir. Toksisiteleri doz bağımlıdır ve kısa etkili bronkodilatörlerin düzenli olarak kullanılması genelde önerilmemektedir.⁶

- Beta2-agonistlerin temel etkileri, beta2-adrenerjik reseptörlerin cAMP artışıyla birlikte uyarılmasıyla havayolu düz kaslarını gevşetmektir.⁶ Kısa etkili beta agonistlerin etkisi genelde 4-6 saat kadar sürerken, uzun etkili için bu süre 12 veya daha uzundur.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Beta2-adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu, istirahatte sinüs taşikardisi ortaya çıkararak, duyarlı hastalarda kardiyak ritm bozukluklarını hızlandırma potansiyeline sahiptir.⁶
- Antimuskarinik ilaçlar, solunum yolu düz kasında bulunan M₃ muskarinik reseptörlere etki ederek asetilkolinin bronkokonstrüktör etkilerini bloke ederler.¹⁰⁶ Kısa etkili antimuskarinikler (ipratropium ve oksitropium), potansiyel olarak vagal sinir aracılığıyla bronkokonstrüksiyona neden olabilen inhibitör nöronal reseptör M₂'yi bloke ederler.¹⁰⁷ Tiotropium, aclidinium, glikopironium bromid ve umeclidinium gibi uzun etkili antimuskarinik antagonistler, M₃ muskarinik reseptörlere bağlanarak bronkodilatör etkinin süresini uzatırlar.¹⁰⁶ İnhalasyon antikolinergik ilaçlar zayıf emilir, bu da atropin ile gözlemlenen sistemik etkileri sınırlar.^{106,108} Bu ajan sınıfının geniş doz ve klinik ortamlarda yaygın kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir, bilinen en belirgin yan etki ağız kuruluğudur.^{107,109}

Metilksantinler

Ksantin türevlerinin kesin etkileri konusunda tartışmalar olsa da, seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitörleri olarak görev yaptıkları bilinmektedir.¹¹⁰⁻¹¹² En sık kullanılan

metilksantin olan teofilin, sitokrom P450 tarafından metabolize edilir. Yaş başta olmak üzere diğer birçok fizyolojik değişken ve ilaçlar, teofilin metabolizmasını değiştirirler. Toksisiteleri doza bağımlıdır ve terapötik aralıkları dardır.^{111,113} Etkin doz ile toksik dozların birbirine yakın olması nedeniyle fatal seyredebilecek atriyal ve ventriküler aritmiler ve mevcut epilepsi öyküsünden bağımsız bir şekilde grand mal nöbetler açısından dikkatli kullanılmalıdırlar.⁶

Kombine bronkodilatörler

Birbirinden farklı bronkodilatörleri kombine etmek, tek bir bronkodilatör dozunun artırılmasına kıyasla, yan etki riski daha düşük olacak şekilde bronkodilatasyonun derecesini artırabilir.¹¹⁴ Kombine rejimlerin, FEV₁'in iyileştirilmesinde herhangi birinin monoterapisine kıyasla daha üstün olduğu belirtilmektedir.¹¹⁵

Anti-inflamatuvarlar

Bu grupta inhale kortikosteroidler, oral glukokortikoidler, fosfodiesteraz 4 inhibitörleri, antibiyotikler, mukolitikler ve antioksidan ilaçlar yer almaktadır.

- *İnhale kortikosteroidler:* İn vitro kanıtlar, KOAH ile ilişkili inflamasyonun kortikosteroidlere sınırlı yanıt verdiğini gösterirken; bazı çalışmalarda beta 2 agonistlerin, teofilin veya makrolidleri içeren bazı ilaçların KOAH'ta parsiyel olarak kortikosteroid duyarlılığını artırabildikleri gösterilmiştir.^{116,117} Birçok çalışmada inhale steroidlerin düzenli monoterapileriyle, FEV₁'in uzun dönemde azalması ve mortalite üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.^{118,119}
- *Uzun etkili beta agonist ve inhale kortikosteroid kombine tedavisi:* Orta düzeyden çok şiddetli KOAH ve alevlenmeleri bulunan hastalara kadar, uzun etkili beta agonist ile kombine edilen bir inhale kortikosteroidin; hastaların akciğer fonksiyonlarını, sağlık durumunu ve alevlenme sıklığını azaltmadaki etkisinin, ayrı ayrı kullanılmalarından daha fazla olduğu göstermiştir.^{120,121} İnhale kortikosteroid kullanımının; oral kandidiyazis, ses kısıklığı, ciltte yara ve pnömoni prevalansı ile ilişkili olduğu, randomize kontrollü araştırmalardan elde edilen yüksek kalitede kanıtlarla gösterilmiştir.¹¹⁸

- *Üçlü inhaler kombinasyonlar:* Uzun etkili beta agonist, uzun etkili antimuskarinik ve inhale kortikosteroid (üçlü inhaler tedavi) kombine tedavisinin akciğer fonksiyonlarını daha iyi iyileştirebileceğine dair yayınlar mevcuttur.¹²²⁻¹²⁵ Mevcut beta agonist ve inhale steroid tedavisine antimuskarinik eklenmesinin, akciğer fonksiyonlarını ve özellikle alevlenme riskinde azalma sağladığı belirtilmiştir.^{123,126-128}
- *Oral glukokortikoidler:* Acil servis başvuruları ya da hastaneye yatırılarak tedavi verilen hastalarda akut alevlenmelerin tedavisinde sistemik glukokortikoidlerin tedavi başarısızlığı ve nüks oranını azalttıkları, ayrıca akciğer fonksiyonlarını düzelttikleri ve nefes darlığına ait şikayetleri gerilettikleri gösterilmiştir.¹²⁹ Bununla birlikte glukokortikoidler, şiddetli KOAH hastalarında kas güçsüzlüğüne, işlevselliğin azalmasına ve solunum yetmezliğine katkıda bulunabilecek steroid myopatisi dahil birçok yan etkiye yol açarlar.¹³⁰
- *Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörleri:* PDE-4 inhibitörleri, hücre içi cAMP'nin parçalanmasını inhibe ederek inflamasyonu azaltırlar.¹³¹ Roflumilast, oral yoldan kullanılan bir PDE inhibitörü olup doğrudan bir bronkodilatör aktivitesi yoktur. Uzun etkili bronkodilatörleri tek başına veya inhale kortikosteroidlerle kullanan hastaların tedavilerine roflumilast eklendiğinde, akciğer fonksiyonlarında iyileşme görüldüğü belirtilmektedir.^{132,133} Bununla birlikte PDE4 inhibitörleri, KOAH tedavisinde kullanılan inhaler ilaçlardan daha fazla yan etkiye sahiptirler.¹³⁴ En sık yan etkileri; ishal, mide bulantısı, iştah azalması, kilo kaybı, karın ağrısı, uyku bozukluğu ve baş ağrısıdır.⁶

Antibiyotikler

Eski çalışmalarda proflaktik olarak sürekli antibiyotik kullanımının KOAH alevlenmelerinin sıklığı üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığını gösterilmişken^{135,136}, yapılan yeni çalışmalarda bazı antibiyotiklerin düzenli kullanılmasının alevlenmeyi azaltabileceği gösterilmiştir.^{137,138} Bu amaçla azitromisin ve eritromisinle yapılan çalışmalar, olağan tedaviye kıyasla alevlenme riskinin azaldığını gösterebilir de, artan yan etki ve bakteriyel direnç insidansı nedeniyle KOAH alevlenmelerini önlemek için kronik antibiyotik kullanımının etkililiğini veya güvenliğini gösteren bir veri yoktur.⁶

Mukolitikler (mukokinetikler, mukoregülatörler) ve antioksidanlar (N-asetilsistein, karbosistein)

İnhale kortikosteroid almayan KOAH'lı hastalarda, karbosistein ve N-asetilsistein gibi mukolitiklerin düzenli kullanımı alevlenmeleri azaltabilir ve az da olsa sağlık durumunu iyileştirebilir.^{139,140} Çalışma yapılan popülasyonların heterojenitesi nedeniyle, şu anda mevcut veriler KOAH'ta antioksidan ajanlar için potansiyel hedef popülasyonun tanımlanmasına izin vermemektedir.¹⁴⁰

2.6.2. Non-Farmakolojik Tedavi

Hasta eğitimi ve hastalığın özyönetimi

Sağlık uzmanları tarafından verilmesi gereken eğitimin amacı; hastaların sağlık davranışlarını pozitif yönde adapte etmek ve hastalıklarını daha iyi yönetmek için motive etmektir.¹⁴¹ Bu eğitim programı içinde; sigarayı bırakma, KOAH hakkında temel bilgiler, tedaviye genel yaklaşım ve tıbbi tedavinin spesifik yönleri (solunum ilaçları ve solunum cihazları), nefes darlığını en aza indirmeye yardımcı stratejiler, alevlenmeler sırasında karar verme ve hastalığın son dönemi ile ilgili konular yer alır.⁶

Fiziksel aktivite

KOAH'lı hastalarda fiziksel aktivitenin azaldığına dair kanıtlar mevcut olup, bu durum hastaların yaşam kalitesini düşürmesine, hastaneye yatış oranlarının ve ölüm oranlarının artmasına neden olur.¹⁴²⁻¹⁴⁵ Bu nedenle fiziksel aktivite artışı teşvik edilmelidir.

Pulmoner rehabilitasyon

Yüksek semptom sıklığı ve alevlenme riski olan hastaların özellikleri ve komorbiditeleri dikkate alınarak, hastalıkla ilgili hedeflerin belirlenmesi ve bunların yapılandırılmış şekilde tasarlanıp uygulanmasını içeren bir rehabilitasyon programı oluşturulmalıdır.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Pulmoner rehabilitasyonun bileşenleri değişiklik gösterebilir, ancak program geliştirilmesi için kanıta dayalı en iyi uygulamalar şunları içerir: Yapılandırılmış

ve denetlenen egzersiz eğitimi, sigarayı bırakma, beslenme danışmanlığı ve hastalığın özyönetim eğitimi.¹⁴⁶

Aşılama

KOAH'lı tüm hastalar için influenza aşısı önerilir.⁶ Pnömonokok aşısı, 65 yaşın üzerindeki tüm hastalar için önerilir.⁶

Oksijen tedavisi

Uzun süreli oksijen tedavisi, aşağıdaki özelliklere sahip stabil hastalar için endikedir:

- Hiperkapniyle birlikte veya değil, üç haftalık süre içinde iki kez ispatlanan; parsiyel oksijen basıncının (pO_2) 7.3 kPa'dan (55 mmHg), arteryel oksijen saturasyonunun (SaO_2) %88'den düşük olması, VEYA
- Pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği düşündürülen periferik ödem veya polisitemi (hematokrit > %55) varlığında, 7.3 kPa (55 mmHg) ile 8.0 kPa (60 mmHg) arasındaki pO_2 değeri veya %88 SaO_2

Uzun dönem oksijen tedavisi başladıktan sonra, hasta arteryel kan gazı (AKG) veya oksijen saturasyonu ile, 60 ila 90 gün sonra oda havasında alınan numunelerle tekrar değerlendirilmeli ve oksijen tedavisinin terapötik olup olmadığını belirlenmelidir.⁶

Ventilasyon desteği

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV), zaman zaman stabil durumdaki ciddi KOAH hastalarında kullanılır. Belirgin gündüz hiperkapnisi olan ve sık hastane yatışı olan hastalarda, NIMV'nin işe yarayabileceği düşünülmektedir.¹⁴⁹ Bununla birlikte, hem KOAH, hem de obstrüktif uyku apnesi sendromu olan hastalarda sürekli pozitif hava basıncı uygulaması (CPAP) kullanımı için net endikasyon mevcuttur.¹⁵⁰

Girişimsel bronkoskopi ve cerrahi

Optimal tıbbi bakıma rağmen belirgin hiperinflasyonu olan ve heterojen veya homojen amfizemli seçilmiş hastalarda, cerrahi veya bronkoskopik akciğer volümü azaltma modları (örn. endobronşiyal tek yönlü valfler veya akciğer coilleri) düşünülebilir.¹⁵¹ Büyük bülleri olan seçilmiş hastalarda cerrahi büllektomi şansı değerlendirilmelidir.⁶ Yine çok ağır KOAH'lı ve işlem için kontrendikasyonları olmayan seçilmiş hastalarda, akciğer transplantasyonu düşünülebilir.⁶

2.7. KOAH ALEVLENMELERİNİN TANI VE YÖNETİMİ

2.7.1. Alevlenme Tanısı

KOAH alevlenmeleri, stabil dönem tedavilerine ek tedavi ihtiyacı ile sonuçlanan, solunum semptomlarının akut bir şekilde kötüleşmesi olarak tanımlanır. Alevlenmeler; hastaların sağlık durumunu, hastaneye tekrar başvuru ve hastane yatış oranlarını ve dolayısıyla hastalığın ilerlemesini olumsuz yönde etkilediği için KOAH tedavisinin yönetiminde dikkat edilmesi gereken önemli olaylardır.^{152,153} KOAH alevlenmeleri; artan havayolu inflamasyonu, artmış mukus üretimi ve belirgin hava tuzaklanması ile karakterizedir; bu değişiklikler, alevlenmenin başlıca semptomu olan dispnenin artışına katkıda bulunurlar. Diğer semptomlar arasında artan balgam pürülansı ve miktarı, artmış öksürük ve hırıltılı solunum bulunur.¹⁵⁴ KOAH hastalarında komorbiditeler yaygın olduğu için alevlenmeler klinik olarak akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, pulmoner emboli ve pnömoni gibi diğer olaylardan klinik durumlardan ayırt edilmelidir.⁶

Alevlenmeler şu şekilde sınıflandırılır:

- Hafif şiddette (sadece kısa etkili bronkodilatörlerle tedavi edilen)
- Orta şiddette (ilaveten antibiyotikler ve/veya oral glukokortikoidlerle tedavi edilen)
- Ağır şiddette (hastanın acil servise başvurmaya neden olan veya hastane yatışını gerektiren veya akut solunum yetmezliği ile ilişkili olan)

Kısa süreli de olsa birçok alevlenmenin, tedavi için hekime başvurmadığı ve bununla birlikte her alevlenmenin hastalığın genel seyri üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir.^{155,156} Bu nedenle KOAH hastalarının alevlenme semptomlarını anlamaları

önemlidir; ne zaman profesyonel sağlık hizmetlerini almaları gerektiği konusunda eğitim almaları gerekir.⁶ Alevlenmeler çoğunlukla solunumsal viral enfeksiyonlar tarafından tetiklenir, ancak bunun yanında bakteriyel enfeksiyonlar, hava sıcaklığı ve hava kirliliği gibi çevresel faktörler de alevlenmeleri başlatabilir veya şiddetlendirebilir.¹⁵⁷ İzole edilen en yaygın virüs insan *rinovirüs*üdür ve alevlenme başlangıcından sonra bir hafta kadar süreyle tespit edilebilir.^{157,158} Viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğunda, alevlenmeler çoğu zaman daha uzun sürer ve daha şiddetli seyredip hastane yatışında artışa neden olur.⁶ KOAH alevlenmesi sırasında belirtiler genellikle 7 ila 10 gün arasında sürer, ancak bazı durumlarda bu süre uzayabilir.¹⁵⁹

KOAH alevlenmelerinin hastalığın genel ilerleyişine katkıda bulunduğu iyi bilinmektedir; bu nedenle alevlenmelerin iyileşmesi yavaşsa, hastalığın giderek kötüleşmesi de daha olasıdır.¹⁶⁰ Alevlenmeler zamanla üst üste gelip kümelenebilir ve bir KOAH hastası bir alevlenme yaşadıkdan sonra, başka bir alevlenmeye olan duyarlılığı da artacaktır.^{161,162} Bazı KOAH hastaları, sık alevlenmelere (yılda iki veya daha fazla) duyarlıdır ve bu hastaların alevlenmeleri daha az olan hastalardan daha kötü sağlık durumuna ve artmış morbiditeye sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁵³ Sık alevlenme riski yüksek olan hastalar, tüm hastalık şiddeti grupları arasında fark edilebilir ve bir hastanın gelecekteki alevlenme sıklığının en güçlü göstergesi, bir önceki yıldaki alevlenmelerin sayısıdır.¹⁶¹ Akut alevlenmeler ve/veya alevlenmelerin şiddeti ile ilişkili olan diğer faktörler; pulmoner arterin aortun kesitsel boyutuna oranının artması, toraks tomografisinde ölçülen amfizem yüzdesinde veya havayolu duvar kalınlığındaki artış ve kronik bronşit varlığıdır.¹⁶³⁻¹⁶⁶

2.7.2. Tedavi Seçenekleri

KOAH alevlenmelerinin tedavisinin amacı, mevcut alevlenmenin olumsuz etkilerini en aza indirmek ve daha sonraki alevlenmelerin gelişimini önlemektir.¹⁶⁷ Alevlenme şiddetine ve/veya altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak, alevlenme hem ayaktan, hem de yatarak tedavi altına alınabilir.⁶ Alevlenmelerin %80'inden fazlası ayaktan tedavide bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler gibi farmakolojik tedavilerle yönetilmektedir.^{161,168,169} KOAH alevlenmesi sırasında hastaneye yatış endikasyonları Tablo 2'de gösterilmektedir.⁶

Tablo 2 – KOAH alevlenmelerinde hastaneye yatış endikasyonları

- İstirahatteki dispnenin kötüleşmesi, solunum sayısında artış, düşük oksijen saturasyonu, konfüzyon ve uyku hali gibi ciddi semptomlar
- Akut solunum yetmezliği
- Yeni fiziksel bulguların ortaya çıkması (ör: siyanoz, periferik ödem)
- Başlangıçta verilen tıbbi tedaviye yanıtızlık
- Ciddi komorbiditelerin varlığı (ör: kalp yetmezliği, yeni gelişen aritmiler vs.)
- Evde yetersiz tıbbi bakım

GOLD kılavuzuna göre; şiddetli fakat yaşamı tehdit etmeyen alevlenmelerin yönetimi Tablo 3'te özetlenmiştir.⁶

KOAH alevlenmelerinin klinik görünümü heterojendir, bu nedenle hastanede yatırılarak tedavi edilen hastalarda, alevlenmenin şiddetinin hastanın klinik bulgularına göre belirlenmesi ve aşağıdaki sınıflama üzerinden değerlendirilmesi önerilir^{6,168} :

- *Solunum yetmezliğinin olmadığı durumda;* solunum hızı dakikada 20-30 nefes şeklindedir, aksesuar solunum kaslarının kullanılmaz, mental durum değişikliği yoktur, Venturi maskesi yoluyla FiO₂ %28-35 olacak şekilde verilen destek oksijenle hipoksemi düzelir ve pCO₂'de bir artış izlenmez.
- *Hayatı tehdit etmeyen akut solunum yetmezliği durumunda;* solunum sayısı dakikada 30'dan fazladır, aksesuar solunum kasları kullanılır, mental durum değişikliği yoktur, Venturi maskesiyle FiO₂ %35-40 olacak şekilde verilen destek oksijenle hipoksemi düzelmez, pCO₂ başlangıç durumuna göre artmış ya da 50-60 mmHg'ye yükselmiştir.
- *Hayatı tehdit eden akut solunum yetmezliği durumunda;* solunum sayısı dakikada 30'dan fazladır, aksesuar solunum kasları kullanılır, mental durumda akut değişiklik vardır, Venturi maskesi yoluyla FiO₂ %40'tan fazla olacak şekilde destek oksijene rağmen hipoksi düzelmez, pCO₂ başlangıç durumuna göre artmış ya da 60 mmHg değerinin üstündedir, asidoz (pH <7.25) gelişmiş durumdadır.

Tablo 3 – Şiddetli fakat yaşamı tehdit etmeyen alevlenmelerin yönetimi

- Semptomların ciddiyetini değerlendir, kan gazı ve göğüs radyografisi iste
- Destek O₂ tedavisi ver; seri arteriyel ve venöz kan gazı örnekleme ve nabız oksimetre ölçümü yap
- Bronkodilatörler:
 - Kısa etkili bronkodilatörlerin dozunu ve/veya veriliş sıklığını artır
 - Kısa etkili beta-2 agonistlerle antikolinerjikleri kombine et
 - Hasta stabil hale gelirse uzun etkili bronkodilatör vermeyi düşün
 - Uygunsa spacer kullan
- Oral kortikosteroid vermeyi düşün
- Bakteriyel enfeksiyon bulguları varsa oral antibiyotik vermeyi düşün
- Non-invaziv mekanik ventilasyonu (NIMV) düşün
- Ve her durumda:
 - Sıvı dengesini monitörize et
 - Tromboemboli profilaksisi için subkutan heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin yapmayı düşün
 - İlişkili durumları tanı ve tedavi et (kalp yetmezliği, aritmiler, pulmoner emboli vb.)

KOAH alevlenmesinde hastane yatışını takiben uzun vadeli prognoz kötü olup, beş yıllık mortalite yaklaşık %50'dir.¹⁶⁹ Kötü prognozla ilişkili bağımsız faktörler arasında yaşlılık, vücut kitle indeksinin düşük olması, komorbiditeler, KOAH alevlenmeleri nedeniyle daha önceki hastane yatışları, alevlenmenin klinik şiddeti ve taburculuk sonrası uzun dönem oksijen tedavisine ihtiyaç duyulması sayılabilir.^{170,171} Bir KOAH alevlenmesinin ardından; şiddetli solunumsal semptomları, kötü yaşam kalitesi, kötüleşen akciğer fonksiyonu, daha düşük egzersiz kapasitesi, toraks tomografisinde düşük akciğer yoğunluğu ve kalınlaşmış bronş duvarları olan hastaların mortaliteleri yüksektir.¹⁷²

2.7.2.1. Farmakolojik Tedavi

KOAH alevlenmeleri için en sık kullanılan ilaçlar bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir.

2.7.2.1.1. Bronkodilatörler

Randomize kontrollü çalışmalardan yüksek kalitede bir kanıt elde edilememesine rağmen; kısa etkili antikolinergik ilaçlar olsun veya olmasın, kısa etkili inhaler beta-2 agonistlerin akut KOAH alevlenmesinde başlangıç tedavisinde tercih edilen bronkodilatör olması önerilmektedir.^{173,174} Alevlenme sırasında, beta-2 agonistlerin veya antikolinergiklerin veya bu ikisinin kombinasyonları da dahil olmak üzere inhaler uzun etkili bronkodilatörlerin (inhaler kortikosteroidlerle birlikte olsun ya da olmasın) kullanımını değerlendiren hiçbir klinik çalışma bulunmamakla birlikte, alevlenme sırasında şayet kullanılıyorsa bu tedavilere devam edilmesi ya da taburculuk öncesinde mümkün olan en kısa sürede başlanması önerilir.⁶ Bu hastalarda yüksek yan etki profili nedeniyle intravenöz metilksantinlerin (teofilin veya aminofilin) kullanılmaları önerilmez.^{175,176}

2.7.2.1.2. Glukokortikoidler

Araştırmalardan elde edilen veriler, KOAH alevlenmelerinin tedavisinde kullanılan sistemik glukokortikoidlerin iyileşme süresini kısalttığını ve akciğer fonksiyonlarını (FEV₁) iyileştirdiğini göstermektedir.⁶ Ayrıca oksijenizasyonu iyileştirerek, alevlenmenin erken dönemde tekrar etme riskini, tedavi başarısızlığını ve hastane yatış süresini azaltırlar.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ Tedavide 5 gün süreyle günde 40 mg prednizon dozu önerilmektedir.¹⁸¹ Oral prednizolon ile yapılan tedavi de, intravenöz tedaviyle eşit derecede etkilidir.¹⁸² Bazı hastalarda nebülize budesonid oral kortikosteroidlere alternatif olabilir.¹⁸³ Son çalışmalar, glukokortikoidlerin eozinopenisi olan KOAH hastalarının alevlenmelerinin tedavisinde daha az etkili olabileceğini göstermektedir.^{184,185,161}

2.7.2.1.3. Antibiyotikler

KOAH alevlenmelerinde en sık etkenler viral veya bakteriyel olabilmesine rağmen, alevlenmelerin yönetiminde antibiyotik kullanımı hala tartışmalıdır.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ KOAH alevlenmesinde, üç kardinal semptomu bulunan hastalara antibiyotik verilmelidir: Bu hastaların ya dispne miktarında, balgam miktarında ve balgam pürülansında artış olmalı; ya biri balgam pürülansında artış olmak üzere iki kardinal semptomu olmalı ya da invaziv/non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyaçları olmalıdır.^{154,157} Önerilen antibiyotik

tedavisi süresi 5-7 gündür.¹⁸⁹ Antibiyotik seçimi yerel bakteri direnç özelliklerine göre yapılmalıdır.⁶

Genellikle başlangıç ampirik tedavisi, klavulanik asitle birlikte bir aminopenisilin, makrolid veya tetrasiklidir.⁶ Sık alevlenme geçiren veya mekanik ventilasyon altındaki hastalarda balgam kültürleri tanıda faydalıdır.⁶

2.7.2.2. Non-farmakolojik Tedavi

Non-farmakolojik tedavide hastanın klinik durumuna bağlı olarak, uygun sıvı tedavisi, klinik olarak endike olduğunda diüretik kullanımı, antikoagülanlar, komorbiditelerin tedavisi ve beslenme özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.⁶

2.7.2.2.1. Oksijen Tedavisi

Hastanedeki alevlenme tedavisinin önemli bir bileşenidir. Destek oksijen, hastanın hipoksemisini iyileştirmek için oksijen satürasyonu % 88-92'lik hedef aralığında olacak şekilde titre edilmelidir.¹⁹⁰ Oksijen tedavisine başladıktan sonra, karbondioksit retansiyonu ve/veya derinleşen asidoz olmadığından emin olmak için sıklıkla AKG kontrolü yapılmalıdır.⁶ Venturi maskesi, nazal kanüllere nazaran daha hassas ve kontrollü oksijen verme olanağı sunar.¹⁰

2.7.2.2.2. Ventilasyon Desteği

KOAH alevlenmelerinde yoğun bakıma yatış endikasyonları Tablo 4'te sunulmuştur.⁶

Tablo 4 – KOAH alevlenmelerinde yoğun bakıma yatış endikasyonları

- Başlangıç acil tedaviye yetersiz yanıt veren ciddi nefes darlığı
- Mental durum değişikliği (konfüzyon, letarji, koma)
- Destek O₂ ve NIMV'a rağmen inatçı veya kötüleşen hipoksi (pO₂ < 5.3 kPa veya 40 mmHg) ve/veya ciddi/kötüleşen solunumsal asidoz (pH < 7.25)
- İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) ihtiyacı
- Hemodinamik instabilite – vazopressör ihtiyacı

Alevlenme sırasında ventilasyon desteği, non-invaziv (burun veya yüz maskesi) veya invaziv (orotrakeal tüp veya trakeostomi) yolla sağlanabilir.

2.7.2.2.1. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, akut solunum yetmezliğini tedavi etmek için ventilasyon tedavisinde başlangıç olarak invaziv mekanik ventilasyondan (IMV) önce (entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon), noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) kullanılması tercih edilir.⁶ Randomize kontrollü çalışmalarda NIMV'nin tedavi başarı oranının % 80-85 olduğu gösterilmiştir.¹⁹¹⁻¹⁹⁵ NIMV'nin oksijenasyonu ve akut solunumsal asidozu iyileştirdiği gösterilmiştir.⁶ NIMV yalnızca solunum hızını, solunum işini ve nefes darlığının şiddetini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda ventilatörle ilişkili pnömoni ve hastanede kalma süresi gibi komplikasyonları da azaltır.⁶ Son olarak ve en önemlisi, bu müdahale ile mortalite ve entübasyon oranları azaltılır.^{191,196-198} NIMV endikasyonları Tablo 5'te özetlenmiştir.⁶

Tablo 5 – Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) endikasyonları

Aşağıdakilerden en az birinin olduğu durumlar:

- Solunumsal asidoz (pCO₂ ≥ 6.0 kPa veya 45 mmHg ve arteryel pH ≤ 7.35)
- Yardımcı solunum kaslarının kullanılması, karında paradoks hareketler ya da interkostal aralıklarda içe çekilme gibi, solunum kaslarında yorulmayı ya da solunum işinde artışı, yahut her ikisini birden düşündüren klinik bulgularla birlikte şiddetli dispne
- Oksijen destek tedavisine rağmen inatçı hipoksemi

2.7.2.2.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Alevlenmelerde invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Tablo 6'da gösterilmektedir.⁶

Tablo 6 – İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) endikasyonları

- NIMV'yi tolere edememe ya da NIMV'nin yetersiz kalması
- Solunumsal arrest ya da kardiyak arrest sonrası
- Bilinç kaybıyla ya da hava açlığıyla birlikte olan solunumda durma epizotları
- Bilinçte kötüleşme, sedasyonun yetersiz kaldığı psikomotor ajitasyon
- Masif aspirasyon veya inatçı kusma
- Solunum sekresyonlarını atmada yetersizlik
- Sıvı ve vazoaktif ajan tedavisine yanıtızsız ciddi hemodinamik instabilite
- Ciddi ventriküler veya supraventriküler aritmiler
- NIMV'yi tolere edemeyen hastalarda yaşamı tehdit eden hipoksemi

IMV'ye ait major komplikasyonlar arasında; ventilatör ilişkili pnömoni (özellikle çoklu dirence sahip organizmaların yaygın olduğu durumlarda), barotravma ve trakeostomi açılması riski yer alır.⁶ Daha önceden tanıli bir komorbiditesi olmayan, enfeksiyon gibi geri dönüşümlü bir sebep nedeniyle solunum yetmezliği gelişmiş olan, nispeten mobil olan ve uzun dönem oksijen tedavisi almayan hastalarda, ventilatör desteği sonrası iyi sonuçlar alınmıştır.⁶

2.7.3. Taburculuk ve Takip

Alevlenmelerin nedeni, şiddeti, etkisi, tedavisi ve alevlenmelerin seyri, hastadan hastaya, mevcut sağlık sunumuna ve ülkeden ülkeye farklılık gösterir. Bu sebeple, taburculuk zamanlamasına ve niteliğine uygulanabilecek standartlar bulunmamaktadır. Bununla birlikte, kısa dönemde tekrar hastane yatışını gerektiren tekrarlayan alevlenmelerin ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin artışının, akut bir alevlenme atağı sonrası ilk hastane yatışıyla ilişkili olduğu bilinmektedir.⁶ Mortalite; hasta yaşı, asidotik solunum yetmezliği varlığı, ventilatör desteği ihtiyacı ve anksiyete ve depresyonu da içeren komorbiditelerle ilgilidir.¹⁹⁹ Hastane taburculuklarında eğitim, ilaçların optimizasyonu,

inhaler tekniklerinin denetimi ve düzeltilmesi, komorbiditelerin değerlendirilmesi ve optimal yönetimi, erken rehabilitasyon, uzaktan takip (telemonitörizasyon) ve sürekli hasta iletişimi dahil olmak üzere hastaneden taburculuk sonrası bakım konuları araştırılmıştır.⁶ Tablo 7’de GOLD kılavuzuna göre, taburculuk kriterleri özetlenmiştir.⁶

Tablo 7 – KOAH alevlenmelerinde taburculuk kriterleri

- Hasta uzun etkili bronkodilatörlerini kullanabilir durumda olmalı
- Kısa etkili inhale beta2 agonist ihtiyacı, 4 saatten kısa olmamalı
- Eğer hasta önceden hareketliyse, oda içinde yürüyebilmeli
- Hasta nefes darlığı gelişmeden yemek yiyebilmeli ve uyuyabilmeli
- Hasta son 12-24 saatten beri klinik olarak stabil olmalı
- Arteryel kan gazları, son 12-24 saatten beri stabil olmalı
- Hasta (veya bakıcısı), ilaçların kullanımını doğru anlamış olmalı
- Takip planı yapılmış olmalı ve evde bakım planı hazır durumda olmalı (takibe gelecek hemşire, oksijen konsantratörü, yemek önerileri)
- Hasta, ailesi ve hekim; hastanın taburcu olabileceğine ikna olmuş olmalı

2.8. KOAH Alevlenmelerinde Biyobelirteçler ve Laktat

Son yıllarda KOAH gibi kronik, ancak akut alevlenmelerle seyreden ve mortalitesi gittikçe artan hastalıkların prognozunun öngörülmesi açısından klinik pratikte kullanılabilecek biyobelirteçler üzerinde durulmuş ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Xiong ve ark.’nın stabil dönemdeki KOAH hastaları üzerinde yaptığı çalışmada nötrofil/lenfosit oranının mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü ve eozinofil/bazofil oranının da alevlenmeler için bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir.²⁰⁰ Pavord ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada ise, orta ve ciddi KOAH’lı hastaların tedavi yönetiminde kan eozinofil düzeylerinin potansiyel bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir.²⁰¹ Yine Tertemiz ve ark.’nın yaptığı çalışmada, artmış RDW düzeylerinin hipokseminin bir belirteci olduğu ve KOAH hastalarında hastalık şiddeti ve azalmış sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁰² Dahl ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada ise artmış serum C reaktif protein (CRP) düzeylerinin; sigara ve akciğer fonksiyonundan

bağımsız olarak, KOAH hastalarında hastane yatışı ve ölümlerle ilişkili güçlü bir uzun dönem önbelirteci olabileceği gösterilmiştir.²⁰³ Ancak tüm bu çalışmalar her ne kadar uzun vadede takipler sonrasında hastalığın seyri ile ilgili bilgiler verseler de, acil servis şartlarında akut alevlenmelerin yönetiminde pek kullanışlı değillerdir.

Hastaların acil servise başvurdukları andan itibaren uygulanan tedaviye yanıtın ölçülebilmesi ve hastanın taburculuğuna karar verilmesi açısından kullanılacak biyobelirtecin, tedaviyle hızla değişebilmesi ve aynı zamanda kandaki düzey ölçümlerinin tekrarlanabilir olması da gerekmektedir. Ergan ve ark.'nın YBÜ'de takip edilen mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ciddi bakteriyel nedenli KOAH alevlenme hastalarında yaptığı çalışmada, prokalsitonin düzeylerine bakılmış ve başvuruda ölçülen prokalsitonin düzeylerinin mortalite açısından prognostik bir öneme sahip olduğu ancak takiplerde ölçülen prokalsitonin değerleri üzerinden hesaplanan kandaki prokalsitonin klirensinin mortaliteyi öngörmede anlamlı olmadığı belirtilmiştir.²⁰⁴

Puente-Maestu ve ark.'nın yaptığı çalışmada KOAH hastalarının iskelet kaslarındaki mitokondriyal fonksiyon değerlendirilmiş ve oksidatif kapasitede azalmanın eşlik ettiği oksidatif metabolizmadan glikolitik metabolizmaya bir kayma tespit edilmiştir.²⁰⁵ Tanaka ve ark. da iskelet kaslarındaki bu disfonksiyonun göstergesi olarak laktat üzerinde çalışmış ve pulmoner rehabilitasyona başlama kararı ve bu rehabilitasyonun değerlendirilmesi için laktat eşik değerini 0.5 mmol/L olarak belirlemişlerdir.²⁰⁶ Global doku hipoksisini göstermesi açısından önemli bir belirteç olan ve birçok klinik durum için çalışılan laktat, pulmoner fonksiyonların değerlendirilmesinde de bu şekilde kullanılabilir.

Laktat, kan basıncından bağımsız olarak, doku hipoksisinin ve hastalık şiddetinin yararlı ve klinik olarak ölçülebilen bir belirteçidir.²⁰⁷ Nguyen ve ark.'nın acil servise başvuran ve sonrasında YBÜ'de takip edilen sepsis ve septik şoklu hastalar üzerinde yaptığı çalışmada ise, mortaliteyi öngörmesi açısından vital bulgu takiplerinin vücuttaki kompensatuvar mekanizmalar nedeniyle prognostik değerinin düşük olduğunu ve buna kıyasla seri laktat ölçümleri sonrasında hesaplanan yüksek laktat klirensleriyle yüksek sağkalım oranlarının ilişkili olduğu ve yine aynı çalışmada takipler esnasında laktat değerleri düşüş göstermeyip yüksek seyreden hastalarda mortalite oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir.²⁰⁸

Nguyen ve ark.'nın yaptığı çalışmadan sonra kritik hastalarda laktat değerleri üzerindeki çalışmalar hız kazanmıştır. Sepsis ve septik şoklu hastaların yönetimiyle ilgili 2016 yılında yayınlanan uluslararası kılavuzların değerlendirmesinin yapıldığı raporda laktat değerleriyle yönetilen toplam 647 hastadan oluşan 5 randomize kontrollü çalışmanın sonucunda laktat ölçümleri ile yönetilen ve laktat ölçümü yapılmayan hasta resusitasyonlarını arasında mortalitede belirgin bir azalma gözlemlenmiştir.²⁰⁹ Laktat ve laktat klirensi konularında literatüre bakıldığında sepsis ve septik şok üzerinde yapılan çalışmalar dikkati çekse de, Vincent ve ark.'nın kritik hastalarda kandaki laktat değerlerinin kinetikleri üzerine yaptıkları sistematik derlemede yalnızca sepsis ve septik şoklu hastalar değil; genel YBÜ hastaları, cerrahi YBÜ hastaları, travma ve sepsis gibi heterojen hasta gruplarını da kapsayan toplamda 96 çalışma değerlendirilmiş ve yalnızca sepsis ve septik şok hastalarında değil, değerlendirilen tüm hasta gruplarında laktat değerlerindeki düşüşün iyi prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir.²¹⁰

2.9. Laktat ve Laktat Klirensi

İnsan vücudundaki laktat, laktat dehidrojenaz enzimi tarafından piruvatın indirgenmesinden üretilir.^{211,212} Normal fizyolojik durumda, reaksiyon laktat oluşumunu desteklemez ve bu yol yalnızca toplam pirüvat metabolizmasının onda birini oluşturur.²¹³ Normal bir yetişkinde, günlük olarak 1.500 mmol laktat üretilir ve kan laktat seviyeleri 2 mmol/L'den az olacak şekilde denge sağlanır.²¹⁴ Bununla birlikte, hipoperfüzyon ve hipoksi gibi kritik durumlarda, piruvat hızla birikir ve metabolizması neredeyse tamamen anaerobik yol olan laktat üretimine kaydırılır.^{215,216} Sonuç olarak, intrasellüler laktat katlanarak artar ve kan dolaşımına geçmeye başlar.²¹⁴ Başvuruda ölçülen tek laktat seviyesi, özellikle YBÜ'ye giriş veya acil serviste yapılan ölçümlerin, daha sonraki organ işlev bozukluğu ve mortalitenin güçlü bir belirteci olduğu düşünülmektedir.²¹⁴ Başvuruda ölçülen tek laktatın prediktif değeri birkaç büyük kohort veya veritabanı çalışmasında doğrulanmıştır.²¹⁷⁻²¹⁹ Bununla birlikte, laktatın tek bir ölçümü statik bir değişkendir. Klinik açıdan daha yararlı olabilmesi için "laktat klirensi" (LK) olarak bilinen ve tedavi esnasında laktat değerlerindeki değişimi gösteren ölçümün yapılması ve klinik sonuçlarla olan ilişkisinin tanımlanması gerekir.²¹⁴

LK, Nguyen ve ark.'nın çalışmasında gösterildiği üzere şu şekilde hesaplanmaktadır²⁰⁸ :

$$\text{Laktat Klirensi (LK)} = \frac{(\text{Acil Servis Başvurusunda Ölçülen Laktat} - 6. \text{ Saatte Ölçülen Laktat}) \times 100}{\text{Acil Servis Başvurusunda Ölçülen Laktat}}$$

Formülün sonucunun pozitif çıkması laktatın azalmasını ya da temizlenmesini ifade ederken, negatif bir sonuç 6. saat sonrasında laktat değerinde başvuruya göre bir artış olduğunu gösterir.²⁰⁸

Yukarıda bahsedilen birçok çalışmaya rağmen, KOAH alevlenmesiyle hastaların acil servislere başvurusu sonrasında, hastaların ilk tedavilerine yine acil servislere başlanmaktadır, ancak taburculuk kararı için kullanılacak bir biyobelirteç henüz tanımlanmamıştır. Biz de bu nedenle acil servise KOAH alevlenmesi nedeniyle başvuran hastalarda, tedavi sonrasında klinik olarak verilen taburculuk kararı ile kritik hasta bakımında son dönemlerde gittikçe dikkat çeken bir konu olan laktat klirensi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Dizaynı

Bu prospektif kesitsel araştırma; yıllık 45.000 hasta başvurusuna sahip olan Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Erişkin Acil Servisi'nde Kasım 2015 ile Şubat 2017 tarihleri arasında yapıldı. Araştırma için hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam ve hastane etik kurulundan onay alındı (KOU/KAEEK: 2015/309).

3.2. Araştırmanın Düzeni ve Populasyonu

Araştırma, acil servise KOAH akut alevlenmesiyle başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden erişkin hastalarda gerçekleştirildi. Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar, acil servise geliş sırasına göre ardışık olarak çalışmaya dahil edildiler. Bu hastalar, triyajdan acil servisin içine alınırken araştırmadan sorumlu klinisyen bilgilendirildi. Araştırmaya dahil edilecek hastalardaki KOAH akut alevlenme tanımı, GOLD 2015 kılavuzuna uygun hastaları kapsamaktadır: "KOAH alevlenmesi, hastanın klinik durumunda günden güne oluşan varyasyonların dışında, solunumsal semptomların şiddetindeki artışla karakterize akut bir klinik durumdur."²²⁰

Hastalara başvuruları sırasında, araştırmadan bahsedildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Onam veremeyecek durumda olan (bilinç bulanıklığı, kronik nörolojik hastalık ve benzeri durumlar) hastalar için onam, hastanın yasal vasisinden alındı. Hastanın o an yanında yasal vasisinin bulunmaması durumunda, hasta araştırmaya dahil edilmedi. Bu klinik duruma sahip olan hastalar acil serviste uygun monitorize sedyeye alındı, standart ayırıcı tanı yöntemleri (laboratuvar testi ya da görüntüleme tekniği ile) ve uygun tedaviler uygulandı.

Olgu Rapor Formları'na; hastaların temel demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, başvuruda bakılan kan gazındaki laktat değeri, taburculuk/yatış kararı öncesi değerlendirmede alınan kan gazındaki laktat değeri ile diğer bazı temel laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastalara araştırmaya özel olarak hiçbir görüntüleme tekniği uygulanmadı ve yine araştırmaya özel olarak hiçbir laboratuvar testi istenmedi. Hastaların başvuruda veya takipteki arteriyel kan gazı örneklerinin alınamaması, hatalı çıkması ya da

hastanın kan gazı örneği vermeyi kabul etmemesi durumunda, bu hastalar araştırmadan dışlandı.

Hastaların yatış veya taburculuk kararını, başvuru ve taburculuktaki laktat değerlerine körlenmiş klinisyen, bu kararı standart olarak yapıldığı gibi, GOLD kılavuzunda aşağıda yer alan kriterler ve kendi hekimlik nosyonu ile verdi.

GOLD 2015'e göre potansiyel yatış kriterleri²²⁰ :

- Semptomların şiddetinde belirgin artış
- Altta yatan ciddi KOAH
- Yeni fizik muayene bulgularının ortaya çıkması (örn. siyanoz, periferik ödem)
- Başlangıçtaki tedaviye yanıtız alevlenme
- Ciddi komorbiditelerin varlığı (örn. kalp yetmezliği, yeni ortaya çıkan aritmi)
- Sık alevlenme
- İleri yaş
- Ev bakımının / desteğinin yetersiz olması

Araştırmaya dahil etme ve araştırmadan dışlama kriterleri de aşağıda belirtilmiştir:

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

- GOLD kılavuzunda geçtiği şekliyle, yalnızca KOAH'a bağlı şikayetlerle acil servise başvuran ve ön planda KOAH alevlenmesinin olduğu hastalar
- Acil servise KOAH akut alevlenmesi ile başvuran, 18 yaşın üzerindeki hastalar
- Araştırmaya katılmayı, ilgili aydınlatılmış onam formunu el yazılarıyla imzalayarak kabul eden hastalar

3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Cohen & Woods sınıflamasına göre²²¹ Tip B laktik asidoz (doku hipoperfüzyonu olmaksızın laktik asidoz) nedenlerinden birine sahip olan ve **asidoz** tablosuyla acil servise başvuran hastalar:

- Tip B1: Sistemik hastalıklarla ilişkili laktik asidoz (karaciğer yetmezliği, renal yetmezlik)
- Tip B2: İlaçlarla ilişkili laktik asidoz (fenformin, siyanid, etanol, metanol, salisilat, izoniazid, antiretroviral ilaçlar)
- Gebelik (plasental laktik asit üretimi nedeniyle)
- Akut karaciğer yetmezliği
- 18 yaşın altındaki hastalar
- Başvuru ve takipte arteriyel kan gazı incelemesi yapılamayan hastalar
- Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.3. Araştırma Protokolü ve Uygulanan Girişimler

KOAH akut alevlenme ile acil servise başvuran hastalar, triyajdaki ilk vital bakılarından sonra acil servisteki uygun bir sedyeye alındı ve görevli hemşirelerce monitörize edildikten sonra vital bulguları alındı ve değerler hasta dosyasına kaydedildi. Hastadan ya da o an yanında bulunmakta olan yakınından alınan anamnez ışığında standart ayırıcı tanı yöntemleri (laboratuvar testi ya da görüntüleme tekniği ile) uygulanmak suretiyle hastanın çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygunluğu tekrar gözden geçirildi. Bu amaçla hastadan genel laboratuvar parametrelerini (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan şekeri, elektrolit değerleri, tam kan sayımı ve arteriyel kan gazı) değerlendirmek üzere kan örneği alındı ve hastanemiz acil laboratuvarında değerlendirme yapıldı.

İlk fizik muayene sonrasında KOAH akut alevlenme öntanısı konulan hastalara, laboratuvar ve görüntülemelerle hastaların çalışmadan dışlanmasını gerektiren durumlar ortaya konuluncaya kadar, başlangıç tedavisi olarak parmak ucu oksijen saturasyonu %94'ün üzerinde olacak şekilde oksijen, nebulizatör vasıtasıyla ivedilikle 5 mg salbutamol ve 1 mg ipratropiyum bromür monohidrat ve bunlara ek olarak 40 mg metilprednizolon ve 25 mg ranitidin intravenöz olarak verildi. Bu esnada hastanın klinik durumu ve sık sık yinelenen fizik muayene bulguları ışığında gereğinde aynı tedavi yinelendi. Eşzamanlı olarak hastaya ait isim, soyisim, yaş, cinsiyet, telefon numarası, aktif sigara kullanımı olup olmadığı, kaç paket/yıl sigara içtiği, komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar, son 1 yıl

içerisinde KOAH akut alevlenmeyle herhangi bir sağlık kuruluşunun acil servisine başvuru sayısı, son 1 yıl içerisinde uygulanan non-invaziv ya da invaziv mekanik ventilasyon sayısı, acil servis içerisinde ölçülen ilk vital bulguları, hastanın şikayetleri, sorumlu hekim tarafından yapılan fizik muayene bulguları, hastanın acil servisteki takibi esnasında çekilmiş akciğer grafisi ya da çekildiyse toraks bilgisayarlı tomografisi bulguları ve başvuruda alınan kan örneklerinin sonuçları Olgu Rapor Formu'na hastanın acil serviste takibini yapan hekim tarafından yazıldı.

Hastanın başvurudaki arteriyel kan gazı sonuçları ve hastanın ilk tedavi sonrasındaki klinik durumuna bağlı olarak şayet endikasyonu varsa, tedaviye non-invaziv mekanik ventilasyon da eklendi. Noninvaziv mekanik ventilasyon, Philips Respironics Trilogy 202 Portable ventilatör ile sağlandı, NIMV için standart ağız-burun maskesi kullanıldı. İnvaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalara, tedavinin başlangıcında veya klinik takip sürecinde endotrakeal entübasyon uygulandı.

Hastanın acil serviste takibinin 6. saatinde, hastanın bakımından sorumlu olan klinisyen GOLD 2015'teki potansiyel yatış kriterlerini de gözetererek, kendi hekimlik nosyonu doğrultusunda yatış veya taburculuk kararı verdi ve bu kararı Olgu Rapor Formu'na kaydetti. Hastaların yatış kararı; hastanın reel olarak hastaneye yatabilmesinden bağımsız olarak verildi. Kararı veren klinisyen, 6. saatte alınan kontrol AKG'deki arteriyel laktat değerini de Olgu Rapor Formu'na kaydetti.

Hastalara ait laktat klirensleri, araştırmanın sonlanmasını takiben, Nguyen ve ark.'nın araştırmasında ifade ettiği formüle göre hesaplandı.²⁰⁸

$$\text{Laktat Klirensi (LK)} = \frac{(\text{Acil Servis Başvurusunda Ölçülen Laktat} - \text{6. Saatte Ölçülen Laktat}) \times 100}{\text{Acil Servis Başvurusunda Ölçülen Laktat}}$$

3.4. Sonlanım Ölçütleri ve Hipotez

Bu araştırmada, KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalara; klinisyen tarafından GOLD 2015 kriterleri ve klinisyenin kendi gestalt'ı (klinik öngörüsü) ile

yatış/taburculuk endikasyonu koyması istenmiştir. Buna göre araştırmanın hedefleri şunlardır:

Klinik bulgular ve kriterler yardımıyla taburculuk endikasyonu konan hastalarda 6. saatin sonunda %20'lik laktat klirensinin sağlanması araştırmanın primer sonlanım noktasıdır. Buna karşın yatış endikasyonu olan hastalarda bu değişimin olmayacağı (klirensin %20'nin altında olacağı) öngörülmektedir.

3.5. İstatistiksel Yöntem

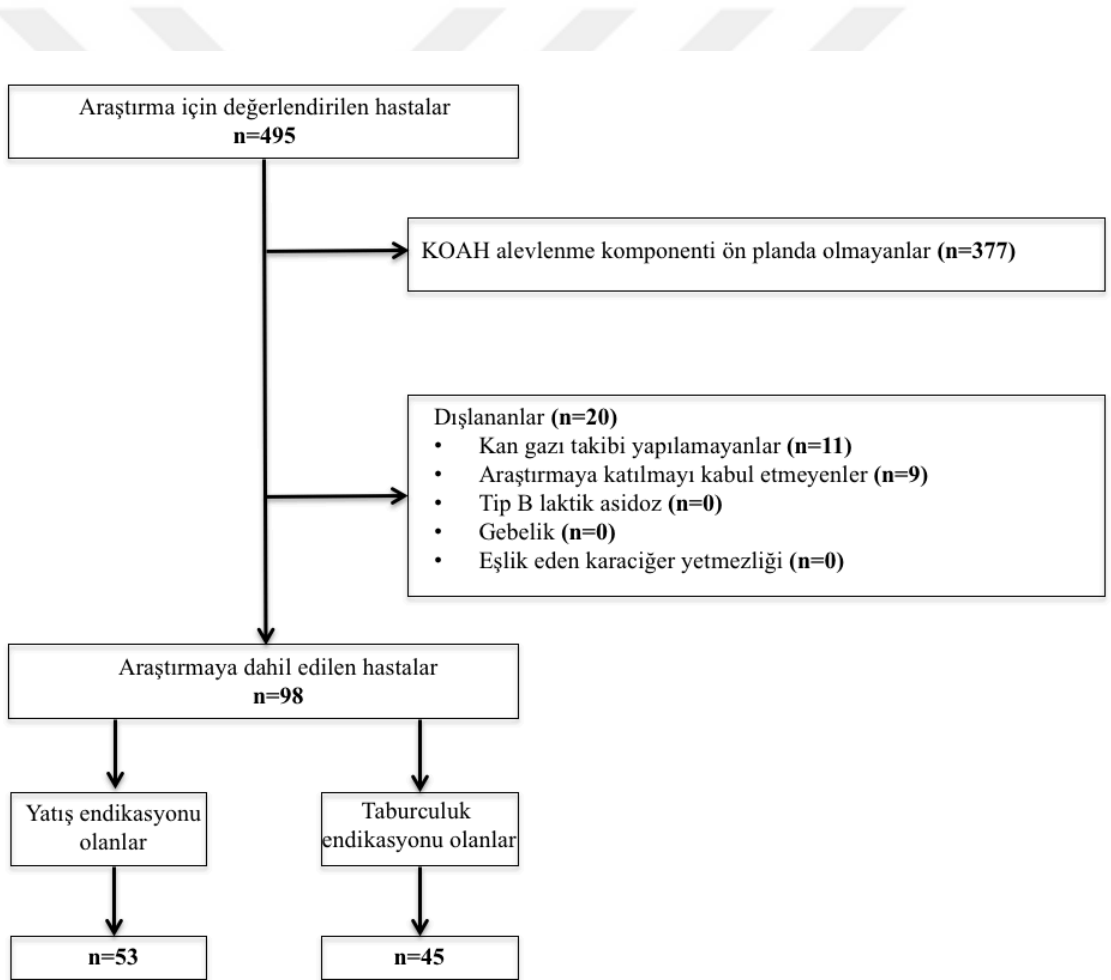
Araştırma, gözlemsel çalışmalarda raporlama esaslarını belirleyen STROBE kurallarına²²² göre yapılandırıldı. Araştırma için gerekli örneklem büyüklüğünün analizi, G-Power for Mac OS X (V.3.1.9.2; Universitat Düsseldorf, Almanya) paket programı yardımıyla gerçekleştirildi. Yoğun bakım ünitesindeki hastalar üzerinde gerçekleştirilen, çok merkezli bir araştırmanın sonuçlarına göre, laktat değerindeki %20'lik düşüş hedefinin mortalitede azalmayla ilişkili olduğu görüldü.²²³ Buna göre bu hastalarda kötü sonlanımın azaltılmasında %20'lik laktat klirensi hedeflenerek, 0.05 alfa değeri ve %90 power ile araştırmaya alınması gereken hasta sayısı 90 (her grup için n=45) olarak hesaplandı.

Araştırmada kullanılan verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows ver 15.0 (Chicago, IL, USA) programıyla gerçekleştirildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler, median ve çeyreklikler aralığıyla ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde, ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ortalama farklar %95'lik güven aralığıyla (GA) ifade edildi. Medianların farkı, Bonnett & Price yöntemiyle²²⁴ değerlendirilerek ifade edildi. Alfa değeri olarak 0.05 alındı. Delta laktat ile yatış endikasyonu ilişkisi ROC analizi ile değerlendirildi.

Hastaneye yatışı öngördüren değişkenlerin analizi için binary lojistik regresyon analizi uygulandı. Tek yönlü hipotez testlerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunan ($p < 0.05$) değişkenler, çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Multicollinearite, Spearman korelasyon analizi yardımıyla değerlendirildi ve korelasyon katsayısı $r > 0.5$ olan çift değişkenlerden biri, çok değişkenli analizden dışlandı. Modelin fit olup olmadığı, Hosmer-Lemeshow testiyle değerlendirildi. Değişkenlerin etki büyüklükleri, odds oranı (OR) ve %95'lik güven aralığıyla (GA) ifade edildi.

4. BULGULAR

Araştırmada acil servise KOAH akut alevlenme ile başvuran toplam 495 hasta değerlendirmeye alındı. Bu hastalardan 377'si KOAH alevlenmesi ön planda olmayan hastalar oldukları için, 11'i kan gazı takibi yapılamadığı için, 9'u araştırmaya katılmayı kabul etmediği için çalışmadan dışlandı. Geri kalan 98 hastanın 53'üne (%54.1) hastaneye yatış endikasyonu konurken, 45'ine (%45.9) taburculuk endikasyonu konuldu (Şekil 1). Yatış endikasyonu olan hastalardan, 4 hastanın yoğun bakım yatış endikasyonu da mevcuttu, bunlardan 1 hasta acil serviste entübe oldu.



Şekil 1 – Araştırma akış şeması

Araştırmadaki hastaların temel demografik özellikleri ile başvuru anındaki vital bulguları Tablo 8’de sunuldu. Buna göre yatış endikasyonu olan ve olmayan hastalar arasında; yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar ve başvurudaki vital bulgular açısından istatistiksel anlamlı değişiklik izlenmedi.

Tablo 8 – Araştırmaya katılan hastaların temel demografik özellikleri

	Tüm hastalar	Yatış endikasyonu konulan hastalar	Yatış endikasyonu olmayanlar	p değeri
	n=98	n=53	n=45	
Yaş (yıl) (median, IQR)	69 (60-73)	69 (61-73)	68 (60-76)	0.861
Erkek cinsiyet (n, %)	79 (%80.6)	44 (%83)	35 (%77.8)	0.513
Diabetes mellitus (n, %)	20 (%20.4)	10 (%18.9)	10 (%22.2)	0.681
Hipertansiyon (n, %)	45 (%45.9)	25 (%47.2)	20 (%44.4)	0.787
Hiperlipidemi (n, %)	12 (%12.2)	8 (%15.1)	4 (%8.9)	0.350
Kronik böbrek hastalığı (n, %)	4 (%4.1)	3 (%5.7)	1 (%2.2)	0.622
Ateş (°C)	36.5 (36.0-36.8)	36.5 (36.2-37.0)	36.4 (36.0-36.8)	0.211
Nabız (atım/dk) (median, IQR)	104 (94-115)	107 (96-115)	101 (89-115)	0.052
Sistolik kan basıncı (mmHg) (median, IQR)	142 (125-160)	144 (128-159)	140 (123-161)	0.660
Oksijen saturasyonu (% SaO ₂) (median, IQR)	90 (83-94)	88 (81-93)	92 (87-95)	0.057
Solunum sayısı (/dk) (median, IQR)	30 (27-34)	30 (28-36)	28 (26-32)	0.076

Hastaların KOAH alevlenme karakteristikleri ve temel muayene bulguları Tablo 9'da değerlendirildi. Buna göre, yatış endikasyonu olan hastalara olmayanlara göre son bir yıl içinde daha fazla noninvaziv mekanik ventilasyon uygulandığı (p=0.043) ve bu hastaların daha ciddi bronkospazm ve sessiz akciğer bulgusu ile acil servise başvurdukları (p=0.046) izlendi. Sigara kullanımı, dispne derinliği, balgam miktarında ve pürülansında artış ile radyografik bulgular açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 9 – Hastaların KOAH alevlenme karakteristikleri ve temel muayene bulguları

	Tüm hastalar	Yatış endikasyonu konulan hastalar	Yatış endikasyonu olmayanlar	p değeri
	n=98	n=53	n=45	
Aktif sigara kullanımı (n, %)	11 (%11.2)	3 (%5.8)	8 (%17.8)	0.063
Sigara (paket/yıl) (median, IQR)	60 (45-100)	50 (30-74)	43 (35-60)	0.350
Son 1 yılda KOAH alevlenme ile başvuru (n, %)	10 (3-20)	10 (3-20)	6 (3-18)	0.373
Son 1 yılda invaziv mekanik ventilasyon (n, %)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.139
Son 1 yılda noninvaziv mekanik ventilasyon (n, %)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-1)	0.043
Dispne artışı (n, %)	94 (%95.9)	50 (%94.3)	44 (%97.8)	0.622
Balgam miktarında artış (n, %)	51 (%52.0)	24 (%45.3)	27 (%60.0)	0.146
Balgam pürülansında artış (n, %)	62 (%63.3)	34 (%64.2)	28 (%62.2)	0.844
Öksürükte artış (n, %)	79 (%80.6)	44 (%83.0)	35 (%77.8)	0.513
Göğüs ağrısı (n, %)	22 (%22.4)	13 (%24.5)	9 (%20.0)	0.592
Bilinç değişikliği (n, %)	2 (%2.0)	1 (%1.9)	1 (%2.2)	1.000
Ciddi bronkospazm (n, %)	22 (%22.4)	16 (%30.2)	6 (%13.3)	0.046
Radyografide lobar infiltrasyon (n, %)	55 (%56.7)	33 (%62.3)	22 (%50.0)	0.225
Radyografide plevral effüzyon (n, %)	22 (%22.7)	15 (%28.3)	7 (%15.9)	0.147
Acilde non-invaziv mekanik ventilasyon (n, %)	22 (%22.4)	17 (%32.1)	5 (%11.1)	0.013

Araştırmaya katılan hastalara, tam kan sayımı ve temel biyokimyasal testler de uygulandı. Buna göre, yatış endikasyonu konulan ve taburcu olan hastalar arasında bu değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10 – Hastaların kan sayımı ve temel biyokimyasal parametreleri

	Tüm hastalar	Yatış endikasyonu konulan hastalar	Yatış endikasyonu olmayanlar	p değeri
	(n=98)	(n=53)	(n=45)	
	(median, IQR)	(median, IQR)	(median, IQR)	
Hemoglobin (g/dL)	13.4 (11.9-14.6)	13.0 (11.8-14.5)	13.9 (12.1-14.8)	0.257
Lökosit sayısı (x 10 ⁹ /L)	10.6 (8.9-14.0)	10.5 (8.8-13.4)	11.2 (8.9-14.0)	0.564
Glukoz (mg/dL)	118 (100-162)	118 (98-145)	118 (104-176)	0.528
Na (mEq/L)	139 (137-141)	139 (137-141)	139 (136-142)	0.898
K (mEq/L)	4.4 (4.2-4.8)	4.5 (4.2-4.9)	4.4 (4.1-4.7)	0.211
AST (UI/L)	21 (15-30)	20 (15-30)	21 (16-30)	0.932
ALT (UI/L)	15 (11-25)	15 (11-24)	15 (11-25)	0.764
BUN (mg/dL)	18 (15-25)	18 (13-25)	18(16-27)	0.491
Kreatinin (mg/dL)	0.8 (0.7-1.1)	0.8 (0.7-1.2)	0.9 (0.8-1.1)	0.247

Hastalar acil servise başvurdukları anda ve takiplerinin 6. saatinde arteriyel kan gazı örnekleme yapıldı. Buna göre hastaların ilk ve son kan gazı örnekleme sonuçları Tablo 11’de sunuldu. Yatış endikasyonu konulan ve yatış endikasyonu olmayan hastalar arasında ilk kan gazı örnekleme sonuçlarında herhangi bir fark saptanmamakla birlikte; son kan gazı örnekleme sonuçlarında yatış endikasyonu konulan hastaların diğer gruba göre arteriyel karbondioksit parsiyel basınçlarının ve bikarbonat değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı.

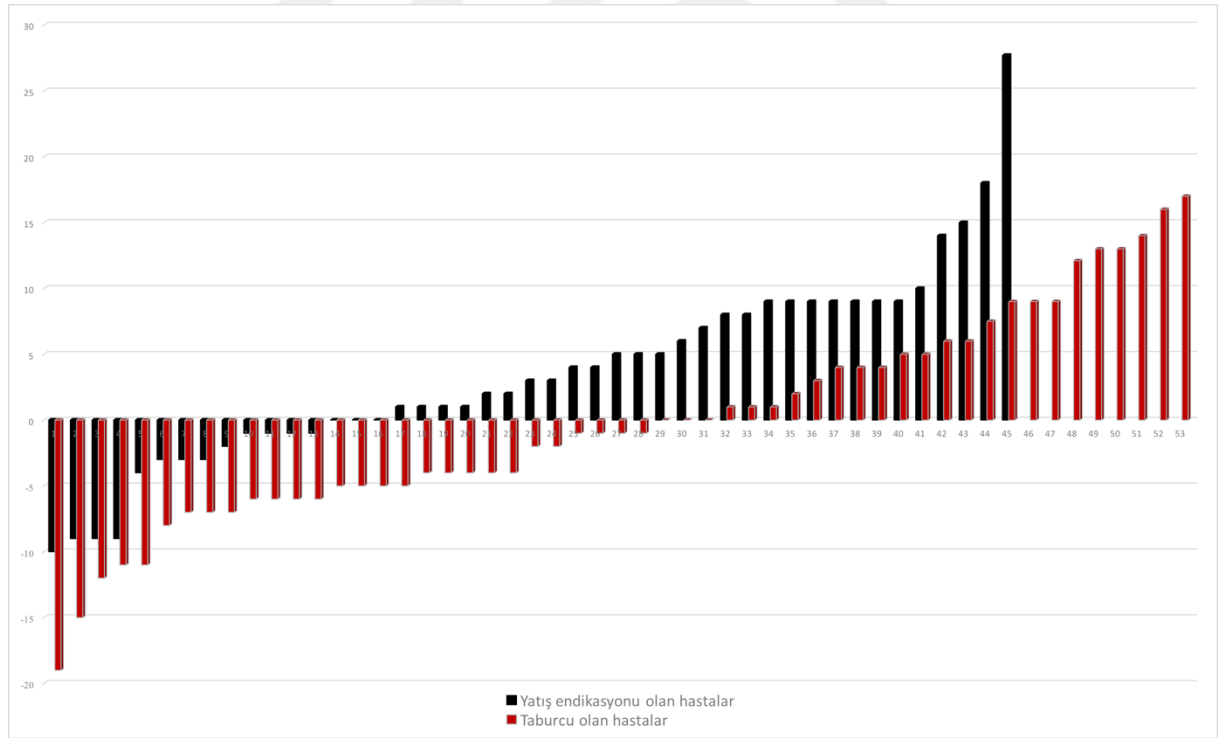
Tablo 11 – Hastalara ait başvuruda ve son değerlendirilmedeki arteriyel kan gazı değerleri

		Tüm hastalar	Yatış endikasyonu konulan hastalar	Yatış endikasyonu olmayanlar	p değeri
		(median, IQR)	(median, IQR)	(median, IQR)	
		(n=98)	(n=53)	(n=45)	
İLK ÖRNEK	pH	7.41 (7.36-7.44)	7.41 (7.36-7.45)	7.41 (7.37-7.44)	0.875
	pO ₂ (mmHg)	65.3 (53.5-77.2)	60.3 (50.1-81.9)	68.5 (59.2-76.3)	0.053
	pCO ₂ (mmHg)	41.0 (36.1-49.9)	43.3 (36.4-50.1)	40.5 (35.6-49.6)	0.439
	HCO ₃ (mEq/L)	25.8 (24.3-28.0)	26.2 (24.4-29.7)	25.4 (24.0-27.0)	0.066
İKİNCİ ÖRNEK	pH	7.40 (7.37-7.43)	7.39 (7.36-7.43)	7.41 (7.38-7.44)	0.152
	pO ₂ (mmHg)	75.6 (56.7-102)	71.1 (51.7-94.2)	83.1 (60.3-107.0)	0.065
	pCO ₂ (mmHg)	42.3 (37.2-49.8)	44.9 (37.7-52.4)	41.0 (36.5-45.7)	0.040
	HCO ₃ (mEq/L)	25.5 (24.0-28.0)	26.6 (24.0-29.1)	25.2 (24.1-26.7)	0.049

Araştırmanın primer sonlanım noktası olan gruplar arasındaki laktat değerlerinin farkı Tablo 12’de sunuldu. Yatış endikasyonu olan ve olmayan hastalar arasında; ilk laktat ve son laktat ölçümleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte delta laktat değerleri ve laktat klirensi açısından istatistiksel anlamlı fark izlendi; buna göre taburcu edilen hastaların laktat klirensleri daha fazla iken, yatış endikasyonu olan hastaların laktat klirensleri daha düşük olarak bulundu. Hastaların delta laktat değerlerinin dağılımı Şekil 2’de sunuldu.

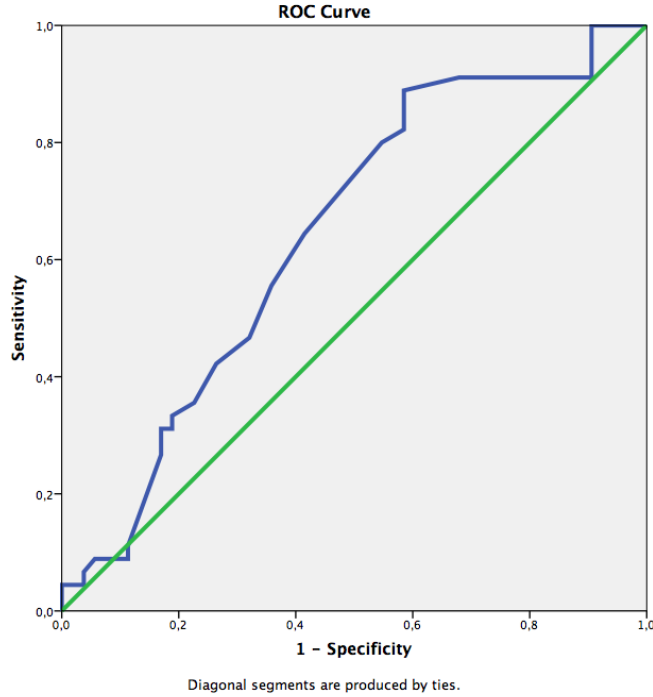
Tablo 12 – Hastaların başvurudaki ve son değerlendirmedeki arteriyel laktat değerleri ile laktat değerleri arasındaki farklar (delta laktat)

	Yatış endikasyonu konulan hastalar (median, IQR) (n=53)	Yatış endikasyonu olmayanlar (median, IQR) (n=45)	Median fark (%95'lik güven aralığı)	p değeri
İlk ölçümde laktat (mg/dL)	13 (9 - 18)	16 (11 - 22)	3.0 (-1.1 - 7.1)	0.088
İkinci ölçümde laktat (mg/dL)	13 (9 - 19)	13 (9 - 16)	0.0 (-3.5 - 3.5)	0.610
Delta laktat (mg/dL)	-1 (-6 - 5)	3 (-1 - 9)	4.0 (0.2 - 7.8)	0.015
Laktat klirensi, %	-%11.8 (-50.0 - 34.5)	%14.7 (-11.3 - 42.3)	%26.5 (0.6 - 52.4)	0.023



Şekil 2 – Yatış endikasyonu olan ve taburcu edilen hastaların delta laktat değerlerinin dağılımı

Araştırmada, delta laktat değerinin taburculuğun öngörülmesindeki tanısal değerliliğinin ortaya konması için ROC analizi uygulandı. Buna göre delta laktat için eğri altında kalan alan (AUC: 0.642, %95 GA: 0.533 – 0.752) olarak bulundu. Delta laktat değeri için 0.5 mg/dL sınır değer olarak alındığında; testin sentivitesi %64.4, spesifisitesi %59.5 olarak saptandı. ROC eğrisi, Şekil 3’te sunulmuştur.



Şekil 3 – Delta laktat değerinin taburculuğu öngördürmesiyle ilgili olarak uygulanan ROC eğrisi

Araştırmanın sonuçlarına göre; tek yönlü hipotez testlerinde yatış endikasyonunun belirlenmesinde son bir yıl içinde NIMV kullanımı, acil serviste NIMV kullanımı, acil servise başvuruda ciddi bronkospazm, takip pCO₂ değeri, takip bikarbonat değeri, delta laktat ve laktat klirensi değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Çok değişkenli regresyon analizine dahil edilmeden önce yapılan, Spearman korelasyon analizinde; takip pCO₂ ve takip bikarbonat değerlerinin yüksek derecede korelasyon gösterdiği (r=0.679, p<0.001); benzer şekilde delta laktat değeri ile laktat klirensi değerlerinin yüksek derecede korelasyon gösterdiği (r=0.976, p<0.001) izlendi. Bu nedenle

takip bikarbonat değeri ile laktat klirensi çok değişkenli analize dahil edilmedi. Geri kalan değişkenlerle yapılan lojistik regresyon analizinin sonuçlarına göre, delta laktat değerinin yatış endikasyonda belirleyici olabildiği saptandı (OR:0.91, %95 GA: 0.85-0.97). Diğer değişkenlere ait veriler Tablo 13’te sunuldu. Regresyon analizinde oluşturulan modelin fit olduğu tespit edildi (Block 1: $p < 0.001$, Hosmer-Lemeshow testi: $p = 0.253$).

Tablo 13 – KOAH akut alevlenme ile başvuran hastalarda, hastane yatışını öngördüren parametrelerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

	Wald	p değeri	Çok değişkenli OR (%95 GA)
Son 1 yıldaki NIMV sayısı	1.792	0.181	1.12 (0.95 – 1.32)
Acil serviste NIMV uygulama	1.749	0.186	2.45 (0.65 – 9.24)
Ciddi bronkospazm	2.149	0.143	2.42 (0.74 – 7.90)
Takip pCO ₂ değeri	0.641	0.423	1.02 (0.97 – 1.08)
Delta laktat	8.391	0.004	0.91 (0.85 – 0.97)

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda acil servise KOAH alevlenmesiyle başvuran hastalarda taburculuk ve yatış kararının verilmesinde, ilk ve son bakılan arteriyel kan gazlarındaki laktat değerlerinin yüzdesel farkının (laktat klirensi) değeri araştırılmıştır. Buna göre 6 saatlik takip dönemi içinde, hem taburcu edilen hastalarda, hem de yatış endikasyonu olan hastalarda hedef klirens değerine ulaşamamıştır. Bununla birlikte gruplar arasında delta laktat değerlerinin ve laktat klirenslerinin birbirinden farklı olduğu; taburcu edilen hastaların klirenslerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Delta laktat değeri aynı zamanda, KOAH alevlenmelerinde hastane yatışını öngördüren parametrelerden biri olarak bulunmuştur.

2001 yılında ilki yayımlanan ve son güncellemesi 2017’de yapılan GOLD kılavuzu, tüm dünyada KOAH’ın yönetiminde ortak bir yol izlenmesine katkıda bulunmuştur.⁶ Ancak yine aynı kılavuzda; gerek hastalığın tanısı, gerekse stabil dönem takip ve tedavisi hakkında net bilgiler verilse de, “Alevlenmelerin nedeni, şiddeti, etkisi, tedavisi ve süresi, hastadan hastaya ve toplumdaki tesislere göre değişir ve sağlık sistemi ülkeden ülkeye farklılık gösterir” ibaresiyle kılavuz, alevlenmelerin yönetiminde altın standart bir protokol uygulanmasının mümkün olmadığını ortaya koymuş olup, aynı zamanda taburculuk zamanlaması ve kriterleri açısından uygulanabilecek net standartlar olmadığını da belirtmiştir. Bu sebeplerle birlikte ülkemiz sağlık sistemi de göz önünde bulundurulduğunda, kılavuzun KOAH alevlenme dönemi tedavi süresi ve taburculuk kararında izlenmesi önerilen birçok kriterin acil servise başvuran hastalar için değil, takiplerini poliklinik koşullarında yaptırılan hastalar için geçerli olduğu öne sürülebilir. Bu kriterlerden; hastanın kan gazlarının ve kliniğinin son 12-24 saattir stabil olması, hasta eğitiminin detaylıca yapılması ve belirli durumlarda 16 haftaya kadar uzatılması önerilen kontrol muayeneleri gibi maddeler acil servisler için uygulanabilir değildir.

Çalışmamıza katılan hastaların temel demografik özellikleri incelendiğinde; yatış endikasyonu konan hastalarla taburcu edilen hastalar arasında son bir yıl içinde NIMV kullanımı ve başvuruda ciddi bronkospazm olması arasında fark olduğu görülmektedir. GOLD kılavuzuna göre başlangıçtaki tedaviye yanıtızsızlık ve NIMV kullanılmasını gerektiren alevlenmeler, ağır ataklar olarak sınıflandırılmaktadır.⁶

Araştırmamızda yatış endikasyonu konulan hastalarda, yatış endikasyonu olmayanlara kıyasla son 1 yıl içerisindeki non-invaziv mekanik ventilasyon yapılmış olmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış, ancak invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacında böyle bir fark saptanmamıştır. Bu durumun birkaç sebebi olabileceğini öngörüyoruz. Alevlenmeyle acil servise başvuran hastaların verilen tedavi sonrasında acil servis yönetiminde, hipoksinin ve karbondioksit retansiyonunun düzelmemesi ya da derinleşmesi durumunda non-invaziv mekanik ventilasyona erişimi olmayan acil servislerde hastalar entübe edilerek izlenmektedir. Araştırma merkezimiz NIMV uygulanan bir merkez olduğu için; IMV uygulanan hasta sayısı, NIMV uygulananlara göre daha azdır. Bu nedenle son bir yıldaki NIMV uygulanması, yatış endikasyonunun potansiyel prediktörlerinden biri gibi değerlendirilmiştir. NIMV uygulaması, bu hastalarda tekrarlayan hastane yatışını ve mortalite oranlarını azaltsa da, hastalığın kötü prognozuyla ilgili fikir de vermektedir.¹⁹²

GOLD 2017’de hastaneye yatış endikasyonları arasında sayılan istirahatteki dispnenin kötüleşmesi, solunum sayısında artış ve düşük oksijen saturasyonu gibi klinikte kötüye gidişin göstergeleri olarak belirtilmekte ve klinisyeni hastanın hastane yatışı gerekliliğini konusunda uyarmaktadır. Bizim çalışmamızda ise hastaneye yatış endikasyonu konulan hastalarla, yatış endikasyonu olmayan hastalar arasında dispne miktarı, solunum sayısı ve oksijen saturasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni hastaların hepsinin GOLD kılavuzuna göre “ağır” KOAH alevlenmesi grubuna dahil olması (hastanın acil servise başvurmasına neden olan alevlenme) olabilir.

Hastaların hastaneye yatış endikasyonları arasında siyanoz, periferik ödem vb. gibi yeni gelişen fiziksel bulgular da sayılmaktadır.⁶ Bizim çalışmamızda ise hastaneye yatış endikasyonu olan ve taburculuk kararı verilen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı olan tek fizik muayene bulgusu ciddi bronkospazm (sessiz akciğer) olarak tespit edilmiştir. Ancak balgam miktarında ve pürülansında artış gibi hastanın alevlenmesinin şiddetini arttıracak altta yatan pnömoni varlığı, hastaneye yatış endikasyonu konulan ve taburculuk kararı verilen hastalar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

GOLD 2017 kılavuzunda hastaların taburculuk kararında arteriyel kan gazı ölçümlerinin son 12-24 saattir stabil olması gerektiği belirtilmektedir.⁶ Her ne kadar acil

servis koşullarında hastaların bahsedilen uzun süreler boyunca takip edilmeleri mümkün olmasa da; hastaların acil servis başvurusunda, verilen ilk alevlenme tedavisine yanıtlarını değerlendirmek için arteriyel kan gazı takibi birçok klinisyen tarafından sıkça yapılan bir değerlendirilmedir. Biz de çalışmamızda başvuruda ve başvurunun 6. saatinde alınan arteriyel kan gazı örneklemelerini değerlendirdik. Sonuç olarak yatış endikasyonu konulan ve yatış endikasyonu olmayan hastalar arasında ilk kan gazı örneklemelerinde herhangi bir fark saptanmamakla birlikte; 6. saatte yapılan son kan gazı örneklemeğinde yatış endikasyonu konulan hastaların diğer gruba göre arteriyel karbondioksit parsiyel basınçlarının ve bikarbonat değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı. Bu hastalarda yatış endikasyonuna karar verilmesinde kontrol arteriyel kan gazı değerlerinin değerlendirilmesi elzem olmakla birlikte, araştırmamızdaki çok değişkenli regresyon analizinin sonucuna göre, hekimin öngörüsüyle şekillenen yatış prediktörlerinden biri değildir.

Araştırmamızın sonuçlarına göre, delta laktat değeri KOAH alevlenmelerinde klinisyen öngörüsüne dayalı yatışın prediktörlerinden biridir. Her iki grup arasında bulunan fark (median 4 mg/dL laktat) istatistiksel anlamlılık içermekle birlikte, klinik anlamlılığa işaret etmemektedir. Araştırmamızın temel yola çıkış noktası olan laktat ve laktat klirensi, daha önce birçok hastalığın prognozu açısından incelenmiştir, fakat KOAH alevlenmelerindeki değerliliğiyle ilgili yapılmış araştırma bulunmamaktadır.

Normal bir yetişkinde, günlük olarak 1,500 mmol laktat üretilir ve kan laktat seviyeleri 2 mmol/L'den az olacak şekilde dengelenir.²¹⁴ Bununla birlikte, hipoperfüzyon ve hipoksi ile seyreden kritik hastalık durumlarında, pirüvat hızla birikir ve metabolizması neredeyse tamamen laktat üretimine kaydırılır.^{215,216} Sonuç olarak, intraselüler laktat katlanarak artar ve daha sonra kan dolaşımına geçer.²¹⁴ Hem deneysel hem de klinik çalışmalar, dokulardaki oksijenin tükenmesiyle karakterize doku hipoksisinin (global doku hipoksisini), laktat yükselmesine neden olduğunu doğrulamaktadır.^{225,226} Buna göre yatış gerektiren KOAH alevlenmelerinin, uzamış doku hipoksisini nedeniyle laktatı kandan temizleyemeyeceği öngörülebilir.

Tek laktat seviyesi ölçümünün, özellikle YBÜ'ye kabul veya acil servis başvurusu esnasında yapılan ölçümlerin, sonradan gelişecek organ disfonksiyonu ve mortalitenin güçlü bir belirteci olduğu düşünülmektedir.²¹⁴ Trzeciak ve ark.'nın, enfeksiyonu olan ve olası sepsis hastaları üzerinde yaptığı çalışmada, 4 mmol/L'nin üzerindeki bir başlangıç

laktat düzeyinin, akut dönemde gelişebilecek ölüm olasılığında önemli artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.²²⁷ İlk ölçülen laktatın prediktif değeri, Green ve ark.²¹⁷ Mikkelsen ve ark.²¹⁸ ve del Portal ve ark.²¹⁹ 'nın yaptıkları geniş kapsamlı kohort çalışmalarında doğrulanmıştır. Bununla birlikte, laktatın tek bir ölçümü statik bir değişkendir ve tek başına bir risk katmanlandırması biyobelirteci olarak kullanılması uygun olmayabilir. Bu nedenle laktat ölçümünün klinik olarak faydalı olabilmesi için tedavi süresince ölçülecek laktat klirensinin araştırılması ve bunun klinik sonuçla ilişkisinin tanımlanması gerekir.²¹⁴

Zhang ve ark. 'nın 2014 yılında yaptıkları meta-analizde; 3'ü randomize kontrollü çalışma, 10'u prospektif gözlemsel çalışma ve 2'si de retrospektif gözlemsel çalışma olmak üzere toplamda 15 araştırma değerlendirilmiştir.²¹⁴ Acil serviste ya da yoğun bakım ünitelerinde takip edilen travma sonrası, cerrahi sonrası, intoks ve sepsis gibi çeşitli kritik hasta grupları üzerinde yapılmış olan çalışmaları bir bütün halinde değerlendiren bu meta-analizde laktat klirensi değerlendirilmiş ve laktat klirensinin, kritik hastalardaki tüm nedenli mortalitedeki düşüşü öngördüren kullanışlı bir biyobelirteç olduğu, ayrıca klinik kullanımda tanısal performansının optimal olduğu sonucu ortaya konulmuştur.²¹⁴

Benzer şekilde Vincent ve ark. 'nın 2016 yılında yapmış oldukları sistematik derlemede; laktat klirensiyle ilgili araştırmaların 8 tanesi kardiyak arrest hastalarında, 5 tanesi cerrahi yoğun bakım hastalarında, 5 tanesi kardiyak cerrahi hastalarında, 4 tanesi kardiyojenik şok hastalarında, 14 tanesi travma hastalarında, 39 tanesi sepsis hastaları üzerinde ve 3 tanesi de solunumsal yetmezliği olan hastalarda gerçekleştirilmiştir.²¹⁰ Ancak KOAH hastalarıyla ilgili bu konuda yapılmış herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Yine aynı sistematik derlemede değerlendirmeye alınan 50 çalışmada laktat klirensi için belirlenen sürelerin 6 saatle 24 saat arasında değiştiği gözlenmiştir.²¹⁰ Biz de çalışmamızda Nguyen ve ark. 'nın çalışmasındaki laktat klirensi formülünü esas alarak laktat klirensi süresini 6 saat olarak kabul ettik.²⁰⁸ Yakın tarihte, kritik bakım literatüründe yapılmış bu meta-analiz²¹⁴ ve sistematik derleme²¹⁰ perspektifinden bakıldığında, çok sayıda çalışmada farklı sonuçların öngörülmesinde laktat klirensinin rolü araştırılmış, ancak başta hasta gruplarının birbirleri arasındaki heterojeniteleri olmak üzere çeşitli nedenlerden ötürü bu çalışmaların sonuçlarının birbiriyle çelişkili olduğu izlenmiştir. Bu sonuca rağmen hem Zhang ve ark. 'nın, hem de Vincent ve ark. 'nın araştırmasında; tüm hasta gruplarında laktatın kontrol ölçüm zamanlamasından bağımsız olarak, laktat klirensinin düşük mortaliteyle ilişkili olduğu saptanmıştır.^{210,214}

Tüm bu geniş kapsamlı çalışmaların yanında KOAH alevlenmelerinin tanısının doğrulanmasında sistemik biyobelirteçlerin kullanımını hakkındaki ilk kapsamlı çalışma 2006 yılında Hurst ve ark.²²⁸ tarafından yapılmış ve semptomlarda artış gösteren KOAH'lı hastalarda alevlenmeyi doğrulamak için en etkili belirtecin CRP olduğu, ancak CRP'nin tek başına alevlenmeyi doğrulamak için ne yeterince sensitif, ne de spesifik olduğu; aynı zamanda CRP değerinin kandaki konsantrasyonu ve yükselmesinin alevlenmenin klinik şiddetini yansıtmadığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışma gerek CRP'nin KOAH'a spesifik olmaması, gerekse takip süresi ile ilgili bize net bilgiler vermemesinden ötürü literatürdeki ilk çalışma olmasının yanında birçok eksikle birlikte bizim çalışmamıza da esin kaynağı olması noktasında önemlidir. 2007 yılında ise Perera ve ark.²²⁹ tarafından KOAH alevlenmesindeki inflamatuvar değişiklikler, iyileşme ve rekürrens başlığı altında KOAH alevlenmesinin iyileşme zamanını değerlendirmede sistemik inflamatuvar biyobelirteçler değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda ise, KOAH alevlenmesinden 14 gün sonra serum CRP konsantrasyonunun değerlendirilmesinin sistemik inflamasyonun gerilememesi ve 50 gün içerisinde alevlenmenin tekrar etmesi arasındaki ilişkinin klinik olarak önemli olabileceği belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada CRP'nin kan konsantrasyonunun kontrol edilme zamanı 14 gün olarak belirtildiğinden, alevlenmeye ait klinik öngörünün acil servis koşullarındaki kısa zaman aralığında yapılması olası görünmemektedir.

Nguyen ve ark.'nın²⁰⁸ ciddi sepsis ve septik şok tanılı hastalarda yaptıkları, acil servise başvuruda başlayan ve sonrasında yoğun bakımdaki takiplerinde devam eden çalışmada, laktat klirensini "laktattaki yüzdelik bir azalma" olarak tanımlayan daha önceki bir çalışma olmadığından, % -10, 0, 10, 20, 30, 40 ve 50'lik laktat klirensi cut-off değerlerinin hastaların mortalitelerini tahmin etmede sensitivite ve spesifisiteleri incelenmiş ve sonuç olarak en uygun laktat klirensi cut-off değeri, acil servis başvurusunun 6. saatinde hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için maksimum sensitivite ve spesifisitenin elde edildiği değer olan >%10 olarak tanımlanmıştır. Biz de çalışmamızda KOAH alevlenmeye acil servise başvuran hastaların başvurularının 6. saatindeki laktat klirenslerinin >%10 olmasının hastaların taburculuk kararlarında eşik değer olabileceğini öngördük.

Çalışmamızda başvuruda ölçülen laktat ve 6. saatte ölçülen laktat değerleri baz alınarak laktat değerleri arasındaki farklar (delta laktat) ve laktatın yüzdelik olarak değişimi (laktat klirensi) değerlendirildi. Bu değerlere bakılarak yatış endikasyonu konulan

ve yatış endikasyonu olmayan hasta grupları arasında ilk ölçülen ve ikinci ölçülen laktat değerlerinde bir farklılık saptanmazken, delta laktat değeri ve laktat klirensleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Bu sonuçlar bize yatış endikasyonu olmayan hasta grubunda laktat klirensinin %10'dan fazla olduğunu (%14.7) göstermektedir.



Kısıtlılıklar

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır:

Çalışmamıza ait ilk kısıtlılık, araştırmanın sadece tek merkezde yürütülmüş olması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasıdır.

İkinci olarak, KOAH'a eşlik eden komorbiditeler (kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı vb.) alevlenmeye eşlik edebildikleri için, alevlenme tedavisine yanıt beklenen düzeyde olmamış ve hem laktat değerlerinin, hem de yatış endikasyonu konulmasının yorumlanmasında farklılıklara yol açmış olabilir.

Yine aynı sebepten ötürü KOAH'lı hastalardan sadece KOAH komponenti ön planda olanların çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle, KOAH akut alevlenmesi olduğu halde başka bir hastalığın da akut prezentasyonunu taşıyan hastalar çalışmamıza alınmamış olabilir.

Son olarak; hastalardan ya da bilgi verememeleri durumunda acil servisteki yakınlarından alınan hastalıklarıyla ilgili bilgilerin tamamı (son bir yıldaki NIMV sayısı, ek hastalıklar ve KOAH'a özgü diğer karakteristik özellikler) sağlıklı şekilde öğrenilememiş olabilir. Bu veriler; acil servis başvurularından ve hastane yatışlarındaki epikrizlerden doğrulanmaya çalışılsa da verilerin tamamına ulaşılamamış olabilir. Bu noktada; hastaların ve yakınlarının verdikleri sözel bilgilere ve hastane kayıtlarına güvenilerek hareket edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, klinik bulgular ve kriterler yardımıyla taburculuk endikasyonu konan hastalarda 6. saatin sonunda %20'lik laktat klirensi sağlanacağı, buna karşın yatış endikasyonu olan hastalarda bu değişimin olmayacağı (klirensin %20'nin altında olacağı) öngörülmüştür. Ancak yatış endikasyonu konulmayan grupta laktat klirensi %14.7 olarak bulunarak öngörülen %20 laktat klirensi değerinin altında kalmış, bunun yanında yatış endikasyonu konulan hastalarda laktat klirensi - %11.8 olarak bulunmuş; yani bu grupta laktat, tedavi sonrasında kandan temizlenememiştir.

GOLD 2015 kılavuzunda belirtilen ve 2017 senesinde yapılan güncelleme sonrasında değişmeyen “KOAHA alevlenmelerinde taburculuk kriterleri”nin objektif bir referans noktasının olmayışı nedeniyle, çalışmamızda taburculuk kararının verilmesinde bir biyobelirteç olarak laktat klirensi değerlendirilmiş ve taburculuk endikasyonu konulan hastalarda öngörülen %20'lik laktat klirensine ulaşılammış, ancak iki grup arasındaki laktat klirensleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın, klinik değeri sınırlıdır. Bununla birlikte, KOAHA akut alevlenmesiyle acil servise başvuran hastalarda, taburculuk kriterlerinin oluşturulması aşamasında laktat klirensinin de, diğer fizyolojik parametreler kadar değerli olabileceğini düşünmekteyiz. Laktat klirensi tek başına bu amaçla kullanılamasa da, bir risk katmanlandırma aracı olarak faydalı olabilir.

7. ÖZET

Acil servise KOAH akut alevlenmeyle başvuran hastalarda, yatış kararının verilmesinde laktat klirensinin değeri

Giriş ve Amaç: Laktat ve laktat klirensi, çeşitli kritik durumlarda biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, KOAH alevlenmesi olan hastaların yönetiminde acil servisteki 6. saat laktat klirensinin klinik yararını incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu tek merkezli, kesitsel çalışma, üçüncü basamak bir acil servise, KOAH akut alevlenmesi ile başvuran hastalarda yürütüldü. Tüm hastalar, standart laboratuvar veya görüntüleme testleri ile değerlendirildi ve uygun tedavileri aldı. Taburculuk ve yatış kararları GOLD kriterlerine ve klinisyenin kendi kararına göre belirlendi. Çalışmada laktat klirensi, acil servis başvurusundan 6. saat takibine kadar olan süredeki laktatın düşüş yüzdesi olarak tanımlandı.

Bulgular: Toplam 118 hasta değerlendirildi ve 20 hasta çeşitli nedenlerle çalışmadan dışlandı. Dahil edilen hastalardan 53'ünde (%54.1) yatış, 45'inde (%45.9) taburculuk kararı verildi. İki grup arasında yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar ve vital parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Yatış kararı verilen hastalarda, 6 saat sonunda, medyan delta laktat değeri -1 mg/dL (%95 GA: $-6-5$) iken, taburcu edilen hastalarda ise 3 mg/dL (% 95 GA: $-1-9$) şeklinde izlendi. Yatış kararı verilen grupta laktat klirensi % -11.8 (%95 GA: $-50.0-34.5$) iken, taburcu edilen grupta % 14.7 (% 95 GA: $-11.3-42.3$) olarak bulundu. İki grup arasındaki laktat klirensine ilişkin medyan fark % 26.5 (%95 GA: $0.6-52.4$) bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, delta laktat değerinin hastaneye yatış endikasyonunu belirleyebildiğini ortaya koydu (OR: 0.91 , %95 GA: $0.85-0.97$).

Sonuç: Laktat klirensi, KOAH alevlenmeleri olan hastalarda yararlı bir belirteç olarak değerlendirilebilir. Bu çalışma, acil servis koşullarında laktat izleminin, taburculuk veya yatış kararını vermek için GOLD kılavuzlarına ek olarak klinik yararları olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, acil servis, laktik asit, biyobelirteçler (MeSH sözlüğe göre)

The value of lactate clearance in admission decision of patients with acute exacerbation of COPD

ABSTRACT

Aim: Lactate and lactate clearance is being used as a biomarker in several critical conditions. The aim of this study was to examine the clinical utility of 6th hour lactate clearance in the emergency department (ED) in management of patients with COPD exacerbations.

Methods: This single-center, cross-sectional study was conducted in a tertiary ED in patients presented with acute exacerbation of COPD. All patients were evaluated with standard laboratory or imaging tests and received appropriate treatments. Discharge and admission decisions were specified according to GOLD criteria and clinician's own decision. In the study, lactate clearance was defined as the percent decrease in lactate from admission to ED to 6th hour of follow up.

Results: A total of 118 patients were evaluated and 20 patient was excluded for several reasons. Among included patients, 53 (54.1%) were admitted and 45 (45.9%) were discharged. Between two groups, there were no statistically significant difference by means of age, gender, comorbid diseases, and vital parameters. Whereas median delta lactate levels in admitted patients was -1 mg/dL (95% CI: -6 to 5), discharged patients had a median of 3 mg/dl (95% CI: -1 to 9) after six hours. Median lactate clearance was found -11.8% (95% CI: -50.0 to 34.5) in admitted group and 14.7% (95% CI: -11.3 to 42.3) in discharged group. Median difference between two groups regarding lactate clearance was found 26.5% (95% CI: 0.6 to 52.4). Multivariate logistic regression analysis revealed that, delta lactate value can determine the indication of hospitalization (OR: 0.91 , 95% CI: 0.85 - 0.97).

Conclusion: Lactate clearance can be evaluated as a useful marker in patients with COPD exacerbations. This study suggests that lactate monitoring in the ED course has clinical benefits additional to GOLD guidelines to make discharge or admission decision.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, lactic acid, emergency department

9. EK (Olgu Rapor Formu)

Acil Servise KOAH Akut Alevlenmeyle Başvuran Hastalarda, Yatış Kararının Verilmesinde Laktat Klirensinin Değerliliği

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	DIŞLAMA KRİTERLERİ
<ul style="list-style-type: none"> Acil servise KOAH akut alevlenmesi ile başvuran, 18 yaşın üzerindeki hastalar Araştırmaya katılmayı, ilgili aydınlatılmış onam formunu el yazılarıyla imzalayarak kabul eden hastalar (onam veremeyecek durumda olan hastalar için, onam hastanın yasal vasisinden alınacaktır) 	<ul style="list-style-type: none"> Cohen & Woods sınıflamasına göre Tip B laktik asidoz (doku hipoperfüzyonu olmaksızın laktik asidoz) nedenlerinden birine sahip olan ve asidoz tablosuyla acil servise başvuran hastalar: <ul style="list-style-type: none"> Tip B1: Sistemik hastalıklarla ilişkili laktik asidoz (karaciğer yetmezliği, renal yetmezlik) Tip B2: İlaçlarla ilişkili laktik asidoz (fenformin, siyanid, etanol, metanol, salisilat, izoniazid, antiretroviral ilaçlar) Gebelik Akut karaciğer yetmezliği 18 yaşın altındaki hastalar Başvuru ve takipte arteryel kan gazı incelemesi yapılamayan hastalar Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

Adı Soyadı:.....	DM	Son 1 yıl içinde KOAH alevlenme nedeniyle acil servise başvuru sayısı
Dosya No:	HT	
Telefon:	HPL
Yaş:	KBH	
Cinsiyet:	SVO	
Başvuru Tarihi:	Kullandığı ilaçlar:	Son 1 yıl içinde uygulanan invaziv/noninvaziv MV sayısı
Aktif sigara kullanımı: Var / Yok/.....
Sigara: paket / yıl	

Ateş: C	Nabız: / dk	Art. tansiyon: mmHg
SaO2: %		Solunum sayısı: /dk

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

Laboratuvar

Hb	WBC	Glc	Na	K	AST	ALT	BUN	Cre
.....

Arteriyel kan gazı değerleri

	pH	pO2	pCO2	HCO3	Laktat
Acil servis başvurusu					
Başvuru sonrası 6. saat					

GOLD 2015'e göre hastaneye yatış kriterleri	GOLD 2015'e göre yoğun bakım ünitesine yatış kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Semptomların Şiddetinde belirgin artış• Altta yatan ciddi KOAH• Yeni fizik muayene bulgularının ortaya cıkması (rn. siyanoz, periferal ödem)• Başlangıçtaki tedaviye yanıtız alevlenme• Ciddi komorbiditelerin varlığı (rn. kalp yetmezliği, yeni ortaya cıkan aritmi)• Sık alevlenme• İleri yaş• Ev bakımının / desteğinin yetersiz olması	<ul style="list-style-type: none">• Acil serviste uygulanan tedaviye dirençli, Şiddetli dispne• Bilinç değişikliği (konfüzyon, letarji, koma)• Destek oksijen veya NIMV'a rağmen dirençli hipoksemi (pO2 < 40 mmHg) ve asidoz (pH < 7.25)• İnvaziv mekanik ventilasyon• Hemodinamik instabilite veya vazopressör gereksinimi

(6. SAAT) Hastanın yatış endikasyonu var mı?	Evet	Hayır	
(6. SAAT) Hastanın yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonu var mı?	Evet	Hayır	
(6. SAAT) Hasta entübe mi?	Entübe değil	NIMV uygulanıyor	Hasta entübe
Hastanın yatış endikasyonunu hastanede olan anlık yatış durumuna göre değil, yukarıdaki GOLD 2015 kılavuzu yatış nerileri ve klinik öngörünüz ile belirtiniz			

KATILIMCI ONAM FORMU

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? Lütfen ismini yazınız....		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:



10. KAYNAKÇA

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM ve ark. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741-50.
2. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P ve ark. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet*. 2011;378:991-6.
3. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-85.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic obstructive pulmonary disease among adults--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:938-43.
5. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 Report. Web sitesi: www.goldcopd.org (Erişim tarihi: 10 Şubat 2017).
7. Web sitesi: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Respiratory_diseases_statistics (Erişim Tarihi: 10 Şubat 2017)
8. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.
9. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
10. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
11. Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate, I. The significance of hyperlactemia in hospitalized patients. *Am J Med*. 1961;30:833.

12. Cowan BN, Burns HJG, Boyle P ve ark. The relative prognostic value of lactate and hemodynamic measurement in early shock. *Anaesthesia*. 1984;39:750-755.
13. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E ve ark. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374:1811-21.
14. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D ve ark. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1539-49.
15. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: The challenges ahead. *The Lancet*. 2009;374:1196-1208.
16. Web sitesi:
http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GHE2015_Deaths_Global_2000_2015.xls?ua=1. (Erişim tarihi: 10 Şubat 2017)
17. Tũrkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması, Ankara 2013, sf. 207. Web sitesi: <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/khrfat.pdf> Erişim tarihi: 10 Şubat 2017
18. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2015;385:899-909.
19. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D ve ark. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:693-718.
20. de Marco R, Accordini S, Marcon A ve ark. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:891-7.
21. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC ve ark. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:42-8.
22. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM ve ark. COPD in never smokers: results from the population- based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139:752-63.

23. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J*. 1994;7:1056-61.
24. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1976;2:1525-1536.
25. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61:935-9.
26. van Durme YMTA, Verhamme KMC, Stijnen T ve ark. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest*. 2009;135:368-377.
27. She J, Yang P, Wang Y ve ark. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest*. 2014;146:924-931.
28. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK ve ark. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370:751-7.
29. Tan WC, Lo C, Jong A ve ark. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ*. 2009;180:814-820.
30. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:62-8.
31. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet*. 2000;356:1313-7.
32. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1802-11.
33. Korn RJ, Dockery DW, Speizer FE, Ware JH, Ferris BG Jr. Occupational exposures and chronic respiratory symptoms. A population-based study. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:298-304.

34. Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E, Lange HJ. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:38-48.
35. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:577-90.
36. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2011;66:232-9.
37. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax.* 2015;70:482-9.
38. Kamil F, Pinzon I, Foreman MG. Sex and race factors in early-onset COPD. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19:140-4.
39. Hardin M, Foreman M, Dransfield MT ve ark. Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD. *Eur Respir J.* 2016;47:104-112.
40. Foreman MG, Zhang L, Murphy J ve ark. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:414-20.
41. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ ve ark. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J.* 2010;36:1034-41.
42. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM ve ark. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2152-8.
43. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *The Lancet Respiratory Med.* 2015;3:159-70.
44. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ.* 1991;303:671-5.

45. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L ve ark. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr*. 1993;152:55-8.
46. Gottlieb DJ, Sparrow D, O'Connor GT, Weiss ST. Skin test reactivity to common aeroallergens and decline of lung function. The Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:561-6.
47. Zheng T, Zhu Z, Wang Z ve ark. Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema. *J Clin Invest*. 2000;106:1081-93.
48. Cantin A, Crystal RG. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. *Eur J Respir Dis*. 1985;139:7-17.
49. Wong PM, Lees AN, Louw J ve ark. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J*. 2008;32:321-8.
50. Nowak D, Piasecka G, Antczak A, Pietras T. Effect of ascorbic acid on hydroxyl radical generation by chemical, enzymatic and cellular systems. Importance for antioxidant prevention of pulmonary emphysema. *Biomed Biochim Acta*. 1991;50:265-272.
51. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet*. 2011;378:991-6.
52. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*. 1977;1:1645-8.
53. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:662-72.
54. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax*. 2009;64:894-900.

55. de Marco R, Accordini S, Marcon A ve ark. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:891-7.
56. Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *The Lancet Respiratory Med*. 2014;2:583-92.
57. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2015;32:138-46.
58. Celedon JC, Speizer FE, Drazen JM ve ark. Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD. *Eur Respir J*. 1999;14:1009-1014.
59. Barnes PJ. Genetics and pulmonary medicine. 9. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:245-252.
60. Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Found Symp*. 2001;234:45-64.
61. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM ve ark. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1770-1778.
62. Marciniak SJ, Lomas DA. What can naturally occurring mutations tell us about the pathogenesis of COPD? *Thorax*. 2009;64:359-364.
63. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365:2225-36.
64. Mahadeva R, Atkinson C, Li Z ve ark. Polymers of Z alpha1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *Am J Pathol*. 2005;166:377-86.
65. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:618-631.
66. Demeo DL, Mariani TJ, Lange C ve ark. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet*. 2006;78:253-64.

67. Bentley AR, Emrani P, Cassano PA. Genetic variation and gene expression in antioxidant related enzymes and risk of COPD: a systematic review. *Thorax*. 2008;63:956-61.
68. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Rev Pathology*. 2009;4:435-59.
69. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S ve ark. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2645-53.
70. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:622-9.
71. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA ve ark. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1384-94.
72. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol*. 2009;106:1902-8.
73. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev*. 2014;23:350-5.
74. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:420-8.
75. Barbera JA, Roca J, Ferrer A ve ark. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:1285-91.
76. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M ve ark. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan- European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37:264-72.
77. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C ve ark. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:29-35.

78. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:826-32.
79. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agusti C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2012;40:1344-53.
80. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA ve ark. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med.* 2009;103:601-6.
81. 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;117:1638-45.
82. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2010;1:1-5.
83. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:1151-6.
84. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW ve ark. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:604-11.
85. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA.* 1995;273:313-9.
86. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest.* 1993;104:254-8.
87. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ.* 2003;327:653-4.
88. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V ve ark. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26:948-68.
89. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ.* 1960;2:1665.

90. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1171-8.
91. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM ve ark. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
92. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A ve ark. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
93. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N ve ark. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147:999-1007.
94. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS ve ark. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Resp Med*. 2015;3:443-50.
95. Agusti A, Calverley PM, Celli B ve ark. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
96. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
97. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128:2099-107.
98. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management, in press. 2016. Web sitesi: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0704/documents> (Erişim tarihi: 1 Ağustos 2016).
99. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M ve ark. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:728-35.

100. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Med.* 2015;3:631-9.
101. Amalakanti S, Pentakota MR. Pulse Oximetry Overestimates Oxygen Saturation in COPD. *Respir Care.* 2016;61:423-7.
102. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respir Med.* 2001;95:336-40.
103. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J.* 1991;4:415-20.
104. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:850-5.
105. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med.* 2013;107:848-53.
106. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8:479-501.
107. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease.* London: Chapman and Hall; 1995:391-417.
108. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:97-105.
109. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci.* 1999;64:457-64.
110. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med.* 1988;9:311-24.
111. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1993;48:227-32.

112. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med.* 1988;9:325-36.
113. Ram FS, Jones PW, Castro AA ve ark. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003902.
114. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23:257-67.
115. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol- ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration.* 1998;65:354-62.
116. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2013;12:543-59.
117. Boardman C, Chachi L, Gavrila A ve ark. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;29:129-43.
118. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD002991.
119. Calverley PM, Anderson JA, Celli B ve ark. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-89.
120. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD006829.
121. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD006826.
122. Welte T, Miravittles M, Hernandez P ve ark. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:741-50.

123. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax*. 2008;63:592-8.
124. Jung KS, Park HY, Park SY ve ark. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med*. 2012;106:382-9.
125. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med*. 2012;106:91-101.
126. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R ve ark. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70:519-27.
127. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD*. 2016;13:1-10.
128. Singh D, Papi A, Corradi M ve ark. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long- acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:963-73.
129. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD001288.
130. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med*. 2009;103:975-94.
131. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:53-67.

132. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL ve ark. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:695-703.
133. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:857-66.
134. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD002309.
135. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J*. 1961;2:979-85.
136. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J*. 1960;1:297-303.
137. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD009764.
138. Ni W, Shao X, Cai X ve ark. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PloS One*. 2015;10:e0121257.
139. Cazzola M, Calzetta L, Page C ve ark. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24:451-61.
140. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD001287.
141. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J ve ark. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J*. 2016;48:46-54.
142. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:972-7.

143. Watz H, Pitta F, Rochester CL ve ark. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J.* 2014;44:1521-37.
144. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.* 2006;61:772-8.
145. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing.* 2002;31:137-40.
146. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C ve ark. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:e13-64.
147. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J.* 2016;47:1336-41.
148. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF ve ark. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36:75-83.
149. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD002878.
150. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:325-31.
151. Tiong LU, Davies R, Gibson PG ve ark. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD001001.
152. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007;370:786-96.

153. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1418-22.
154. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196-204.
155. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1298-303.
156. Vijayasaratha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008;133:34-41.
157. Woodhead M, Blasi F, Ewig S ve ark. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005;26:1138-80.
158. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003;58:73-80.
159. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1608-13.
160. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B ve ark. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:943-50.
161. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A ve ark. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-38.
162. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:369-74.
163. Wells JM, Washko GR, Han MK ve ark. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2012;367:913-21.

164. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA ve ark. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274-82.
165. Kim V, Han MK, Vance GB ve ark. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest*. 2011;140:626-33.
166. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P ve ark. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135:975-82.
167. 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.
168. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29:1224-38.
169. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J*. 2011;37:508-15.
170. Piquet J, Chavaillon JM, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2013;42:946-55.
171. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:81-9.
172. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax*. 2011;66:585-90.
173. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. Web sitesi: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101> (Erişim tarihi:10 Şubat 2017)

174. Celli BR, MacNee W, ATS ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
175. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2003;327:643.
176. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60:713-7.
177. 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;354:456-60.
178. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH ve ark. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340:1941-7.
179. 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;154:407-12.
180. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P ve ark. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2618-25.
181. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R ve ark. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2223-31.
182. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007;132:1741-7.
183. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J ve ark. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic

obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:698-703.

184. Bafadhel M, McKenna S, Terry S ve ark. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:662-71.

185. Bafadhel M, McKenna S, Terry S ve ark. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:48-55.

186. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD010257.

187. Miravitlles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J.* 2012;39:1354-60.

188. 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;117:1638-45.

189. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;18:503-12.

190. 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.

191. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M ve ark. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1995;333:817-22.

192. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:185.

193. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med.* 1994;120:760-70.

194. Chandra D, Stamm JA, Taylor B ve ark. 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;185:152-9.
195. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest.* 1999;116:521-34.
196. Bott J, Carroll MP, Conway JH ve ark. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet.* 1993;341:1555-7.
197. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1799-806.
198. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355:1931-5.
199. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest.* 2016;149:905-15.
200. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:615-625.
201. Pavord ID, Lettis S, Locantore N ve ark. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016;71:118-125.
202. Tertemiz KC, Ozgen Alpaydin A, Sevinc C, Ellidokuz H, Acara AC, Cimrin A. Could "red cell distribution width" predict COPD severity? *Rev Port Pneumol.* 2016;22:196-201.
203. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A and Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:250-255.

204. Ergan B, Şahin AA, Topeli A. Serum procalcitonin as a biomarker for the prediction of bacterial exacerbation and mortality in severe COPD exacerbations requiring mechanical ventilation. *Respiration*. 2016;91:316-324.
205. Puente-Maestu L, Lazaro A, Humanes B. Metabolic derangements in COPD muscle dysfunction. *J Appl Physiol*. 2013;114:1282-1290.
206. Tanaka Y, Hino M, Morikawa T, Takeuchi K, Mizuno K, Kudoh S. Arterial blood lactate is a useful guide to when rehabilitation should be instigated in COPD. *Respirology*. 2008;13:564-568.
207. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med*. 1996;22:17-25.
208. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP ve ark. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Med*. 2004;32:1637-1642.
209. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W ve ark. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486-552.
210. Vincent JL, Silva AQ, Coutro L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care*. 2016;20:257.
211. Brooks GA. Lactate shuttles in nature. *Biochem Soc Trans*. 2002;30:258-264.
212. Philp A, Macdonald AL, Watt PW. Lactate-A signal coordinating cell and systemic function. *J Exp Biol*. 2005;208:4561-4575.
213. Vernon C, Letourneau JL. Lactic acidosis: Recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clin*. 2010;26:255-283.
214. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42:2118-25.

215. Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28:114-119.
216. Revelly JP, Tappy L, Martinez A ve ark. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2235–2240.
217. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med*. 2011;57:291-295.
218. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF ve ark. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37:1670-1677.
219. del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME ve ark. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med*. 2010;17:260-268.
220. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2015 Report. Web sitesi: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf (Erişim tarihi: 11.11.2015).
221. Cohen R, Woods H. *Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis*. Blackwell Scientific Publications; 1976.
222. Equator Network. Web sitesi: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/> (Erişim tarihi: 13 Mart 2017)
223. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ ve ark. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:752-61.
224. Bonett DG, Price RM. Statistical inference for a linear function of medians: confidence intervals, hypothesis testing, and sample size requirements. *Psychol Methods*. 2002;7:370-383.
225. Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1977;42:228-234.

226. Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med.* 1998;24:118-123.
227. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME ve ark. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med.* 2007;33:970-977.
228. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR ve ark. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:867-874.
229. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM ve ark. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2007;29:527-534.

