





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**7. GÖĞÜS HASTALIĞI KLİNİĞİ**

# ACİL SERVİSE KOAH ALEVLENME NEDENİYLE BAŞVURAN AKUT SOLUNUM YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA NON-İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON YANITI EOZİNOFİLİK ENDOTİPTE NÖTROFİLİK ENDOTİPE GÖRE DAHA İYİDİR

**Dr. Abdurrahman Yılmaz**







**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**7. GÖĞÜS HASTALIĞI KLİNİĞİ**

# ACİL SERVİSE KOAH ALEVLENME NEDENİYLE BAŞVURAN AKUT SOLUNUM YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA NON-İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON YANITI EOZİNOFİLİK ENDOTİPTE NÖTROFİLİK ENDOTİPE GÖRE DAHA İYİDİR

**Dr. Abdurrahman Yılmaz**

**Tez Danışmanı: Dr. Fatma Armağan Hazar**
**Tez Danışman Yardımcısı: Dr. Sinem Güngör**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2018**

# TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince başhekimimiz olmasına rağmen sadece başhekimlik görevini yapmakla kalmayıp gerek göğüs hastalıkları ve yoğun bakım eğitimi, gerekse akademik gelişim anlamında desteklerini sürekli yanımda hissettiğim tezimin oluşmasında ve istatistiğinde desteklerini esirgemeyen sayın başhekimimiz Doç.Dr. Zuhal Karakurt'a;

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm Uz.Dr. Fatma Armağan Hazar'a , eğitim sürem boyunca birlikte çalıştığım bilgi ve birikimlerinden faydalandığım değerli eğitim görevlisi hocalarım Doç.Dr. Sibel Arınç, Prof.Dr. Hakan Günen Uz.Dr. Tülay Yarkın, Doç.Dr. Nalan Adıgüzel, Doç.Dr. Gökay Güngör, Doç.Dr.Tülin Kuyucu, Doç.Dr. İsmet Bulut, Prof Dr.İrfan Yalçınkaya ve rahmetli Doç Dr. Adnan Yılmaz ve diğer eğitim görevlisi hocalarıma

Tez çalışmamı birlikte yürüttüğüm bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Uz.Dr. Sinem Güngör'e , göğüs hastalıkları ihtisasım boyunca birlikte çalıştığım Doç.Dr. Dildar Duman, Uz.Dr. Selma Aydoğan, Uz.Dr. Osman Hacıömeroğlu, Uz.Dr. Murat Kavas Uz.Dr. Eliz Oyman, Uz.Dr. Feride Yaman, Uz.Dr.Esin Sonkaya, Uz.Dr. Esra Usta Bülbül, Uz.Dr. Fatma Özbaki, Doç.Dr. Aylin Babalık, Doç.Dr. Özlem Yazıcıoğlu Moçin, Doç.Dr. Huriye Berk Takır, Doç.Dr. Cüneyt Saltürk, Doç.Dr. Feyza Kargın, Doç.Dr.Selahattin Öztaş, Uz.Dr. Eylem Acartürk, Uz.Dr. Emine Aksoy ve diğer uzman hekimlerime

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarım hemşire ve hastane personeline

Süreyyapaşadaki en büyük kazanımım olan gerek çalışma dönemimde gerekse sosyal hayatımda desteklerini hep yanımda hissettiğim asistan arkadaşım biricik eşim Dr.Elif Yılmaz ve biricik kızıma

Bugünlere gelmemde en büyük destekçim aileme sonsuz teşekkürler

Dr. Abdurrahman Yılmaz

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

**TEŞEKKÜR ……i**
**İÇİNDEKİLER……...ii**
**KISALTMALAR……...iv**
**ŞEKİLLER LİSTESİ…….....v**
**TABLOLAR LİSTESİ……..vi**
**ÖZET……vii**
**SUMMARTY……..viii**
**1. GİRİŞ VE AMAÇ……...1**
**2. GENEL BİLGİLER……3**
2.1 KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) TANIM…….....3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ……..……4
2.3 RİSK FAKTÖRLERİ……..6
2.4 PATOLOJİ……....11
2.5 PATOGENEZ……...12
2.6 KOAH FİZYOPATOLOJİSİ…….....16
2.7 KOAH'TA TANI, EVRELEME VE TEDAVİ……17
2.8. ALEVLENMELERİN YÖNETİMİ…….22
**3. GEREÇ VE YÖNTEM…….34**
3.1 ÇALIŞMA KURGUSU……34
3.2 ÇALIŞMA DÖNEMİ……34
3.3 TANIMLAR……..34
3.4 HASTALAR…….34
3.5 TEDAVİLER……36
3.6 ACİL SERVİS NIMV UYGULAMA PROTOKOLÜ……...36
3.7 KAYIT EDİLEN VERİLER……37
3.8 HESAPLAMALAR……..38
3.9 ÇALIŞMADA KULLANILACAK İSTATİSTİKSEL ANALİZ……..38
3.10 ETİK KURUL ONAYI……...39

**4. BULGULAR……..40**
**5. TARTIŞMA……..…..…54**
**6. SONUÇ……..61**
**7. KAYNAKLAR……..62**

# KISALTMALAR

| | | |
|---|---|---|
| **AAT** | : | Alfa-1 antitripsin |
| **ARF** | : | Akut respiratuary failiure |
| **ATS** | : | American torasic society |
| **BAL** | : | Bronkoalveoler lavaj |
| **BHR** | : | Bronşial hiper reaktivite |
| **BOLD** | : | Burden of lung disease |
| **CAT** | : | COPD assesment test |
| **COPD** | : | Chronic obstructive pulmonary disease |
| **CRP** | : | C-reaktif protein |
| **CRQ** | : | Chronic respiratuary questions |
| **DALY** | : | Disability adjusted life years |
| **DVT** | : | Derin ven trombozu |
| **ECP** | : | Eozinofilik katyonik protein |
| **EMG** | : | Elektromiyelografi |
| **EPO** | : | Eozinofilik peroksidaz |
| **FEV1** | : | 1. Saniye force ekspiratuvary volüm |
| **FiO2** | : | Franksiyone oksijen |
| **FVC** | : | Force ekspiratuvary capasity |
| **GKS** | : | Glaskow koma skoru |
| **GM-CSF** | : | Granülosit stimüle edici faktör |
| **GOLD** | : | The Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD |
| **GRO** | : | Growth related oncogene |
| **GST** | : | Glutatyon-s-transferaz |
| **HIV** | : | Human immundefiency virus |
| **HPC** | : | Hemopetic progenitör cell |
| **IKS** | : | İnhale kortikosteroid |
| **IL** | : | İnterlökin |
| **ILC2** | : | İnnate lymphoid cell type 2 |
| **KHY** | : | Küresel hastalık yükü |
| **KOAH** | : | Kronik obstrüktif akciğer hastalığı |
| **LABA** | : | Long active beta agonist |
| **LLN** | : | Normalin alt sınırı |
| **LTB4** | : | Lökotirien B4 |
| **MCP** | : | Monocyte chemoattractant protein-1 |
| **mEH** | : | Mikrozomal epoxil hidrolaz |
| **MIP** | : | Macrophage inflamatory protein |
| **MMP** | : | Matrik metalloproteinaz |
| **mMRC** | : | Modified medical resource council |
| **NIMV** | : | Non invaziv mekanik ventilasyon |

| | | |
|---|---|---|
| **NO** | : | Nitrik oksit |
| **P/F** | : | Parsiyel oksjen/franksiyone oksijen |
| **PaCO2** | : | Parsiyel karbondioksit |
| **PaO2** | : | Parsiyel oksijen |
| **PEEP** | : | Pozitive end expiratuvary pressure |
| **Q** | : | Perfüzyon |
| **ROS** | : | Reaktive oksijen spacies |
| **SABA** | : | Short active beta agonist |
| **SGRQ** | : | St. George's respiratory questionnaire |
| **TNF-α** | : | Tümör nekrozis faktör |
| **TSLP** | : | Tymic stromal lipoprotein |
| **V** | : | Ventilasyon |
| **V/Q** | : | Ventilasyon/perfüzyon oranı |
| **YLD** | : | Years of life lost due to disability |

# ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1:** KOAH inflamasyonda rol oynayan hücreler ve mekanizmalar

**Şekil 2:** KOAH patogenezi

**Şekil 3:** KOAH'ta fizyopatoloji

**Şekil 4:** KOAH şiddeti birleşik değerlendirme tablosu

**Şekil 5:** Akış şeması

**Şekil 6:** NIMV başarısız hastalarda periferik kan mutlak eozinofil sayısı ROC eğrisi

**Şekil 7:** NIMV başarısız hastalarda periferik kan eozinofil yüzdesi ROC eğrisi

**Şekil 8:** KOAH alevlenmede periferik kan eozinofili varlığının NIMV başarısına etkisi

# TABLOLAR LİSTESİ

**Tablo 1:** KOAH'ta risk faktörleri

**Tablo 2:** AAT eksikliği araştırılması gereken durumlar

**Tablo 3:** mMRC nefes darlığı skalası

**Tablo 4:** CAT skorlaması

**Tablo 5:** KOAH akut alevlenme nedenleri

**Tablo 6:** KOAH alevlenmede hastane yatış endikasyonları

**Tablo 7:** KOAH alevlenmede yoğun bakım ünitesine yatış kriterleri

**Tablo 8:** NIMV kontrendikasyonları

**Tablo 9:** Akut hastada NIMV başarısını belirleyen faktörler

**Tablo 10:** IMV endikasyonları

**Tablo 11:** NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastaların sayı ve oranı

**Tablo 12:** NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalarda ek hastalıklar

**Tablo 13:** NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalarda yaş, glaskow koma skalası, vital bulgular

**Tablo 14:** NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalarda NIMV basınçları

**Tablo 15:** NIMV uygulama süreleri

**Tablo 16:** NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalarda biyokimya değerleri

**Tablo 17:** Hastalarda hemogram, CRP, NLO, PLO, PLT/MPV değerleri

**Tablo 18:** NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalarda hastalarda arter kan gazı değerleri

**Tablo 19:** NIMV uygulanan hastalarda ph<7,30, PaCO2≥70, 70 yaş ve üzeri olan hastaların NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalar içindeki sayı ve oranları

**Tablo 20:** NIMV uygulanan hasta hastalarda koşullu regresyon analizi

**Tablo 21:** Eozinofilik endotipteki KOAH alevlenmelerin çalışmalardaki oranları

# ÖZET

Amaç: Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenme akut solunum yetmezliği tablosunda başvuran hastalarda non invazif mekanik ventilatöre yanıtı ön görmede eozinofilik endotipin bir prediktör olup olmayacağını ve eozinofil cut off değeri için daha önce kullanılan ≥%2, ≥0.34x$10^9$ hücre/litre değerlerinden hangisinin non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) yanıtını ön görmede daha etkin olduğunu araştırmak amacıyla çalışmamızı planlandık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda 01.01.2016-31.12.2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine KOAH alevlenme nedeniyle başvurup akut solunum yetmezliği nedeniyle NIMV uygulanan hastalar retrospektif olarak araştırıldı. Toplam 1142 hasta çalışmaya alındı. Hastaların verileri elektronik bilgi yönetim sistemi ve acil servis triyajlarından alındı. Hastalar NIMV başarılı ve NIMV başarısız olmak üzere hastalar iki gruba ayrılırdı. Acil serviste entübe olan, eksitus olan, yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalar NIMV başarısız olarak kabul edildi. Acil servisten taburcu olan ve servise yatırılan hastalar NIMV başarı olarak kabul edildi. İki grup arasındaki değerler karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1142 hastanın 816'sı (%71) erkek, olguların yaş ortalaması 66 (40-80) idi. Hastaların 932'si (%81.6) NIMV başarılı grupta iken, 210 (%18.4) hasta NIMV başarısız gruptaydı. NIMV başarılı hastalarda %2 cut off değerinde eozinofilik endotip oranı %33, NIMV başarısız hastalarda % 25 olduğu tespit edildi. ($p<0.05$). NIMV başarılı hastaların %12.9'unda (n:120) kan mutlak eozinofil sayısı 0.34x$10^9$ hücre/L ve üzerinde iken NIMV başarısız hastalarda bu oran %9 (n:19) olarak bulundu ($p>0.05$). KOAH alevlenmede trombosit sayısının 100.000'in altında olması, acil servise başvurusu sırasında alınan arter kan gazında pH değerinin 7.30 ve altında ve PaCO2 değerinin 70 ve üzerinde olmasının NIMV başarısızlığını sırasıyla 3.20, 2.84 ve 1.71 kat arttırdığı saptandı.

Sonuç: Eozinofil cut off değeri %2 olarak alındığında KOAH alevlenmede NIMV başarısının daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bunun nedeninin eozinofilik endotipteki alevlenmelerin daha hafif olması ve kortikosteroide daha iyi yanıt vermesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

## SUMMARY

Aim: Our study was planned to investigate whether the eosinophilic endotype predicts the response to a noninvasive mechanical ventilator and ≥2%, ≥ 0.34 cell / liter, which were previously used for eosinophil cut off, were more effective in predicting non-invasive mechanical ventilation (NIMV) response at chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation in patients presenting with acute respiratory failure.

Method: Patients who were admitted to the emergency department of Faculty of Health Sciences University Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital due to COPD exacerbation with acute respiratory failure and NIMV applied were investigated retrospectively. 1142 patients were included in the study. Patient data were obtained from electronic data management system and emergency service triage. Patients were divided into two groups as NIMV success and NIMV failure. Patients who were intubated, died, and hospitalized in the intensive care unit were accepted as NIMV failure. Patients who were discharged from the emergency department or admitted to the ward were accepted as NIMV success. The values between the two groups were compared.

Results: Of the 1142 patients included in the study, 816 (71%) were male and the mean age was 66 (40-80). While 932 (81.6%) of the patients were in the NIMV success group, 210 (18.4%) patients were in the NIMV failure group. The rate of eosinophilic endotypes with 2% cut off was 33% in NIMV success and 25% in NIMV failure group ($p < 0.05$). Absolute peripheral blood eosinophil counts of 0.34 cells / liter and above was detected 12.9% (n: 120) of the NIMV-successful patients and 9% (n: 19) NIMV failure patients ($p > 0.05$). In COPD exacerbations the number of platelets 100.000 and below , the pH value of the arterial blood gas 7.30 and below, and the $PaCO_2$ value 70 and above were found to increase NIMV failure 3.20, 2.84 and 1.71, respectively.

Conclusion: In this study, we determined that NIMV success was higher in COPD exacerbation when the eosinophil cut off value was 2%. We believe that this is due to the fact that the exacerbations in the eosinophilic endotype are milder and respond better to the corticosteroid therapy.

# GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) zararlı partiküllere ve gazlara maruziyet sonucu oluşan kronik inflamasyon ile ilişkili kalıcı ve ilerleyici hava akımı kısıtlılığına sebep olan tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalıktır [1]. Semptomlarda ek ilaç kullanma gereksinimine sebep olan kötüleşme alevlenme olarak tanımlanmaktadır. Alevlenmelerin mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkileri olduğundan alevlenmelerin sıklığı spirometreden bağımsız olarak hastalığın evresini ve tedavi rejimini değiştirmektedir. Alevlenmeler sıklıkla viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları sonucu olmakla birlikte iç ve dış ortam hava kirliliği, alevlenmeleri başlatabilir ve/veya şiddetlendirebilir [2]. KOAH atakta dispnede, balgam miktarı ve pürülansında artış (Antoniesen kriteri) [3] atağın enfeksiyon kaynaklı olduğunu ve antibiyoterapi başlanması rehberlerde önerilmektedir. KOAH atağında alınan indükte balgam sitolojisindeki eozinofil varlığı, periferik kan %2 ve üzeri eozinofil varlığı ile korele olduğu tanımlanmıştır [4, 5]. Periferik kanda eozinofil yüzde değeri ile birlikte $0.34x10^9$ hücre/L değerinin eozinofilik endotipi daha iyi tanımladığı bildirilmiştir [6].

KOAH ataklarında periferik kanda eozinofil ve nötrofil hakimiyetine göre yeni endotipler ortaya konulmuştur. Endotiplerin periferik kan ile tespiti atak tedavisini (antibiyotik kullanımı, steroid kullanımı) değiştirerek, hastanede kalış gününü, morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği öngörülmektedir. Ancak atak tedavisinin eozinofilik ve nötrofilik KOAH'ta farklı olması gerektiği 2017 GOLD rehberinde görüş olarak belirtilmiş öneri için yeterli veri olmadığı bildirilmiştir. Eozinofilik ve nötrofilik atakta hastane kalış günü ve mortalite oranları çalışmalarda birbirleri ile çelişmektedir. Periferik kandaki eozinofil hücre sayısına $0.34x10^9$ hücre/L ve üzeri olduğunda atak şiddetinin 1,7 kat arttığı gösterilmiştir [6] .

Merkezimizde poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda eozinofilik KOAH atağının (periferik kanda % 2 ve üzeri) poliklinikte %45 iken [7], yoğun bakımda %10 [8], kronik solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında %5 olduğu gösterilmiştir. [9] Yapılan çalışmalarda eozinofilik KOAH atağının daha iyi seyrettiği gösterilmiştir.

Ağır alevlenmeler aynı zamanda akut solunum yetmezliği ile de birlikte olabilir. Alevlenmelerinin neden olduğu respiratuar asidozu olan hastalarda non-invaziv mekanik ventilatör (NIMV) güçlü kanıt olarak ilk tedavi seçeneğidir [1]. KOAH'ta hiperkarbik solunum yetmezliğinde kritik hastada (APACHE II>29), ciddi hiperkarbi ($PaCO_2$ >92 mmHg), ciddi asidoz (pH<7.25), takipne (solunum sayısı ≥30/d) ve bilinç bulanıklığı (GKS<11) NIMV başarısızlığında etkili faktörler olarak tanımlanmıştır [10].

Eozinofilik endotip KOAH atak ile acile başvuran hastaların hiperkarbik (ve/veya hipoksik) solunum yetmezliğinde (pH<7.35 ve $PaCO_2$ >45 mmHg ve/veya <$PaO_2$/FiO2 300 mmHg) non-invaziv mekanik ventilasyon yanıtı ile ilgili veriler sınırlıdır.

Acil servise başvuran akut solunum yetmezliğine neden olan KOAH atağında, eozinofilik endotip varlığı NIMV yanıtında bir prediktör olabilir mi; perifer kanda eozinofil yüzdesi mi (≥%2), hücre sayısı mı ($0.34x10^9$ hücre/L) "eozinofilik endotipte" kullanılmalı araştırma sorularına yanıt bulmak için çalışma planlandı.

Birincil amaç; acil servise başvuran akut solunum yetmezliğine neden olan KOAH atakta, eozinofilik endotip varlığı NIMV başarısında olumlu bir prediktör olabilir.

İkincil amaçlar; NIMV başarısını ön görmede eozinofil cuttoff değeri çalışmalarda gösterilmiş %2 ve $0.34x10^9$ hücre/L olarak karşılaştırıldı. NIMV başarısını ön görmede farklı bir cut-off değerinin olup olmadığı araştırıldı.

Çalışmanın önemi: Çalışma sonuçlarımızın güncel KOAH rehberlerinde tedavi ve NIMV başarısı için yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1 KRONİK OBSTÜRİKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANIMI

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveoler anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karekterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır [1]. KOAH'ta hava akımı kısıtlanması küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankimdeki harabiyete (amfizem) bağlı olarak gelişir. Bu iki bileşen her zaman birlikte olmaz, fakat zaman içinde değişik oranlarda gelişir. Kronik inflamasyon sonucu oluşan bu değişiklikler küçük hava yollarında daralmaya ve parankim yıkımı sonucu elastik "recoil" de azalmaya neden olur. Ayrıca küçük hava yollarının kaybı da hava akımı kısıtlaması ve mukosiliyer fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur.

KOAH daha önceleri kronik bronşit ve amfizemin birlikte görüldüğü hava akımı obstrüksiyonu olarak tanımlanmıştır. Kronik bronşit birbirini izleyen en az iki yıl boyunca her yıl en az üç ay devam eden öksürük ve balgam çıkarma olarak tanımlanmaktadır. Amfizem ise terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarında, belirgin fibrozisin eşlik etmediği, anormal kalıcı genişlemedir. Kronik bronşit ve amfizemde kronik hava akımı kısıtlılığı gelişmediği sürece KOAH varlığından söz edilmez.

KOAH'ta en sık görülen semptomlar 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 [11]. Hava akımı kısıtlılığı 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 hava hapsi, bu akciğer hastalığının yapısal kanıtı olarak kabul edilir [11, 12]

## 2.2 EPİDEMİYOLOJİ

KOAH, tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. 2010 yılında kronik solunum hastalıkları yüzünden gerçekleşen 3.8 milyon ölümün 2.9 milyonunun nedeni KOAH'dır [13]. Bu durum önemli boyutlarda ve giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır. KOAH'ın prevelansı, ekonomik ve sosyal yükünün ilerleyen yıllarda, gerek risk faktörleriyle ( tütün kullanımı, iç ve dış ortam kirliliği, mesleki maruziyet) sürekli karşılaşma gerekse dünya nüfusunun giderek yaşlanmasına paralel olarak artmaya devam edeceği öngörülmektedir.

### 2.2.1 Prevelans

KOAH prevelans çalışmaları sonuçları çok büyük farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni kullanılan metodun tanısal yöntemin ve analitik yaklaşımların farklı olmasıdır. Hastalığın hastalar tarafından yeterince bilinmemesinden dolayı en düşük prevelans tahminleri hasta ifadesi veya doktor tanılı KOAH prevelans değerleridir [14].

29 ülkede tamamlanan 8 ülkede devam eden BOLD (Burden of Lung Disease) çalışmasında GOLD evre II ve üzeri KOAH (post bronkodilatör FEV1/FVC<70 ve FEV1< beklenin %80'i) prevelansı toplamda %10.1 ( erkeklerde %11.8, kadınlarda %8.5 ) olarak bulunmuştur [15].

Yapılan çalışmalarda KOAH prevelansı tüm dünyada %11.7 olduğu bildirilmiştir. Tüm dünyada yılda yaklaşık 3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içme oranın artması, gelişmiş ülkelerde ise ülke nüfusunun giderek yaşlanmasına bağlı olarak önümüzdeki 30 yılda KOAH prevelansının daha da artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili ölümlerin yılda 4,5 milyonu aşacağı öngörülmektedir [16].

### 2.2.2 Mortalite Ve Morbidite

KOAH tüm dünyada giderek artan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ancak KOAH'ın hastalar tarafından yeterince bilinmemesi ve yeterince teşhis edilmemesi mortalite verilerine olan güveni azaltmaktadır. Bununla beraber ölüm bildirim sistemlerindeki hatalar ve eksiklikler sonuçları etkilemektedir.

Küresel Hastalık Yükü (KHY) çalışması verilerine göre KOAH yılda 3 milyon ölüme neden olmaktadır. Günümüzde tüm dünyada en sık görülen 3. Ölüm nedeni haline gelen KOAH tüm ölümlerin %5 inden sorumludur [13].

KOAH ile ilişkili ölümlerin artmasının nedenleri; sigara kullanımının yaygınlaşması diğer hastalıklara (özellikle şiddetli enfeksiyonlar) bağlı ölümlerin azalması ve dünya nüfusunun yaşlanmasıdır.

KOAH'ta morbidite verileri mortalite verileri kadar güvenilir değildir. Mevcut veriler KOAH morbiditesi sigara içimi, yaşlanma ve KOAH ile ilişkili ek kronik durumlardan (kardiyovasküler hastalıklar, kas – iskelet bozulmaları, diyabet gibi) etkilenebilir ve bu durumlar hastanın sağlık durumunu bozabilirler. KOAH hastalık yükü ölçütleri olarak kullanılan DALY (Disability Adjusted Life Years) ve YLD (Years of Life Lost Due to Disability) açısından önemli bir morbidite nedenidir. Hastalık yükü çalışmasına göre 2010 yılında küresel hastalık yüküne (DALY ve YLLs) en çok katkıda bulunan hastalık sıralamasında KOAH 9. sırada yer almaktadır. Önümüzdeki yıllarda hastalığın yaygınlığının artışına paralel olarak KOAH'a sekonder DALY ve YLD'nin artması beklenmektedir [17].

### 2.2.3 Ekonomik Yük

KOAH kronik, ilerleyici ve alevlenmelerle seyreden bir hastalık olması nedeniyle maliyeti yüksek bir hastalıktır. ABD (Amerika Birleşik Devletleri) verilerine göre KOAH'lı bir hastanın yıllık tedavi maliyeti 8482 dolar ve hastane yatış maliyeti 5409 dolardır. Bu maliyet KOAH dışı hasta ve hastane yatış maliyetlerinin 2.5-3 kat üzerindedir [18]. KOAH'ın direkt ve indirekt maliyetleri toplamı ABD için 32 milyar Dolar AB (Avrupa Birliği) için 50 milyar Dolar civarında olarak tespit edilmiştir. Fransa'da yapılan "SCOPE" çalışmasında bir KOAH hastasının yıllık ortalama tıbbi kaynak tüketimi 4,366 Euro olarak hesaplandı. Bu maliyetin %41'i KOAH takibinde %25'i komplikasyonlara (özellikle alevlenmeler) ve %34'ü eşlik eden hastalıklara harcanmıştır [19].

### 2.2.4 Türkiye 'de KOAH

Türkiye'de KOAH'ın neden olduğu hastalık yükü, hastalığın insidansı, prevelansı, mortalite ve risk faktörleriyle alakalı istenilen düzeyde veri

bulunmamaktadır. Bununla beraber sağlık bakanlığınca 2011 yılında yapılan bir çalışmada 15 yaş üzeri yaş grubunda spirometreye dayalı KOAH prevelansı %5.3 doktor tanılı KOAH prevelansı ise %4 olarak bulunmuştur [20]. BOLD-Adana çalışmasında Adana'da 40 yaş üstü KOAH prevelansı sabit oran ölçütü kullanıldığında %19.1 (erkeklerde %28.5, kadınlarda %10.3) olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki hastaların sadece %8.4'üne daha önce bir doktor tarafından KOAH tanısı konulduğu tespit edilmiştir [21].

2000 yılında yine sağlık bakanlığınca yapılan ulusal hastalık yükü çalışmasında KOAH en sık 3. ölüm nedeni olarak tespit edilmiş. Bu çalışmada DALY nedenleri içinde 8. sırada yer aldığı bildirilmiştir [22].

Malatya İnönü Üniversitesi'nde 2005 yılında KOAH'ın hastanede yatış maliyeti ile ilgili yapılan bir çalışmada KOAH hastalarının hastanede yatış maliyeti 1336 TL olarak bulunmuştur [23].

### 2.3 RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan bir hastalıktır. Hastalığın gelişimindeki en önemli risk faktörü sigara içimidir. Buna ek olarak genetik faktörler, sosyoekonomik faktörler, iç ve dış ortam hava kirliliği, mesleki maruziyet, solunum yolu enfeksiyonları, cinsiyet, hava yolu aşırı duyarlılığı da KOAH gelişimi için risk faktörlerinden bazılarıdır. (Tablo1)

Tablo 1: KOAH'ta risk faktörleri

| |
|---|
| Genetik faktörler |
| Maruziyet<br>• Tütün dumanı<br>• Mesleki toz ve kimyasallar<br>• Ev içi hava kirliliği (özellikle biyomas yakıt kullanımı)<br>• Dış ortam kirliliği |
| Akciğerlerin büyüme ve gelişmesinde sorunlar |
| Cinsiyet |
| Yaş |
| Solunum yolu enfeksiyonları |
| Sosyoekonomik düzey |
| Astım |
| Bronşiyal hiperreaktivite |
| Kronik bronşit |

### 2.3.1 Genetik

KOAH gen çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu yüzden KOAH'ta hastalık gelişiminde birçok gen araştırılmıştır. TNF-α (Tümör nekrozis faktör alfa), MMP-9 (Matriks metalloproteinaz-9), alfa 1-mikrotripsin, SERPINA-3, GST (glutatyon s-transferaz), vitamin D bağlayan protein, mEH (mikrozomal epoxid hidrolaz) en sık araştırılan genlerdir. Ancak çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir [24]. Günümüzde KOAH'ta en iyi bilinen genetik risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. AAT karaciğerde üretilen bir proteaz inhibitörüdür. Başlıca görevi nötrofil elastazı inhibe etmektir. Hastalık 30-40'lı yaşlarda ortaya çıkar. KOAH'lı hastaların yüzde %1-2'sinde görülür. Sigara içiminin eşlik ettiği durumlarda panlobuler amfizem gelişme riski artar. AAT eksikliği tanısı AAT düzeyinin ölçülmesiyle konulur. Bu testin yapılması gereken durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir [25].

Tablo 2: AAT eksikliği araştırılması gereken durumlar

| |
|---|
| KOAH'ın 50 yaşından önce gelişmiş olması |
| Sigara içmeyen kişide KOAH varlığı |
| Ailede AAT eksikliği veya 50 yaşından önce gelişmiş KOAH varlığı |
| Risk faktörleri bulunmaksızın siroz varlığı |
| Risk faktörleri bulunmaksızın bronşektazi varlığı |
| Akciğer tabanlarında belirgin amfizem varlığı |
| Özellikle 50 yaşının altında tedaviye yanıt vermeyen astım |

### 2.3.2 Yaş ve Cinsiyet

KOAH gelişiminde yaş önemli bir risk faktörüdür. Gelişmiş ülkelerde nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak KOAH prevelansının arttığı bilinmektedir. Ancak KOAH'ın yaşlanmanın doğal bir sonucu mu yoksa yaşla birlikte artan maruziyetin bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı net olarak bilinmemektedir.

KOAH esas olarak erkek cinsiyetin hastalığı olarak bilinmektedir. Ancak son yıllarda muhtemelen kadınlarda tütün kullanımının yaygınlaşmasının bir sonucu olarak kadınlarda erkeklere göre mortalite ve prevelans daha fazla artmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda büyük ihtimalle hormonal nedenlere bağlı olarak kadınların sigara dumanına karşı daha duyarlı olduğu ve aynı miktarda sigara içmelerine karşın kadınlarda hastalığın daha şiddetli ortaya çıktığı tespit edilmiştir [26, 27]. Farklı bir çalışmada KOAH tanılı erkeklerde öksürük ve balgam şikayetlerinin daha çok olduğu buna karşın nefes darlığı şikayetinin kadınlara oranla daha az olduğu tespit edilmiş [28].

### 2.3.3 Akciğer Büyüme ve Gelişmesindeki Sorunlar

Anne karnında ve çocuklukta akciğer büyümesine etkileyen faktörler KOAH gelişimi riskini arttırma potansiyeline sahiptir. Düşük doğum ağırlığı ve çocukluk dönemindeki solunumsal enfeksiyonlar yetişkinlikteki 1. saniye zorlu ekspiryum volümünü ($FEV_1$) olumsuz etkilediği gösterilmiştir [29]. Anne ve/veya babanın sigara içiminin ve çocukluk çağında sigara içiminin genç yetişkinlikteki akciğer fonksiyon kaybı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir [30].

2015 yılında 3 büyük kohort çalışmasının sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada KOAH hastalarının yalnızca %50'sinin hızlı $FEV_1$ kaybına bağlı olarak geliştiği geri kalan %50 hastanın anormal akciğer büyüme ve gelişmesine bağlı olarak geliştiği tespit edilmiştir [31].

### 2.3.4 Partiküllere Maruziyet

KOAH gelişimi için dünyada en yaygın görülen en önemli risk faktörü sigara kullanımıdır. KOAH gelişme riski sigara içenlerde içmeyenlere oranla 9.7-30 kat arttığı gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminde %50-70 oranında sigara içimi sorumlu tutulmaktadır [32]. Türkiye'de KOAH gelişiminde sigara içiminin sorumluluğu %52 (erkeklerde %70, kadınlarda %10) olarak bildirilmiştir [21]. Sigara içiciler, içmeyenlere göre daha çok solunumsal semptom, akciğer fonksiyon anormalliğine, daha fazla $FEV_1$ azalmasına ve daha yüksek KOAH mortalitesine sahiptir. Sigarayı bırakma durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, $FEV_1$'deki yıllık azalmada küçülme, solunumsal semptomlarda hafifleme gözlenmiştir. Sigarayı bırakanlarda birinci ve beşinci yıllar arası $FEV_1$'deki azalma hızı 31±48 ml/yıl iken, içmeyi sürdürenlerde kaybın 62±55 ml/yıl olduğu izlenmiştir [33].

KOAH gelişimi için iş yerlerinde organik ve inorganik kimyasal ajanlara maruziyet önemli bir risk faktörüdür. Maden işçiliği (kömür, silika, kadminyum vb.), inşaat ve metal işçiliği, tahıl, deri ve tekstil işçiliği, demir-çelik üretimi, ulaşım sektörü, çimento ve odun kâğıt üretiminde çalışma KOAH gelişimi açısından riskli mesleklerdir. Bu kişilerde sigara içimi KOAH gelişme riskini daha da arttırmaktadır. ATS (American Thoracic Society) tarafından yayınlanan bir raporda KOAH gelişimi açısından mesleki maruziyetin %10-20 oranında sorumu olduğu bildirilmiştir [34].

Biyomas yakıt veya kömürden kaynaklanan iç ortam hava kirliliği KOAH gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar kişi ısınmak veya yemek pişirmek için biyomas veya kömür kullanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde biyomas yakıt dumanına maruziyetin KOAH gelişiminde %30-50 oranında sorumlu olduğu bildirilmiştir [35].

Dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişiminde bir risk faktörü olarak rolü çok açık değildir.

### 2.3.5 Sosyoekonomik Düzey

Sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü KOAH'ta birçok faktöre maruziyeti arttırdığından KOAH gelişimi açısından önemlidir. Finlandiya-Helsinki'de yapılan bir çalışmada mesleğe dayalı sosyoekonomik durumun KOAH ile anlamlı ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada GOLD kriterleri kullanıldığında ve sigara içme durumuna göre uyarlandığında, KOAH prevelansı yönetici, orta-üst düzey memurlarda %2.8 olarak bulunurken endüstride çalışan işçilerde %10, yardımcı çalışanlarda %10.2 olarak bulunmuştur [36].

Mesleğe yansıyan sosyoekonomik durum, sadece olası mesleki maruziyetlere bağlı değil aynı zamanda yaşam tarzı nedeniyle diğer risk faktörlerine de maruziyete neden olarak KOAH gelişiminde rol oynamaktadır. Aynı zamanda yoksulluk sağlık hizmetlerine de ulaşımı olumsuz etkileyerek hastalığın tanısında ve tedavisinde gecikmelere yol açmaktadır.

### 2.3.6 Astım ve Bronşiyal Hiperreaktivite

Astım nedeni tam olarak açıklanamayan bir şekilde KOAH gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Yetişkin astımlılarda, astımı bulunmayanlara göre KOAH gelişme riski 12 kat fazla olduğu, astımlı hastalarda %20 oranında geri dönümsüz hava akımı obstrüksiyonu geliştiği gösterilmiştir [37]. Astımlı çocuklarda akciğer gelişme paternini inceleyen bir çalışmada bu çocuklada erken yetişkinlik döneminde %11 oranında KOAH ile uyumlu akciğer fonksiyon bozulması geliştiği bildirilmiştir [38].

Bronşiyal hiperreaktivite (BHR) KOAH gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Aynı zamanda KOAH'lı hastalarda aşırı $FEV_1$ azalması açısından da risk faktörü olabilir [39].

### 2.3.7 Enfeksiyonlar

Solunum yolu enfeksiyonları KOAH alevlenmelerinde rol oynamakla birlikte hastalık gelişimindeki etkileri çok net değildir. Ancak çocukluk döneminde geçirilen solunum enfeksiyonlarının erişkin dönem akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunumsal semptomlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir [34]. Ayrıca tüberkülozun hava akımı obstrüksiyonu gelişme riskini 2-6 kat arttırdığı bildirilmiştir [40]. HIV (Human

İmmünodeficiency Virus) enfeksiyonunun sigara ile ilişkili amfizem gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir [41].

### 2.3.8 Kronik Bronşit

Kronik bronşitin arttırdığı mukus hipersekresyonu ve artmış $FEV_1$ kaybı ile ilişkili olduğu ve sigara içen genç yetişkinlerde KOAH gelişme riskini attırdığı tespit edilmiştir [1].

## 2.4 PATOLOJİ

İnhalasyon yoluyla alınan zararlı gaz ve partiküller akciğerde abartılı inflamasyona neden olur. Kronik inflamasyon, tekrarlayan zedelenme ve tamir mekanizmaları akciğer parankiminde, hava yollarında ve pulmoner vasküler sistemde yapısal değişikliklere neden olur.

Santral hava yollarında bronş duvarında kalınlaşma, düz kas hiperplazisi, kıkırdak yapıda atrofi, skuamöz metaplazi, submukozal nükoz bezlerde hipertrofi KOAH'ta kronik inflamasyonun sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Kronik bronşitte görülen mukus sekresyonunda artış subepitelyal mükoz bez hiperplazisi neden olmaktadır. Bronş duvarında infiltrasyonu oluşturan hücreler kronik dönemde; lenfosit, plazmosit ve histiyositlerdir. Arada az sayıda nötrofil ve eozinofil hücreleri bulunabilir.

KOAH'ta periferik hava yolarında mukus tıkaçları, bronş duvarında inflamasyon, goblet hücre mettaplazisi, düz kas hipertrofisi, bronşiyollerde daralma ve bükülme, fibrozis gelişmektedir. Bu yapısal değişiklikler hava akımı kısıtlılığını arttırmaktadır.

KOAH'ta parankim alveol duvar harabiyeti ve amfizem meydana gelmektedir. Destrüksiyon amfizematöz değişiklikler başlamadan önce meydana gelmektedir. Patolojik olarak anatomik lokalizasyonuna göre; sentriasiner amfizem, panasiner amfizem, paraseptal amfizem, irreguler amfizem olmak üzere 4 tip amfizem vardır. Özellikle uzun süre sigara içenlerde ve pnömokonyozda esas olarak sentriasiner amfizem görülür. Panasiner amfizem sıklıkla AAT eksikliğinde görülen amfizem tipidir.

KOAH'ta küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonuna bağlı olarak ilerleyen dönemlerde pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Bu durum intimal hiperplazi, düz kas hipertrofisi/hiperplazisi sonucu olarak gelişir [42].

## 2.5 PATOGENEZ

KOAH farklı genetik özellikler, akciğer büyümesi ve çevresel uyaranların etkileşimi sonucu ortaya çıkan çok faktörlü patobiyolojik bir süreçtir. KOAH patogenezinde birçok farklı mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Farklı klinik ve fenotipler KOAH patogenezindeki bu karmaşıklıktan ortaya çıkmaktadır.

### 2.5.1 Kronik İnflamasyon

KOAH patogenezinde kronik inflamasyon çok önemli rol oynar. Santral hava yollarında, periferik hava yollarında, parankimde, pulmoner vasküler yapılarda meydana gelen patolojik değişiklikler kronik inflamasyon ile ilgilidir [43]. Zararlı gaz ve partiküllerin (özellikle sigara) inhalasyonu akciğerdeki bu kronik inflamasyona yol açar. Sigara içen KOAH'ı olmayanlarla karşılaştırıldığında sigara içen KOAH'lılarda şiddetli bir kronik inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Konakçı faktörleri, epigenetik değişiklikler, genetik duyarlılık ve oksidatif stres gibi belirleyiciler inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunur. KOAH'ta inflamasyonda rol oynayan başlıca hücreler ve rolleri;

**Nötrofiller**: KOAH hastalarında indükte balgam ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde nötrofil sayısı artmıştır. Aktive nötrofillerden salınan elastaz, akciğer doku hasarında önemli bir mediyatördür. İndükte balgam örneklerinde artmış nötrofil oranı hastalığın şiddeti ve solunum fonksiyon testlerindeki düşüş hızıyla ilişkilidir [44].

**Makrofajlar:** KOAH'lı hastalarda BAL sıvısı ve balgamda belirgin artmıştır. TNF-alfa ve bazı monosit duyarlı kemokinlerin salınımını arttırır. Makrofajlar aynı zamanda MMP-1 (matriks metalloprotinaz) MMP-9, MMP-12 gibi birçok MMP'nin salınımına yol açar [44].

**T lenfositler:** KOAH'lı hastalarda hava yolları ve akciğer parankiminde gerek CD4 ve CD8, gerekse CD4/CD8 oranı artmıştır. Özellikle CD8 T lefositleri

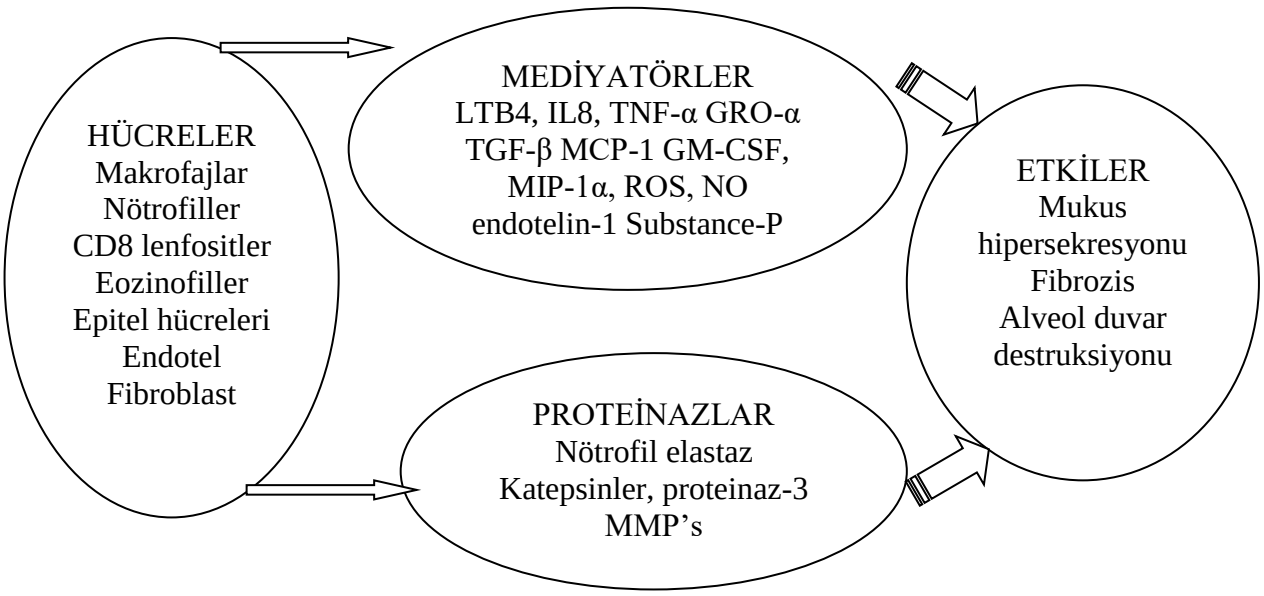
hem apaptozisi indükleyen perforinleri hem de TNF-α'yı oluşturarak patofizyolojiye katkıda bulunur.

**B lenfositler:** Hava yollarının kronik kolonizasyonuna ve enfeksiyona bir yanıt olarak arttığı tahmin edilmektedir.

**Eozinofiller:** Eozinofillerin KOAH patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Stabil KOAH'lı hastalarda balgam örneklerinde eozinofil sayılarında artış görülmezken eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) düzeyleri artmış bulunmuştur. Bu durumu degranüle olan eozinofillerin ışık mikroskobunda görülmemesiyle açıklanmıştır. Eozinofillerin degranülasyonundan nötrofilik elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir [45].

**Epitel hücreleri:** Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyum hücreleri lokal fibrozis gelişiminde etkili bir mediyatör olan TGF-β'nin önemli bir kaynağıdır.

Sonuçta akciğerlerde küçük hava yolları ile ilişkili alveollerin kaybı ve akciğerlerin elastik "recoil" inde azalma meydana gelir. Böylece hava yollarının ekspiryum boyunca açık kalabilme yeteneği azalır ve hava akımı kısıtlaması oluşur. Akciğer doku hasarı sonucu olarak mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibroziste ortaya çıkar tüm bu faktörler hava akımı kısıtlılığı oluşmasına katkı sağlar. KOAH'ta inflamasyonda rol oynayan hücreler ve mekanizmaları Şekil 1'de gösterilmiştir.




Şekil 1. KOAH inflamasyonunda rol oynayan hücreler ve mekanizmalar [44]

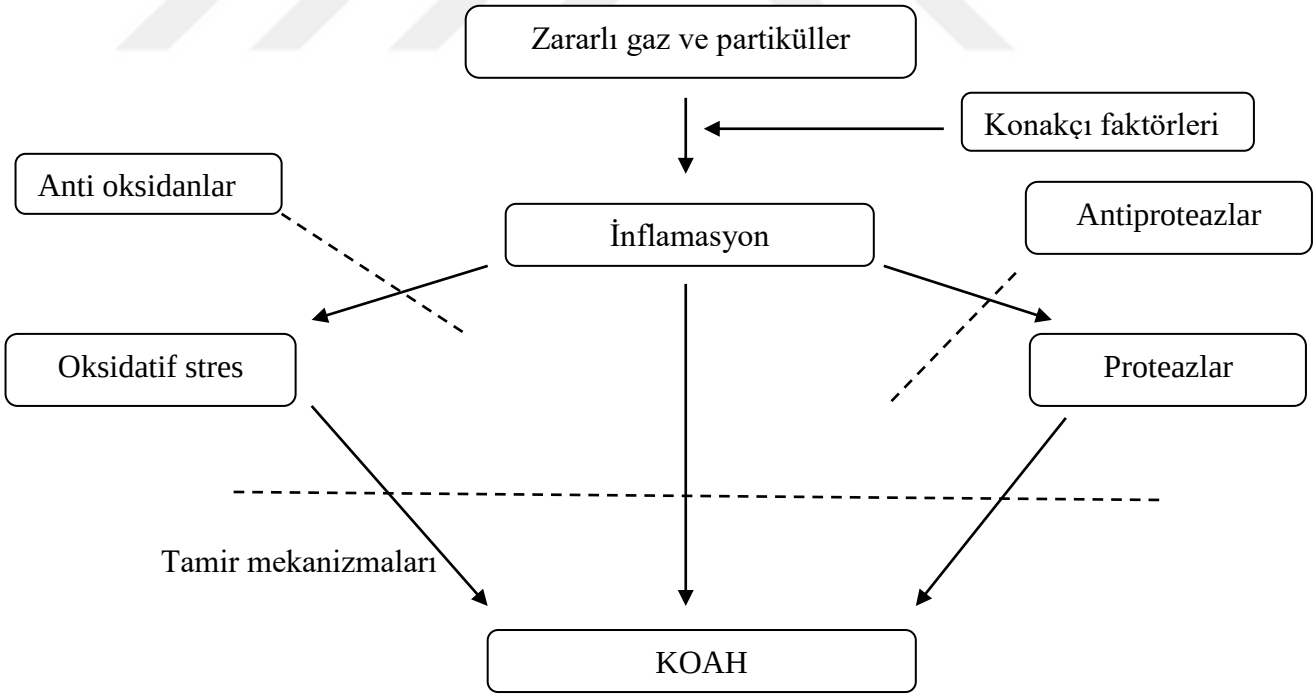
### 2.5.2 Proteaz – Antiproteaz Dengesizliği

KOAH'ta amfizem ECM (ekstra celüler matriks) yıkımına yol açan proteazlar ile akciğer dokusunu koruyan antiproteazların (proteaz inhibitörleri) arasındaki dengesizlik sonucu gelişir. Bunun en tipik örneği AAT eksikliği sonucu erken yaşlarda proteaz/ antiproteaz dengesizliği sonucu ortaya çıkan amfizemdir. Zararlı partiküllere maruziyet sonucu ortaya çıkan kronik inflamasyonda artan nötrofil, makrofaj ve lenfositlerden salınan çeşitli proteazlar (nötrofil elastaz, katepsinler, MMP's) birbirlerine aktive ederek veya onların endojen inhibitörlerini inhibe ederek amfizem gelişimine katkı sağlar.

### 2.5.3 Oksidan – Antioksidan Dengesizliği

KOAH'ta oksidan-antioksidan dengesizliği oksidatif strese yol açarak hem inflamasyonu tetikler hem de yapısal hücrelerin apaptozisine neden olarak amfizem gelişimine katkı sağlar.

KOAH patogenezi Şekil 2'de özetlenmiştir.




Şekil 2. KOAH patogenezi [46]

### 2.5.4 KOAH'ta Eozinofilik İnflamasyon

KOAH nötrofilik havayolu inflamasyonuna bağlı olduğu düşünülürken 1990'lı yılların başında KOAH'ta eozinofilik inflamasyon kavramı ortaya çıktı. 1994'te Saette ve Arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik bronşit alevlenmesinde alınan balgam örneği ve bronş biyopsisinde stabil dönemdeki hastalara göre anlamlı olarak daha fazla eozinofil olduğunu ortaya koymuştur [47]. Daha ileri çalışmalarda eozinofillerin hava yolunda viral alevlenmelerle ilişkili olduğunu oysa bakteriyel enfeksiyonlara bağlı alevlenmelerde kan ve balgamda eozinofil miktarında azalma olduğu gösterilmiştir [48].

KOAH'ta eozinofilik inflamasyonun gelişmesinde rol oynayan olası bazı mekanizmalar vardır. Havayolu epiteli sigara dumanı, enfeksiyonlar gibi tehlikeli sinyallere yanıt olarak "timik stromal lymphpoietin (TSLP)", interlökin-25 (IL-25) ve IL-33'ü üretir. Havayolu düz kasları da sigara dumanına maruz kaldığında IL-33 ve TSLP üretir. Üç sitokin doğrudan eozinofil aktivasyonunu ve hava yollarına göç etmesini sağlar. Ayrıca, IL-5'in bol bir kaynağı olan "innate lymphoid cell" tip 2'yi (ILC2) de aktive ederler. Ek olarak, hemopoetik progenitör hücrelerin (HPC) akciğer hedeflenmesini arttırırlar, HPC'yi IL-5 üretmek için uyarırlar ve hava yollarındaki HPC'nin olgun eozinofillere dönüşümünü sağlarlar [49].

Eozinofillerin KOAH alevlenmelerinin riskini ve tedavi yanıtını ön gören bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesi büyük ilgi görmüştür. 7225 KOAH hastasını içeren Vedel Krough ve Arkadaşlarının yaptığı "Cophangen Genaral Population Study" bazal kan eozinofil sayıları ile alevlenme riski arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Tüm KOAH hastaları içinde eozinofil sayısı $\geq 0.34x10^9$ hücre/L olması ciddi alevlenme insidansında 1.76 kat orta alevlenme insidansında 1.15 kat artış ile ilişkili bulunmuştur [6].

Bafadel ve Arkadaşları tarafından yapılan KOAH atak hastalarında kan eozinofili açısından oral kortikosteroid tedavisinin etkinliğinin incelendiği 3 klinik çalışmanın metaanalizinde primer sonuç tedavi başarısızlığıydı. Tedavi başarısızlığı 90 gün içinde yeniden KOAH atak nedeniyle hastaneye yatmak, yeniden tedavi görmek, ölüm olarak tanımlandı. Denekler tedaviye göre ( prednizolone veya non-prednizolon) ve kan eozinofil oranına göre (<%2 veya ≥%2 ) gruplandırıldı. Eozinofil sayısı %2 ve üzerinde olan hastalarda prednizolon almayan grupta tedavi

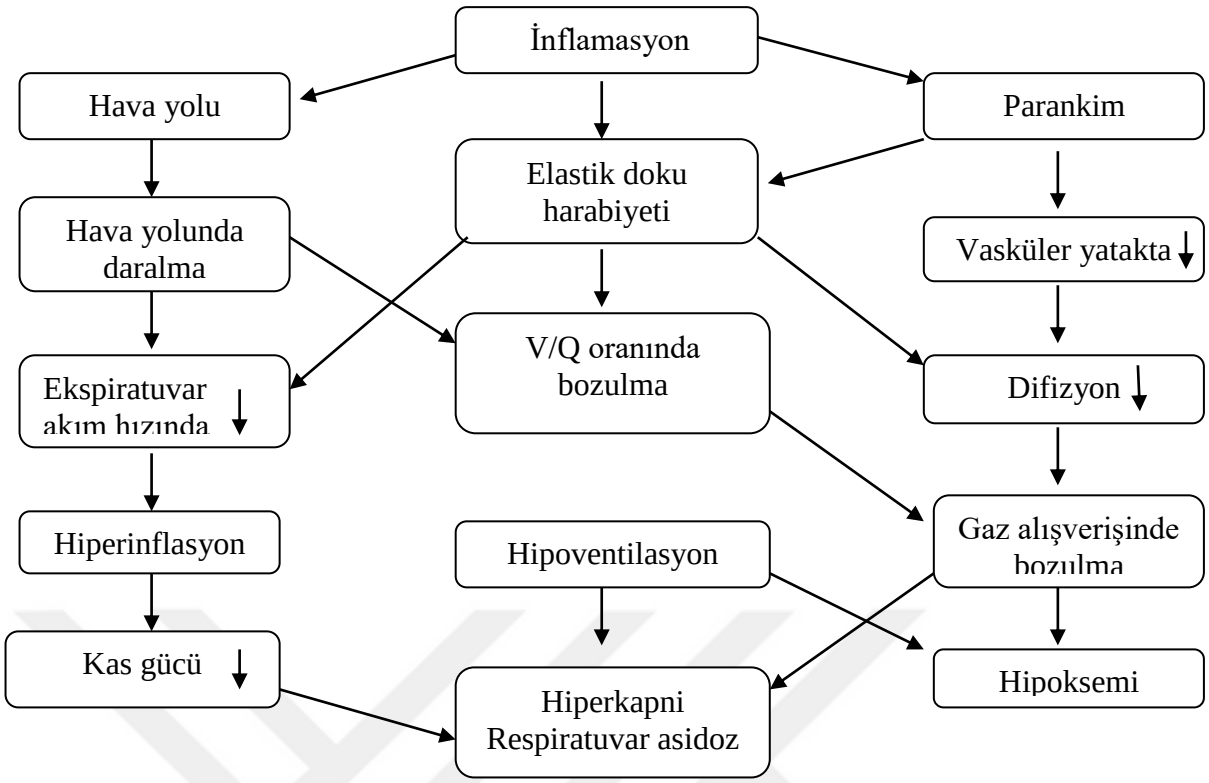
başarısızlığı %66, prednizolon alan grupta %11 olarak bulundu. Kan eozinofil sayısı %2'nin altında olan olgularda tedavi başarısızlığı açısından prednizolon tedavisi alan ve almayan hastalar arasında tedavi başarısızlığı açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi [50].

## 2.6 KOAH FİZYOPATOLOJİSİ

KOAH seyrindeki temel patofizyolojik olaylar büyük ve küçük hava yollarında daralma, hava hapsi parankimal değişiklikler, gaz değişim anormallikleri, mukus hipersekresyonu, vasküler değişiklikler, pulmoner hipertansiyon, atak dönemleri ve sistemik etkiler olarak gruplandırılabilir.

KOAH'lı hastalarda kapiller hasar, damar yapısındaki değişiklikler, hava yollarında daralma, hipoventilasyon, solunum paternindeki değişiklikler gibi faktörlere bağlı olarak ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranı bozulmakta ve hipoksemi ortaya çıkmaktadır. Amfizemli hastalarda hipokseminin hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkması ve çoğunlukla hiperkapninin eşlik etmemesi kapiller hasarın ön planda olması ile izah edilmektedir. Kronik bronşiti olan hastalarda ise lümendeki darlığa bağlı hipoventilasyon daha ön planda olduğundan hiperkapninin daha erken ve daha sık tabloya eklendiği belirtilmektedir [51].

KOAH sadece akciğer parankiminde oluşan bir inflamatuar bir yanıt değil aynı zamanda oksidatif stres, dolaşımdaki inflamatuar hücrelerin aktivasyonu ve proinflamatuar sitokin düzeylerinin arttığı sistemik inflamasyon bulguları da olan bir hastalıktır. Sistemik inflamasyon sonucu kaşeksi, egzersiz kapasitesinde bozulma, osteoporoz, depresyon, anemi, kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir. Sistemik etkilerin ortaya çıkması KOAH'ta kötü prognoz göstergesidir. KOAH fizyopatolojisinde yer alan mekanizmalar Şekil 3'te gösterilmiştir.




Şekil 3. KOAH'ta fizyopatoloji [52]

## 2.7 KOAH'TA TANI, EVRELEME VE TEDAVİ

### 2.7.1 Tanı

2017 GOLD klavuzuna göre nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma semptomları olan ve/veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan hastalarda KOAH tanısı düşünülmelidir. Tanı ve değerlendirme için spirometre gereklidir. Spirometrede postbronkodilatör $FEV_1$/FEVC %70 in altında ise hastada hava akımı kısıtlaması doğrulanır ve hasta KOAH olarak değerlendirilmelidir. [1]

**2.7.1.2 Semptomlar:** Kronik ve ilerleyici nefes darlığı KOAH'ın en karakteristik semptomudur. Olguların %30'unda balgamlı bir öksürük şikayeti vardır. Anlamlı hava akımı kısıtlılığı kronik dispne ve/veya öksürük balgam çıkarma olmadan da gelişebileceği gibi bunun tam tersi de mümkündür. KOAH'ta tanı hava akımı kısıtlılığının tespitiyle konulsa bile pratikte tedavi gereksinimi semptomların hastanın yaşamı üzerindeki etkisine bağlıdır.

**Dispne:** KOAH'ın en kardinal semptomudur. Hastalar dispneyi nefes almada güçlük, göğüste ağırlık, hava açlığı, nefes nefes kalmak olarak ifade ederler. Genellikle nefes darlığı olan hastalarda anksiyete de hastalığa eşlik eder [53].

**Öksürük:** Kronik öksürük KOAH'ta ilk ortaya çıkan semptom olmasına karşılık hastalar tarafından sigara ve/veya çevresel maruziyete bağlı olduğu düşünülerek patolojik bir semptom olarak görülmez. Öksürük ilk dönemlerde aralıklı, ilerleyen dönemlerde ise gün boyu ortaya çıkar. Öksürüğe balgam eşlik edebilir. Semptomlar genelikle sabah erken saatlerde ortaya çıkar.

**Balgam çıkarma:** KOAH'lı hastalarda öksürüğe az miktarda inatçı balgam çıkarma eşlik edebilir. Başka bir nedene bağlı olmaksızın üst üste 2 yıl boyunca en az 3 ay balgam çıkarma kronik bronşitin tanımıdır. Ancak bu tanım her zaman KOAH'taki balgam çıkarma durumunu yansıtmaz. KOAH'ta balgam çıkarma zaman zaman alevlenir. Balgam pürülansında artış olması bakteriyel bir alevlenme açısından uyarıcı olmalıdır [54].

**Göğüs ağrısı:** Genellikle KOAH'lı hastalarda gelişen bir komplikasyon nedeniyle gerçekleşir. Pnömotoraks, pulmoner emboli, plörezi, gastroözefajial reflü hastalığı (GÖRH) en sık karşılaşılan nedenlerdir.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde iştahsızlık halsizlik kilo kaybı yorgunluk yaygın olarak görülen problemlerdir. Kilo kaybı kötü prognoz gösterir. Bunların dışında ilerleyen evrelerde fiziksel aktivite kısıtlılığı ortaya çıkmaktadır. Bu durum sosyal izolasyon, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklara sebep olabilmektedir [55].

**2.7.1.2 Fizik muayene:** Solunum fonksiyonlarında belirgin bozulma olana kadar hava akımı kısıtlılığına dair fizik muayene bulguları ortaya çıkmaz. Bu nedenle KOAH hastalarında fizik muayenenin tanısal değeri düşüktür. İleri evre KOAH hastalarında inspeksiyonda göğüs ön arka çapı artmıştır, fıçı göğüs, santral veya periferik siyanoz, büzük dudak solunumu, boyun venöz dolgunluğu, paradoksik solunum, yardımcı solunum kaslarının kullanımı görülebilir. Palpasyonda; hepatojuguler reflü, perküsyonda; hipersonarite saptanabilir. Oskültasyonda amfizemli hastalarda solunum seslerinde azalma, ekspiryumda uzama, havayolu obstrüksiyonu sonucu sessiz akciğer, yaygın sibilan ronküsler ve bazen raller duyulabilir.

**2.7.1.3 Solunum fonksiyon testleri:** Solunum fonksiyon testi, KOAH tanısında, evresini saptamada, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, prognoz tespitinde en sık kullanılan tekrarlanabilir, objektif, noninvazif, ucuz, ve kolay ulaşılabilir bir laboratuar yöntemidir [56].

KOAH'ın kesin tanısı spirometri ile konur. Tanı kriteri spirometride postbronkodilatör $FEV_1$/FVC (Force vital capacity) %70'in altında olmasıdır. "Sabit oran" kriterinin basit, tüm referans değerlerden bağımsız ve tüm dünyada yaygın kullanılması nedeniyle tedavi önerilerinin çoğu bu değer üzerinden yapılmaktadır. Bununla beraber "sabit oran" kullanımı yaşlı popülasyonda fazlaca KOAH tanısı koydururken, 45 yaş altı popülasyonda daha az tanı konulmasına neden olmaktadır. Bu durumda %15 olguda hatalı tanı ihtimali vardır. Bu yüzden ERS "sabit oran" yerine "normalin alt sınırı (LLN)" kullanımını önermektedir [57].

### 2.7.2 KOAH'ta Değerlendirme

Hastalığın değerlendirilmesi; mevcut semptomların düzeyi, spirometrik olarak ağırlığı, alevlenme riski ve komorbiditelerin varlığının belirlenmesini içermelidir. GOLD 2011 öncesine kadar KOAH'ta evreleme sadece $FEV_1$ düzeyleri üzerinden yapılmakta iken GOLD 2011 'deki güncellemede KOAH'ın evresinin semptomlardan bağımsız olamayacağı bildirilerek birleşik değerlendirmeye dayalı evreleme sistemi geliştirilmiştir [58].

**2.7.2.1 Semptomların değerlendirmesi:** KOAH'ta en kardinal semptom nefes darlığıdır. Nefes darlığının semptom düzeyi "Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi (Modified Medical Research Council-mMRC) nefes darlığı skalasıyla değerlendirilmektedir. mMRC sağlık durumu ve mortalite riski ile ilişkilidir [59, 60]. Ancak mMRC yalnızca nefes darlığı semptom düzeyini gösterdiğinden daha geniş kapsamlı skorlamalar geliştirildi. Bunlardan Saint George's (SGRQ) ve kronik solunum anketi (CRQ) uzun olması nedeniyle rutin kullanımda tercih edilmemektedir [1]. Diğer bir skorlama sistemi olan COPD Assesment Test (CAT) kısa, anlaşılır olduğu için rutin kullanımda önerilmektedir. Testteki sorular hastalığın günlük yaşama ve sağlık durumuna etkilerini

değerlendirmektedir. GOLD 2011 yılından itibaren evreleme için CAT ve mMRC skorlama (Tablo3-4) sistemlerini kullanmaktadır. [1]

Tablo 3. mMRC nefes darlığı skalası [1]

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

Tablo 4. CAT skorlaması [1]

| Değerlendirilen parametreler | Derecelendirme | Değerlendiren parametreler |
|---|---|---|
| Hiç öksürmüyorum | 0 1 2 3 4 5 | Sürekli öksürüyorum |
| Akciğerimde hiç balgam yok | 0 1 2 3 4 5 | Akciğerlerim tamamıyla balgam dolu |
| Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum | 0 1 2 3 4 5 | Göğsümde çok daralma var |
| Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor | 0 1 2 3 4 5 | Yokuş veya merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor |
| Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum | 0 1 2 3 4 5 | Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum |
| Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkmaya hiç çekinmiyorum | 0 1 2 3 4 5 | Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden çıkamıyorum |
| Rahat uyuyorum | 0 1 2 3 4 5 | Rahat uyuyamıyorum |
| Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum | 0 1 2 3 4 5 | Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum |
| Toplam skor | | |

### 2.7.2.3 Spirometrik Değerlendirme

KOAH'ta spirometri hava akımı kısıtlılığının derecesini göstermesi açısından önemlidir (Tablo 5). Hava akımı kısıtlılığının derecesi postbronkodilatör (400mcg salbutamol inhalasyonundan en az 15 dakika sonra veya 160 mcg ipraventol inhalasyonundan en az 30 dk sonra) $FEV_1$ değerlerine göre sınıflandırılmaktadır. $FEV_1$ ile hastanın yaşam kalitesi ve semptom ağırlıyla ilişkisi zayıftır [61]. GOLD 2017'de spirometre ölçümü tanıda, non farmakolojik tedavide, hastalığın prognozun takibinde kullanılması önerilirken farmakolojik tedavi kararında kullanılması önerilmemektedir [1].

Tablo 5. GOLD 2017'de tanımlanan spirometrik derecelendirme

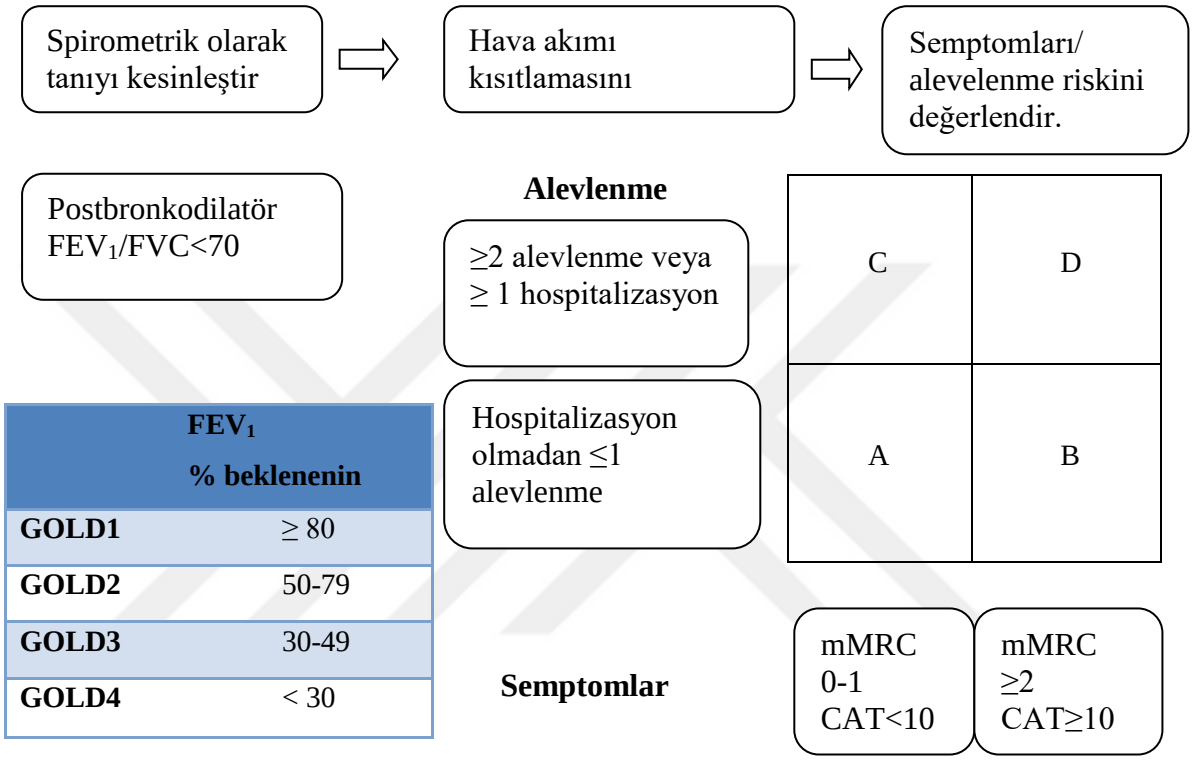
| **$FEV_1$/FVC < %70 olan hastalarda** | | |
|---|---|---|
| **GOLD 1:** | HAFİF | $FEV_1 \geq$ %80 beklenenin |
| **GOLD 2:** | ORTA | %50 $\leq$ $FEV_1$ < %80 beklenenin |
| **GOLD 3:** | AĞIR | %30 $\leq FEV_1$ < %50 beklenenin |
| **GOLD 4:** | ÇOK AĞIR | $FEV_1$ < %30 beklenenin |

### 2.7.2.4 Alevlenme Riskinin Değerlenedirilmesi

Alevlenme; solunum yolu semptomlarında ek tedavi gereksinimine neden olan akut kötüleşme olarak tanımlanmaktadır. KOAH'ta alevlenmeler sağlık durumunu, hastaneye yatış ve hastalığın seyrini etkilemektedir [62]. Sık alevlenme riskini ön gören en önemli kriter daha önceki tedavi edilen alevlenmelerdir. Artmış kan eozinofil düzeyi sadece uzun etkili beta agonist (LABA) kullananlarda sık alevlenmeyi ön görebildiği gösterilmiştir [63]. Kan eozinofil seviyesi yüksek olan hastalarda inhale kortikosteroid (IKS)/LABA kullanımının sadece LABA kullanımına göre tedavi etkisi daha iyi bulunmuştur. Bunların sonucunda;

1. Alevlenme öyküsü olan hastalarda eozinofil sayısının yüksek olması artmış alevlenme riskini ön görebilmektedir.
2. IKS'nin alevlenmenin önlenmesi üzerine etkilerini ön görebileceği bildirilmiştir [64, 65].

GOLD 2017 rehberinde; semptomlar, alevlenme riski, nefes darlığı, spirometrik derecelendirmenin birlikte değerlendirildiği KOAH birleşik değerlendirme tablosunu yayınlamıştır [1]. KOAH 'ta birleşik değerlendirme tablosu Şekil 4'te gösterilmiştir.




Şekil.4 KOAH şiddeti birleşik değerlendirme tablosu [1]

## 2.8 ALEVLENMELERİN YÖNETİMİ

### 2.8.1 Alevlenmenin Tanımı

KOAH alevlenme semptomlarda ek ilaç gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut kötüleşme olarak tanımlanmaktadır. Alevlenmeler sağlık durumu, hastanede yatışı, hastalığın seyrini etkilemektedir. Alevlenmelerin morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri vardır. Hastalığın şiddetlenmesi ile beraber alevlenmeler daha sık ve şiddetli olmakta, alevlenmelerin sıklığı arttıkça hastanın yaşam kalitesi daha da düşmektedir.

GOLD 2017'de KOAH alevlenmeleri tedavi durumuna göre 3 farklı gruba ayrılmıştır.

- Hafif atak: Yalnızca kısa etkili bronkodilatör (SABA) kullanılan ataktır.
- Orta şiddette atak: Kısa etkili bronkodilatör yanında hastanın antibiyotik ve/veya oral kortikosteroid tedavisine ihtiyacı olan ataktır.
- Ağır atak: Acil servise başvurmayı veya hastaneye yatış gerektiren ataklardır. Ağır atakta hasta akut solunum yetmezliği tablosuyla da başvurabilmektedir.

Hafif ve orta ataklar genellikle nefes darlığı öksürük ve balgamda artışla sınırlı kalır ve tedavileri hastane dışında yapılabilir. Ağır ataklar ise acil veya yoğun bakım tedavisi gerektirecek kadar şiddetli olup akut solunum yetmezliğine yol açabilir.

KOAH alevlenme sırasında eozinofillerin havayollarında, akciğerde ve kanda arttığını destekleyen bulgular mevcuttur [4]. KOAH alevlenmesi olan olguların bir kısmında alevlenmeler sırasında eozinofillerle beraber nötrofil ve diğer inflamatuar hücreler de artmaktadır. Balgamda eozinofilinin olması daha çok viral enfeksiyona duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir [66]. Balgamdaki veya kandaki eozinofillerin artışı ile birlikte olan alevlenmelerin, sistemik steroidlere daha iyi yanıt verebilecekleri ileri sürülmüştür [5].

Hastaneye yatan KOAH alevlenme hastalarında prognozu belirleyen en önemli faktörler ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içimine devam edilmesi altta yatan KOAH'ın ağırlığı, daha önce geçirdiği alevlenmeler, eşlik eden hastalık varlığı, Anthonisen kriterlerinin sayısı (nefes darlığında artış, balgam miktarında, pürülansında artış), sepsis varlığı, çoklu organ yetmezliği, ek hastalıkları, arter kan gazında pH ve parsiyel oksijen miktarında ki düşüklük, serum albumin düzeyi düşüklüğü olarak bildirilmiştir [67].

### 2.8.2 Alevlenmenin Etiyolojisi

KOAH'ta alevlenmelere neden olan birçok faktör vardır. Alevlenmelerin en sık nedeni solunum yolu enfeksiyonlarıdır (viral veya bakteriyel). Alevlenmelerin %78'inden fazlasında enfeksiyon saptanmaktadır [68]. Bununla beraber 2005 yılında yayınlanan alt solunum yolu enfeksiyonları kılavuzunda alevlenmelerin esas olarak viral enfeksiyonlar tarafından tetiklendiği ve en sık izole edilen virüsün rinovirüs

olduğu bildirilmiştir [2]. Viral etiyolojiyle ortaya çıkan alevlenmelerin daha şiddetli olduğu daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastaneye yatışa sebep olduğu bildirilmiştir [1]. Farklı etiyolojilerle ortaya çıkan alevlenmeler KOAH alevlenme fenotipini de belirleyici olabilir.

KOAH alevlenme sırasında hastaların en az %50'sinin alt solunum yollarında patojenik bakteri bulunduğunu göstermiştir. Ancak bu hastaların önemli bir kısmında stabil dönemde de bakteri kolonizasyonu olduğu bulunmuştur. Öte yandan bazı ataklar sırasında bakteri yükünün arttığına ve hasta için yeni bakteri türlerinin eklendiğine dair göstergeler de vardır [69]. KOAH'ta alevlenmelerin nedeni Tablo'5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. KOAH akut alevlenme nedenleri [69]

| Etken | Genellikle | Daha az sıklıkla |
|---|---|---|
| **Bakteriler** | Heamophilus influenza<br>Streptococcus pneumoniae<br>Morexella catarrhalis | Pseudomonas auroginosa |
| **Virusler** | Rhinovirus<br>Respiratory syncytial virus | İnfluenza A ve B<br>Parainfluenza<br>Coronavirus<br>Adenovirus |
| **Atipik organizmalar** | | Mycoplasma pneumonia<br>Chlamydia pneumonia |
| **Non-infektif** | Hava kirliliği (partiküller, ozon)<br>Soğuk dereceler | Pulmoner emboli<br>Konjestif kalp yetmezliği |

### 2.8.3 Alevlenmenin Fizyopatolojisi

KOAH'ta alevlenmeye neden olan bakteriyel ve viral enfeksiyonların, patogenez üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılamamıştır. KOAH'ta kronik inflamasyon sonucu gelişen mukus visikositesinde artış ve mukosiliyer klirensin bozulması alt solunum yollarında bakteriyel kolonizasyona neden olmaktadır.

Bakteriler mukus tabakasına ve bronş epitelyum hücrelerine yapışarak salgıladıkları ürünler ile aşırı mukus üretimini uyarır, siliyer vuru sıklığını azaltır, epitelyum hücrelerini hasarlar ve immun efektör hücre fonksiyonunu bozarlar.

Bakterilerin etkilerine sekonder olarak bir inflamasyon başlar, başta nötrofiller olmak üzere inflamatuar hücreler bu bölgede toplanır. İnflamutuar hücrelerden salınan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri epitel tabakasındaki hasarı daha da arttırır [70].

KOAH alevlenmelerdeki hipokseminin en önemli nedeni V/Q dengesinin bozulmasıdır. Hastanın artmış hava yolu direnci ve dinamik hiperinflasyonu yenmek için solunum iş yükü artar, dolayısıyla solunum kas yetersizliği gelişir. Hastada ağır solunum yetmezliği yoksa, hipoventilasyon gelişmediyse, V/Q dengesizliği hiperkarbi ve respiratuaar asidozun da nedenidir. Ataktaki hastalarda dakika ventilasyonu artmış olmasına rağmen hiperkapni gelişebilmektedir. Bunun nedeni solunum kas yorgunluğu ve akut solunum yetmezliğiyle açıklanmaktadır. Hiperkapni sonucu ortaya çıkan respiratuvar asidoz alevlenmelerde önemli bir prognostik faktördür. Asidoz seviyesine bakılarak, hastanın mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından değerlendirilmesi ve yakın takibi gereklidir.

### 2.8.4 Alevlenmelerin Değerlendirilmesi

KOAH atakta ilk değerlendirmede atağın şiddeti belirlenmeli, nerede ve hangi şartlarda tedavi edileceğine karar verilmelidir. KOAH atakta hasta, hastalığın ağırlığı, semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuar incelemeleri ve önceki ataklarda hastanın durumuna göre değerlendirilir. Atak şiddetini belirlemede ilk yapılması gereken hastanın detaylı öyküsünün alınıp semptomlarının sorgulanmasıdır. Fizik muayenede, hava akımı kısıtlılığı ve pulmoner hiperinflasyona ait bulgular saptanabilir. Yardımcı solunum kas kullanımı, abdominal solunum, siyanoz, hemodinamide bozulma, kor pulmonale bulguları alevlenmenin şiddetli olduğunu gösteren diğer muayene bulgularıdır.

### 2.8.5 Alevlenmelerin Tedavisi

KOAH alevlenme ile başvuran bir hastada kliniği, fizik muayene bulguları, laboratuar verileri, ve akciğer radyografisi ile değerlendirilerek hastanın tedavisi planlanmalıdır. Hastaların %80'inden fazlası bronkodilatör, kortikosteroid ve antibiyotik ile ayaktan tedavi edilebilir [69, 71, 72]. Hastane ve yoğun bakım yatış endikasyonları Tablo 6 ve 7' de belirtilmektedir.

KOAH alevlenmeler çok farklı klinik tablolarla başvurabildiklerinden GOLD 2017 hastaneye yatan hastalarda alevlenme şiddetini değerlendirirken 3 grupta toplanmasını önermiştir:

- **Solunum yetmezliği olmayan hasta:** Solunum sayısı 20-30 arası, bilinç bulanıklığı yok, yardımcı solunum kaslarını kullanmıyor, ventüri maskesinde %28-35 inspire edilen oksijen (FiO2) desteğiyle hipoksemisi düzeliyor, parsiyel karbondioksit (pCO2) miktarında artış yok.
- **Solunum yetmezliği olan hasta – hayatı tehdit edici değil:** Solunum sayısı 30'un üzerinde, bilinç bulanıklığı yok, yardımcı solunum kaslarını kullanıyor, ventüri maskesinde %35-40 FiO2 desteğiyle hipoksemisi düzeliyor, parsiyel karbondioksit (pCO2) miktarında artış veya 50-60 mmhg.
- **Hayatı tehdit edici solunum yetmezliği olan hasta**: Solunum sayısı 30'un üzerinde, bilinç bulanıklığı var, yardımcı solunum kaslarını kullanıyor, hipoksemisi oksijen desteğiyle düzelmiyor veya ventüri maskesinde %40'ın üzerinde FiO2 ihtiyacı gerekiyor, hiperkapni pCO2 miktarında artış veya 60 mmhg' nın üzerinde olması veya asidoz varlığı (pH≤7,25) [1]

Tablo:6 KOAH alevlenmede hastane yatış endikasyonları [1]

---

Konfüzyon, yüksek solunum sayısı, düşük oksijen saturasyonu, istirahat halindeki nefes darlığında artış gibi ciddi semptomlar

- Akut solunum yetmezliği
- Yeni başlangıçlı fizik muayene bulguları (siyanoz, periferik ödem)
- Başlangıç tedavisine yanıt alınamayan alevlenme
- Kalp yetmezliği yeni gelişen aritmi gibi ciddi komorbiditelerin varlığı
- Ev desteği yokluğu

---

Tablo 7. KOAH alevlenmede yoğun bakım ünitesine yatış kriterleri

| |
|---|
| Acil tedaviye yanıt alınamayan ciddi dispne |
| • Konfüzyon, laterji, koma |
| • Solunum kas yetmezliği (paradoksal diyafragma haraketi) |
| • NIMV'a rağmen ciddi/artan respiratuvar asidoz |
| • Persistan veya artan hipoksi |
| • Hemodinamik açıdan stabil olmayan hasta |

**2.8.5.1 Farmakolojik tedavi:** KOAH alevlenmede tek veya kombine olarak üç çeşit farmakolojik tedavi yaygın olarak kullanılır. Bunlar bronkodilatörler, antibiyotikler ve kortikosteroidlerdir.

1. Bronkodilatörler; randomize kontrollü çalışmada kesin kanıt olmasa da alevlenmede kısa etkili beta agonistler, kısa etkili antikolinerjiklerle birlikte veya yalnız olarak kullanılması önerilmektedir [73]. Kısa etkili bronkodilatörlerin ölçülü doz inhaler ve nebülize olarak kullanılmasının arasında $FEV_1$ düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır [74]. İntravenöz metilksantinlerin (teofilin, aminofilin) KOAH alevlenmede kullanımı önemli yan etkilerinden dolayı önerilmemektedir [75].

2. Glukokortikoidler; yapılan çalışmalarda sistemik kortikosteroid kullanımının iyileşme süresini kısalttığı, akciğer fonksiyonlarını ($FEV_1$) iyileştirdiği, oksijenizasyonu arttırdığı [76-79] , erken nüks ve tedavi başarısızlığı riskini azalttığı [80] , hastane yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir [76, 78]. GOLD 2017 rehberine göre KOAH alevlenmesinde hastalara 5 gün günde 40 mg prednizon önerilmektedir [81]. Oral ve intravenöz prednizolon benzer etkiye sahiptir [82].

3. Antibiyotik; KOAH alevlenmede enfeksiyondan sorumlu ajanlar viral veya bakteriyel olabilmektedir. Bu yüzden alevlenmelerde antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Hastalarda bakteriyel enfeksiyon düşündüren bulgular (balgam miktarı ve pürülansında artış) varlığında antibiyotik kullanımını destekleyen kanıtlar mevcuttur [83, 84]. Sonuç olarak 3 major semptomu; nefes darlığında, balgam miktarında ve balgam pürülansında artış olan hastalara, 2 major semptomu olup eğer

bu iki kardinal semptomdan bir tanesi balgam pürülansında artış ise veya mekanik ventilasyon (invaziv veya noninvaziv) ihtiyacı olan hastalara 5-7 günlük antibiyoterapi uygulanması önerilmektedir [2, 3, 85]. Antibiyotik tedavisinde akut faz reaktanları ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. CRP alevlenmelerde yükselmekle beraber viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda da artması nedeniyle antibiyotik gereksinimi değerlendirme açısından önerilmemektedir [86, 87]. Prokalsitonin bakteriyel enfeksiyonlar için daha spesifik olduğundan antibiyotik kullanım kararı açısından faydalıdır [88]. Yapılan bir çok çalışmada prokalsitonin rehberliğinde antibiyotik kullanımı, antibiyotik kullanım oranını ve antibiyotik yan etkilerini azaltmıştır [89]. Antibiyotik seçimi yapılırken temel bakteriyel direnç göz önünde bulundurularak antibiyotik ampirik olarak başlanmalıdır. Ciddi hava yolu darlığı olan [90], sık alevlenme geçiren, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan [91] hastalar hastaneye yatırılıp balgam kültürü alınmalı ve gram negatif bakterileri (pseudomonas türleri gibi), S.aureus ve dirençli H.influenza gibi bakterileri kapsayan bir ampirik antibiyotik rejimi uygulanmalıdır.

Diğer tedaviler: Diğer tedaviler hastanın klinik durumuna ve ek hastalıklarına göre verilmelidir. Hastanın komorbiditeleri tedavi edilmeli ve beslenme desteği sağlanmalı. Hastada sıvı balansı uygunsa diüretik tedavi uygulanabilir. Bol sekresyonu olan hastalarda mukolitik ajanlar kullanılabilir. Hastaneye yatırılan KOAH alevlenme hastalarında derin ven trombozu (DVT) riski yüksek [92] olduğundan DVT proflaksi tedavisi verilmelidir. Sigara kullanan hastalarda, hastalar sigaranın bırakılması için teşvik edilmelidir.

**2.8.5.2 Oksijen desteği:** Alevlenme ile başvuran KOAH'lı hastalarda önemli hastane yatış nedenlerinden biri hipoksemidir. Bu hastalarda oksijen saturasyonu %88-92 arasında olacak şekilde oksijen desteği başlanmalıdır. Oksijen desteği başlandıktan sonra sık sık arter kan gazıyla karbondioksit retansiyonu takip edilmeli, respiratuvar asidoz olmadan yeterli oksijenizasyonun sağlandığından emin olunmalıdır. Oksijen tedavisi verilirken FiO2 yüzdesinin arttırılması, akciğerlerde V/Q dengesizliğini bozarak respiratuvar asidoza neden olabilir [93]. Bu nedenle oksijen saturasyonun %88-92 arasında tutulması önerilmektedir [94]. 2010 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada solunum sıkıntısı olan KOAH'lı

hastalarda yüksek akım oksijen tedavisi verilmesinin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir [94]. Oksijen tedavisi nazal kanül, yüz maskesi ve ventüri maskeleriyle verilebilir. Standart yüz maskeleri 5-10 ml/dk akım hızında oksijen sağlarlar. Ventüri maskeleri inhale edilen gaz karışımını kontrol edebilir, solunum değişkenlerinden etkilenmeksizin sabit FiO2 sağlar. Ventüri maskeleri daha doğru ve kontrollü oksijen verdiklerinden nazal kanüle tercih edilebilirler ancak hasta uyumu daha zordur. Ağır ataklarda yeterli oksijenizasyonu sağlayabilmek için non-invaziv veya invaziv pozitif basınç desteği gerekebilir.

### 2.8.6 Alevlenmelerde Non-İnvaziv ve İnvaziv Mekanik Ventilatör Desteği

KOAH alevlenmeye bağlı solunum yetmezliğinde pozitif basınçlı ventilasyon hastanın kliniğine göre non invaziv (nazal, oronazal, tam yüz, helmet maskesi) veya invaziv (orotrakeal tüp, trakeostomi) olarak uygulanabilmektedir. Pozitif basınç solunum kaslarının dinlenmesi sonucunda kas fonksiyonlarının düzelmesini, diyafragmatik elektromiyelografi (EMG) aktivitesinin ve solunum kas işinin azalmasını sağlar. Kollabe olan alveollerin açılmasını sağlayarak V/Q dengesizliğini düzeltir. Ayrıca hava yolu daralması, mukus sekresyonu ve mukoza ödemine bağlı olarak ortaya çıkan hava hapsine sekonder oluşan oto-PEEP'i ekspiryum sonundaki basınç ile engelleyerek solunum iş yükünü daha da azaltıp, ejeksiyon fraksiyonunu arttırır. Böylelikle kalp hızı azalır, ventriküllerin iş yükü ve oksijen tüketimi azalır.

Solunum yetmezliğinin eşlik ettiği KOAH alevlenmelerinde NIMV sıkça kullanılan bir ventilasyon desteğidir. Akut solunum yetmezliğinde (ASY) başarı oranı %80-85'dir [95]. NIMV ile respiratuar asidoz düzelir solunum sayısı, nefes darlığının şiddeti, hastanede yatış süresi, entübasyon ve mortalite oranları azalır [96]. NIMV akut solunum yetmezliği, hiperkapnik respiratuvar asidozu, ciddi dispnesi, takipnesi, paradoksal solunumu ve yardımcı solunum kas kullanımı olan hastalarda kontrendikasyon yoksa uygulanabilir. NIMV kontrendikasyonları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 8. NIMV kontrendikasyonları [97]

| |
|---|
| • Kalp ve/veya solunum durması |
| • Hiperkapniye sekonder olmayan bilinç bulanıklığı |
| • Akciğer dışı organ yetmezliği (ciddi ensefalopati, şok, hemodinamiyi bozan kardiyak patoloji, ciddi üst gastrointestinal sistem kanaması) |
| • Hava yolunun korunamaması |
| • Sekresyonların atılamamsı |
| • Aspirasyon riski |
| • Üst hava yolu obstrüksiyonu |
| • Yüz cerrahisi, travması, deformitesi ya da yanığı nedeniyle maske uyumsuzluğu |

KOAH alevlenme hastalarında NIMV uygulaması tedavi başlangıç sürecinde uygulandığı gibi invaziv mekanik ventilatör uygulanan hastaların ventilatörden ayrılma aşamasında da başarıyla kullanılmaktadır. "Weaning" süresini kısaltarak mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonların azalmasını sağlar.

Bilinci açık, yeterli öksürük refleksi ve yutma fonksiyonu olan, kliniği stabil olan, maske yüz uyumu olan hastalar NIMV uygulaması için uygun hastalardır. Uygun hastalarda NIMV'un invaziv mekanik ventilasyona göre bir takım avantajları vardır;

- Konuşma, oral beslenme, öksürme devam eder
- Üst hava yollarının doğal savunma mekanizmaları devam eder.
- Hava yollarının doğal nemlendirilmesi devam eder.
- Sedasyon gereksinimi yoktur.
- Acil, servis, yoğun bakım ünitesi ve evde uygulanabilir.
- Pnömoni komplikasyonu IMV'ye göre daha düşüktür.

NIMV tedavisinin başarısı hasta uyumuna bağlıdır. Bu yüzden hastaya NIMV uygulanmadan önce hasta işlemle ilgili bilgilendirilmelidir. İlk aşamada başlık kayışları takılmadan maske yarı oturur pozisyonda maske uygulanmalıdır. Yarı

oturur pozisyon hem total akciğer kapasitesini arttırdığından hem de ventilatör ile ilişkili pnömoniyi azalttığından önemlidir. Özellikle uygulamanın ilk birkaç saatinde NIMV başarısını arttırmak için yakın gözlem şarttır. NIMV uygulaması hastanın kliniğine göre acil serviste, servislerde, 2. Düzey yoğun bakım ünitelerinde ya da yoğun bakım ünitelerinde uygulanabilir [97].

NIMV tedavisinde başarının en önemli etkenlerinden biri de maskelerdir. NIMV uygulaması nazal, oronazal, tam yüz, helmet maskeleriyle uygulanabilmektedir. Akut solunum yetmezliğinde yüz maskesinin nazal maskeye etkinlik açısından daha üstün olduğu ve dakika ventilasyonu daha fazla arttırdığı kanıtlanmıştır. Helmet maskelerinde hasta toleransı daha iyi, lokal komplikasyonlar daha azdır. Ancak etkililik açısından diğer yüz maskelerinden farkı yoktur [98].

NIMV tedavisine düşük basınçlarla (8-10 cm H2O) ile başlanıp gerekirse arttırılır. Genellikle en az 5 cm H2O PEEP desteği kullanılır. Hipoksemisi ön planda olan hastalarda PEEP değeri daha da yükseltilebilir. Hastalara oksijen saturasyonu %90'ın üzerinde olacak şekilde O2 verilmelidir. Bronkodilatör ya nebulizasyonla ya da devreye takılan bir aparat yardımıyla inhaler şekilde verilebilir. Nebulizasyon esnasında mekanik ventilasyon desteği kesilmemelidir [97].

Akut tabloda NIMV altında ilk 1-2 saat hasta yakın takip altında tutulmalı, bilinç durumu, maske, devre veya hava akımından kaynaklanabilecek sorunlar izlenmelidir. Hastanın saturasyon düzeyi takip edilmeli ve saturasyonu %90'ın üzerinde tutulmalıdır. 1-2 saat sonra hastanın arter kan gazı alınarak pH ve CO2 değerleri kontrol edilmelidir.

Solunum sayısında azalma NIMV başarısını gösteren en önemli parametredir. Yardımcı solunum kas kullanımında azalma, paradoks solunumda ve interkostal çekilmelerde düzelme NIMV başarısını gösteren diğer parametrelerdir. Laboratuvar olarak hastanın arter kan gazında hipoksemisinin, hiperkapnisinin, pH değerinin düzelmesi başarı kriteri olarak değerlendirilmektedir [97].

NIMV başarısını arttırmak için uygun hasta seçimi, uygun cihaz devre ve maske kullanılması, tedavinin uygun yerde yapılması, yakın monitorizasyon gereklidir. NIMV başarısını etkileyen faktörler Tablo 9'da gösterilmiştir.

2005 yılında yayınlanan bir çalışmada KOAH alevlenme hastalarında hastanın başvuru pH<7,25, GKS<11, APACHE II skorunun >29 , solunum sayısının ≥30/dakika olması NIMV başarısızlığı için risk faktörü olarak bulunmuştur [10].

NIMV tedavisinde en sık maske ile ilgili (rahatsızlık hissi, yüz derisinde eritem, burun sırtında ülserasyon) komplikasyonlar gelişmektedir. Pnömotoaks, hipotansiyon, aspirasyon pnömonisi gibi major kompliasyonlar nadiren gelişebilmektedir [97].

Tablo 9. Akut hastada NIMV başarısını belirleyen faktörler [99]

| |
|---|
| Ventilatör ile senkron soluyabilme |
| Dişlerin iyi durumda olması(maske uyumu) |
| Daha az hava kaçağı |
| Daha az sekresyon |
| İyi tolerans |
| Solunum sayısı < 30/dakika |
| 1-2 saat sonrası NIMV yanıtı; Solunum sayısında düşme, pH' da iyileşme, oksijenizasyonda iyileşme, $PaCO_2$'de azalma |
| Düşük APACHE II skoru (<29) |
| pH<7,30 |
| Glaskow koma skoru 15 |
| KOAH, kardiyojenik pulmoner ödem |
| Pnömoni veya ARDS olmaması |
| Hipoksemik solunum yetmezliğinde bir saat sonrasında P/F>146 olması |

Ağır KOAH alevlenmelerinde NIMV uygulanamayan veya NIMV ile başarı sağlanamayan hastalarda invaziv mekanik ventilasyon gerekebilmektedir. IMV endikasyonları Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. IMV endikasyonları [1]

| |
|---|
| • NIMV uygulanamayan veya NIMV başarısız hastalar |
| • Kardiyak veya solunumsal arrest |
| • Bilinç kapalılığı |
| • Masif aspirasyon veya devamlı kusma |
| • Sekresyon atamamak |
| • Sıvı ve vazopressörlere yanıt vermeyen ciddi hemodinamik instabilite |
| • Ciddi ventriküler veya supraventriküler aritmi |
| • Hayatı tehdit edici hipoksemisi olup NIMV tolere edemeyen hastalar |

# 3.GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1 ÇALIŞMA KURGUSU

Geriye dönük gözlemsel kohort çalışmamızda da iki yıllık süreçte acil servise başvuran akut solunum yetmezliği olan KOAH hastaları arasından NIMV uygulanan hastalar çalışmaya alınarak NIMV yanıtında periferik kanda eozinofilik endotip varlığında değerlendirildi.

## 3.2 ÇALIŞMA DÖNEMİ

01.01.2016-31.12.2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran hastalarda geriye dönük dosya ve elektronik bilgi yönetim sisteminden veri alınarak yapıldı.

## 3.3 TANIMLAR

KOAH tanısı risk faktörü ve/veya kronik öksürük, balgam ve nefes darlığı şikayetleri olan hastaların havayolu akımı kısıtlılığının spirometri ile gösterilmesi olarak tanımlanmaktadır. Spirometride postbronkodilatatör $FEV_1/FVC \leq 70$ olması KOAH tanısını koydurmaktadır.

KOAH alevlenme hastanın semptomlarında ek ilaç gereksinimine neden olan kötüleşme olarak tanımlanmaktadır.

KAOH alevlenme nedenleri: İnfeksiyon, aritmiler, kalp krizi, pnömotoraks, plörezi, pulmoner emboli kayıt edildi.

Periferal eozinofili;

1) Periferik kan eozinofildeki %2 ve üzeri cuttoff değeri alevlenme
2) KOAH'da eozinofil hücre sayısının $0.34x10^9$ hücre/L

Nötrofil/Lenfosit oranı mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile bulunur ve bu oran inflamasyon markerı olarak kullanılmaktadır [100].

## 3.4 HASTALAR

Daha önce bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından KOAH tanısı konulan (GOLD ve ulusal KOAH rehberlerine göre) spirometrede zorlu expiratuar volüm 1.

saniye ($FEV_1$) değeri beklenen değerin %70 ve altında zorlu expiratuar volüm / zorlu vital kapasite oranı ($FEV_1/FVC$) 70 ve altında olan KOAH tanısı konmuş) hastalardan seçildi [1, 101].

### 3.4.1 Dahil Edilme Kriterleri

- Geçmişte bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından KOAH tanısı almış olmak;

KOAH tanısı: Nefes darlığı, kronik öksürük , balgam çıkarma şikayetleri ve/veya risk faktörleri bulanan (sigara,mesleki maruziyet vb.) hastalarda solunum fonksiyon testinde $FEV_1/FVC \leq \%70$ olması KOAH tanısı için gereklidir.

- Acil servise KOAH alevlenme ile başvurmuş olmak

Alevlenme tanısı için; Semptomlarda ek tedavi gereksinimine neden olan kötüleşme olması.

- Hiperkapnik solunum yetmezliği: Arter kan gazında $PaCO_2$ >45mmHg ve/veya PaO2/FiO2 <300
- Yaş aralığı: 40-80 yaş arası olmak
- Acil servis başvuruda arter kan gazında pH≥7.20 olması
- Acil servis başvurusu sırasında GKS≥11 olması
- Acil serviste non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanma yapılması
- Acilde hemogram bakılmış olması
- Noninvaziv öncesi ve sonrası arter kan gazı bakılmış olması

### 3.4.2 Hariç Tutulma Kriterleri

KOAH atak tanısı olup acile başvuruda

- Akciğer kanserine bağlı nedenlerle olan solunum yetmezliği.
- Hipoksemik solunum yetmezliği (pCO2 <45 ve paO2/FiO2<300)
- Pnömoni varlığı
- İleri akciğer parankimal hasarın eşlik etmesi (bronşektazi, fibrosiz, sekel tüberküloz)
- Eozinofilik akciğer/deri hastalığı varlığı
- Romotolojik ve kollajen vasküler ek hastalık varlığı
- Streoid dışı diğer immunsuprese ajan kullanım öyküsü

- Malignite nedeniyle aktif kemoterapi-radyo terapi görüyor olmak ya da son 6 ay için kemoterapi almış olmak.
- Hemodinamisi stabil olmayan, şok eşlik eden hasta
- Metabolik asidoz eşlik etmesi pH<7.35 ve PaCO2 <45 mmHg
- Entübasyon kriterlerinin varlığı (pH<7.20, GKS <8, hemodinaminin unstabil olması, şok varlığı, respiratuar kardiak arrest)
- Maske uyumsuzluğuna neden olacak yüzde deformite kaydedilmiş olması
- Acil serviste tedavi sırasında kendi isteği ile taburcu olmak

### 3.5 TEDAVİLER

KOAH alevlenmede tek veya kombine olarak acil serviste verilen farmakolojik tedaviler bronkodilatörler, antibiyotikler ve kortikosteroid varlığı kayıt edildi.

1. Bronkodilatörler; alevlenmede kısa etkili beta agonistler, kısa etkili antikolinerjiklerle nebülize olarak kullanımı kayıt edildi.
2. Glukokortikoidler: 40 mg prednizon intravenöz uygulama kayıt edildi.
3. Antibiyotik; acil serviste başlandı ise grubu kayıt edildi. 3 major semptom varlığı kayıtlarda varsa (nefes darlığında, balgam miktarında ve balgam pürülansında artış) kayıt edildi.

### 3.6 ACİL SERVİS NIMV UYGULAMA PROTOKOLÜ

Hastanemiz acil servisinde NIMV oronazal silikon maske ile uygulanmaktadır. Başlangıçta pozitif ekspiryum sonu havayolu basıncı (PEEP) 5 $cmH_2O$ olarak uygulanır ancak hastanın arteriyel parsiyel oksijen basınca ($PaO_2$) <60 veya $SpO_2$ <%90 ise PEEP 1-2 $cmH_2O$ arttırılır. İnspiratuar pozitif havayolu basıncı (İPAP) 15 $cmH_2O$ olarak başlanır, solunum sayısı 30' un altı, tidal volum 6-8 ml/kg olacak şekilde İPAP 2-3 $cmH_2O$ arttırılır. NIMV 1-4 saat süreyle aralıklı olarak uygulanır. İlk 2 saat içinde AKG örnekleri alınır.

Noninvaziv Mekanik ventilasyon endikasyonları;

- Hiperkapnik akut solunum yetmezliği: $PaCO_2$>45 ve/veya $PaO_2/FiO_2$>300

- Hipoksik akut solunum yetmezliği: Parsiyel arterial oksijen basıncının franksiyone oksijene oranının ($PaO_2/FiO_2$) <300 ve parsiyel karbondioksit basıncının($PaCO_2$) < 45mmHg olması olarak tanımlanmaktadır.
- Hiperkapnik/Hipoksik akut solunum yetmezliği: $PaCO_2$>45mmHg ve $PaO_2/FiO_2$<30

KOAH hastalarında hiperkapnik solunum yetmezliği varlığında NIMV uygulanan hastalar kayıt edilecek.

NIMV Kontrendikasyonları;

- Solunum arresti olması ve maske takılamaması (yanık-yüz travması)
- Hemodinamik instabilite/şok
- Çoklu organ yetmezliği

NIMV rölatif kontrendikasyonları;

Medikal insitabilite (hipotansiyon şok, kontrol edilemeyen anjina ve aritmiler, kontrol edilemeyen üst gastrointestinal sistem kanamaları), ajitasyon, ankooperasyon, hava yolunu koruyamamak, yutkunamamak, sekresyonları temizleyememek, çoklu organ yetmezliği, üst havayolu ve üst gastrointestinal ameliyat öyküsü

Hiperkapnik (ve/veya hipoksemik) solunum yetmezliği olan hastalarda NIMV başarısızlığı kriterleri;

1) Solunum-kardiak arrest
2) Entübasyon
3) pH'da değişiklik olmaması

### 3.7 KAYIT EDİLEN VERİLER

Acil servis hasta kayıt dosyalarından

- Demografik özellikleri: Yaş, cinsiyet, obezite varlığı varsa beden kitle indeksi, aktif sigara içici olup olmadığı (sigara öyküsü-içiyor/bırakmış/hiç içmemiş) varsa içtiği paket yıl sigara bilgisi
- Vital bulguları: Bilinç (GKS değeri), nabız (../dk) dakika solunum sayısı, saturasyonu

- Ek hastalık: Diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, kardiyak hastalıklar (koroner arter hastalığı, aritmi, AF), hiperlipidemi, hipotiroidi
- Arter kan gazı acil başvurusunda, NIMV sonrasında (oksijen desteği L/d olarak veya FiO2 olarak) pH, PaCO2, PaO2, BE, HCO3, SaO2% hastane bilgi yönetim sisteminden kayıt edildi.
- Hemogram alt parametreleri (lökosit, lenfosit hücre ve yüzdesi, nötrofil hücre sayısı ve yüzdesi, eozinofil hücre sayısı ve yüzdesi, monosit hücre sayısı ve yüzdesi, bazofil hücre sayısı ve yüzdesi, RDW, platelet, mean platalet volüme (MPV), eritrosit, hemoglobin, hematokrit, MCV)
- Biyokimya değerleri (Kan şekeri, üre kreatinin, SGOT, SGPT), varsa C-reaktif protein
- NIMV değerleri İPAP, EPAP, solunum desteği, NIMV modu, cihazın adı (varsa), oksijen desteği uygulanan maske tipi (total yüz maskesi, oro-nazal maske), uygulama süresi

### 3.8 HESAPLAMALAR

Eozinofil hücre sayısı $0.34x10^9$ hücre/L ye göre ve periferik kanda %2 ve üzeri olarak hasta verileri dikotom olarak gruplandı. ROC-AUC eğrisi ile periferik kanda eozinofil hücre ve yüzdesi olarak NIMV başarılı olan ve olmayan hastalarda hesaplandı.

- **Nötrofil/lenfosit oranı (NLO)**: Mutlak nötrofil hücre sayısı/mutlak lenfosit hücre sayısı
- **Platelet/lenfosit oranı (PLO):** Mutlak platelet sayısı/mutlak lenfosit hücre sayısı
- **Platelet/MPV (PLT/MPV):** Mutlak platelet sayısı/ortalama platalet volüm

### 3.9 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastaların demografik özelliklerinden yaş, AKG, hemogram ve biyokimya değerlerinden sürekli sayı değerleri düzgün dağılım gösteriyorsa NIMV başarılı ve NIMV başarısız grup “Student T testi ile ortalama ve standard sapma (SD) olarak,

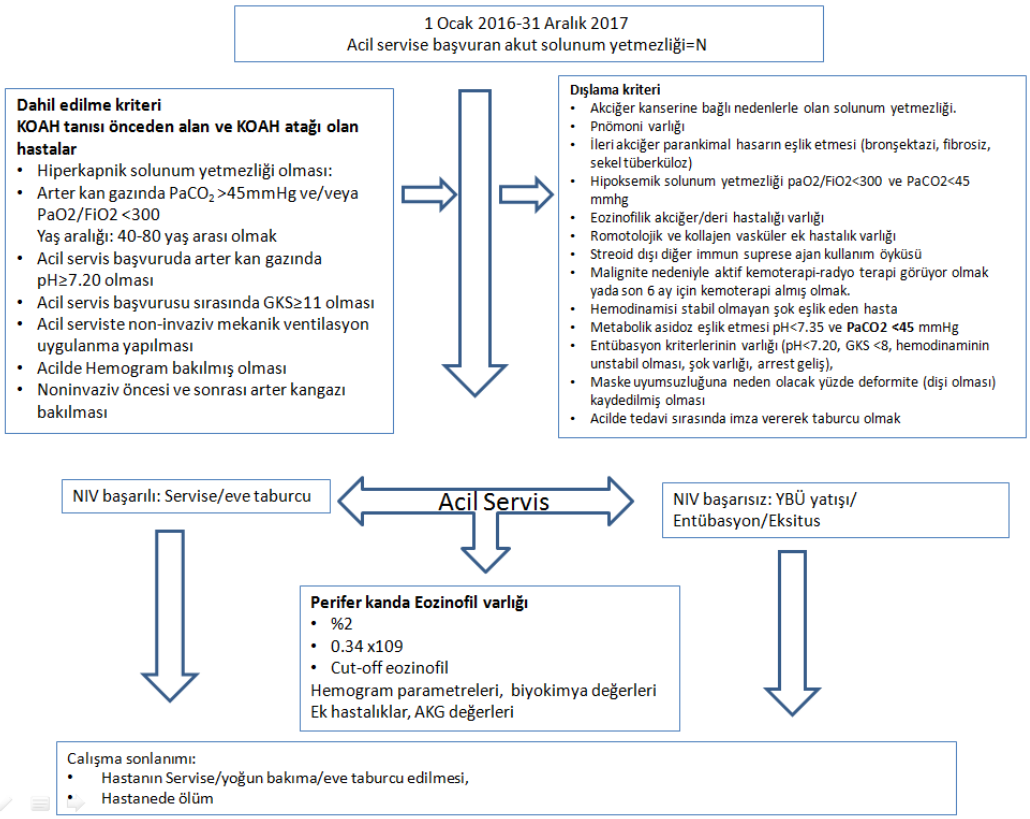
düzgün dağılım göstermiyorsa Mann-Withney U Testi ve ortanca-çeyrekler arası oran (ÇAO, %25-%75) olarak belirtilerek karşılaştırıldı. Cinsiyet, eozinofil grupları gibi dikotom değerler KiKare testi ile karşılaştırıldı. NIMV başarısına göre Eozinofil hücre ve % değerleri Reciever operator characteristics curve (ROC Curve) ile analiz edilerek eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanarak cut-off değerleri hesaplandı.

### 3.10 ETİK KURUL ONAYI

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 18.01.2018 Tarih ve 116.2017.033 Protokol kodlu kararı ile onay alındı.

# BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servise 01.01.2016-31.12.2017 tarihleri arasında başvurup NIMV uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. NIMV uygulanan 2635 hastadan çalışmaya kabul kriterlerini karşılayan KOAH tanılı 1142 olgu alındı. Çalışmanın akış şeması şekil 5'te gösterilmiştir.




Şekil 5: Akış Şeması

Çalışmaya dahil edilen 1142 hastanın 816'sı (% 71) erkek olguların yaş ortalaması 66 (40-80) yıl idi. Hastaların 932'si (%81.6) NIMV başarılı grupta iken, 210 (%18.4) hasta NIMV başarısız gruptaydı. (Tablo 11)

Tablo 11: NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastaların sayı ve oranı

| NIMV Başarılı | NIMV başarısız |
|---|---|
| Servise yatan, Acil servisten taburcu edilen | Yoğun bakım ünitesine yatan, Acil Serviste entübe edilip IMV uygulanan, ex olan |
| 932 (%81.6) | 210 (%18.4) |

NIMV uygulanan hastaların eşlik eden ek hastalıkları incelendi. NIMV başarılı ve başarısız gruptan en sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (n=468), kalp yetmezliği (n=302) ve diyabetes mellitus (n=291) idi. Her iki gruptaki olguların ek hastalıkları Tablo 12'da özetlenmiştir. NIMV başarılı hastalarla, NIMV başarısız hastalar kıyaslandığında aritmi dışında diğer ek hastalıklarda anlamlı bir fark tespit edilmedi. NIMV başarılı hastaların 43'üne (%4.6) aritmi eşlik ederken NIMV başarısız grupta bu sayı 2 (%1) idi. (Tablo 12)

Tablo 12: NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalarda ek hastalıklar

| **Ek Hastalıklar** | NIMV BAŞARILI n | NIMV BAŞARILI % | NIMV BAŞARISIZ n | NIMV BAŞARISIZ % | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Hipertansiyon | 374 | 40.1% | 94 | 44.8% | 0.22 |
| Diyabet | 234 | 25.1% | 57 | 27.1% | 0.54 |
| Kronik böbrek yetmezliği | 21 | 2.3% | 9 | 4.3% | 0.10 |
| Kalp yetmezliği | 243 | 26.1% | 59 | 28.1% | 0.55 |
| Bronşektazi | 22 | 2.4% | 8 | 3.8% | 0.24 |
| Pulmoner emboli | 5 | 0.5% | 0 | 0.0% | 0.29 |
| Koroner arter hastalığı | 74 | 7.9% | 13 | 6.2% | 0.39 |
| Atrial fibrilasyon | 12 | 1.3% | 1 | 0.5% | 0.32 |
| Obstruktif uyku apnesi | 6 | 0.6% | 3 | 1.4% | 0.25 |
| Aritmi | 43 | 4.6% | 2 | 1.0% | **0.014** |
| Hiperlipidemi | 5 | 0.5% | 1 | 0.5% | 0.91 |
| Bening prostat hiperplazisi | 28 | 3.0% | 4 | 1.9% | 0.38 |
| Hipotiroidi | 3 | 0.3% | 3 | 1.4% | 0.77 |
| Beyin dammar hastalığı | 10 | 1.1% | 4 | 1.9% | 0.32 |
| Alzheirmer | 4 | 0.4% | 0 | 0.0% | 0.34 |
| Depresyon-Psikoz | 4 | 0.4% | 2 | 1.0% | 0.34 |
| Epilepsi | 3 | 0.3% | 0 | 0.0% | 0.41 |
| Tüberküloz hikayesi | 15 | 1.6% | 9 | 4.3% | **0.015** |
| Karaciğer Sirozu | 1 | 0.1% | 0 | 0.0% | 0.64 |
| Parkinson | 11 | 1.2% | 5 | 2.4% | 0.18 |
| Pulmoner hipertansiyon | 1 | 0.1% | 1 | 0.5% | 0.25 |

NIMV uygulanan hastaların yaş, Glaskow koma sklası, vital bulguları (tansiyon, nabız, ateş, solunum sayısı) incelendi. NIMV başarılı ve NIMV başarısız hasta grupları arasında bu parametreler açısından anlamlı farklılık görülmedi. (Tablo 13)

Tablo 13: NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalarda yaş, glaskow koma skalası, vital bulgular

| | NIMV Başarılı | | | NIMV Başarısız | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Valid N | Mean | SD | Valid N | Mean | SD | P* değeri |
| Yaş | 932 | 66 | 9 | 210 | 67 | 9 | 0.33 |
| GKS | 312 | 14.9 | 0.3 | 53 | 14.6 | 1.2 | 0.038 |
| Sistol | 900 | 143 | 14 | 207 | 141 | 15 | 0.068 |
| Diyastol | 872 | 80 | 14 | 201 | 79 | 18 | 0.55 |
| Nabız | 895 | 104 | 19 | 205 | 105 | 18 | 0.62 |
| Ateş | 891 | 36.3 | 0.5 | 205 | 36.3 | 0.5 | 0.42 |
| Sol. S. | 876 | 22 | 5 | 201 | 21 | 5 | 0.92 |
| Student t testi kullanıldı | | | | | | | |
| GKS: Glaskow koma skalası<br>Sol. S.: Solunum sayısı | | | | | | | |

NIMV uygulanan hastaların inspiratuar ve ekspiratuar pozitif basınç değerleri incelendi, her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Tablo 14'de NIMV basınç değerleri gösterilmiştir.

Tablo 14: NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalarda NIMV basınçları

| | NIMV Başarılı | | | | | NIMV Başarısız | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | Ortanca | 25% | 75% | SD | Mean | Ortanca | 25% | 75% | SD | p |
| İPAP1* | 24 | 24 | 20 | 26 | 4 | 24 | 25 | 22 | 26 | 3 | 0.004 |
| EPAP1 | 5 | 5 | 5 | 6 | 1 | 5 | 5 | 5 | 5 | 1 | 0.78 |
| İPAP2* | 26 | 27 | 24 | 29 | 3 | 28 | 30 | 27 | 30 | 3 | 0.011 |
| EPAP2 | 6 | 5 | 5 | 6 | 1 | 6 | 6 | 5 | 6 | 1 | 0.09 |

Not: * işaretli değerleri için Mann Whiteney U, diğerleri için Student T testi kullanıldı.
NIMV: Non-invaziv mekanik ventilatör
İPAP: İnspiratuar pozitif havayolu basıncı
EPAP: Ekspiratuar pozitif havayolu basıncı

Çalışmamızda hastalara uygulanan NIMV süreleri karşılaştırıldı. NIMV başarılı hastalarda daha uzun süre NIMV uygulandığı tespit edildi. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Tablo 15)

Tablo 15: NIMV uygulama süreleri

| | NIMV Başarılı | | | | | | NIMV Başarısız | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Mean | Ortanca | 25% | 75% | SD | N | Mean | Ortanca | 25% | 75% | SD | p |
| NIV / DK | 932 | 171 | 123 | 92 | 198 | 136 | 210 | 145 | 109 | 79 | 174 | 113 | **0.001** |

Hastaların biyokimya değerleri incelendiğinde NIMV başarısız hastalarda glukoz, üre, kreatinin ve potasyum değerlerinin NIMV başarılı hastalardan istatisiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi. SGOT, SGPT, albumin, kalsiyum , sodyum ve total protein açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 16)

Tablo 16: NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalarda biyokimya değerleri

| | NIMV Başarılı | | | | | | NIMV Başarısız | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Mean | ortanca | 25% | 75% | SD | N | Mean | ortanca | 25% | 75% | SD | p |
| Glukoz mg/dL | 901 | 151 | 130 | 111 | 168 | 68 | 206 | 157 | 142 | 122 | 178 | 55 | **<0.001** |
| Üre mg/dL | 904 | 42 | 37 | 29 | 48 | 21 | 207 | 55 | 46 | 32 | 73 | 32 | **<0.001** |
| Kreatin mg/dL | 902 | 0.82 | 0.74 | 0.60 | 0.92 | 0.4 | 207 | 0.98 | 0.83 | 0.61 | 1.23 | 0.5 | **<0.001** |
| SGOT U/L | 884 | 32 | 25 | 18 | 35 | 29 | 205 | 51 | 27 | 19 | 40 | 164 | 0.057 |
| SGPT U/L | 837 | 22 | 16 | 11 | 23 | 24 | 187 | 40 | 18 | 13 | 26 | 160 | 0.005 |
| Albumin mg/dL | 891 | 3.7 | 3.8 | 3.5 | 4.0 | 0.4 | 203 | 3.7 | 3.7 | 3.5 | 4.0 | 0.4 | 0.22 |
| Kalsiyum mg/dL | 894 | 8.9 | 9.0 | 8.6 | 9.3 | 0.6 | 203 | 8.9 | 8.8 | 8.4 | 9.3 | 0.7 | 0.054 |
| Sodyum Mmol/L | 879 | 137 | 138 | 135 | 140 | 5 | 203 | 137 | 138 | 134 | 141 | 5 | 0.73 |
| Potasyum Mmol/L | 807 | 4.7 | 4.7 | 4.3 | 5.0 | 0.6 | 185 | 4.9 | 4.9 | 4.5 | 5.2 | 0.6 | **<0.001** |
| Protein Mmol/L | 236 | 6.9 | 6.9 | 6.4 | 7.3 | 0.7 | 47 | 6.9 | 6.9 | 6.5 | 7.3 | 0.7 | 0.92 |

Not: Mann whitney U testi uygulandı
SGOT:Aspartat amino transferaz
SGPT:Alanin amino transferaz

Çalışmaya dahil edilen hastaların hemogram değerleri, CRP, Nötrofil lenfosit oranı (NLO), Platelet lenfosit oranı (PLO), PLT/MPV (Platelet/Ortalama platelet volümü) değerleri incelendi. NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalarda RDW, eozinofil sayı ve eozinofil yüzdesinde anlamlı farklılık tespit edildi. (Tablo 17)

Tablo 17: Hastalarda hemogram, CRP, NLO, PLO, PLT/MPV değerleri

| | NIMV Başarılı | | | | | NIMV Başarısız | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | Ortanca | %25 | %75 | SD | Mean | Ortanca | %25 | %75 | SD | p |
| WBC $10^3$/uL * | 11.13 | 10.21 | 8.33 | 12.95 | 4.15 | 11.08 | 9.90 | 8.20 | 12.90 | 5.04 | 0.33 |
| RBC $10^3$/uL | 4.9 | 4.9 | 4.4 | 5.4 | 0.7 | 4.9 | 4.9 | 4.3 | 5.5 | .9 | 0.91 |
| HGB gr/dl | 13.4 | 13.5 | 11.9 | 15.0 | 2.1 | 13.4 | 13.4 | 11.9 | 15.3 | 2.4 | 0.99 |
| HCT % | 42.2 | 42.4 | 37.6 | 46.1 | 6.3 | 42.7 | 42.8 | 37.4 | 48.7 | 7.5 | 0.36 |
| MCV fl | 86 | 86 | 82 | 91 | 7 | 87 | 88 | 82 | 91 | 8 | 0.041 |
| RDW_SD % * | 50.97 | 49.90 | 46.16 | 53.80 | 7.73 | 52.34 | 51.60 | 47.69 | 56.40 | 6.52 | **<0.001** |
| RDW_CV % * | 16.72 | 16.10 | 14.80 | 17.90 | 2.74 | 16.98 | 16.40 | 15.20 | 18.20 | 2.54 | 0.036 |
| PLT $10^3$/uL * | 268 | 252 | 206 | 309 | 97 | 253 | 241 | 192 | 304 | 99 | 0.035 |
| MPV fl * | 8.3 | 8.2 | 7.6 | 8.9 | 1.0 | 8.5 | 8.4 | 7.7 | 9.2 | 1.1 | 0.012 |
| PDW % * | 17.46 | 17.35 | 16.90 | 17.90 | 0.73 | 17.46 | 17.40 | 16.91 | 17.97 | 0.76 | 0.95 |
| LY $10^3$/uL * | 1.62 | 1.50 | 1.00 | 2.01 | 0.83 | 1.58 | 1.30 | 0.90 | 1.96 | 1.16 | 0.017 |
| LY% * | 15.79 | 14.90 | 9.87 | 20.80 | 8.06 | 15.04 | 13.06 | 9.20 | 19.40 | 8.60 | 0.11 |
| MO $10^3$/uL * | .78 | 0.70 | 0.50 | 1.00 | 0.41 | 0.91 | 0.70 | 0.50 | 0.97 | 1.91 | 0.72 |
| MO% * | 7.40 | 7.20 | 5.29 | 9.10 | 3.77 | 7.75 | 7.05 | 5.30 | 9.20 | 6.15 | 0.89 |
| EOS% * | 1.79 | 1.20 | 0.30 | 2.50 | 2.18 | 1.50 | 0.70 | 0.13 | 1.90 | 1.95 | **0.006** |
| EOS $10^3$/uL * | 0.17 | 0.1 | 0.00 | 0.20 | 0.22 | 0.14 | 0.10 | 0.00 | 0.20 | 0.21 | **0.002** |
| BASO $10^3$/uL * | 0.13 | 0.1 | 0.00 | 0.10 | 0.39 | 0.18 | 0.10 | 0.00 | 0.13 | 0.58 | 0.20 |
| BASO % * | 1.22 | 0.57 | 0.30 | 1.16 | 3.07 | 1.76 | 0.60 | .40 | 1.30 | 5.57 | 0.12 |
| NEU % * | 73.79 | 74.40 | 66.60 | 81.90 | 11.32 | 73.95 | 74.85 | 67.40 | 83.20 | 13.18 | 0.34 |
| NEU $10^3$/uL * | 8.42 | 7.40 | 5.60 | 10.20 | 4.03 | 8.27 | 7.17 | 5.40 | 10.10 | 4.42 | 0.32 |
| NLO1 % * | 7.26 | 4.93 | 3.24 | 8.22 | 7.28 | 7.68 | 5.61 | 3.58 | 9.14 | 6.83 | 0.16 |
| PLO % * | 214.23 | 169.84 | 116.15 | 257.3 | 159.49 | 227.31 | 178.34 | 119.41 | 268.03 | 175.01 | 0.40 |
| PLT/MPV % * | 33.44 | 30.76 | 24.16 | 39.87 | 14.46 | 31.03 | 29.00 | 20.75 | 37.59 | 15.11 | 0.011 |
| CRP * | 22.0 | 10.1 | 3.3 | 20.4 | 25.1 | 18.5 | 18.4 | 5.0 | 27.1 | 15.0 | 0.78 |

Not: * işaretli olan değerler için Mann Whitney U. diğerleri için Student T Testi kullanıldı

WBC: Beyaz kan hücresi RBC: Kırmızı kan hücresi HGB:hemoglobin HCT: hemotokrit MCV: ortalama kırmızı kan volümü RDW: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği PLT: Platelet MPV:ortamla platelet volümü PDW:Trombosit dağılım genişliği LY: Lenfosit MO: Monosit EOS:Eozinofil BASO: Bazofil NEU: Nötrofil NLO: Nötrofil lenfosit oranı CRP:C-Reaktif protein

Çalışmaya alınan hastaların NIMV uygulaması öncesi, NIMV uygulaması sonrası alınan ilk ve son kan gazı değerleri incelendi, iki grup arasında pH ve pCO2 değerlerinde anlamlı farklılık tespit edildi. NIMV başarısız gruptaki hastalardan alınan ilk arter kan gazında ortalama pH değeri 7.30 iken NIMV başarılı grupta alınan ilk arter kan gazında ortalama pH değeri 7.33 idi. NIMV uygulaması sonrası alınan arter kan gazında NIMV başarılı ve NIMV başarısız hasta gruplarında sırasıyla ortalama pH değerleri 7.37 ve 7.31 idi. NIMV uygulaması sonrası alınan kan gazlarında ortalama PaCO2 değerleri NIMV başarılı hastalarda 58 iken NIMV başarısız hastalarda 69 olarak bulundu. (Tablo 18)

Tablo 18: NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalarda arter kan gazı değerleri

| | NIMV Başarılı | | | | | | NIMV Başarısız | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Mean | Ortanca | 25 | 75 | SD | N | Mean | Ortanca | 25 | 75 | SD | p |
| İlk AKG | | | | | | | | | | | | | |
| Ph | 932 | 7.33 | 7.33 | 7.30 | 7.35 | 0.04 | 210 | 7.30 | 7.30 | 7.27 | 7.33 | .05 | **<0.001** |
| pO2 mmHg * | 932 | 80 | 70 | 50 | 98 | 43 | 210 | 77 | 64 | 44 | 92 | 47 | 0.054 |
| pCO2 mmHg | 932 | 65 | 64 | 58 | 71 | 10 | 210 | 70 | 70 | 61 | 78 | 12 | **<0.001** |
| cBase(B) Mmol/L | 856 | 5.4 | 5.3 | 2.5 | 7.9 | 4.4 | 192 | 4.7 | 4.7 | 1.3 | 8.0 | 4.9 | 0.11 |
| cBase(Ecf)c | 932 | 7.4 | 7.3 | 4.1 | 10.3 | 4.8 | 210 | 7.4 | 7.4 | 3.5 | 11.1 | 5.6 | 0.99 |
| sO2 % * | 932 | 86 | 92 | 82 | 97 | 15 | 210 | 84 | 89 | 74 | 97 | 15 | 0.032 |
| Hct % | 932 | 43.9 | 43.8 | 39.0 | 48.6 | 7.2 | 210 | 44.4 | 44.9 | 39.2 | 50.1 | 8.0 | 0.42 |
| ctHb g/dL | 932 | 14.3 | 14.3 | 12.7 | 15.9 | 2.4 | 210 | 14.5 | 14.7 | 12.7 | 16.4 | 2.7 | 0.42 |
| cHco3(P) Mmol/L | 931 | 33.2 | 33.2 | 29.6 | 36.2 | 5.1 | 210 | 33.4 | 33.5 | 29.3 | 36.7 | 5.8 | 0.55 |
| Kontrol AKG | | | | | | | | | | | | | |
| pH | 932 | 7.37 | 7.37 | 7.34 | 7.40 | 0.05 | 210 | 7.31 | 7.31 | 7.28 | 7.35 | .06 | **<0.001** |
| pO2 mmHg * | 932 | 89 | 71 | 55 | 103 | 56 | 210 | 87 | 74 | 59 | 101 | 44 | 0.27 |
| pCO2 mmHg | 931 | 58 | 58 | 51 | 65 | 11 | 210 | 69 | 68 | 60 | 78 | 14 | **<0.001** |
| cBase(B) Mmol/L | 854 | 6.0 | 6.0 | 3.2 | 8.5 | 4.4 | 193 | 5.1 | 5.0 | 1.6 | 8.6 | 5.0 | 0.014 |
| cBase(Ecf)c | 932 | 7.5 | 7.5 | 4.2 | 10.3 | 4.9 | 210 | 7.6 | 7.3 | 3.5 | 11.7 | 5.6 | 0.73 |
| sO2 % * | 932 | 91 | 94 | 88 | 98 | 10 | 210 | 90 | 93 | 88 | 97 | 11 | 0.74 |
| Hct % | 932 | 42.8 | 42.8 | 37.9 | 47.9 | 7.3 | 210 | 43.4 | 43.6 | 38.1 | 49.7 | 7.8 | 0.24 |
| ctHb g/dL | 932 | 13.9 | 13.9 | 12.3 | 15.6 | 2.4 | 210 | 14.2 | 14.2 | 12.4 | 16.3 | 2.6 | 0.24 |
| cHco3(P) Mmol/L | 932 | 32.7 | 32.7 | 29.2 | 36.0 | 5.2 | 210 | 33.7 | 33.5 | 29.5 | 38.1 | 5.9 | 0.026 |
| Son AKG | | | | | | | | | | | | | |
| pH | 380 | 7.37 | 7.37 | 7.34 | 7.39 | 0.05 | 97 | 7.31 | 7.31 | 7.28 | 7.35 | .06 | **<0.001** |
| pO2 mmHg * | 380 | 79 | 67 | 56 | 91 | 41 | 97 | 96 | 74 | 61 | 102 | 74 | 0.031 |
| pCO2 mmHg | 380 | 59 | 58 | 53 | 65 | 10 | 97 | 66 | 66 | 57 | 72 | 12 | **<0.001** |
| cBase(B) Mmol/L | 359 | 6.3 | 6.2 | 3.4 | 8.7 | 4.4 | 90 | 4.1 | 4.1 | .5 | 7.0 | 4.4 | **<0.001** |
| cBase(Ecf)c | 380 | 7.8 | 7.5 | 4.7 | 10.6 | 4.8 | 97 | 6.4 | 6.2 | 2.5 | 9.7 | 4.7 | 0.010 |
| sO2 % * | 380 | 90 | 93 | 88 | 97 | 11 | 97 | 91 | 94 | 90 | 97 | 11 | 0.24 |
| Hct % | 380 | 43.4 | 43.5 | 38.7 | 48.0 | 7.0 | 97 | 44.0 | 43.5 | 37.5 | 49.4 | 8.5 | 0.55 |
| ctHb g/dL | 380 | 14.1 | 14.2 | 12.6 | 15.7 | 2.3 | 97 | 14.3 | 14.2 | 12.2 | 16.1 | 2.8 | 0.55 |
| cHco3(P) Mmol/L | 380 | 33.0 | 32.7 | 29.6 | 35.9 | 5.1 | 97 | 32.4 | 32.1 | 28.8 | 36.2 | 4.9 | 0.24 |

Not: * işareti olan değerler Mann whitney U diğerlerinde Student-t testi uygulanmıştır.

AKG: Arter kan gazı pO2: Parsiyel oksijen basıncı pCO2:Parsiyel karbondioksit basıncı Base(b)c: Baz açığı sO2: satürasyon Hct: hematokrit Hb: hemoglobin cHCO3: Bikarbonat

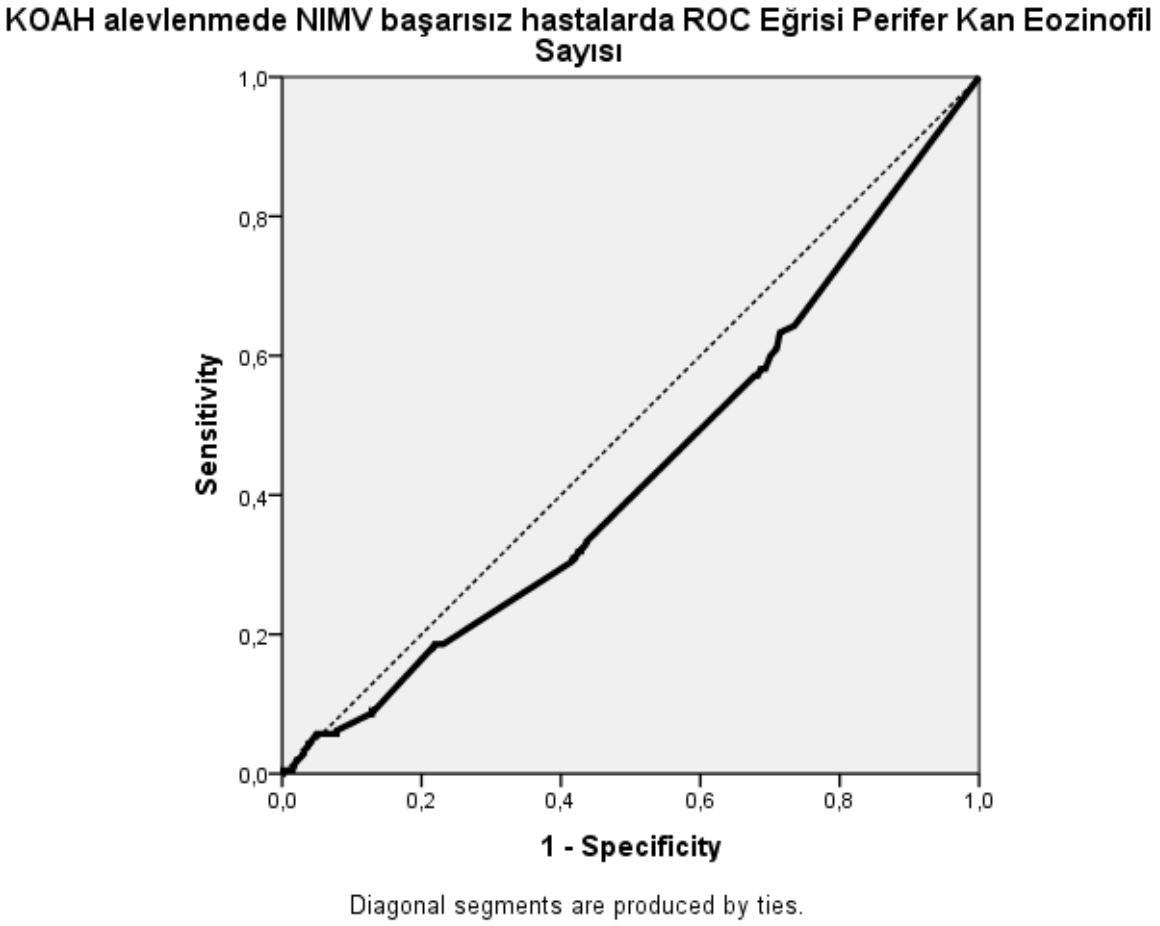
Çalışmaya alınan hastalardan NIMV başarısız hastaların %55.7 sinde alınan ilk kan gazında pH<7.30 iken PaCO2 ≥70 olarak tespit edildi. NIMV başarılı hastaların %27 sinde alınan ilk arter kan gazında pH<7.30 ve %30 unda PaCO2 ≥70 olarak bulundu. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 70 yaş ve üzerinde hasta oranları NIMV başarılı hastalarda %40.7 olarak NIMV başarısız hastalarda %44.3 olarak bulundu. 70 yaş ve üzeri olmanın NIMV başarısına istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı tespit edildi. (Tablo 19)

Tablo 19: NIMV uygulanan hastalarda ph<7.30, PaCO2≥70, 70 yaş ve üzeri olan hastaların NIMV başarılı ve NIMV başarısız hastalar içindeki sayı ve oranları

| | NIMV Başarılı | | NIMV Başarısız | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Count | Column N % | Count | Column N % | p |
| pH<7.30 | 252 | 27.0% | 117 | 55.7% | **<0.001** |
| CO2 >=70 | 280 | 30.0% | 107 | 51.0% | **<0.001** |
| Yaş >=70 | 379 | 40.7% | 93 | 44.3% | 0.34 |

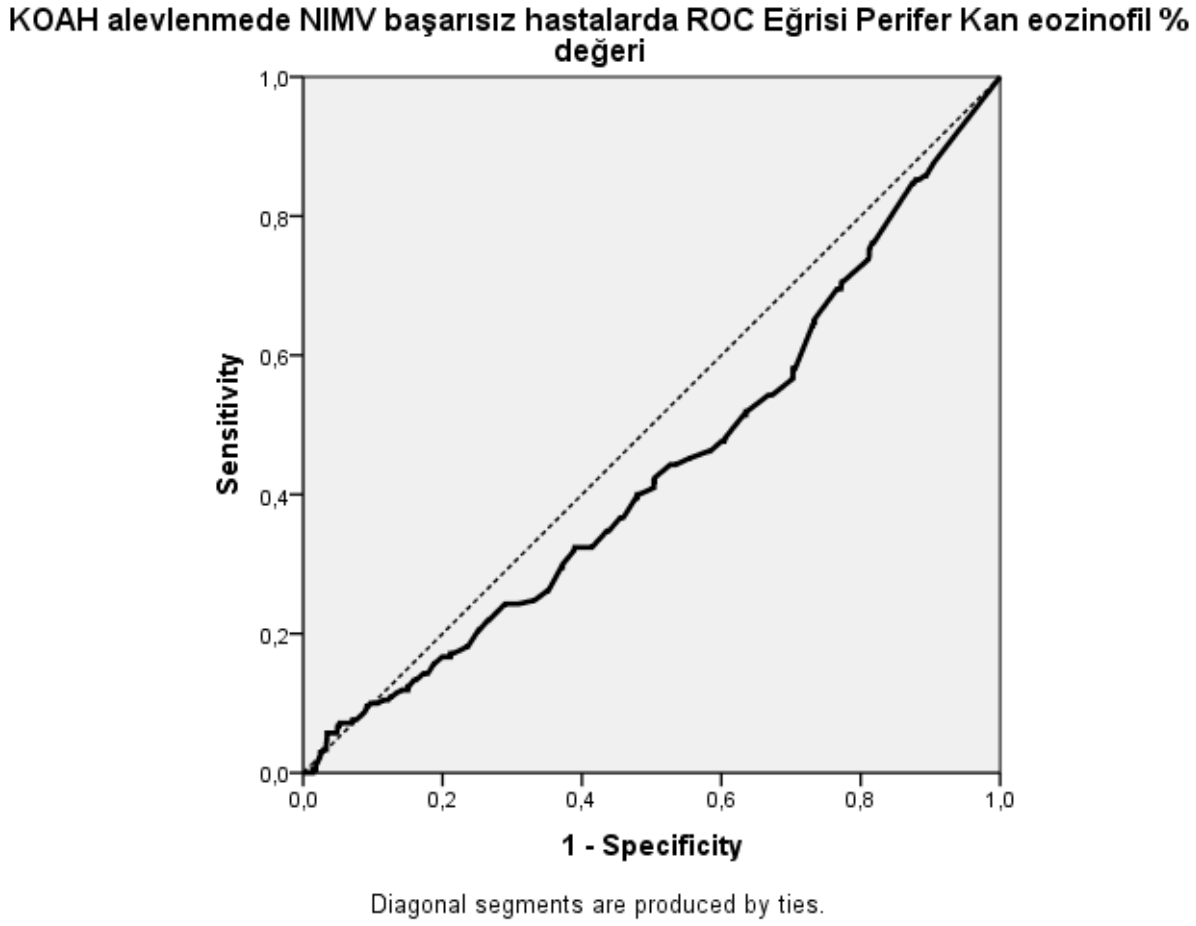
Eozinofil oranı ve mutlak eozinofil sayısının NIMV başarısına etkisini değerlendirmek amacıyla NIMV başarısız hastalardaki mutlak kan eozinofil sayısı ve eozinofil oranlarları için ROC eğrisi analizi yapıldı.

Mutlak eozinofil sayısı 0,10 hücre x$10^9$ iken ROC AUC: 0.44, (CI 0.39-0.48), p<0.003 ve sensitivite %44, spesifisite %55 olarak bulunmuştur. Bu hasta grubunda eozinofil. 0. 34 hücre x $10^9$ için sensitivite %9 spesifite % 87 olarak bulundu (Şekil 6).




Şekil 6: NIMV başarısız hastalarda periferik kan mutlak eozinofil sayısı ROC eğrisi

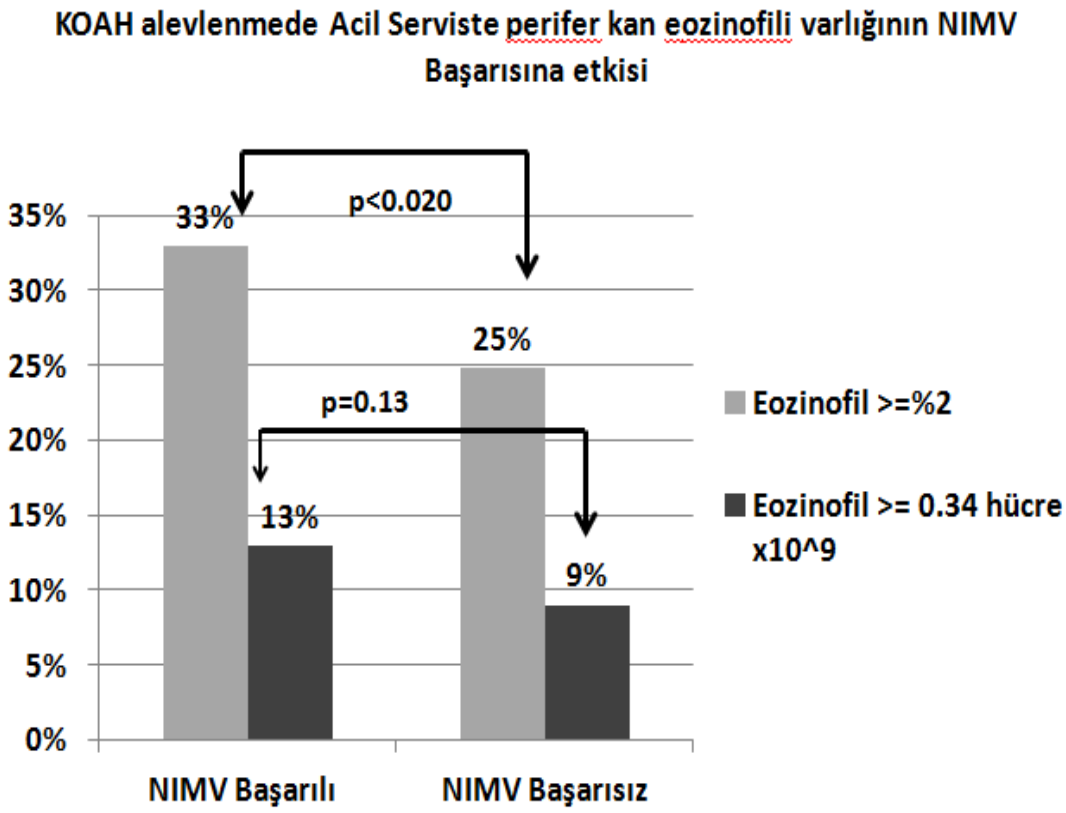
NIMV başarısız hasta grubunda yapılan periferik kan eozinofil yüzde değeri için yapılan ROC eğrisi analizinde bu hasta grubunda %1 eozinofil için sensitivite %44, spesifisite % 47 (AUC ROC eğrisi: 0.44 (CI: 0.40-0.48), p<0.006 olarak bulundu. %2 Eozinofil değerini cut-off değeri olarak alındığında sensitivite %24, spesifite %61 olarak bulundu. (Şekil 7)




Şekil 7: NIMV başarısız hastalarda periferik kan eozinofil yüzdesi ROC eğrisi

Eozinofil yüzde değerinin NIMV başarısına etkisi incelendiğinde; NIMV başarılı hastaların %33'ünün (308) eozinofil yüzdesi 2 ve üzerinde iken NIMV başarısız hastalarda bu oran %24.8 (52) olarak bulundu ve bu durum istatiksel olarak anlamlı idi. ($p<0,05$).

Mutlak Eozinofil sayısının NIMV başarısı incelendiğinde; NIMV başarılı hastaların %12.9'unda (120) periferik kan mutlak eozinofil sayısı $0.34x10^9$ hücre/L ve üzerinde iken NIMV başarısız hastalarda bu oran %9 (19) olarak bulundu. İstatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. ($p>0.05$) (Şekil 8)




Şekil 8: KOAH alevlenmede periferik kan eozinofili varlığının NIMV başarısına etkisi

Çalışmamızda tüm veriler üzerinde yapılan koşullu regresyon analizinde; periferik kan eozinofil yüzdesi, trombosit sayısı, pH , PaCO2 değerlerinin ve eşlik eden aritmi hastalığının NIMV başarısı üzerine etkili olduğu tespit edildi.

Periferik kan eozinofil oranın %2 ve üzerinde olan hastalarda NIMV başarısızlığı %31 daha az gözlendi. Trombosit sayısının 100.000'inin altında olan hastalarda NIMV başarısızlığı 3.2 kat daha fazla gözlenirken Hastanın acil servise başvurusu sırasında alınan arter kan gazında pH değerinin 7.30 ve altında olması NIMV başarısızlığını 2.84 kat PaCO2 değerinin 70 ve üzerinde olması ise 1.71 kat arttırdığı saptandı. (Tablo 20)

Tablo 20: NIMV uygulanan hasta hastalarda koşullu regresyon analizi

| | Odd Risk | 95% C.I.for EXP(B) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Lower | Upper | P |
| %2 Eozinofil varlığı | 0.69 | 0.48 | 0.99 | **0.043** |
| Aritmi var ise | 0.21 | 0.05 | 0.91 | **0.036** |
| PLT <=100.000 /ml | 3.20 | 1.12 | 9.16 | **0.030** |
| pH <= 7.30 ise | 2.84 | 2.04 | 3.95 | **0.000** |
| PaCO2 >= 70mmHg ise | 1.71 | 1.23 | 2.39 | **0.001** |

# TARTIŞMA

Bu çalışmada KOAH alevlenmede periferik kan eozinofil oranı %2 ve üzerinde olması kabul edildi; NIMV başarılı hastalarda eozinofilik endotip oranı %33, NIMV başarısız hastalarda % 25 olduğu gösterildi. KOAH alevlenmede Trombosit sayısının 100.000'inin altında olması, acil servise başvurusu sırasında alınan arter kan gazında pH değerinin 7.30 ve altında ve PaCO2 değerinin 70 ve üzerinde olması NIMV başarısızlığını sırasıyla 3.20, 2.84 ve 1.71 kat arttırdığı saptandı.

Osadnik ve Arkadaşlarının KOAH alevlenmesine bağlı akut hiperkapnik solunum yetmezliğinin yönetiminde non-invaziv ventilasyon kullanımını değerlendiren yakın tarihli 17 randomize kontrollü çalışmayı içeren sistematik Cochrane Veritabanı kaynaklı review çalışması 1264 olguyu içermekte olup olguların çoğu erkek ve yaş ortalaması 66 bulunmuş. Bizim sonuçlarımızda da olguların çoğunluğunu erkekler oluştururken yaş ortalaması da Osadnik ve Arkadaşlarının çalışmasına benzer bulunmuştur [102].

GOLD 2017'de KOAH'a en sık eşlik eden hastalıklar kardiyovasküler hastalıklar olarak belirtilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar içinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı kalp yetmezliği, aritmiler ve periferik damar hastalıkları bu grupta en sık görülen ve KOAH'ın prognozunu en çok etkileyen komorbiditeler olarak bildirilmiştir [1, 103-105] . Bunların dışında osteoporoz, anksiyete, depresyon, akciğer kanseri, diyabet, bronşiektazi ve uyku bozuklukları KOAH'la beraber gözlenen hastalıklardır [1]. 2008 yılında yayınlanan ve GOLD 2017'ye kaynak olan Mannino ve Arkadaşlarının 20.000 KOAH'lı hastada yaptığı çalışmada hipertansiyon oranı %40, diyabet oranı %12 ve diğer kardiyovasküler hastalıkların oranı %15 olarak bildirilmektedir [106]. Çalışmamızda da GOLD 2017 ve Mannino ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak KOAH'a en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon iken diğer kardiyovasküler hastalıkların oranı da yüksek bulundu. Fakat KOAH'a eşlik eden diyabet oranı Mannino ve Arkadaşlarının çalışmasından daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun Türkiye'deki diyabet prevelansının dünya ortalamasından daha yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Eşlik eden hastalıkların NIMV başarısı üzerine etkisine bakıldığında NIMV başarılı hastalarda

aritmi anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak daha önceki literatürler incelendiğinde böyle bir sonuçla karşılaşılmadı.

Hill ve Nava'nın yaptığı KOAH alevlenmelerinde NIMV endikasyonlarını tanımlayan derlemelerinde solunumsal asidoz, ciddi dispne (yardımcı solunum kasları kullanımı, paradoks soluma, solunum kas yorgunluğu) ve oksijen desteğine rağmen devam eden hipoksemi NIMV endikasyonları olarak bildirmiştir [107]. Çalışmamızda kompanse olan veya olmayan hiperkapnik respiratuvar asidoz olan hastalar çalışmaya alınırken izole hipoksemisi olan KOAH hastaları çalışma dışı bırakıldı.

Ulusal ve uluslararası rehberlerde NIMV kontrendikasyonları; solunumsal ve kardiyak arrest, NIMV tolere edememe, bilinç düzeyinde azalma, masif aspirasyon veya kusma, sekresyonlarını atamama, ciddi hemodinamik bozukluk ve ciddi aritmi olarak belirlenmiştir [1, 101]. ATS konsensus bildirgesinde bilinç düzeyinde azalma NIMV için göreceli kontrendikasyon olarak bildirilmiştir [73]. Bunun nedeni olarak bilinç düzeyinde azalmaya neden olan karbondioksit yüksekliğinin, NIMV etkisiyle düşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan birçok çalışmada bilinç düzeyi (Glaskow koma skalası) ile NIMV başarısının korele olduğu ifade edilmiştir. Yapılan çalışmaların başında Confaloneri ve arkadaşlarının KOAH alevlenmede NIMV başarısızlığı riski çalışması gelmektedir. Bu çalışmada NIMV başarısızlığı için solunum sayısı, APACHE 2 skoru, pH ve GKS değerleri incelenmiş olup NIMV uygulama öncesi başarısızlık riskini en çok arttıran faktör GKS'nin 11 ve altında olması (Odds ratio:4.4) olarak tespit edilmiştir. GKS'nin 12-14 arasında olmasının NIMV başarısızlığını 2.2 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Dakika solunum sayısının 30-34 arasında olması NIMV başarısızlığını 1.8 kat arttırırken 35 ve üzerinde olması 2.66 kat arttırdığı bulunmuştur. Dakika solunum sayısı>35 ve GKS≤11 olan olgularda NIMV başarısızlık oranları %70'in üzerine çıkmaktadır. APACHE II skorunun 29 ve üzerinde olması NIMV başarısızlığını 3.3 arttırdığı bulunmuştur [10]. Çalışmamızda NIMV başarısızlığını arttıran GKS≤11, dakika solunum sayısı >30 olan hastaları çalışmanın dışında tutuldu. Çalışmamızda NIMV için tanımlanan riskli grup dışı hastalarda NIMV ilk planda endike olan KOAH hastalarında perifer kan değerlerinin hekimlere NIMV başarısında yol gösterip göstermeyeceği araştırıldı. NIMV başarısı için başta riskli hastaları da çalışmaya dahil etseydik

perifer kan eozinofil varlığının NIMV başarısındaki değeri konusunda yorum yapılmasında zorluk yaşayabilirdik. Çalışmamızda GKS >11, dakika solunum sayısı <30 olan hastalar alındı ve NIMV başarılı ve başarısız hasta gruplarında GKS ve solunum sayıları benzer idi. Çalışma kurgusu geriye dönük idi ve acilde rutin hasta muayene ve tetkikinde APACHE II skorunu hesaplanacak parametreler bakılmadığından APACHE II hesaplanamadı. Bununla birlikte APACHE II skorunu oluşturan parametrelerden serum kreatinin ve potasyum değerleri incelendiğinde NIMV başarısız hastalarda bu değerleri yüksek bulundu. Confaloneri ve Arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada NIMV başarısızlığı için diğer risk faktörü pH düşüklüğü olarak bildirilmiştir. Olguların başvuru anındaki arter kan gazı pH değerleri incelendiğinde pH değerinin 7.25 ve altında olması NIMV başarısızlığını 1.8 kat arttırırken 7.25-7.29 arasındaki değerlerde NIMV başarısızlığı riski 1.08 kat artmaktadır. İki saat sonra alınan kontrol kan gazı değerlerinde pH<7.25 olmasının NIMV başarısızlığını 22 kat arttırdığı tespit edilmiştir [10]. Merkezimizde Yalçınsoy ve Arkadaşlarının 2016 da yaptığı çalışmada acil servise akut solunum yetmezliğiyle başvuran KOAH alevlenme hastalarında NIMV başarısı incelenmiş, çalışmaya pH 7.20-7.30 aralığındaki 230 hasta alınmıştır. Çalışmanın sonunda NIMV başarılı ve NIMV başarısız hasta grupları arasında alınan ilk kan gazı değerleri incelenmiş NIMV başarılı ve NIMV başarısız hasta gruplarında pH değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı, PaCO2 değerleri arasında ise anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir [108]. Çalışmamızda ise NIMV uygulaması öncesi ve sonrası alınan arter kan gazında pH ve PaCO2 değerlerinde NIMV başarılı ve NIMV başarısız hasta grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olarak NIMV başarısız hasta grubunda alınan bazal, ilk kontrol ve son kontrol arter kan gazlarında pH değerleri ardışık olarak düşen değerlerde bulunurken PaCO2 değerleri de zamanla yükselen değerlerde bulundu. Alınan ilk arter kan gazı değerlerinde pH<7.30 veya PaCO2 değerlerinin 70 mmHg ve üzerinde olması NIMV başarısızlığını artırttığı tespit edildi. NIMV uygulaması sonrası AKG kontrolünün ne zaman yapılacağı ile ilgili 2001 yılında Plant ve Arkadaşlarının yaptığı çalışmada; NIMV başarısını ön görmede NIMV uygulaması sonrası 1. saat ve 4. saat AKG incelenmiştir. Dördüncü saatte alınan AKG örneğinin tedavi başarısıyla ilişkisi 1. saat AKG göre daha anlamlı olduğu bulunmuştur [109]. Çalışmamız geriye

dönük kurguda olması alınan kontrol AKG örneklerinin zamanlarını belirgin olarak gruplayamamamıza neden olmuştur. Ancak çalışmamız gerçek hayat uygulaması olduğundan rehberlerin önerdiği ilk saat ve daha sonra ilk 4 saat içinde kontroller yapılmıştır.

NIMV uygulama yerleri ile ilgili yapılan çalışmalarda Paus-Jenssen ve Arkadaşları NIMV tedavisine acil servis ünitelerinde başlandığını ortaya koyarken [110], Schettino ve Arkadaşlarının 449 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada NIMV tedavisine 1/5'inde acil serviste, 1/2'sinde yoğun bakım ünitesinde ve 1/3'nin serviste başlandığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ilginç bir şekilde yalnızca acil servis ünitesinde NIMV uygulanan hastalarda entübasyon ve mortalite oranları, sadece yoğun bakım ünitesi ve sadece serviste NIMV uygulanan hastalara göre çok daha düşük bulunmuştur [111] . Hill S. hazırladığı derlemede NIMV tedavinin nerede uygulanması gerektiğiyle alakalı net kriterlerin olmamasından dolayı her merkezin kendi protokol ve deneyimlerine göre NIMV tedavisinin nerede yapılması gerektiğine karar vermesini önermektedir. Bununla beraber yukarıda tanımlanmış NIMV başarısızlık risk faktörleri bulunan (pH<7,25, GKS<11 APACHE 2 >29 solunum sayısı>35 2 saat NIMV uygulanması ardından pH'da, PaCO2 de düzelme olmaması) hastalara yoğun bakım ünitelerinde NIMV uygulanmasını önermektedir [112]. Çalışmamızda NIMV uygulanması ardından yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan hastalar acil serviste NIMV başarısızlığı olarak kabul edilmiştir. Hastanemiz acil servisinde NIMV endikasyonu, yönetimi, yoğun bakım yatış kararı göğüs hastalıkları uzmanları tarafından verilmektedir. NIMV endikasyonu kararında şüphe olmadığı gibi göğüs dal hastalıkları eğitim hastanesi olması nedeniyle NIMV uygulaması oldukça deneyimli hekim ve hemşireler tarafından yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda uygulanan yerden bağımsız olarak NIMV başarısızlığı oranı yaklaşık %20 olarak bildirilmekte olup bizim çalışmamızda NIMV başarısızlık oranı daha düşük bulundu. Çalışmamızda NIMV başarısızlığının düşük olmasının nedeni; diğer çalışmaların biraz daha eski olması, son dönemlerde NIMV kullanımının yaygınlaşması, NIMV kullanımındaki tecrübelerin artması ve merkezimizin bu konuda önemli bir merkez olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

KOAH atağın şiddeti arttıkça endotiplerin dağılımı (eozinofilik ve nötrofilik) farklılık göstermekte; çalışmalarda atak şiddeti arttıkça eozinofilik alevlenme

oranının azaldığı, nötrofilik alevlenmenin de arttığı gösterilmiştir [8, 9, 113, 114]. Merkezimizde 2018 yılında Aksoy ve Arkadaşlarının yaptığı çalışmada eozinofilik alevlenmede ile başvuran hastaların %86'sının polikliniklerde tedavi planlanarak takibe alındığı, %10'unun servise yatırıldığı, %4'ün de alevlenme şiddetinin ağırlığı nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada nötrofilik alevlenme ile başvuran hastalarda acil servis ve polikliniklerden taburculuk oranı %67 iken %28'i servise %5'i yoğun bakım ünitesine yattığı tespit edilmiştir. Aksoy'un çalışmasında eozinofilik alevlemenin nötrofilik alevmeye oranı poliklinik %45.5, servis %18.4, YBÜ de %30 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca eozinofilik alevlenmede mortalite %0.1 iken nötrofilik alevlenmelerde bu oran %0.4 olarak bulunmuştur [114]. Merkezimizde KOAH alevlenme tanısı ile başvuran ve/veya yatan hastalarda yapılan 4 farklı çalışmada eozinofilik endotip (periferik kan eozinofil ≥%2) poliklinik hastalarında %42 [113], serviste yatan hastalarda % 20 [115], yoğun bakımda yatmakta olan hastalarda %9.6 [8] ve kronik solunum yetmezliği olup uzun dönem NIV kullanan hastaların atağında %5 [9] olarak bulunmuştur. (Tablo 21) Çok geniş hasta sayısıyla yapılan bu çalışmalarda atağın şiddeti arttıkça eozninofilik endotip oranının azalması eozinofilik endotipteki alevlenmelerin daha hafif olduğu, eozinofilik atağın anti-inflamatuvar tedavilere olumlu yanıt verdiği şeklinde yorumlanmaktadır. Bafadel ve Arkadaşlarının KOAH alevlenmede perifer kan eozinofilisi (>%2) varlığında oral kortikosteroid tedavisinin etkinliğini araştırmıştır. Bafadel üç klinik çalışmayı incelendiği metanalizinde eozinofil sayısı %2 ve üzerinde alevlenmelerde prednizolon almayan grupta tedavi başarısızlığı %66, prednizolon alan grupta %11 olarak bulunmuş, kan eozinofil sayısı %2'nin altında olan olgularda tedavi başarısızlığı açısından prednizolon tedavisi alan ve almayan hastalar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir [50]. Bu çalışmalar bize eozinofilik endotipteki alevlenmelerin daha hafif olduğunu ve prednizolon tedavisine daha iyi yanıt verdiğini düşündürmektedir. Ayrıca eozinofilik atakta antibiyotik kullanımı gerekliliği de araştırılmalıdır. Çalışmamızda eozinofilik alevlenmenin NIMV başarısızlığı nötrofilik alevlenmeye göre daha az olmuştur. Çalışmamızda eozinofil cut off değeri olarak iki farklı değer incelenmiş ve ≥%2 değerinin $0.34x10^9$ hücre/L değerine göre NIMV yanıtını öngörmede daha üstün olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 21: Eozinofilik endotipteki KOAH alevlenmelerin çalışmalardaki oranları

| Çalışmalar | N | Hasta Özellikleri | % Eozinofil cut off değeri | Eozinofilik alevlenme oranı % |
|---|---|---|---|---|
| Ağca ve Arkadaşları [113] | 1490 | Polikliniğe başvuran hastalar | 2 | 42 |
| Duman ve Arkadaşları [115] | 1704 | Serviste yatan haslar | 2 | 20 |
| Tunçay ve Arkadaşları [9] | 1066 | Kronik solunum yetmezliği tanılı hastalar | 2 | 5 |
| Saltürk ve Arkadaşları [8] | 647 | Yoğun bakıma yatan hastalar | 2 | 9.6 |
| Aksoy ve Arkadaşları [114] | 7864 | Poliklklinik | 2 | 44 |
| | 2233 | Servis | 2 | 18.3 |
| | 495 | Yoğun bakım | 2 | 30 |
| Çalışmamız | 1142 | Acil servise respiratuvar asidoz ile başvuran hastalar | 2 | 31.5 |

Çalışmamızda birtakım limitasyonlar vardır, bunların başında gelen çalışmamızın retrospektif kurguda olmasıdır. Bu durum eksik verilerin olmasına sebep olmuş olabilir. Bununla birlikte KOAH alevlenme ile acile gelen hastaların verileri hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi, eksik veriler (tansiyon, nabız, solunum sayısı, ateş GKS, ek hastalıkları, uygulanan NIMV basınçları) hastaların başvuru triyaj evraklarından bulunarak yazıldı. Veri kaybı minimalize edildi. İkinci olarak çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Ancak merkezimiz eğitim veren en büyük göğüs dal hastanesi olması nedeniyle KOAH için önemli veri, bilgi elde edebilecek geniş hasta sayısına sahiptir. Verilerin klinik pratikte ve diğer çalışmalara yardımcı olacağı kanaatindeyiz. Üçüncü limitasyon olarak KOAH tanımında altın

standart olan solunum fonksiyon testleri Hastane bilgi yönetim sisteminde bulunmadığı için kayıt elde edilememiştir. Bununla birlikte çalışmaya alınan hastalar daha önce bir göğüs hastalıkları uzman hekimince değerlendirilip KOAH tanısı alan hastalardan oluşturulmuştur; yanlış tanı ihtimali düşüktür. Çalışmanın yapıldığı acil servisimizde ikili vardiya ile 3 göğüs hastalıkları hekimleri görev yapmakta her vardiyada hastalar yakın takip edilmektedir.

# SONUÇ

Acil servise gelen KOAH alevlenme hastalarında eozinofili durumunun bilinmesi ile atağın kontrolü ve NIMV yanıtının öngörülmesi için yapılan çalışmamızda NIMV başarılı hastalarda eozinofilik endotip oranı NIMV başarısız hastalardan daha yüksek bulundu**.** Çalışma verilerimiz ışığında, acile başvuran eozinofilik KOAH alevlenme hastalarında NIMV uygulamasının daha iyi yanıt verdiği; bu durumun eozinofilik alevlenmelerin daha hafif olmasından ve kortikostroid tedavisine daha iyi yanıt vermesinden kaynaklandığını söyleyebiliriz.

Acile gelen KOAH alevlenmede periferik kan eozinofil <%2 (Nötrofilik hakimiyet), trombosit sayısının <100.000, pH'nın <7.30, PaCO2'nun> 70 mmHg NIMV başarısızlığına neden olacağı hatırlanarak hastanın tedavi ve yakın takibi, uygulama yeri planlanmalıdır.

# 7. KAYNAKLAR

1. Vogelmeier, C.F., G.J. Criner, F.J. Martinez, A. Anzueto, P.J. Barnes, J. Bourbeau, et al., Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Respirology, 2017. 22(3): p. 575-601.
2. Woodhead, M., F. Blasi, S. Ewig, G. Huchon, M. Leven, A. Ortqvist, et al., Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. European Respiratory Journal, 2005. 26(6): p. 1138-1180.
3. Anthonisen, N., J. Manfreda, C. Warren, E. Hershfield, G. Harding, and N. Nelson, Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Annals of internal medicine, 1987. 106(2): p. 196-204.
4. Bafadhel, M., S. McKenna, S. Terry, V. Mistry, C. Reid, P. Haldar, et al., Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. American journal of respiratory and critical care medicine, 2011. 184(6): p. 662-671.
5. Bafadhel, M., S. McKenna, S. Terry, V. Mistry, M. Pancholi, P. Venge, et al., Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. American journal of respiratory and critical care medicine, 2012. 186(1): p. 48-55.
6. Vedel-Krogh, S., S.F. Nielsen, P. Lange, J. Vestbo and B.G. Nordestgaard, Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. American journal of respiratory and critical care medicine, 2016. 193(9): p. 965-974.
7. Aksoy, E., D. Duman, M.C. Agca, I. Ozmen, S.A. Gungor, U.A. Akturk, et al., Eosinophilic COPD Exacerbation: Is There Any Difference In Readmission, Length Of Stay And Mortality In The Hospital. Am J Respir Crit Care Med, 2016. 193: p. A5193.
8. Saltürk, C., Z. Karakurt, N. Adiguzel, F. Kargin, R. Sari, M.E. Celik, et al., Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2015. 10: p. 1837.
9. Tunçay, E.A., Z. Karakurt, E. Aksoy, C. Saltürk, S. Gungor, N. Ciftaslan, et al., Eosinophilic and non-eosinophilic COPD patients with chronic respiratory failure: neutrophil-to-lymphocyte ratio as an exacerbation marker. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2017. 12: p. 3361.
10. Confalonieri, M., G. Garuti, M. Cattaruzza, J. Osborn, M. Antonelli, G. Conti, et al., A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. European Respiratory Journal, 2005. 25(2): p. 348-355.
11. Woodruff, P.G., R.G. Barr, E. Bleecker, S.A. Christenson, D. Couper, J.L. Curtis, et al., Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. New England Journal of Medicine, 2016. 374(19): p. 1811-1821.

12. Regan, E.A., D.A. Lynch, D. Curran-Everett, J.L. Curtis, J.H. Austin, P.A. Grenier, et al., Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. JAMA internal medicine, 2015. 175(9): p. 1539-1549.
13. Lozano, R., M. Naghavi, K. Foreman, S. Lim, K. Shibuya, V. Aboyans, et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The lancet, 2012. 380(9859): p. 2095-2128.
14. Mathers, C.D. and D. Loncar, Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS medicine, 2006. 3(11): p. e442.
15. Buist, A.S., M.A. McBurnie, W.M. Vollmer, S. Gillespie, P. Burney, D.M. Mannino, et al., International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. The Lancet, 2007. 370(9589): p. 741-750.
16. Lopez, A., K. Shibuya, C. Rao, C. Mathers, A. Hansell, L. Held, et al., Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. European Respiratory Journal, 2006. 27(2): p. 397-412.
17. Kocabaş, A., S. Atış and L. Çöplü, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koruma, tanı ve tedavi raporu. Turk Thorac J, 2014. 15.
18. Halbert, R., J. Natoli, A. Gano, E. Badamgarav, A.S. Buist, and D. Mannino, Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal, 2006. 28(3): p. 523-532.
19. Detournay, B., C. Pribil, M.t. Fournier, B. Housset, G. Huchon, D. Huas, et al., The SCOPE Study: Health-Care Consumption Related to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in France. Value in health, 2004. 7(2): p. 168-174.
20. Ünal, B., G. Ergör, G. Horasan, S. Kalaça and K. Sözmen, Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2013.
21. Kocabas, A., A. Hancioglu, S. Turkyilmaz, T. Unalan, S. Umut, B. Cakir, et al., Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society, 2006. 3(Suppl A): p. A543.
22. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. 2006.
23. Hacıevliyagil, S.S., L.C. Mutlu, G. Gülbaş, Ö. Yetkin and H. Günen, Göğüs hastalıkları servisine yatan hastaların hastane yatış maliyetlerinin karşılaştırılması. Toraks Dergisi, 2006. 7(1): p. 11-16.
24. Foreman, M.G., M. Campos and J.C. Celedón, Genes and chronic obstructive pulmonary disease. Medical Clinics, 2012. 96(4): p. 699-711.
25. Vollmer, W., Epidemiology of COPD: overview and the US perspective. The European respiratory journal. Supplement, 2003. 22(43).
26. Kamil, F., I. Pinzon and M.G. Foreman, Sex and race factors in early-onset COPD. Current opinion in pulmonary medicine, 2013. 19(2): p. 140.

27. Aryal, S., E. Diaz-Guzman and D.M. Mannino, COPD and gender differences: an update. Translational Research, 2013. 162(4): p. 208-218.
28. DunnGalvin, A., Sex and gender differences in COPD: challenging the stereotypes. Prim Care Respir J, 2011. 20(4): p. 378-379.
29. Lawlor, D.A., S. Ebrahim and G.D. Smith, Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. Thorax, 2005. 60(10): p. 851-858.
30. Guerra, S., D.A. Stern, M. Zhou, D.L. Sherrill, A.L. Wright, W.J. Morgan, et al., Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. Thorax, 2013: p. thoraxjnl-2013-203538.
31. Lange, P., B. Celli, A. Agustí, G. Boje Jensen, M. Divo, R. Faner, et al., Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine, 2015. 373(2): p. 111-122.
32. Waatevik, M., T.D. Skorge, E. Omenaas, P.S. Bakke, A. Gulsvik, and A. Johannessen, Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. Respiratory medicine, 2013. 107(7): p. 1037-1045.
33. Dockery, D.W., F.E. Speizer, B.G. Ferris Jr, J.H. Ware, T.A. Louis, and A. Spiro III, Cumulative and reversible effects of lifetime smoking on simple tests of lung function in adults. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1988. 137(2): p. 286-292.
34. Mannino, D.M., COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. Chest, 2002. 121(5): p. 121S-126S.
35. Group, R.C.W., COPD prevalence in 12 Asia–Pacific countries and regions: Projections based on the COPD prevalence estimation model. Respirology, 2003. 8(2): p. 192-198.
36. Kainu, A., A. Rouhos, A. Sovijärvi, A. Lindqvist, S. Sarna, and B. Lundbäck, COPD in Helsinki, Finland: socioeconomic status based on occupation has an important impact on prevalence. Scandinavian journal of public health, 2013. 41(6): p. 570-578.
37. Vonk, J., H. Jongepier, C. Panhuysen, J. Schouten, E. Bleecker, and D. Postma, Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. Thorax, 2003. 58(4): p. 322-327.
38. McGeachie, M.J., K.P. Yates, X. Zhou, F. Guo, A.L. Sternberg, M.L. Van Natta, et al., Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. New England Journal of Medicine, 2016. 374(19): p. 1842-1852.
39. de Marco, R., S. Accordini, A. Marcon, I. Cerveri, J.M. Antó, T. Gislason, et al., Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. American journal of respiratory and critical care medicine, 2011. 183(7): p. 891-897.
40. Brashier, B.B. and R. Kodgule, Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). J Assoc Physicians India, 2012. 60(Suppl): p. 17-21.

41. Gingo, M.R., A. Morris and K. Crothers, Human immunodeficiency virus–associated obstructive lung diseases. Clinics in chest medicine, 2013. 34(2): p. 273-282.
42. Sakao, S., N.F. Voelkel and K. Tatsumi, The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. European respiratory review, 2014. 23(133): p. 350-355.
43. Hogg, J.C. and W. Timens, The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. Annual Review of Pathological Mechanical Disease, 2009. 4: p. 435-459.
44. Barnes, P.J., S. Shapiro and R. Pauwels, Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellularmechanisms. European Respiratory Journal, 2003. 22(4): p. 672-688.
45. Başyiğit, İ., KOAH patogenezi ve fizyopatolojisi. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni, 2010. 1(2).
46. Fabbri, L.M. and S. Hurd, Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. 2003, Eur Respiratory Soc.
47. Saetta, M., A. Di Stefano, P. Maestrelli, G. Turato, M.P. Ruggieri, A. Roggeri, et al., Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. American journal of respiratory and critical care medicine, 1994. 150(6): p. 1646-1652.
48. Kolsum, U., G.C. Donaldson, R. Singh, B.L. Barker, V. Gupta, L. George, et al., Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. Respiratory research, 2017. 18(1): p. 88.
49. Tworek, D. and A. Antczak, Eosinophilic COPD—a distinct phenotype of the disease. Advances in respiratory medicine, 2017. 85(5): p. 271-276.
50. Bafadhel, M., L. Davies, P.M. Calverley, S.D. Aaron, C.E. Brightling, and I.D. Pavord, Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. European Respiratory Journal, 2014. 44(3): p. 789-791.
51. Peinado, V.I., S. Pizarro and J.A. Barbera, Pulmonary vascular involvement in COPD. Chest, 2008. 134(4): p. 808-814.
52. Gülbay, B. and T. Acıcan, Patogenez ve infl amasyon. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, 2003: p. 21-33.
53. Miravitlles, M., H. Worth, J.J.S. Cataluña, D. Price, F. De Benedetto, N. Roche, et al., Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. Respiratory research, 2014. 15(1): p. 122.
54. Brusse-Keizer, M., A. Grotenhuis, H. Kerstjens, M. Telgen, J. van der Palen, M. Hendrix, et al., Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. Respiratory medicine, 2009. 103(4): p. 601-606.
55. Rutten, E.P., P.M. Calverley, R. Casaburi, A. Agusti, P. Bakke, B. Celli, et al., Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? Annals of Nutrition and Metabolism, 2013. 63(3): p. 239-247.
56. Jackson, H. and R. Hubbard, Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. Bmj, 2003. 327(7416): p. 653-654.

57. Miller, M.R., J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, et al., Standardisation of spirometry. European respiratory journal, 2005. 26(2): p. 319-338.
58. Han, M.K., H. Muellerova, D. Curran-Everett, M.T. Dransfield, G.R. Washko, E.A. Regan, et al., GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. The lancet Respiratory medicine, 2013. 1(1): p. 43-50.
59. Bestall, J., E. Paul, R. Garrod, R. Garnham, P. Jones, and J. Wedzicha, Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax, 1999. 54(7): p. 581-586.
60. Nishimura, K., T. Izumi, M. Tsukino and T. Oga, Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest, 2002. 121(5): p. 1434-1440.
61. Jones, P.W., Health status and the spiral of decline. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2009. 6(1): p. 59-63.
62. Wedzicha, J.A. and T.A. Seemungal, COPD exacerbations: defining their cause and prevention. The Lancet, 2007. 370(9589): p. 786-796.
63. Pascoe, S., N. Locantore, M.T. Dransfield, N.C. Barnes and I.D. Pavord, Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. The lancet Respiratory medicine, 2015. 3(6): p. 435-442.
64. Watz, H., K. Tetzlaff, E.F. Wouters, A. Kirsten, H. Magnussen, R. Rodriguez-Roisin, et al., Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. The lancet Respiratory medicine, 2016. 4(5): p. 390-398.
65. Pavord, I.D., S. Lettis, N. Locantore, S. Pascoe, P.W. Jones, J.A. Wedzicha, et al., Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β-2 agonist efficacy in COPD. Thorax, 2015: p. thoraxjnl-2015-207021.
66. Papi, A., C.M. Bellettato, F. Braccioni, M. Romagnoli, P. Casolari, G. Caramori, et al., Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. 173(10): p. 1114-1121.
67. Roche, N., A. Rabbat, M. Zureik and G. Huchon, Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: predictors of outcome. Current opinion in pulmonary medicine, 2010. 16(2): p. 112-117.
68. Sykes, A., P. Mallia and S.L. Johnston, Diagnosis of pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the American Thoracic Society, 2007. 4(8): p. 642-646.
69. Celli, B. and P. Barnes, Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal, 2007. 29(6): p. 1224-1238.

70. Sherk, P.A. and R.F. Grossman, The chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Clinics in chest medicine, 2000. 21(4): p. 705-721.
71. Hoogendoorn, M., R.T. Hoogenveen, M.P. Rutten-van Mölken, J. Vestbo and T.L. Feenstra, Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. European respiratory journal, 2011. 37(3): p. 508-515.
72. Hurst, J.R., G.C. Donaldson, J.K. Quint, J.J. Goldring, R. Baghai-Ravary, and J.A. Wedzicha, Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine, 2009. 179(5): p. 369-374.
73. Celli, B.R., W. MacNee, A. Agusti, A. Anzueto, B. Berg, A.S. Buist, et al., Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. European Respiratory Journal, 2004. 23(6): p. 932-946.
74. Turner, M.O., A. Patel, S. Ginsburg and J.M. FitzGerald, Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction: a meta-analysis. Archives of internal medicine, 1997. 157(15): p. 1736-1745.
75. Barr, R.G., B.H. Rowe and C.A. Camargo, Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. Bmj, 2003. 327(7416): p. 643.
76. Davies, L., R. Angus and P. Calverley, Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. The Lancet, 1999. 354(9177): p. 456-460.
77. Maltais, F., J. Ostinelli, J. Bourbeau, A.B. Tonnel, N. Jacquemet, J. Haddon, et al., Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. American journal of respiratory and critical care medicine, 2002. 165(5): p. 698-703.
78. Niewoehner, D.E., M.L. Erbland, R.H. Deupree, D. Collins, N.J. Gross, R.W. Light, et al., Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine, 1999. 340(25): p. 1941-1947.
79. Thompson, W.H., C.P. Nielson, P. Carvalho, N.B. Charan and J.J. Crowley, Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. American journal of respiratory and critical care medicine, 1996. 154(2): p. 407-412.
80. Alía, I., A. Miguel, A. Esteban, A. Abella, R. Ferrer, F.J. Molina, et al., Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. Archives of internal medicine, 2011. 171(21): p. 1939-1946.
81. Leuppi, J.D., P. Schuetz, R. Bingisser, M. Bodmer, M. Briel, T. Drescher, et al., Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. Jama, 2013. 309(21): p. 2223-2231.

82. de Jong, Y.P., S.M. Uil, H.P. Grotjohan, D.S. Postma, H.A. Kerstjens, and J.W. van den Berg, Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations. Chest, 2007. 132(6): p. 1741-1747.
83. Miravitlles, M., F. Kruesmann, D. Haverstock, R. Perroncel, S.H. Choudhri, and P. Arvis, Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. European Respiratory Journal, 2012. 39(6): p. 1354-1360.
84. Stockley, R.A., C. O'Brien, A. Pye and S.L. Hill, Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest, 2000. 117(6): p. 1638-1645.
85. Masterton, R. and C. Burley, Randomized, double-blind study comparing 5-and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. International journal of antimicrobial agents, 2001. 18(6): p. 503-512.
86. Clark, T.W., M.-J. Medina, S. Batham, M.D. Curran, S. Parmar, and K.G. Nicholson, C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. European Respiratory Journal, 2015. 45(1): p. 76-86.
87. Peng, C., C. Tian, Y. Zhang, X. Yang, Y. Feng, and H. Fan, C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The American journal of the medical sciences, 2013. 345(3): p. 190-194.
88. Christ-Crain, M., D. Jaccard-Stolz, R. Bingisser, M.M. Gencay, P.R. Huber, M. Tamm, et al., Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet, 2004. 363(9409): p. 600-607.
89. Schuetz, P., M. Christ-Crain, R. Thomann, C. Falconnier, M. Wolbers, I. Widmer, et al., Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. Jama, 2009. 302(10): p. 1059-1066.
90. Adams, S.G., J. Melo, M. Luther and A. Anzueto, Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. Chest, 2000. 117(5): p. 1345-1352.
91. Soler, N., A. Torres, S. Ewig, J. Gonzalez, R. Celis, M. El-Ebiary, et al., Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine, 1998. 157(5): p. 1498-1505.
92. Rizkallah, J., S.P. Man and D.D. Sin, Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest, 2009. 135(3): p. 786-793.
93. Murphy, R., P. Driscoll and R. O'driscoll, Emergency oxygen therapy for the COPD patient. Emergency Medicine Journal, 2001. 18(5): p. 333-339.

94. Austin, M.A., K.E. Wills, L. Blizzard, E.H. Walters and R. Wood-Baker, Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: Randomised controlled trial. Bmj, 2010. 341: p. c5462.
95. Brochard L, M.J., Wysocki M, et al., Nonivazive ventilation for acute exacerbations of crhonic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med, 1995. 28: p. 333.
96. Lightowler, J.V., J.A. Wedzicha, M.W. Elliott and F.S. Ram, 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(7382): p. 185.
97. Karakurt, S., Noninvazif mekanik ventilasyon. 2011.
98. Rocco, M., D. Dell'Utri, A. Morelli, G. Spadetta, G. Conti, M. Antonelli, et al., Noninvasive ventilation by helmet or face mask in immunocompromised patients: a case-control study. Chest, 2004. 126(5): p. 1508-1515.
99. Garpestad, E., J. Brennan and N.S. Hill, Noninvasive ventilation for critical care. Chest, 2007. 132(2): p. 711-720.
100. Iliaz, S., R. Iliaz, G. Ortakoylu, A. Bahadir, B.A. Bagci, and E. Caglar, Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. Annals of thoracic medicine, 2014. 9(4): p. 232.
101. Grubu, T.T.D.K.Ç., Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) koruma, tanı ve tedavi raporu. Turkish Thoracic Journal, 2014. 15.
102. Osadnik, C.R., V.S. Tee, K.V. Carson-Chahhoud, J. Picot, J.A. Wedzicha, and B.J. Smith, Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Library, 2017.
103. Fabbri, L., F. Luppi, B. Beghé and K. Rabe, Complex chronic comorbidities of COPD. European Respiratory Journal, 2008. 31(1): p. 204-212.
104. Ongel, E.A., Z. Karakurt, C. Salturk, H.B. Takir, B. Burunsuzoglu, F. Kargin, et al., How do COPD comorbidities affect ICU outcomes? International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2014. 9: p. 1187.
105. Takir, H.B., Z. Karakurt, C. Salturk, F. Kargin, M. Balci, M. Yalcinsoy, et al., Reasons for ICU demand and long-term follow-up of a chronic obstructive pulmonary disease cohort. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2014. 11(6): p. 627-638.
106. Mannino, D.M., D. Thorn, A. Swensen and F. Holguin, Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal, 2008.
107. Nava, S. and N. Hill, Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. The Lancet, 2009. 374(9685): p. 250-259.
108. Yalcinsoy, M., C. Salturk, S. Oztas, S. Gungor, I. Ozmen, F. Kabadayi, et al., Can patients with moderate to severe acute respiratory failure from COPD be treated safely with

noninvasive mechanical ventilation on the ward? International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2016. 11: p. 1151.

109. Plant, P.K., J. Owen and M. Elliott, Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. Thorax, 2001. 56(9): p. 708-712.

110. Paus-Jenssen, E.S., J.K. Reid, D.W. Cockcroft, K. Laframboise and H.A. Ward, The use of noninvasive ventilation in acute respiratory failure at a tertiary care center. Chest, 2004. 126(1): p. 165-172.

111. Schettino, G., N. Altobelli and R.M. Kacmarek, Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. Critical care medicine, 2008. 36(2): p. 441-447.

112. Hill, N.S., Where should noninvasive ventilation be delivered? Respiratory Care, 2009. 54(1): p. 62-70.

113. Agca, M., E. Aksoy, D. Duman, I. Ozmen, E. Yildirim, S. Gungor, et al., Does Eosinophilia And Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Effect Hospital Re-Admission In Cases Of COPD Exacerbation?, in C103. EOSINOPHILS IN COPD AND THE ASTHMA-COPD OVERLAP SYNDROME: SORTING THROUGH THE CHAOS OF ACOS. 2016, American Thoracic Society. p. A6240-A6240.

114. Aksoy, E., Z. Karakurt, S. Gungor, B. Ocakli, İ. Ozmen, E. Yildirim, et al., neutrophil to lymphocyte ratio is a better indicator of COPD exacerbation severity in neutrophilic endotypes than eosinophilic endotypes. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2018. 13: p. 2721.

115. Duman, D., E. Aksoy, M.C. Agca, N.D. Kocak, I. Ozmen, U.A. Akturk, et al., The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2015. 10: p. 2469.